

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. J. Deckert

**Transkranielle Theta Burst Behandlung depressiver Patienten: Untersuchung der
Wirkung auf evozierte Potentiale in einem Oddball Paradigma**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Mirjam Käse
aus Würzburg

Würzburg, 20.12.2011

Referent: Prof. Dr. med. Fallgatter

Korreferent: Prof. Dr. med. Heinsen

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2011

Die Promovendin ist Ärztin

GLIEDERUNG

| | |
|--|-----------|
| 1. EINLEITUNG | 1 |
| 2. THEORETISCHER HINTERGRUND | 3 |
| 2.1. TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION IN DER THERAPIE DER DEPRESSION | 3 |
| 2.1.1. Geschichte der transkraniellen Magnetstimulation | 3 |
| 2.1.2. Die Parameter der Behandlung mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) | 5 |
| 2.1.2.1. Intensität der Behandlung | 5 |
| 2.1.2.2. Frequenz der Pulse | 5 |
| 2.1.2.3. Anzahl der Behandlungstage | 6 |
| 2.1.2.4. Lokalisation der Stimulation | 6 |
| 2.1.2.5. Plazebostimulation | 7 |
| 2.1.2.6. Das verwendete Protokoll | 8 |
| 2.2. NEUROPATHOLOGIE DER DEPRESSION | 9 |
| 2.2.1. Neuroanatomie der Depression | 9 |
| 2.2.2. Neurophysiologie depressiver Patienten | 11 |
| 2.2.2.1. Die Serotonin-Noradrenalin-Mangelhypothese | 11 |
| 2.2.2.2. Die Bedeutung der Stressachse | 13 |
| 2.2.2.3. Dopamin und das Belohnungssystem | 13 |
| 2.2.2.4. Die neurodegenerative Hypothese der Depression und die Bedeutung der Langzeitpotenzierung | 16 |
| 2.3. KOGNITIVE DEFIZITE DEPRESSIVER PATIENTEN | 19 |
| 2.3.1. Aufmerksamkeit | 20 |
| 2.3.1.1. Alertness | 20 |
| 2.3.1.2. Selektive Aufmerksamkeit | 21 |
| 2.3.1.3. Geteilte Aufmerksamkeit | 21 |
| 2.3.1.4. Vigilanz | 22 |
| 2.3.2. Exekutivfunktionen | 22 |
| 2.3.3. Gedächtnis | 23 |
| 2.3.3.1. Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis | 23 |
| 2.3.3.2. Langzeitgedächtnis | 23 |
| 2.4. ODDBALL-AUFGABE | 24 |
| 2.4.1. Reaktionszeiten und Fehler bei depressiven Patienten | 24 |
| 2.4.2. Ereigniskorrelierte Potentiale bei depressiven Patienten | 25 |
| 2.4.2.1. N200 | 26 |
| 2.4.2.2. P200 | 27 |
| 2.4.2.3. P300 | 29 |
| 3. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN | 33 |
| 3.1. FRAGESTELLUNG | 33 |
| 3.2. HYPOTHESEN UND OPERATIONALISIERUNG | 34 |
| 4. METHODEN | 37 |
| 4.1. VERSUCHSPLAN | 37 |
| 4.1.1. Abhängige Variablen | 38 |
| 4.1.2. Unabhängige Variablen | 39 |
| 4.1.3. Kontrollvariablen | 39 |
| 4.2. BESCHREIBUNG DER STICHPROBE | 40 |
| 4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Testpersonen | 40 |
| 4.2.2 Rekrutierung der Versuchspersonen | 41 |
| 4.2.3 Zusammensetzung der Stichprobe | 41 |
| 4.3. BESCHREIBUNG DER AUFGABE | 44 |
| 4.4. ERHEBUNGSINSTRUMENTE | 46 |
| 4.4.1. EEG | 46 |
| 4.4.2. Depressionsspezifische Fragebögen | 46 |
| 4.4.2.1. Beck Depression Inventory II | 46 |
| 4.4.2.2. Hamilton Depression Rating Scale | 47 |
| 4.4.2.3. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale | 48 |

| | |
|---|-----------|
| 4.4.3. Fragebögen zur Erhebung der Kontrollvariablen ----- | 48 |
| 4.4.3.1. Demographische Daten----- | 48 |
| 4.4.3.2. State-Trait Anxiety Inventory----- | 49 |
| 4.4.3.3. SKID-I Screening Fragebogen----- | 49 |
| 4.4.3.4. Skala dysfunktionaler Einstellungen----- | 50 |
| 4.4.3.5. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test----- | 50 |
| 4.5. ABLAUF DER BEHANDLUNG----- | 51 |
| 4.6. ABLAUF DER UNTERSUCHUNGSTERMINE----- | 52 |
| 4.7. DATENAUSWERTUNG----- | 52 |
| 4.7.1. Auswertung der physiologischen Daten ----- | 52 |
| 4.7.2. Auswertung der Fragebögen ----- | 56 |
| 4.7.3. statistische Auswertung ----- | 56 |
| 5. ERGEBNISSE ----- | 57 |
| 5.1. FRAGEBOGENDATEN / SYMPTOMATIK----- | 57 |
| 5.1.1. Vergleich der Kontrollprobanden und der Patienten ----- | 57 |
| 5.1.2. Vergleich der behandelten und unbehandelten Patienten ----- | 57 |
| 5.1.2.1. BDI----- | 57 |
| 5.1.2.2. HDRS----- | 58 |
| 5.1.2.3. MADRS----- | 58 |
| 5.1.3. Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Fragebögen ----- | 59 |
| 5.2. VERHALTENS DATEN----- | 59 |
| 5.2.1. Vergleich der Kontrollprobanden und der Patienten ----- | 59 |
| 5.2.1.1. Reaktionszeiten----- | 59 |
| 5.2.1.2. Hits----- | 60 |
| 5.2.1.3. Falscher Alarm----- | 61 |
| 5.2.2. Vergleich der behandelten und unbehandelten Patienten ----- | 61 |
| 5.2.2.1. Reaktionszeiten----- | 62 |
| 5.2.2.2. Hits----- | 63 |
| 5.2.2.3. Falscher Alarm----- | 64 |
| 5.2.3. Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Verhaltensdaten ----- | 65 |
| 5.3. EEG – DATEN----- | 66 |
| 5.3.1. Vergleich der Kontrollprobanden und der Patienten----- | 66 |
| 5.3.1.1. Visuelle Bedingung ----- | 66 |
| 5.3.1.1.1 Amplituden ----- | 66 |
| 5.3.1.1.1.1. N200----- | 66 |
| 5.3.1.1.1.2. P200----- | 69 |
| 5.3.1.1.1.3. P300----- | 71 |
| 5.3.1.1.2. Latenzen ----- | 74 |
| 5.3.1.1.2.1. N200----- | 74 |
| 5.3.1.1.2.2. P200----- | 75 |
| 5.3.1.1.2.3. P300----- | 77 |
| 5.3.1.2. Akustische Bedingung ----- | 78 |
| 5.3.2.1.1 Amplituden ----- | 78 |
| 5.3.2.1.1.1. N200----- | 78 |
| 5.3.2.1.1.2. P200----- | 79 |
| 5.3.2.1.1.3. P300----- | 80 |
| 5.3.2.1.2. Latenzen ----- | 80 |
| 5.3.2.1.2.1. N200----- | 80 |
| 5.3.2.1.2.2. P200----- | 81 |
| 5.3.2.1.2.3. P300----- | 81 |
| 5.3.1.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der EEG-Daten für den Vergleich zwischen Kontrollprobanden und Patienten ----- | 82 |
| 5.3.2. Vergleich der behandelten und unbehandelten Patienten----- | 83 |
| 5.3.2.1. Visuelle Bedingung ----- | 83 |
| 5.3.2.1.1. Amplituden ----- | 84 |
| 5.3.2.1.1.1. N200----- | 84 |
| 5.3.2.1.1.2. P200----- | 85 |
| 5.3.2.1.1.3. P300----- | 86 |
| 5.3.2.1.2. Latenzen ----- | 86 |
| 5.3.2.1.2.1. N200----- | 86 |
| 5.3.2.1.2.2. P200----- | 87 |

| | |
|---|------------|
| 5.3.2.1.2.3. P300 | 89 |
| 5.3.2.2. Akustische Bedingung | 91 |
| 5.3.2.2.1. Amplituden | 91 |
| 5.3.2.2.1.1. N200 | 91 |
| 5.3.2.2.1.2. P200 | 94 |
| 5.3.2.2.1.3. P300 | 96 |
| 5.3.2.2.2. Latenzen | 97 |
| 5.3.2.2.2.1. N200 | 98 |
| 5.3.2.2.2.2. P200 | 98 |
| 5.3.2.2.2.3. P300 | 99 |
| 5.3.2.3. Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs zwischen Plazebo- und Verumgruppe | 99 |
| 5.4. EXPLORATIVE DATENANALYSE – EINFLUSS DES THERAPIEERFOLGS | 102 |
| 5.4.1. Therapieeffekte in den Fragebögen | 102 |
| 5.4.2. Therapieeffekte in den Verhaltensdaten | 103 |
| 5.4.2.1. Reaktionszeiten | 103 |
| 5.4.2.2. Hits | 104 |
| 5.4.2.3. Falscher Alarm | 104 |
| 5.4.3. Therapieeffekte in den EEG-Daten | 105 |
| 5.4.3.1. Visuelle Bedingung | 106 |
| 5.4.3.1.1. Amplituden | 106 |
| 5.4.3.1.1.1. N200 | 106 |
| 5.4.3.1.1.2. P200 | 106 |
| 5.4.3.1.1.3. P300 | 106 |
| 5.4.3.1.2. Latenzen | 107 |
| 5.4.3.1.2.1. N200 | 107 |
| 5.4.3.1.2.2. P200 | 107 |
| 5.4.3.1.2.3. P300 | 107 |
| 5.4.3.2. Akustische Bedingung | 108 |
| 5.4.3.2.1. Amplituden | 108 |
| 5.4.3.2.1.1. N200 | 108 |
| 5.4.3.2.1.2. P200 | 109 |
| 5.4.3.2.1.3. P300 | 109 |
| 5.4.3.2.2. Latenzen | 109 |
| 5.4.3.2.2.1. N200 | 109 |
| 5.4.3.2.2.2. P200 | 109 |
| 5.4.3.2.2.3. P300 | 109 |
| 5.4.3.3. Zusammenfassung der Explorativen Datenanalyse | 110 |
| 6. DISKUSSION | 112 |
| 6.1. UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DEPRESSIVEN PATIENTEN UND KONTROLLPROBANDEN | 112 |
| 6.1.1. Verhaltensdaten | 112 |
| 6.1.2. EEG-Daten | 114 |
| 6.1.2.1. EEG-Veränderungen durch die Oddball-Aufgabe | 114 |
| 6.1.2.2. Unterschied zwischen Kontrollprobanden und Patienten in den ERPs | 117 |
| 6.1.3. Fazit | 119 |
| 6.2. rTMS IN DER THERAPIE UNIPOLARER DEPRESSIONEN | 120 |
| 6.2.1. Symptomatische Veränderungen | 120 |
| 6.2.1.1. Stimmungsverbesserung in der Plazebogruppe | 120 |
| 6.2.1.1.1. Plazeboeffekt | 121 |
| 6.2.1.1.2. Medikation und Remission | 121 |
| 6.2.1.2. Stimmungsverbesserung in der Verumgruppe | 122 |
| 6.2.1.2.1. Selektionseffekt in der Stichprobe | 122 |
| 6.2.1.2.2. Selbstaussagen bei depressiven Patienten | 123 |
| 6.2.2. Veränderungen der Aufgabenbewältigung | 124 |
| 6.2.3. Veränderungen in den EEG-Daten | 125 |
| 6.2.4. Effekte der Symptomverbesserung – Respondereffekte | 132 |
| 6.3. METHODISCHE PROBLEME DER ARBEIT | 134 |
| 6.3.4. Parameter der rTMS-Behandlung | 135 |
| 6.3.5. Stichprobe | 136 |
| 6.4. FAZIT | 137 |
| 7. ZUSAMMENFASSUNG | 139 |

| | |
|------------------|--|
| LITERATUR | ----- FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT. |
| ANHANG | ----- 163 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Abb 1: Apparatur zur transkraniellen Magnetstimulation (links); Spulenposition während einer Behandlung (rechts) | 03 |
| Abb 2: Versuchsplan | 39 |
| Abb 3: Aufbau der Oddball-Aufgabe a) visuelle Daten/ b) akustische Daten | 46 |
| Abb 4: N200-Amplitude der visuellen Bedingung für Standardreize im Gruppenvergleich | 69 |
| Abb 5: N200-Amplitude der visuellen Bedingung für Zielreize im Gruppenvergleich | 70 |
| Abb 6/7: P300-Amplitude der visuellen Bedingung für die leichte und schwierige Versuchsbedingung im Gruppenvergleich | 73 |
| Abb 8: Latenzzeit der P200 der visuellen Bedingung im Gruppenvergleich | 77 |
| Abb 9: Interaktion „Zeit x Gruppe“ der Latenzzeiten in der akustischen Bedingung | 89 |
| Abb 10: Veränderungsmaß der Latenzzeiten der P200 im Gruppenvergleich | 90 |
| Abb 11: Interaktion „Zeit x Target“ der Latenzzeiten der P300 | 92 |
| Abb 12: Interaktion „Zeit x Schwierigkeit x Gruppe“ der Amplituden der N200 in der akustischen Bedingung | 93 |
| Abb 13: Veränderungsmaß der Amplitude der N200 im Gruppenvergleich | 94 |
| Abb 14: Interaktion „Schwierigkeit x Gruppe“ für die P200-Amplitude der akustischen Bedingung | 96 |
| Abb 15: Interaktion „Zeit x Schwierigkeit“ für die P200-Amplitude der akustischen Bedingung | 96 |
| Abb 16: Interaktion „Schwierigkeit x Gruppe“ für die P300-Amplitude der akustischen Bedingung | 97 |
| Abb 17: Interaktion „Zeit x Schwierigkeit“ für die P300-Amplitude der akustischen Bedingung | 98 |
| Abb 18: N200-Amplitude der Verum und Plazebogruppe zum Zeitpunkt t1 und t2 verglichen mit der N200-Amplitude der Kontrollgruppe zu Zeitpunkt t1 in der einfachen akustischen Bedingung | 130 |
| Abb 19: N200-Latenzzeiten der Verum und Plazebogruppe zum Zeitpunkt t1 und t2 verglichen mit der N200-Latenzzeit der Kontrollgruppe zu Zeitpunkt t1 in der akustischen Bedingung | 130 |
| Abb 20: P200-Latenzzeiten der Verum- und Plazebogruppe zum Zeitpunkt t1 und t2 verglichen mit der P300-Latenzzeit der Kontrollgruppe zu Zeitpunkt t1 in der akustischen Bedingung | 131 |
| Abb 21: P300-Latenzzeiten der Verum- und Plazebogruppe zum Zeitpunkt t1 und t2 verglichen mit der P300-Latenzzeit der Kontrollgruppe zu Zeitpunkt t1 in der akustischen Bedingung | 132 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tbl 1: Sichprobenzusammensetzung | 43 |
| Tbl 2: Verteilung der Geschlechter in den Gruppen | 44 |
| Tbl 3: Verteilung der beruflichen Tätigkeit in den Gruppen | 45 |
| Tbl 4: Verteilung des Ausbildungsgrades in den Gruppen | 45 |
| Tbl 5 a/b: Algorithmen zur Peakbestimmung der ereigniskorrelierten Potentiale | 56 |
| Tbl 6: Varianzanalyse der Reaktionszeiten | 63 |
| Tbl 7: Varianzanalyse der Hits | 65 |
| Tbl 8: Varianzanalyse des Falschen Alarm | 66 |
| Tbl 9: Varianzanalyse der Amplituden der N200 in der visuellen Bedingung | 68 |
| Tbl 10: Varianzanalyse der Amplituden der P200 in der visuellen Bedingung | 71 |
| Tbl 11: Varianzanalyse der Amplituden der P300 in der visuellen Bedingung | 74 |
| Tbl 12: Varianzanalyse der Latenzen der N200 in der visuellen Bedingung | 75 |
| Tbl 13: Varianzanalyse der Latenzen der P200 in der visuellen Bedingung | 77 |
| Tbl 14: Varianzanalyse der Latenzen der P300 in der visuellen Bedingung | 78 |
| Tbl 15: Varianzanalyse der Amplituden der N200 in der akustischen Bedingung | 80 |
| Tbl 16: Varianzanalyse der Amplituden der P200 in der akustischen Bedingung | 80 |
| Tbl 17: Varianzanalyse der Amplituden der P300 in der akustischen Bedingung | 81 |
| Tbl 18: Varianzanalyse der Latenzzeiten der N200 in der akustischen Bedingung | 82 |
| Tbl 19: Varianzanalyse der Latenzzeiten der P200 in der akustischen Bedingung | 82 |
| Tbl 20: Varianzanalyse der Latenzzeiten der P300 in der akustischen Bedingung | 83 |
| Tbl 21: Varianzanalyse der Amplituden der N200 in der visuellen Bedingung | 86 |
| Tbl 22: Varianzanalyse der Amplituden der P200 in der visuellen Bedingung | 86 |
| Tbl 23: Varianzanalyse der Amplituden der P300 in der visuellen Bedingung | 87 |
| Tbl 24: Varianzanalyse der Latenzen der N200 in der visuellen Bedingung | 88 |
| Tbl 25: Varianzanalyse der Latenzen der P200 in der visuellen Bedingung | 89 |
| Tbl 26: Varianzanalyse der Latenzen der P300 in der visuellen Bedingung | 91 |
| Tbl 27: Varianzanalyse der Amplituden der N200 in der akustischen Bedingung | 93 |
| Tbl 28: Varianzanalyse der Amplituden der P200 in der akustischen Bedingung | 95 |
| Tbl 29: Varianzanalyse der Amplituden der P300 in der akustischen Bedingung | 97 |
| Tbl 30: Varianzanalyse der Latenzen der N200 in der akustischen Bedingung | 99 |
| Tbl 31: Varianzanalyse der Latenzen der P200 in der akustischen Bedingung | 100 |
| Tbl 32: Varianzanalyse der Latenzen der P300 in der akustischen Bedingung | 100 |
| Tbl 33: Varianzanalyse der Reaktionszeiten für Responder vs. Non-Responder | 104 |
| Tbl 34: Varianzanalyse der Hits für Responder vs. Non-Responder | 105 |
| Tbl 35: Varianzanalyse des Falschen Alarm für Responder vs. Non-Responder | 106 |

| | |
|--|-----|
| Tbl 36: N200-Amplituden der akustischen Bedingung. t-Tests für Responder vs. Non-Responder zu den beiden Messzeitpunkten | 110 |
| Tbl 37: P300-Latenzen der akustischen Bedingung. t-Tests für Responder vs. Non-Responder zu den beiden Messzeitpunkten | 111 |

1. Einleitung

Depressionen sind ein weit verbreitetes Krankheitsbild. Für eine Major Depression beträgt die Punktprävalenz, laut der National Comorbidity Survey, 4,9 % und die Lebenszeitprävalenz 17,1 %. Die Prävalenz ist bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern und besonders hoch in der Altersgruppe unter 45 Jahren (Blazer et al., 1994).

Der World Health Organisation (WHO) zufolge leiden derzeit circa 121 Millionen Menschen weltweit an Depressionen mit steigender Tendenz¹. Darüber hinaus rangiert die unipolare Major Depression sowohl in Entwicklungsländern als auch in den Industriestaaten unter den fünf bedeutsamsten Todesursachen und ist der häufigste Grund für Einschränkungen in der Lebensführung (Michaud et al., 2006). In über 10 % der Fälle endet die Erkrankung mit einem Suizid (Thornicroft & Sartorius, 1993). Diese hohen Erkrankungshäufigkeiten belasten auch Staat und Gesundheitssystem. In den USA werden jährlich 44 Milliarden Dollar für die Behandlung, aber auch die Folgen der Depression, wie etwa Arbeitsausfälle, ausgegeben (Sheehan, 2002).

Eine internationale Studie des WHO-Programms „Mental Health Programme“ untersuchte depressive Patienten in einer Langzeitstudie. Die Ergebnisse zeigen, dass die Krankheit in vielen Fällen einen chronischen Verlauf annimmt. 22 % der Patienten leiden länger als ein Jahr an einer depressiven Episode, 10 % der Patienten sogar länger als 2 Jahre. Nur etwas mehr als ein Drittel der 439 untersuchten Patienten konnte nach 10 Jahren als geheilt gelten, während 24 % für mehr als die Hälfte des Untersuchungszeitraums unter starken Einschränkungen litten und damit in die Gruppe „worst outcome“ eingeordnet wurden (Thornicroft & Sartorius, 1993). Vor allem Frauen neigen dazu, nach der ersten depressiven Episode weitere Episoden zu erleben (Pettit et al., 2006).

In einer Übersichtsarbeit zur Kosten-Nutzen-Analyse unterschiedlicher Behandlungsmethoden, die 58 Studien aus unterschiedlichen Ländern berücksichtigte, zeigte sich keine eindeutige Überlegenheit einer bestimmten Strategie. Die Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und neueren Antidepressiva ist hinsichtlich des Kosten-Nutzen-Verhältnisses geringfügig den trizyklischen Antidepressiva überlegen. Die kognitive Verhaltenstherapie ist effektiv aber auch relativ

¹ http://who.int/mental_health/management/depression/definition/en/ (zuletzt am 20.10.2010)

teuer, wohingegen die Kombination aus Psychotherapie und Medikation eine besonders viel versprechende und langfristig kostengünstige Möglichkeit der Behandlung darstellt (Barrett et al., 2005).

Zweifel daran, ob Patienten heutzutage optimale Behandlungen erhalten, sind nicht unbegründet angesichts der hohen Chronifizierungs- und Selbstmordraten. Ergebnisse einer Metaanalyse 23 internationaler Studien zeigen, dass das Selbstmordrisiko unter depressiven Patienten, die vor 1970 behandelt wurden, 17 mal höher war als in der Normalbevölkerung, bei Patienten die nach 1970 behandelt wurden, ist das Suizidrisiko sogar 36 mal höher (Harris & Barraclough, 1997).

Ein weiteres Problem im Zusammenhang mit der Behandlung der Depressionen ist, dass nur 15 – 26 % aller depressiven Patienten von ihrem Hausarzt als solche diagnostiziert werden. Selbst wenn eine richtige Diagnose erfolgt, werden depressive Patienten selten richtig und in den meisten Fällen gar nicht behandelt (Lecrubier, 2007).

Zusammenfassend ist die Depression eine international weit verbreitete Krankheit, die mit hohen volkswirtschaftlichen Kosten verbunden ist, in vielen Fällen chronisch verläuft und Menschen stark in ihrer Lebensführung einschränkt. Nicht selten endet die Erkrankung mit Suizid.

Ferner kommt es häufig nicht zu einer richtigen Diagnose oder angemessenen Behandlung und selbst wenn eine psychologische oder medikamentöse Behandlung erfolgt, kann nur circa 70 % der Patienten langfristig geholfen werden (Shelton et al., 2001). Diese Problematik macht deutlich, wie wichtig es ist, weitere Forschung zu dieser bedeutsamen Erkrankung und effektiven Therapiemethoden zu betreiben.

Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Arbeit die transkranielle Magnetstimulation als mögliche Therapie in der Behandlung depressiver Patienten untersucht. Die Effektivität dieses Verfahrens wird dabei auf kognitiver, physiologischer und symptomatischer Ebene geprüft.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1. Transkranielle Magnetstimulation in der Therapie der Depression

2.1.1. Geschichte der transkraniellen Magnetstimulation

Eine neue Behandlungsmethode der Depression ist die transkranielle Magnetstimulation (TMS), deren Wirksamkeit in dieser Studie nachgewiesen werden soll. Die transkranielle Magnetstimulation ist ein Verfahren, das erstmals 1985 von A. T. Barker und Kollegen angewendet wurde, um den motorischen Kortex zu reizen. Aufgrund der technischen Möglichkeiten konnten damals allerdings nur Einzelpulse generiert werden und auch hinsichtlich der Intensität und Frequenz der einzelnen Pulse waren die damaligen Geräte mit dem heutigen Standard nicht vergleichbar (Post & Keck, 2001).

Das Prinzip dieses Verfahrens beruht darauf, dass durch ein Magnetfeld ein elektrisches Feld induziert werden kann (Eschweiler, 2003a). Eine stromdurchflossene Spule, die auf den Schädel gehalten wird, erzeugt ein magnetisches Feld, das ohne große Widerstände Kopfhaut, Schädel und Liquor durchdringt. Dieses magnetische Feld baut im Kortex schließlich ein zweites, schwächeres elektrisches Feld auf. Das elektrische Feld führt lokal zu einer Depolarisation der Neurone und der Auslösung von Aktionspotentialen (Eschweiler, 2003b). Das in der vorliegenden Studie eingesetzte Gerät (links) und die Spulenposition während einer Behandlung (rechts) sind in Abbildung 1 zu sehen.



Abbildung 1: Apparatur zur transkraniellen Magnetstimulation (links); Spulenposition während einer Behandlung (rechts).

Mit Hilfe bildgebender Verfahren wie der Positronenemissionstomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), ließ sich zeigen, dass nach einer transkraniellen Magnetstimulation eine frequenzunabhängige Steigerung der neuronalen Aktivität in dem Kortexareal unter der Spule messbar ist (Burt, Lisanby, Sackheim, 2002).

1993 veröffentlichten Höflich und Kollegen eine Fallstudie, in der die transkranielle Magnetstimulation zum ersten Mal zur Behandlung depressiver Patienten eingesetzt wurde. Zwei depressive Patientinnen erhielten in 10 Einzelsitzungen eine TMS-Behandlung von 0,3 Hz mit einer geringen Intensität von 30 % der motorischen Schwelle. Nach der TMS-Behandlung über dem Vertex erfolgte eine zweite Behandlung mit Elektrokrampftherapie. In der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) zeigte sich bei einer Patientin nach der TMS-Behandlung eine Verbesserung von 6 Punkten. Die andere Patientin zeigte keine Veränderung in der HDRS, sprach dafür aber ausgezeichnet auf die anschließende Elektrokrampftherapie an (Höflich, Kasper, Hufnagel, Ruhrmann, Möller, 1993). Trotz der Tatsache, dass die Ergebnisse, die mit der TMS-Behandlung in dieser Fallstudie erzielt wurden, eher als moderat einzustufen sind, inspirierte die Arbeit von Höflich und Kollegen zahlreiche Forschergruppen diese neue Behandlungsmöglichkeit näher zu untersuchen. Die transkranielle Magnetstimulation wurde als schonende Alternative zur Elektrokrampftherapie diskutiert. Tatsächlich gibt es Hinweise dafür, dass die TMS-Behandlung eine ähnliche Wirksamkeit wie die Elektrokrampftherapie in der Behandlung depressiver Patienten aufweist, ohne dabei vergleichbar schwere Nebenwirkungen auszulösen (Post & Keck, 2001; Szuba, O'Reardon, Evans, 2000). Allerdings scheinen depressive Patienten, die zusätzlich eine Psychose haben, eher von einer Elektrokrampftherapie zu profitieren (Burt et al, 2002; Grunhaus et al, 2000). Entscheidend für die Wirksamkeit der TMS-Behandlung ist, wie die einzelnen Parameter festgelegt werden. Die Tatsache, dass sich bis heute diesbezüglich keine Konventionen etabliert haben, ist ein häufig kritisiertes Problem der TMS-Behandlung (Wassermann & Lisanby, 2001).

2.1.2. Die Parameter der Behandlung mit transkranieller Magnetstimulation (TMS)

In den meisten Studien, die TMS in der Therapie der Depression untersuchten, wurde der linke dorsolaterale präfrontale Kortex stimuliert. Besonders effektiv scheint dabei eine Behandlung mit hohen Frequenzen (> 1 Hz) zu sein, die über mindestens 10 Behandlungstage stattfindet. Mit diesem Verfahren lassen sich die Werte in der Hamilton Depression Rating Scale um durchschnittlich 34 % senken (Paus & Barrett, 2004). In einer Metaanalyse, die 23 Studien und insgesamt 423 Personen berücksichtigte, konnte eine durchschnittliche Verbesserung der depressiven Symptomatik um 22,31 % im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen gezeigt werden (Burt et al, 2002). Es ist allerdings davon auszugehen, dass die Möglichkeiten der transkraniellen Magnetstimulation in der Therapie der Depression noch nicht ausgeschöpft sind, da die verschiedenen Parameter einer effektiven Behandlung nach wie vor Gegenstand der Forschung sind.

2.1.2.1. Intensität der Behandlung

Zunächst muss die Intensität der Behandlung bestimmt werden. Dazu wird mit Hilfe der Magnetspule üblicherweise eine Kontraktion des Musculus abductor policis erzeugt und die motorische Schwelle bestimmt, also die Reizintensität, die gerade noch ausreicht, um eine Kontraktion herbeizuführen (Plewnia, 2003a). Von dem ermittelten Wert wird ein bestimmter Prozentsatz für die Stimulation des Zielareals verwendet, der von Studie zu Studie unterschiedlich sein kann. Beliebige hohe Intensitäten können für eine Behandlung jedoch nicht ausgewählt werden, da sonst epileptische Anfälle ausgelöst werden können, die zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen gehören, die von der TMS-Behandlung berichtet wurden (Wassermann & Lisanby, 2001).

2.1.2.2. Frequenz der Pulse

Ein weiterer Parameter, den es festzulegen gilt, ist die Frequenz der einzelnen Pulse, aber auch die gesamte Anzahl an Pulsen, die in einer Sitzung verabreicht werden sollen. Frequenzen von unter 1 Hertz (Hz) führen üblicherweise zu einer Hemmung der kortikalen Erregbarkeit, während hohe Frequenzen die Erregbarkeit steigern (vgl. z.B.

Plewnia, 2003a). In einer Studie wurde eine inverse Korrelation zwischen einer 1 Hz- und einer 20 Hz-repetitiver Transkranieller Magnetstimulations-Behandlung (rTMS) beschrieben. Solche Patienten, die eine klinische Besserung mit einer 1 Hz-Behandlung erlebten, neigten dazu unter einer anschließenden 20 Hz-Behandlung eine Verschlechterung der Symptome zu erfahren. Patienten, die mit einer 20 Hz-Behandlung begonnen hatten und unter der Therapie eine Besserung der Symptome in der Hamilton Skala zeigten, erreichten durch eine anschließende 1 Hz-Behandlung wieder höhere Werte in der HDRS. Die Autoren mutmaßen, dass die ideale Frequenz, unter der eine Besserung depressiver Symptome erreicht werden kann, möglicherweise interindividuell verschieden ist (Speer, Benson, Kimbrell, Wassermann, Willis, Herscovitch, Post, 2009).

2.1.2.3. Anzahl der Behandlungstage

Auch die Anzahl der Behandlungstage ist zu bestimmen (Plewnia, 2003a). Je länger die Patienten behandelt werden, desto wahrscheinlicher ist ein Erfolg der Therapie (vgl. Burt et al, 2002; Grunhaus et al, 2000). Allerdings konnte bei solchen Patienten, die bereits nach einer zweiwöchigen Behandlung gut auf die Therapie angesprochen hatten, durch weitere zwei Wochen Behandlung nur noch eine geringfügige zusätzliche Verbesserung erzielt werden (Grunhaus et al, 2000).

2.1.2.4. Lokalisation der Stimulation

Schließlich muss ein Hirnareal ausgewählt werden, das in der Behandlung stimuliert werden soll. Für die Behandlung depressiver Patienten wird in den meisten Studien der linke dorsolaterale präfrontale Kortex als Zielregion ausgesucht (Burt et al, 2002; Paus & Barrett, 2004). Es gibt unterschiedliche Gründe dafür, warum sich gerade dieses Areal für die TMS-Behandlung depressiver Patienten eignet. Depressive Patienten weisen in dieser Hirnregion eine verringerte Aktivität auf (Paus & Barrett, 2004; Karaaslan Gonul, Oguz, Erdnic, Esel, 2003; Sara, Gordon, Kraiuhin, Coyle, Howson, Meares, 1994). Mit einer transkraniellen Magnetstimulation werden nur oberflächliche Hirnareale erregt. Allerdings eignet sich der dorsolaterale präfrontale Kortex, weil er zu den tiefen Arealen, die bei einer depressiven Erkrankung Auffälligkeiten aufweisen, in anatomischer Verbindung steht (Wassermann & Lisanby, 2001). Die betroffenen tiefen

Areale sind vor allem Anteile des limbischen Systems, insbesondere das vordere Zingulum, das bei positivem Affekt und bei Aufmerksamkeitsprozessen eine Rolle spielt (Eschweiler, 2003c).

Pascual-Leone und Kollegen verglichen, welches Hirnareal sich am besten für eine Behandlung depressiver Patienten eignet, indem sie eine Studie durchführten, in der unterschiedliche Hirnareale mit 10 Hz und 90 % der motorischen Schwelle stimuliert wurden. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Stimulation des linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Vergleich zu einer Stimulation anderer Hirnareale, eine deutliche Verbesserung depressiver Symptome in der Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) und dem Beck Questionnaire bewirkte, die etwa zwei Wochen andauerte (Pascual-Leone, Rubio, Pallardó, Catalá, 1996). Das von Pascual-Leone beschriebene Verfahren, um den linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (Area 9 und Area 46 nach Brodmann) für eine Stimulation zu lokalisieren, wird auch in der aktuellen Studie zur Anwendung kommen. Dazu wird der Punkt auf dem Schädel des Patienten bestimmt, an dem sich eine Kontraktion des Musculus interosseus dorsalis am besten auslösen lässt. Von dieser Position aus wird die Spule 5 cm nach anterior verschoben (Pascual-Leone et al, 1996). Diese Methode hat sich innerhalb der TMS-Forschung als gängiges Vorgehen etabliert, ist allerdings auch häufig als zu ungenau kritisiert worden. Ein exakteres, allerdings aufwendigeres und teureres Verfahren, ist die Neuronavigation, mit der es möglich ist, den Stimulationsort anhand eines individuellen, dreidimensionalen MRT-Bildes des Gehirns einer Person festzulegen und so auf individuelle anatomische Besonderheiten einzugehen. In einer Studie von Herwig und Kollegen wurde die Genauigkeit des Verfahrens nach Pascual-Leone mit Hilfe der Neuronavigation untersucht. Es zeigte sich, dass mit dem gängigen Verfahren tendenziell zu weit dorsal stimuliert wird und nur bei 7 von 22 Personen tatsächlich Area 9 nach Brodmann lokalisiert wurde (Herwig, Padberg, Unger, Spitzer, Schönfeldt-Lecuona, 2001).

2.1.2.5. Plazebostimulation

In der aktuellen Arbeit wird auch eine Plazebostimulation erfolgen, deren Lokalisationsort ebenfalls nach der von Pascual-Leone und Kollegen beschriebenen Methode vorgenommen wird. Dazu wird die Spule um 45 Grad abgewinkelt, so dass

kein elektrisches Feld innerhalb des Kortex erzeugt wird (Pascual-Leone et al, 1996). Auch dieses Verfahren ist in der Vergangenheit kritisiert worden, da nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann, dass auch eine Scheinstimulation bestimmte Effekte produziert. Darüber hinaus sind gerade depressive Patienten besonders anfällig für Placeboeffekte (Wassermann & Lisanby, 2001). So fanden Miniussi und Kollegen eine deutliche Stimmungsbesserung nach einer Woche rTMS-Behandlung, die sich allerdings nicht von der Stimmungsbesserung der scheinbehandelten Patienten unterschied (Miniussi et al., 2005). Da sowohl die akustischen als auch die sensorischen Ereignisse bei diesem Verfahren mit einer echten Stimulation vergleichbar sind, ist diese Scheinstimulation jedoch gut geeignet um einen möglichen Placeboeffekt zu finden.

2.1.2.6. Das verwendete Protokoll

Die langanhaltenden Effekte der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation sind noch umstritten. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie ein von Huang und Kollegen vorgeschlagenes, innovatives Protokoll verwendet. In ihrer Studie behandelten sie 2005 gesunde Probanden mit einer Intensität von 80 % der motorischen Schwelle und insgesamt 600 Pulsen, die mit einer hohen Frequenz von 50 Hz alle 200 ms appliziert wurden. Huang und Kollegen bezeichnen diese Stimulation in Anlehnung an die Frequenz der Theta-Bande in der Elektroenzephalographie (EEG) als Theta Burst Stimulation (TBS). Es wurden zwei unterschiedliche Protokolle eingesetzt. Bei der intermittierenden Behandlungsbedingung (iTBS) wurde 2 s lang TBS verabreicht und dies alle 10 s wiederholt. Bei der kontinuierlichen Bedingung (cTBS) wurde 40 s lang ohne Unterbrechung behandelt. Es zeigte sich nicht nur, dass iTBS die Auslösung nachfolgender motorisch evozierter Potentiale erleichtert und cTBS die Auslösung der nachfolgenden motorisch evozierten Potentiale unterdrückt, sondern auch, dass diese Effekte bis zu eine Stunde lang nachweisbar waren (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, Rothwell, 2005). Eine mögliche Erklärung für die langanhaltenden Effekte lieferte Paulus (2005). Jede transkranielle Magnetstimulation bewirkt sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Effekte. In der ersten Sekunde der Stimulation baut sich üblicherweise eine exzitatorische Wirkung auf, die sich rasch zurückbildet. Die inhibitorischen Effekte bauen sich wesentlich langsamer mit einer Latenz von mehreren

Sekunden auf. Die hemmende Wirkung des cTBS erklärt sich dadurch, dass die inhibitorische Wirkung nach einigen Sekunden die frühe und kurz anhaltende exzitatorische Wirkung übersteigt.

Die exzitatorische Wirkung der iTBS wird dadurch erklärt, dass nur der frühe exzitatorische Effekt ausgelöst wird, der die ersten beiden Sekunden anhält und dominiert. Anschließend wird die Stimulation jedoch für 8 Sekunden unterbrochen und eine inhibitorische Wirkung somit erst gar nicht ausgelöst. Die exzitatorische Wirkung potenziert sich bei diesem Verfahren nach einigen Durchgängen so sehr, dass sie auch nach Ende der Stimulation noch eine Stunde lang anhalten kann (Paulus, 2005). Da in dieser Studie ein lang anhaltender Stimmungswechsel im Sinne einer antidepressiv wirkenden Therapie erreicht werden soll, werden die Patienten mit einer iTBS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex stimuliert.

2.2. Neuropathologie der Depression

Im Rahmen dieser Arbeit wurden depressive Patienten zwei Wochen lang an allen Werktagen mit transkranieller Magnetstimulation behandelt. Die Wirkweise dieser Behandlungsmethode wird im Folgenden an den pathologischen neuroanatomischen und neurophysiologischen Veränderungen im Rahmen einer depressiven Erkrankung dargestellt.

2.2.1. Neuroanatomie der Depression

Bei depressiven Patienten wurden in unterschiedlichen Hirnarealen neuroanatomische Auffälligkeiten beobachtet. Frontale Hirnareale, Putamen, Striatum und Hippocampus weisen ein reduziertes Volumen auf (Husseini, Wayne, Charney, Charney, 2001; Fava & Kendler, 2000). Zusätzlich zu einer reduzierten Zellzahl konnte in Untersuchungen zum Glukosemetabolismus und Blutfluss mithilfe von PET (Positronenemissionstomographie) gezeigt werden, dass insbesondere im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex depressiver Patienten ein Hypometabolismus von Glukose und eine Minderdurchblutung, als Anzeichen verminderter Aktivität, auffällig sind. Die verminderte neuronale Aktivität korrelierte dabei mit der Stärke der

Depression (Paus & Barrett, 2004; Karaaslan et al., 2003; Sara, Gordon, Krauhin, Coyle, Howson, Meares, 1994). Diese reduzierte Aktivität konnte auch im limbischen System nachgewiesen werden (Husseini, Wayne, Charney, Charney, 2001; Drevets, 2001). Die neurologischen Veränderungen können einige der Symptome der Depression erklären. Die um 50 bis 70 % gesteigerte Aktivität der Amygdala, die sich in einer verstärkten Durchblutung und erhöhtem Metabolismus äußert, korreliert mit der Schwere der Depression und ist ursächlich für eine negativ verzerrte Konsolidierung emotionaler Erfahrungen. Die häufig beobachteten Probleme einen Strategiewechsel zu vollziehen oder emotionales Verhalten zu modulieren, lassen sich durch die geringe Aktivität und Degeneration im Bereich des präfrontalen Kortex erklären (Drevets, 2001).

Aus Studien, die bildgebende Verfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) oder die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) verwendeten, ist bekannt, dass sich die kortikale Erregbarkeit und Durchblutung durch die transkranielle Magnetstimulation verändern. Hohe Frequenzen führen lokal zu einer gesteigerten Durchblutung, wohingegen niedrige Frequenzen die kortikale Erregbarkeit senken (Burt, Lisanby, Sackeim, 2002). Diese gesteigerte Aktivität ist nicht auf das stimulierte Areal begrenzt, sondern betrifft auch die anatomisch mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex verbundenen Areale. Ein möglicher Wirkmechanismus der rTMS könnte sein, dass die Aktivität der neuronalen Regelkreise, die für Depressionen von besonderer Bedeutung sind, moduliert wird (Paus & Barrett, 2004). Nach einer 10-tägigen Behandlung mit rTMS zeigten depressive Patienten höhere Aktivitäten im Gyrus cinguli (Teneback, Nahas, Speer, Molloy, Stallings, Spicer, Risch, George, 1999), einem Teil des limbischen Systems, welches mit positivem Affekt in Verbindung gebracht wird (Eschweiler, 2003c). Eine gesteigerte Durchblutung des limbischen Systems nach der Behandlung korrelierte in dieser Studie mit einem Stimmungswechsel (Teneback et al., 1999). Andere Studien bestätigen diesen Befund. Auch Kito und Kollegen konnten nach einer 10-tägigen Behandlung depressiver Patienten mit rTMS über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex neben einer Stimmungsbesserung auch eine Veränderung des zerebralen Blutflusses nachweisen. Nicht nur der linke dorsolaterale präfrontale Kortex wurde dabei stärker durchblutet, sondern auch weitere Regionen, wie der anteriore Gyrus cinguli (Kito, Fujita, Koga, 2008). In einem weiteren

Schritt konnten Speer und Kollegen zeigen, dass sich aus dem zerebralen Blutfluss vor der Behandlung Vorhersagen für den späteren Behandlungserfolg und die optimale Behandlungsfrequenz machen lassen. Depressive Patienten lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Eine Gruppe fällt durch eine zerebrale Minderperfusion der linken Hirnhälfte auf, die andere Gruppe zeigt eine rechtsseitige zerebrale Hyperperfusion. Patienten, die in der Baseline-Messung eine zerebrale Hypoperfusion zeigen, profitierten von einer hochfrequenten rTMS-Behandlung, wohingegen Patienten mit einer Hyperperfusion ausschließlich von einer niederfrequenten Behandlung profitierten und unter einer hochfrequenten Behandlung eine Verschlechterung der Symptome erlitten (Speer, Benson, Kimbrell, Wassermann, Willis, Herscovitch, Post, 2009).

2.2.2. Neurophysiologie depressiver Patienten

Grundsätzlich lassen sich nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung vier unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen unterscheiden, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression verantwortlich gemacht werden können, ohne sich dabei gegenseitig auszuschließen. Der erste Ansatz betont die Bedeutung der Stressachse, der zweite Ansatz stellt das dopaminerge Belohnungssystem in den Vordergrund, der dritte Ansatz befasst sich insbesondere mit neurodegenerativen Prozessen und der vierte Ansatz geht von einem Serotonin-Mangel als zentralem Pathomechanismus aus. Obgleich die Serotonin-Mangel-Hypothese in Anbetracht des heutigen Forschungsstandes nicht hinreichend geeignet ist, die depressive Erkrankung gänzlich zu erklären, kommt ihr in der Forschungstradition der Depression eine bedeutsame Rolle zu. Daher wird zunächst auf dieses Erklärungsmodell näher eingegangen.

2.2.2.1. Die Serotonin-Noradrenalin-Mangelhypothese

Die erste neurobiologische Theorie der Depression entstand in den 60er Jahren durch die Erfahrung, dass bestimmte Medikamente, die eigentlich gegen Tuberkulose entwickelt worden waren, depressive Symptome minderten. Es etablierte sich die Hypothese, dass eine dysfunktionale noradrenerge und serotonerge Neurotransmission für die Entstehung der Depression verantwortlich ist. Auf der Basis dieser Annahme

wurden zahlreiche Antidepressiva entwickelt, die bis heute im klinischen Alltag verwendet werden (Müller, 2002).

Ein Serotoninmangel steht unter anderem in Zusammenhang mit gesteigerter Aggressivität und Suizidneigung (Brown & Gershon, 1993). Darüber hinaus wird eine verminderte Serotoninaktivität häufig bei depressiven Patienten beobachtet (Fava & Kendler, 2000; Lambert, Johansson, Ågren, Friberg, 2000). Eine Bedeutung des Serotonins im Kontext affektiver Störungen ist daher grundsätzlich nicht von der Hand zu weisen (Brown & Gershon, 1993).

Problematisch an diesem Erklärungsansatz ist allerdings die Beobachtung, dass durch die Einnahme von Antidepressiva zwar unmittelbar ein Anstieg von Serotonin und Noradrenalin bewirkt werden kann, dass sich die depressiven Symptome allerdings für einen Zeitraum von ein bis drei Wochen nicht maßgeblich verändern. Auch wenn eine Beteiligung von Serotonin und Noradrenalin bei der Pathogenese der Depression nicht unwahrscheinlich ist, so muss doch aus heutiger Sicht davon ausgegangen werden, dass die tatsächlichen Zusammenhänge wesentlich komplexer sind, als es im Rahmen der Serotonin-Noradrenalin-Mangelhypothese vermutet wird (Müller, 2002).

Eine Behandlung mit transkranieller Magnetstimulation wirkt sich möglicherweise auch auf die Neurotransmission des Serotonins und die Sensibilität für Noradrenalin aus. So konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass schon nach einer einmaligen Behandlung das Serotonin im Hippocampus anstieg (Ben-Shachar, Belmarker, Grisarn, Klein, 1997). In einer anderen Studie veränderte sich der Plasmaserotoninspiegel depressiver Patienten allerdings nach 10-tägiger Behandlung nicht (Miniussi et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass ein genetischer Polymorphismus des Serotoninrezeptors mit dem Ansprechen depressiver Patienten auf eine TMS-Therapie in Verbindung steht (Zanardi et al., 2007).

Die Ergebnisse sind allerdings insgesamt nicht eindeutig. Nach 10-tägiger Behandlung von Ratten mit rTMS konnte keine Veränderung der Monoamine festgestellt werden, allerdings veränderten sich die β -adrenergen Bindungsstellen. Im Kortex erhöhte sich die β -Rezeptordichte, wohingegen die β -Rezeptordichte im Striatum sank und keine Veränderung im Hippocampus auftrat (Ben-Shachar, Gazawi, Riboyad-Levin, Klein, 1999).

2.2.2.2. Die Bedeutung der Stressachse

Im Rahmen dieses Erklärungsmodells wird die Depression mit einer Fehlregulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems (HHN-System), der sogenannten Stressachse, begründet (vgl. z.B. Nestler, Barrot, DiLeone, Eisch, Gold, Monteggia, 2002; Husseini et al. 2001; Fava & Kendler, 2000; Arborelius, Owens, Plotsky, Nemeroff, 1999). Durch andauernden Stress wird im Hypothalamus Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) ausgeschüttet. CRH bewirkt, dass im Hypophysenvorderlappen Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) freigesetzt wird. ACTH wiederum wird in die Blutbahn abgegeben und erreicht die Nebennierenrinde, in der durch ACTH die Ausschüttung von Glukokortikoiden veranlasst wird. Im Rahmen einer depressiven Erkrankung wird dauerhaft Stress erlebt und das HHN-System bei circa der Hälfte aller Depressiven nachweislich überaktiviert. Dies führt zu langfristig erhöhten Glukokortikoidspiegeln, insbesondere dem Anstieg von Kortisol. Kortisolspiegel, die über einen langen Zeitraum erhöht sind, führen zu einer direkten Schädigung von Neuronen und reduzieren die natürlichen Schutzfaktoren der Zellen gegen andere schädigende Einflüsse. Dementsprechend lässt sich bei depressiven Patienten in unterschiedlichen Hirnarealen, insbesondere dem Hippocampus, ein verringertes Volumen nachweisen. Außerdem wird die synaptische Übertragung an glutamatergen Neuronen gestört (vgl. z.B. Nestler et al., 2002; Husseini et al., 2001; Fava et al., 2000; Arborelius et al., 1999). Symptome, die für eine depressive Erkrankung typisch sind und mit der Überaktivierung des HHN-Systems in Verbindung gebracht werden, sind unter anderem der gestörte Appetit, die reduzierte Libido, die psychomotorische Verlangsamung und die Schlafstörungen, die im Rahmen einer Depression häufig beobachtet werden (Arborelius et al, 1999; Steiger, 2002).

Sowohl eine Elektrokrampftherapie als auch eine Behandlung mit TMS über dem Frontallappen sind in der Lage, die gesteigerte Aktivität des HHN-Systems auf ein normales Maß zu reduzieren (Post & Keck, 2001; Szuba, O'Reardon, Evans, 2000).

2.2.2.3. Dopamin und das Belohnungssystem

In einem weiteren Erklärungsansatz wird die Beeinträchtigung kortikaler Belohnungssysteme als bedeutsamer Pathomechanismus der Depression postuliert (Nestler, 2002). Depressionen zeichnen sich durch Motivationsverluste, Freudlosigkeit

und eine Veränderung vegetativer Funktionen wie Schlaf und Appetit aus. Diese Funktionen werden durch kortikale Belohnungssysteme vermittelt, deren bedeutsamster Neurotransmitter Dopamin ist (Nestler & Carlezon, 2006). Es ließ sich zeigen, dass depressive Patienten einen Dopaminmangel aufweisen (Lambert et al., 2000) und eine Beeinflussung des dopaminergen Systems mit einer klinischen Besserung depressiver Symptome korreliert (Ebert & Lammers, 1997). Antidepressiva und andere antidepressiv wirksame Therapien wie der Schlafentzug und die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) haben einen Effekt auf das dopaminerge Belohnungssystem, von dem insbesondere Patienten mit psychomotorischer Retardierung profitieren (Brown & Gershon, 1993, Ebert & Lammers, 1997). Ebert und Lammers (1997) weisen vor diesem Hintergrund darauf hin, dass nahezu alle Antidepressiva nach einer Latenzzeit, die dem klinischen Wirkeintritt entspricht, zu einem Anstieg der mRNA von D1- und D3-Rezeptoren im Nucleus accumbens und somit einer Verstärkung der Dopaminwirkung führen.

Eine vergleichbare Wirkung ließ sich auch für die antidepressiv wirksame transkranielle Magnetstimulation zeigen. In unterschiedlichen Arealen, wie dem Striatum, dem Nucleus accumbens (Post & Keck, 2001; Zangen & Hyodo, 2002), sowie dem Nucleus caudatus (Paus & Barrett, 2004) wurde eine erhöhte Dopaminausschüttung gemessen. Tierexperimentell konnte an Ratten gezeigt werden, dass sogar eine einmalige Behandlung mit rTMS in der Lage ist, die Dopaminspiegel in verschiedenen Hirnarealen zu beeinflussen (Ben-Shachar et al, 1997). In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurden gesunde Probanden über dem linken oder rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex mit 10 Hz rTMS an zehn aufeinanderfolgenden Tagen stimuliert. Während am rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex keine Veränderungen messbar waren, zeigte sich am linken dorsolateralen präfrontalen Kortex eine erhöhte Dopaminausschüttung (Cho & Strafella, 2009). Andere Autoren fanden allerdings trotz einer nachweisbaren Stimmungsbesserung der Probanden keine Veränderungen des Dopaminspiegels nach einer rTMS-Behandlung (Miniussi et al., 2005). Auch widersprüchliche Ergebnisse aus der medikamentösen Therapie lassen an einen komplexeren Wirkzusammenhang denken. Unter der Annahme eines Dopaminmangels bei depressiven Patienten lag es nahe, Therapieversuche mit Präparaten aus der Parkinsontherapie vorzunehmen, worunter sich allerdings paradoxe Resultate zeigten

(Ebert & Lammers, 1997). Beispielsweise beeinflusst die Dopaminvorstufe L-Dopa depressive Symptome nicht (Brown & Gershon, 1993). Des Weiteren wurden antidepressive Effekte sowohl für Dopamin-Rezeptor-Agonisten (Belmarker & Agam, 2008) als auch für Dopamin-Rezeptor-Antagonisten (Dailly, Chenu, Renard, Bourin, 2004) beschrieben.

Das dopaminerge Belohnungssystem umfasst verschiedene Hirnareale, in denen depressionsspezifische Effekte auf molekularbiologischer Ebene in unterschiedlicher Weise durch den Transkriptionsfaktor CREB (cAMP-Reaktions-Element-Bindungs-Protein) beeinflussbar sind. Während eine hohe CREB-Aktivität im Hippocampus antidepressive Effekte vermittelt, ist eine hohe CREB-Aktivität im Nucleus accumbens mit depressionsfördernden Effekten assoziiert (Malberg & Blendy, 2005; Nestler & Carlezon, 2006; Belmarker & Agam, 2008). Die meisten antidepressiv wirksamen Medikamente führen allerdings zu einer Erhöhung des CREB (Malberg & Blendy, 2005).

Es ließ sich nachweisen, dass aversive und appetitive Reize gleichermaßen in der Lage sind die CREB-Konzentrationen im Nucleus accumbens zu steigern (Barrot et al., 2002). Nestler und Carlezon (2006) gehen dabei von einem adaptiven Prozess aus. Demnach führt eine kurzfristige CREB-Erhöhung dazu, dass die Handlungsfähigkeit unabhängig von weiteren emotionalen Reizen erhalten bleibt, indem diese ausgeblendet werden. Langanhaltende hohe CREB-Aktivität hingegen bewirkt emotionale Gleichgültigkeit und Affektverflachung. Demgegenüber führen langanhaltend niedrige CREB-Konzentrationen, wie sie beispielsweise in sozialer Isolation beobachtet werden, zu ausgeprägter Ängstlichkeit. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass langanhaltende extrem hohe oder niedrige CREB-Aktivität im Nucleus accumbens eine Entsprechung in der unterschiedlichen Symptomatik depressiver Subtypen findet (Nestler & Carlezon, 2006). Ein Zusammenhang zwischen depressiven Subtypen und dem dopaminergen Belohnungssystem wird auch von anderen Autoren vermutet (Brown & Gershon, 1993, Ebert & Lammers, 1997). Brown und Gershon (1993) wiesen darauf hin, dass bei Patienten, die dem melancholischen Subtyp angehören, deutlich geringere Dopaminspiegel messbar sind als bei solchen, die dem nicht-melancholischen Subtyp zugeordnet werden.

2.2.2.4. Die neurodegenerative Hypothese der Depression und die Bedeutung der Langzeitpotenzierung

Ein weiteres Erklärungsmodell ergibt sich aus der „neurodegenerativen Hypothese der Depression“ (vgl. z.B. Müller, 2002; Nestler et al., 2002; Hussini et al., 2001; Altar, 1999). BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) fördert Überleben und Funktion von Neuronen im Gehirn. Dieser Effekt wurde insbesondere auch für serotonerge Neurone gezeigt. Akuter und chronischer Stress, wie er im Rahmen einer Depression erlebt wird, führt zu einem Anstieg an Glukokortikoiden und über diesen Anstieg zu einer Reduktion von BDNF im Hippocampus, dem Gyrus dentatus, der Amygdala, dem Neokortex und anderen Hirnregionen (vgl. z.B. Nestler et al., 2002; Altar, 1999). In der Folge gehen Neurone unter, welche keinen Schutz und keine Regeneration durch die Wirkung von BDNF mehr erfahren. In einigen Hirnarealen, wie dem Hippocampus, findet sich daher eine Zellreduktion und eingeschränkte neuronale Plastizität (Husseini et al., 2001).

Das bereits erwähnte CREB (cAMP-Reaktions-Element-Bindungs-Protein) vermittelt eine Steigerung der Expression von BDNF auf genetischer Ebene (Nestler et al., 2002; Malberg & Blendy, 2005). In einem Experiment mit Ratten wurden unterschiedliche Antidepressiva, Kokain, Morphin oder Elektroschocktherapie verabreicht. Es zeigte sich, dass alle antidepressiv wirksamen Therapien zu einem Anstieg der CREB-mRNA im Hippocampus führten (Nibuya, Nestler, Duman, 1996). Da so gut wie alle Antidepressiva zu einem Anstieg von CREB führen, liegt die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um die gemeinsame Endstrecke der Wirkung unterschiedlicher Antidepressiva handelt (Müller, 2002). Ein solcher Wirkmechanismus könnte auch erklären, warum Antidepressiva erst nach einer gewissen Zeit ihre volle Wirkung entfalten (Nestler et al., 2002). Fraglich bleibt, ob jede depressive Episode mit den beschriebenen degenerativen Veränderungen verbunden ist oder ob diese vor allem im Zusammenhang mit einer langjährigen chronisch verlaufenden Depression auftreten (Müller, 2002).

Für die neurodegenerative Hypothese der Depression spricht, dass die peripheren BDNF-Spiegel bei allen Subtypen der Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant verringert sind (Monteleone, Serritella, Martiadis, Maj, 2008). Außerdem hat eine direkte Injektion von BDNF in den Gyrus dentatus und den

Hippocampus von Ratten einen antidepressiven Effekt im forcierten Schwimmtest. Die behandelten Tiere zeigten deutlich weniger erlernte Hilflosigkeit als die Unbehandelten (Shirayama, Chen, Nakagawa, Russell, Duman, 2002).

BDNF spielt eine entscheidende Rolle für die Langzeitpotenzierung, einen Mechanismus, über den die Effektivität häufig beanspruchter Synapsen langfristig erhöht werden kann und Lernen und Gedächtnisbildung vermittelt werden. Im Rahmen einer Langzeitpotenzierung wird die Ausschüttung von Glutamat durch ständig ankommende Aktionspotenziale erhöht, die NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren vermehrt exprimiert und Umbaumaßnahmen an den Neuronen über CREB (cAMP-responsive-element-protein) und BDNF eingeleitet (Bierbaumer & Schmidt, 2003; Huerta & Volpe, 2009). BDNF wirkt unter anderem an der postsynaptischen Membran über die Rezeptor-Tyrosinkinase-B und verstärkt die Aktivität des NMDA-Rezeptors (Lu & Chow, 1999; Huerta & Volpe, 2009).

Die Freisetzung von BDNF in hippocampalen Neuronen ist sowohl durch die Aktivierung von Glutamatrezeptoren als auch durch hochfrequente elektrische Stimulation möglich. Im Rahmen der elektrischen Stimulation kommt es zur Aktivierung spannungsabhängiger N-Typ Calciumkanäle, daraufhin zum Calciumeinstrom und schließlich zur BDNF-Freisetzung (Balkowiec & Katz, 2002). Durch Stimulation mit mehr als 50 Hz wirkt BDNF auch an der präsynaptischen Membran und fördert die Neurotransmitterausschüttung (Gottschalk, Pozzo-Miller, Figuero, Lu, 1998).

Der Abfall von BDNF im Rahmen einer depressiven Erkrankung wird durch fast alle Antidepressiva verhindert und die BDNF-Spiegel durch die Medikation sogar in einigen Fällen erhöht (Nestler et al., 2002; Husseini et al., 2001; Altar, 1999). Nordheim Alme und Kollegen behandelten Ratten 21 Tage lang mit dem typischen Antidepressivum Fluoxetin, einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Die Gene, die mit der BDNF-induzierten beziehungsweise durch Hochfrequenz-Stimulation erzeugten Langzeitpotenzierung assoziiert sind, wurden hoch reguliert. Chronisch verabreichte Antidepressiva führen zu einer Erhöhung der BDNF-Spiegel, dies wiederum zu BDNF-induzierter spezifischer Genexpression und damit zu synaptischer Plastizität in zahlreichen Hirnregionen (Nordheim Alme, Wibrand, Dagestad, Bramham, 2007).

Repetitive transkranielle Magnetstimulation ist ein Stimulus, der ähnlich wie eine direkte elektrische Stimulation in der Lage ist, die endogene BDNF-Freisetzung in den Neuronen zu fördern. Darüber hinaus ist dies möglicherweise der zentrale Mechanismus, der für die Langzeiteffekte der rTMS verantwortlich ist. So zeigten Müller und Kollegen tierexperimentell, dass sich nach einer 20 Hz rTMS-Behandlung für einen Zeitraum von 11 Wochen die BDNF-Konzentrationen in Hippocampus, Hypophyse, Gyrus dentatus und dem parietalen Kortex erhöhten. Dieser Befund deutet darauf hin, dass bei einer rTMS-Behandlung molekularbiologische Veränderungen auftreten, die auch bei anderen antidepressiv wirksamen Therapien beobachtet werden (Müller et al., 2000). Eine hochfrequente elektrische Stimulation von Neuronenpopulationen, wie sie mit der transkraniellen Magnetstimulation möglich ist, erhöht die synaptische Effizienz im Sinne einer Langzeitpotenzierung (Plewnia, 2003a; Huerta & Volpe, 2009). Es wird vermutet, dass den Effekten der Theta-Burst-Stimulation das dargestellte Konzept der Langzeitpotenzierung und die genannten molekularen Mechanismen zu Grunde liegen. Huang und Kollegen untersuchten 2007 sechs gesunde freiwillige Probanden in einer Doppel-Blind-Studie, die sie mit dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten Memantine oder einem Placebo behandelten. Die Probanden wurden in vier Sitzungen mit kontinuierlicher (cTBS) oder intermittierender (iTBS) Theta-Burst-Stimulation über dem motorischen Kortex unter Memantine- oder Placebomedikation behandelt. Es zeigte sich, dass die typischen suppressiven Nacheffekte der cTBS und fazilitierenden Effekte der iTBS auf die Erregbarkeit des motorischen Kortex durch die vorherige Behandlung mit Memantine aufgehoben wurden. In der Placebomedikation zeigten sich die bereits früher nachgewiesenen klassischen Effekte von cTBS und iTBS. Dieses Ergebnis macht eine Beteiligung der NMDA-Rezeptoren für die langanhaltende Wirkung der Theta-Burst-Stimulation im Sinne einer Langzeitpotenzierung sehr wahrscheinlich (Huang, Chen, Rothwell, 2007). Der klinische Nutzen der rTMS-Behandlung liegt darin, dass mit dieser Behandlung möglicherweise eine Reorganisation kortikaler Bahnen erzielt werden kann (Esser, Huber, Massimini, Peteron, Ferrarelli, Tononi, 2006). Bliss und Lømo hatten die Langzeitpotenzierung 1973 erstmals nachgewiesen, indem sie über extrazelluläre Elektroden die Amplitudenveränderungen in der Antwort bestimmter Neuronenpopulationen nach einer elektrischen Stimulation erfassten (Lømo, 2003).

Eine vergleichbare Messmethode für die Langzeitpotenzierung wählten Esser und Kollegen 2006, indem sie nach einer rTMS-Behandlung mit 5 Hz über dem motorischen Kortex ein EEG ableiteten. Es zeigte sich, dass nach einer Latenzzeit von 15–55 ms Potenzierungen der Amplitude in den Ableitorten oberhalb und frontal vom Ort der Stimulation beziehungsweise über dem prämotorischen Kortex nachweisbar waren. Die Autoren interpretieren ihr Ergebnis als einen direkten Nachweis der Langzeitpotenzierung nach einer rTMS-Behandlung (Esser et al., 2006).

2.3. Kognitive Defizite depressiver Patienten

In der vorliegenden Arbeit sollte die Wirksamkeit der transkraniellen Magnetstimulation neben der Erfassung des subjektiven Befindens auch durch physiologische und kognitive Daten nachgewiesen werden. In Anbetracht der bereits beschriebenen hirnganischen Veränderungen überrascht es nicht, dass im Rahmen einer depressiven Erkrankung auch kognitive Defizite beobachtet werden. Wernicke prägte im späten 19. Jahrhundert den Begriff der „Pseudodemenz“ und verstand darunter hysterische Zustände, die sich in einer mentalen Schwäche äußern (Bulbena & Berrios, 1985). Heute wird der Begriff in Abgrenzung zur Demenz verwendet und beschreibt eine schwere depressive Erkrankung, in deren Verlauf gravierende kognitive Defizite auftreten (Möller, Laux, Deister, 2005). Die Schwere der Depression korreliert mit dem Ausmaß der kognitiven Defizite, allerdings lassen sich auch bei mildereren Verlaufsformen der Depression kognitive Beeinträchtigungen nachweisen (Austin et al., 2001; Sternberg & Jarvik, 1976). Der Intelligenzquotient wird durch die Erkrankung nicht beeinflusst und bleibt auch während einer depressiven Episode konstant (Pelosi, Slade, Blumhardt, Sharma, 2000; Mulert et al., 2007). Im Rahmen einer erfolgreichen Therapie reduzieren sich die kognitiven Beeinträchtigungen (Beblo, Baumann, Bogerts, Wallesch, Herrmann, 1999). Die Wirksamkeit einer therapeutischen Intervention sollte sich demnach an den Leistungen in einer kognitiven Aufgabe nachweisen lassen. Zunächst soll nun ein Überblick über die kognitiven Funktionen gegeben werden, die im Rahmen einer depressiven Erkrankung in Mitleidenschaft gezogen werden. Dies sind insbesondere Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Gedächtnis (Liotti & Mayberg, 2001).

2.3.1. Aufmerksamkeit

Der rechten Hemisphäre wird bei Aufmerksamkeitsprozessen eine dominante Rolle zugeschrieben. Insbesondere sind der Gyrus parietalis inferior, der dorsolaterale präfrontale Cortex, der Gyrus Cinguli und subkortikale Strukturen an Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt (Oken & Salinsky, 1992). Die meisten Aufgaben, die zur Untersuchung unterschiedlicher Aufmerksamkeitskomponenten verwendet werden, lassen sich nicht eindeutig einem einzelnen Aufmerksamkeitsbereich zuordnen, sondern erfordern unterschiedliche aufmerksamkeitsabhängige Fähigkeiten. Im Folgenden werden daher exemplarisch einige gängige Untersuchungsmethoden für die unterschiedlichen Aspekte der Aufmerksamkeit dargestellt und ein Überblick über konkrete Beeinträchtigungen im Rahmen einer depressiven Erkrankung gegeben.

2.3.1.1. Alertness

Unter „Alertness“ wird ein grundlegendes Aufmerksamkeitsniveau verstanden, das kurzfristig auch gesteigert werden kann. Der Begriff lässt sich am ehesten mit „Wachheit“ übersetzen. Dieser Aspekt der Aufmerksamkeit lässt sich mit Reaktionszeitaufgaben erfassen (Beblo & Lautenbacher, 2006). Ein typisches Symptom der depressiven Erkrankung ist die psychomotorische Retardierung (Veiel, 1997). Dementsprechend wurden in verschiedenen Studien längere Reaktionszeiten bei depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen beobachtet (Austin, Mitchell, Wilhelm, Parker, Hickie, Brodaty, Chan et al., 1999; Azorin, Benhaim, Hasbroucq, Possamai, 1995). In einer Metaanalyse, in der 13 Studien berücksichtigt wurden, fanden sich ausnahmslos längere Reaktionszeiten unter den depressiven Patienten. Dies wird als Ausdruck einer globalen und diffusen Beeinträchtigung der zerebralen Funktionen depressiver Patienten interpretiert (Veiel, 1997). Beblo und Lautenbacher (2006) geben vor diesem Hintergrund allerdings zu Bedenken, dass die Reaktionsgeschwindigkeit depressiver Patienten in der Regel nur leicht reduziert sei. Es besteht Einigkeit in der Literatur, dass die verlängerten Reaktionszeiten nicht alleine Ausdruck einer verlangsamten Motorik, sondern auch als Korrelat einer verlangsamten kognitiven Verarbeitung zu werten sind (Veiel, 1997; Austin et al., 1999; Austin et al., 1992).

2.3.1.2. Selektive Aufmerksamkeit

Unter der selektiven Aufmerksamkeit wird die Fähigkeit verstanden, die Konzentration auf einzelne interne Prozesse oder externe Reize zu lenken und dabei irrelevante Informationen auszublenden. Dieser Aspekt der Aufmerksamkeit wird beispielsweise mit Go-NoGo-Aufgaben untersucht, bei denen auf einen bestimmten Reiz reagiert werden muss und auf einen Anderen nicht. Eine alternative Untersuchungsmethode stellen matching-to-sample-Aufgaben dar, bei denen nach Darbietung mehrerer Reize entschieden werden muss, ob ein Targetreiz in der vorher dargebotenen Matrix gezeigt wurde oder nicht (Beblo & Lautenbacher, 2006). Depressive Patienten schneiden in Go-NoGo Aufgaben schlechter ab als Kontrollprobanden. Insbesondere gelingt es Patienten meist schlecht, ihre Reaktionen im NoGo-Teil der Aufgabe zu unterdrücken (Kaiser, Unger, Kiefer, Markela, Mundt, Weisbrod, 2003). Diese fehlende Fähigkeit zur Inhibition von Handlungsabläufen ist allerdings eher der Exekutivfunktion als der selektiven Aufmerksamkeit zuzuordnen und wird mit einer dysfunktionalen frontalen Hirnaktivität in Verbindung gebracht (Zhang, Zhao, Xu, 2007). Auch in matching-to-sample Aufgaben erzielen depressive Patienten schlechtere Ergebnisse und machen umso mehr Fehler, je länger die Verzögerung zwischen der Darbietung der Matrix und der Darbietung des Zielreizes andauert (Porter, Gallagher, Thompson, Young, 2003). Zusammenfassend kann von Defiziten im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit bei depressiven Patienten ausgegangen werden (vgl. z.B. Landrø, Stiles, Sletvold, 2001).

2.3.1.3. Geteilte Aufmerksamkeit

Geteilte Aufmerksamkeit wird benötigt, wenn mehrere Reize gleichzeitig verarbeitet werden müssen. Eine typische Aufgabe, um diesen Aspekt der Aufmerksamkeit zu untersuchen, ist der Zahlensymboltest, bei dem Zahlen und Symbole zugeordnet werden müssen (Beblo & Lautenbacher, 2006). Die Testleistungen depressiver Patienten waren in einer Studie von Hart und Kollegen schlechter als die von Kontrollpersonen, insbesondere aber waren die depressiven Patienten in der Testbearbeitung genauso verlangsamt wie die gleichzeitig untersuchte Gruppe an Demenz erkrankter Patienten (Hart, Kwentus, Wade, Hamer, 1987). Depressive Patienten haben neben dem Zahlensymboltest auch Schwierigkeiten in anderen Aufgaben, die einen Set-Wechsel erfordern (Austin, Mitchell, Wilhelm, Parker, Hickie, Brodaty, Chan et al, 1999).

2.3.1.4. Vigilanz

Unter Vigilanz versteht man ein Aufmerksamkeitsniveau, das über einen längeren Zeitraum unter monotonen Reizbedingungen aufrechterhalten wird (Beblo & Lautenbacher, 2006). Politis und Kollegen variierten eine Aufgabe, in der die Zahlen 2 und 7 angekreuzt werden sollten, und untersuchten somit sowohl selektive Aufmerksamkeit als auch Daueraufmerksamkeit. In der Variante zur Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit wurden die Targets in einer Reihe anderer Zahlen dargeboten, wohingegen sie in der Variante zur Erfassung der Vigilanz in einer Reihe von Buchstaben angeboten wurden. Depressive Patienten machten bei beiden Aufgabentypen mehr Fehler und wiesen längere Reaktionszeiten auf als die Kontrollpersonen. Besonders schlechte Testergebnisse erzielten depressive Patienten, die eine begleitende Psychose hatten (Politis, Lykouras, Mourtzouchou, Christodoulou, 2004). Auch andere Autoren haben bereits darauf hingewiesen, dass die Vigilanz insbesondere bei der Subgruppe psychotischer depressiver Patienten beeinträchtigt ist (Nelson, Sax, Strakowski, 1998).

2.3.2. Exekutivfunktionen

Als Exekutivfunktionen werden alle höheren mentalen Leistungen bezeichnet. Darunter versteht man unter anderem Fähigkeiten wie Inhibition, kognitive Flexibilität, Planungsfähigkeit und Konzeptbildung (Beblo & Lautenbacher, 2006). Auf Defizite im Bereich der Inhibition wurde bereits eingegangen. Des Weiteren haben depressive Patienten Schwierigkeiten bei Aufgaben, die kognitive Flexibilität, also beispielsweise einen Strategiewechsel, erfordern (Beblo, Baumann, Bogerts, Wallesch, Herrmann, 1999). Dazu zählen Aufgaben wie der Wisconsin Card Sorting Test, Wortflüssigkeitstests, der Stroop-Test, die „Turm von London“-Aufgabe und der Pfadtest (Kerr, Scott, Phillips, 2005; Fossati, Ergis, Allilaire, 2002; Austin et al., 1999). Grundsätzlich sind allerdings nicht alle Exekutivfunktionen beeinträchtigt. Konzeptbildung und strategisches Vorgehen sind in der Regel nicht eingeschränkt (Austin et al., 1999). In Aufgaben, die exekutive Funktionen erfordern, wirkt sich die Schwere der depressiven Erkrankung besonders stark auf die Testleistungen aus (Paelecke-Habermann, Pohl, Lelow, 2005). Darüber hinaus manifestieren sich Defizite

in den Exekutivfunktionen in der Regel dauerhaft und remittieren nicht außerhalb der depressiven Episoden (Paelecke-Habermann, Pohl, Lelow, 2005).

2.3.3. Gedächtnis

2.3.3.1. Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis

In zahlreichen Studien konnten Defizite im Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis depressiver Patienten nachgewiesen werden (Landrø, Stiles, Sletvold, 2001; Pelosi, Slade, Blumhardt, Sharma; 2000; Austin, Ross, Murray, O’Cairoll, Ebmeier, Goodwin, 1992; Sternberg & Jarvik, 1976). Die Einschränkungen betreffen sowohl den direkten Abruf (Recall) als auch das Wiedererkennen (Recognition) von Informationen (Austin et al., 1999). Patienten mit einer unipolaren Depression scheinen im Recall weniger und in der Recognition stärker beeinträchtigt zu sein als Patienten mit einer bipolaren Depression. Darüber hinaus manifestieren sich Beeinträchtigungen in der Gedächtnisleistung bei jungen Patienten stärker als bei älteren Patienten (Burt, Zembar, Niederehe, 1995). Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass mit einer klinischen Besserung im Rahmen einer medikamentösen Therapie auch die Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses rückläufig sind (Sternberg & Jarvik, 1976).

2.3.3.2. Langzeitgedächtnis

Das Langzeitgedächtnis wird in das explizite und das implizite Gedächtnis unterteilt. Das explizite Gedächtnis unterteilt sich wiederum in das episodische Gedächtnis, in dem autobiographische Informationen gespeichert werden, und das semantische Gedächtnis, in dem das Faktenwissen abgespeichert ist. Das implizite Gedächtnis bezieht sich auf Informationen, die auch als prozedurale Fertigkeiten bezeichnet werden. Darunter versteht man das Wissen darüber, wie bestimmte Handlungen auszuführen sind. Dieses Wissen muss nicht bewusst abgerufen werden (Beblo & Lautenbacher, 2006). Depressive Patienten scheinen bezogen auf das Langzeitgedächtnis nicht beeinträchtigt zu sein (Sternberg & Jarvik, 1976). Allerdings unterliegen sowohl das implizite als auch das explizite Gedächtnis einer negativen Verzerrung (Rinck & Becker, 2005; Gotlib, Kasch, Traill, Joormann, Arnow, Johnson, 2004). Eine Vielzahl von Studien belegt, dass insbesondere das Erinnern

autobiographischer Erlebnisse bei depressiven Patienten einem negativen Bias unterliegt. Es werden also vorwiegend negative und weniger positive autobiographische Erlebnisse erinnert (Popovski & Bates, 2005; Lyubomirsky, Caldwell, Nolen-Hoeksema, 1998).

2.4. Oddball-Aufgabe

2.4.1. Reaktionszeiten und Fehler bei depressiven Patienten

In der vorliegenden Arbeit werden Patienten mit einer schweren Depression untersucht und mit Kontrollpersonen hinsichtlich ihrer Leistung bei der Bearbeitung einer kognitiven Aufgabe verglichen. Der aktuelle Forschungsstand deutet darauf hin, dass sich depressive Probanden durch längere Reaktionszeiten von den Kontrollprobanden unterscheiden. Darüber hinaus scheinen depressive Patienten Schwierigkeiten im Bereich der Inhibition, der kognitiven Flexibilität und der selektiven Aufmerksamkeit zu haben. Um einen möglichst deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen zu finden und darüber hinaus auch mögliche Therapieerfolge innerhalb der Patientengruppe nachweisen zu können, wurde eine Oddball-Aufgabe ausgewählt, die insbesondere diese Anforderungen an die Probanden stellt. Während der Bearbeitung einer Oddball-Aufgabe lässt sich bei gesunden Probanden eine Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex nachweisen (Huettel & McCarthy, 2004), der Hirnregion also, die bei depressiven Patienten typischerweise eine verminderte Aktivität aufweist (Paus & Barrett, 2004; Karaaslan et al., 2003; Sara et al., 1994) und die als Zielregion für die rTMS-Behandlung in der vorliegenden Arbeit ausgewählt wurde.

In einer Oddball-Aufgabe müssen Probanden auf einen seltenen Reiz reagieren, der unregelmäßig innerhalb einer Reihe von Standardreizen dargeboten wird (Huettel & McCarthy, 2004). Je schwieriger die Diskrimination zwischen Ziel- und Standardreiz, desto längere Reaktionszeiten und desto mehr Fehler sind zu erwarten (Hagen, Gatherwright, Lopez, Polich, 2006). Da depressive Patienten Schwierigkeiten mit Aufgaben haben, die einen Set-Wechsel erfordern, wurde sowohl eine visuelle als auch eine auditive Oddball-Aufgabe verwendet, die abwechselnd bearbeitet werden mussten. Depressive Patienten zeigten in Oddball-Aufgaben längere Reaktionszeiten (Giedke,

Thier, Bolz, 1981) und machten mehr Fehler (Sara, Gordon, Kraiuhin, Coyle, Howson, Meares, 1994; Diner, Holcomb, Dykman, 1985) als Kontrollpersonen. Sara und Kollegen hatten darauf hingewiesen, dass sich Unterschiede zwischen depressiven Patienten und Kontrollpersonen wahrscheinlich vor allem dann zeigen, wenn die Oddball-Aufgabe anspruchsvoll ist (Sara et al, 1994).

Daher wurde in Anlehnung an eine Studie von Mazaheri und Picton (2005) eine schwierige Variante der dort beschriebenen visuellen und akustischen Oddball-Aufgabe verwendet. In der vorliegenden Arbeit musste im auditiven Teil ein Standardreiz mit einer Frequenz von 1000 Hz von einem seltenen Targetreiz mit einer Frequenz von 1100 Hz unterschieden werden. In einem zweiten Block der akustischen Aufgabe wurde zusätzlich eine Distraction geschaffen, indem ein störendes Geräusch von 60 dB zusätzlich zu den Tönen eingespielt wurde. In der visuellen Bedingung sollte der Standardreiz „O“ von dem seltenen Targetreiz „0“ unterschieden werden. Die Distraktionsbedingung bei Mazaheri und Kollegen bestand in einem gleichzeitig auf einem zweiten Computer eingeblendeten Kurzfilm und wurde in der vorliegenden Studie abgeändert. Die Buchstaben wurden dazu, in Äquivalenz zu dem Hintergrundrauschen in der akustischen Bedingung, mit einer ablenkenden Buchstabenmatrix hinterlegt. Mazaheri und Kollegen (2005) fanden bei den von ihnen untersuchten gesunden Probanden signifikant kürzere Reaktionszeiten in der akustischen Bedingung im Vergleich zu der visuellen Bedingung und signifikant längere Reaktionszeiten in den Distraktionsbedingungen.

2.4.2. Ereigniskorrelierte Potentiale bei depressiven Patienten

Während der Bearbeitung einer Oddball-Aufgabe lassen sich charakteristische Veränderungen in den reizbezogenen Ableitungen eines Elektroenzephalogramms (EEG) zeigen. Diese ereigniskorrelierten Potentiale werden mit unterschiedlichen Aspekten der Informationsverarbeitung in Verbindung gebracht und weisen bei depressiven Patienten teilweise Unterschiede in ihrer Amplitude und Latenz auf. Es werden frühe ereigniskorrelierte Potentiale bis 200 ms von späten ereigniskorrelierten Potentialen unterschieden. Die frühen ereigniskorrelierten Potentiale repräsentieren eine

modalitätsspezifische Verarbeitung, wohingegen die späteren Potentiale eine Einordnung der Reize in den Kontext widerspiegeln (Brown, Clarke, Barry, 2007).

2.4.2.1. N200

Die N200 ist ein negatives ereigniskorreliertes Potential, das circa 200 ms nach Reizdarbietung auftritt und sich vorwiegend über frontozentralen Hirnarealen ableiten lässt. In dieser Komponente spiegeln sich sowohl automatisierte als auch bewusste Kategorisierungsprozesse der aufgabenrelevanten Stimuli wider (Iva, Zhaoc, Gongd, Chene, Miaob, 2010; El Massioui, Everett, Martin, Jouvent, Widlöcher, 1996). Ebenso wie die P300 wird auch die N200 mit Prozessen der selektiven Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht (Patel & Azzam, 2005).

Studien, die depressive Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der N200 miteinander verglichen, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige Autoren fanden bei depressiven Patienten größere N200 Amplituden im Vergleich zu Kontrollprobanden (Bruder et al., 1998), in anderen Studien fanden sich niedrigere N200 Amplituden (Iva, Zhaoc, Gongd, Chene, Miaob, 2010; El Massioui, Everett, Martin, Jouvent, Widlöcher, 1996; Ogura et al., 1993) und einige Autoren fanden keinen Unterschied zwischen depressiven Patienten und Kontrollprobanden in der N200 Komponente (Sara, Gordon, Kraiuhin, Coyle, Howson, Meares, 1994). Auch hinsichtlich der Latenzzeiten der N200 bei depressiven Patienten lässt sich aus der Studienlage keine eindeutige Aussage ableiten, obgleich häufig von längeren Latenzzeiten der N200 berichtet wird (Urretavizcayaa, Morenob, Benllocha, Cardonera, Serralongaa, 2003). Kemp und Kollegen (2009) fanden in ihrer Arbeit längere Latenzzeiten der N200 für depressive Patienten, die dem melancholischen Subtyp zugeordnet werden konnten, und stellten einen Zusammenhang zwischen langsameren Reaktionszeiten in der auditorischen Oddball-Aufgabe und längeren Latenzzeiten der N200 her.

Die unterschiedlichen Ergebnisse werden auf den Einfluss nicht ausreichend kontrollierter Stichprobencharakteristika zurückgeführt. Daher wurden Studien durchgeführt, die sich speziell diesem Problem widmeten. Reza und Kollegen (2007) untersuchten Patienten mit zerebralen Läsionen, die in eine depressive und eine nicht-depressive Untergruppe eingeteilt wurden, um zwischen hirnorganischen Einflüssen und

dem Einfluss der Depression auf die ereigniskorrelierten Potentiale differenzieren zu können. Patienten, die zusätzlich als depressiv klassifiziert worden waren, zeigten längere Latenzzeiten der N200 im Vergleich zu den nicht-depressiven Patienten und den Kontrollprobanden. Die Autoren vermuten daher, dass eine depressive Störung einen größeren Einfluss auf die N200 hat als hirnorganische Veränderungen (Reza, Ikoma, Ito, Ogawa, Mano, 2007). El Massioui und Kollegen (1996) schlussfolgern aus ihrer Arbeit, dass die N200 bei depressiven Patienten unabhängig von Alterseffekten eine niedrigere Amplitude aufweist. In diesem Aspekt unterscheidet sich die N200 von anderen ereigniskorrelierten Potentialen. So finden sich Unterschiede in der P300 vorwiegend bei jungen Patientenkollektiven und Unterschiede in der N100 vorwiegend bei älteren Patientenkollektiven (El Massioui, Everett, Martin, Jouvent, Widlöcher, 1996). Die Schwere der depressiven Symptome und psychomotorische Retardierung scheinen keinen Einfluss auf die N200 zu haben (Urretavizcayaa, Morenob, Benllocha, Cardonera, Serrallongaa, 2003). In einer weiteren Arbeit wurden unbehandelte Patienten während ihrer ersten depressiven Episode untersucht. In der akustischen Oddball-Aufgabe wiesen die Patienten in der Target-Bedingung eine niedrigere N200 Amplitude über frontozentralen Ableitorten auf. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis als Beleg einer frontal exekutiven Dysfunktion. Depressiven Patienten fällt es offensichtlich schwer, neue Reize zu kategorisieren. Die Autoren schlussfolgern daher, dass ein Unterschied in der N200 als überdauerndes Charakteristikum der depressiven Erkrankung interpretiert werden kann (Iva et al., 2010). Dies wurde auch von Ogura und Kollegen (1993) vermutet, die depressive Patienten während einer depressiven Episode und nach Remission untersuchten. Im Gegensatz zu den Kontrollprobanden generierten die Patienten auch bei den häufigen Standardreizen eine N200 und fielen insgesamt durch niedrigere Amplituden auf. Da dieser Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen in der Remission erhalten blieb, könnte sich hierin ein überdauerndes Charakteristikum depressiver Patienten manifestieren (Ogura et al., 1993).

2.4.2.2. P200

Die P200 ist ein positives ereigniskorreliertes Potential, das circa 200 ms nach Reizdarbietung auftritt und für Reize unterschiedlicher Modalitäten im Vertex generiert wird (Crowley & Colrain, 2004). Dieses Potential repräsentiert die Differenzierung

zwischen aufgabenrelevanten und aufgabenirrelevanten Reizen durch automatische Stimulusidentifikation und -klassifikation. Des Weiteren manifestieren sich in der P200 Inhibitionsprozesse, die eine weitere Verarbeitung aufgabenirrelevanter Reize unterdrücken (Brown, Barry, Clarke, 2009; Kemp et al., 2009b; Barry, Johnstone, Clarke, 2003). Je mehr Aufmerksamkeit eine Person auf eine Aufgabe richtet, desto kleiner wird die P200-Amplitude (Crowley & Colrain, 2004).

Kemp und Kollegen (2009) untersuchten Patienten mit einer majoren Depression und verglichen diese mit Kontrollprobanden und mit Personen, die lediglich unter einer depressiven Verstimmung litten. Während der Bearbeitung einer akustischen Oddball-Aufgabe wurde ein EEG abgeleitet. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer klinisch relevanten Depression im Vergleich zu Kontrollprobanden eine deutlich größere Amplitude der P200 sowohl für Target- als auch für Standardreize aufwiesen. Dieser Unterschied fand sich in abgeschwächter Form auch in der Gruppe mit einer depressiven Verstimmung. Gleichzeitig fand sich eine geringere Amplitude der P300 unter den depressiven Patienten. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass depressive Personen aufgrund einer erhöhten Selbstaufmerksamkeit weniger kognitive Ressourcen für die Verarbeitung externer Reize zur Verfügung haben. Die Unfähigkeit relevante von irrelevanten Informationen zu differenzieren, führt anschließend auch zu Einschränkungen bei der Stimulusbewertung. Dies spiegelt sich in einer reduzierten P300 wider (Kemp et al., 2009b). In einer anderen Arbeit, die depressive Patienten mit gesunden Kontrollprobanden in einer akustischen Oddball-Aufgabe verglich, fanden sich ebenfalls höhere P200-Amplituden und darüber hinaus eine längere P300-Latenz (Vandoolaeghe, van Hunsel, Nuyten, Maes, 1998). Kognitive Einschränkungen und veränderte Neurotransmittersysteme werden als mögliche Ursachen für den Befund diskutiert. Darüber hinaus fanden sich auch Unterschiede in der P200-Latenz. Spätere Therapieresponder wiesen im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine kürzer P200-Latenz in der Anfangsmessung auf (Vandoolaeghe et al., 1998).

In einer weiteren Studie konnten die Ergebnisse für den Subtyp der melancholischen Depression repliziert werden (Kemp et al., 2010). Auch in dieser Arbeit wiesen depressive Patienten eine größere Amplitude der P200 für Ziel- und Standardreize sowie eine geringere P300-Amplitude auf. Die Veränderungen in der P200 korrelierten

dabei mit der Schwere der Depression, nicht aber mit der psychomotorischen Retardierung. Es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der P200-Latenz.

In einer kürzlich erschienen Arbeit wurden unbehandelte Patienten während ihrer ersten depressiven Episode untersucht. Auch in dieser Gruppe zeigte sich im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine größere P200-Amplitude für die Standardreize, nicht aber für die Targetreize. Die Patienten fielen außerdem durch eine geringere P300-Amplitude auf. Die Autoren sehen diese Defizite der Aufmerksamkeitssteuerung depressiver Patienten als unmittelbare Folge einer frontal und rechtshemisphärisch betonten Dysfunktion an (Lv, Zhao, Gong, Chen, Miao, 2010).

2.4.2.3. P300

Die P300 ist ein ereigniskorreliertes Potential, das typischerweise an den parietozentralen Ableitorten (Cz, Pz) auftritt und erstmals in den 60er Jahren von Sutton und Kollegen beschrieben wurde (Sutton, Braren, Zubin, John, 1965). Dieses positive Potential entsteht typischerweise nach der Darbietung eines seltenen Targetreizes, auf den reagiert werden soll (Herrmann & Knight, 2001; Oken & Salinsky, 1992), und ist unabhängig von der Stimulusmodalität (Naumann, 1992).

Die P300 besteht aus einer frühen Komponente P3a, die sich vorwiegend frontal ableiten lässt, und einer späten Komponente P3b, die an den parietalen Ableitorten ihr Maximum erreicht (Herrmann & Knight, 2001; Oken & Salinsky, 1992; Diner et al., 1985). Die P300 wird von einer Reihe unterschiedlicher Hirnareale generiert und auch der dorsolaterale präfrontale Kortex scheint an diesem Prozess beteiligt zu sein (Herrmann & Knight, 2001). Über der rechten Hemisphäre lassen sich in der Regel größere Amplituden der P300 ableiten, als über der linken Hemisphäre. Der Generator der P300 wird daher von einigen Autoren im rechten Frontalhirn vermutet (Alexander et al., 1996; Gilmore, Clementz, Berg, 2009).

Die P3a Komponente hat eine um 60–80 ms kürzere Latenz als die P3b. Die Amplitude der P3a wird größer, je schwieriger es ist, den Targetreiz zu identifizieren (Kopp, Moschner, Wessel, 2005). Die P3a wird als Korrelat einer Orientierungsreaktion auf einen neuen Reiz bewertet und repräsentiert frontale Aufmerksamkeitsmechanismen (Oken & Salinsky, 1992; Polich, 2007). Es wird vermutet, dass Dopamin der zentrale Neurotransmitter dieses Prozesses ist (Polich, 2007).

Die P3b Komponente hat eine Latenz von 300 bis 600 ms und wird insbesondere nach dem Auftreten eines seltenen Zielreizes beobachtet. Die Amplitude dieser Komponente wird größer, je seltener die Kategorie des auslösenden Reizes vorkommt. Die P3b entspricht wahrscheinlich einem „context updating“, in dessen Verlauf aktuelle Informationen mit dem Arbeitsgedächtnis abgeglichen werden und schließlich ein bewusster Aufmerksamkeitswechsel vollzogen wird (Polich, 2007; Kopp et al., 2005; Oken & Salinsky, 1992). Der Ursprung der P3b wird im medialen und lateralen präfrontalen Kortex sowie im Hippokampus angenommen (Kopp et al., 2005; Oken & Salinsky, 1992). Vermutlich ist Noradrenalin der vermittelnde Neurotransmitter dieser Prozesse (Polich, 2007).

Allgemein tritt die P300 als spätes, ereigniskorreliertes, positives Potential immer dann auf, wenn sich der Kontext oder der Informationsgehalt des Stimulus verändert (Sara et al., 1994). Die P300 wird somit von der Stimuluswahrscheinlichkeit und der Aufgabenschwierigkeit beeinflusst (Mazaheri & Picton, 2005). Die Stimuluswahrscheinlichkeit wirkt sich dabei unabhängig von der Aufgabenrelevanz des seltenen Stimulus auf die Amplitude der P300 aus (Herrmann & Knight, 2001), wobei ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang besteht. Je schwieriger die Diskrimination zwischen Ziel- und Standardreiz ist, desto niedriger fallen die Amplituden der P300 aus und desto längere Latenzzeiten werden gemessen (Mazaheri & Picton, 2005). Andere Autoren fanden allerdings, dass nur die Amplitude der P3b mit zunehmender Schwierigkeit abnimmt, wohingegen die Amplitude der P3a größer wird (Hagen, Gatherwright, Lopez, Polich, 2006). Die P300 wird darüber hinaus von der Stimulusmodalität beeinflusst. Unter akustischen Bedingungen wurden kleinere Amplituden und kürzere Latenzzeiten gemessen als unter visuellen Bedingungen (Mazaheri & Picton, 2005; Herrmann & Knight, 2001).

Diner und Kollegen untersuchten in ihrer Studie bereits 1985, inwiefern sich Patienten mit Depressionen in der P300 von gesunden Probanden unterscheiden. Zu diesem Zweck wählten sie eine visuelle Oddball-Aufgabe. In den Latenzzeiten zeigten sich kein Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden. Allerdings fiel die Amplitude der P300 nach einem Targetreiz bei depressiven Patienten signifikant kleiner aus als bei den Kontrollprobanden (Diner, Holcomb, Dykman, 1985). Dieser Befund konnte in zahlreichen Studien repliziert werden, die ebenfalls eine geringere Amplitude der P300

bei depressiven Patienten nachweisen konnten (Blackwood, Whalley, Christie, Blackburn, StClair, McInnes, 1987; Bruder, Kropfmann, Kayser, Stewart, McGrath, Tenke, 2009; Kemp et al., 2010; Kemp et al., 2009b; Lv et al., 2010). Die Ergebnisse bezüglich der Veränderung der Amplituden und Latenzzeiten der P300 bei depressiven Patienten sind allerdings nicht eindeutig. Dies wird auf die große Heterogenität der untersuchten Patientenpopulationen zurückgeführt. Einige Autoren haben darauf verwiesen, dass die Schwere der Depression und der Subtyp der depressiven Erkrankung einen großen Einfluss haben. Unterschiede ließen sich beispielsweise besonders zuverlässig bei bipolaren depressiven Patientenkollektiven nachweisen (Duncan et al., 2009). In einer Arbeit von Karaaslan und Kollegen wurden kleinere P300-Amplituden nur für depressive Patienten gefunden, die zusätzlich eine Psychose hatten (Karaaslan et al., 2003). Bruder und Kollegen fanden allerdings keine Korrelation zwischen der P300 und dem STAI (State-Trait Anxiety Inventory) sowie dem BDI (Beck Depression Inventory) und folgern daraus, dass Ängstlichkeit und Schwere der Depression die P300 nicht maßgeblich verändern (Bruder et al., 2009).

Allerdings scheint eine Vielzahl unterschiedlicher Einflüsse die Ausprägung der P300 zu variieren. Frauen weisen größere Amplituden der P300 auf. Ältere Probanden hingegen produzieren eine niedrigere P300-Amplitude mit einer längeren Latenzzeit (Schiff et al., 2007). Auch die Schwierigkeit der ausgewählten Oddball-Aufgabe spielt eine Rolle dafür, ob sich Effekte nachweisen lassen oder nicht. Sara und Kollegen (1994) fanden keinen Unterschied zwischen depressiven Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der Amplitude oder Latenzzeit der P300 und führten ihr Ergebnis darauf zurück, dass die Oddball-Aufgabe zu einfach gestaltet war (Sara et al., 1994). Auch andere Autoren haben darauf verwiesen, dass sich Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen in der P300 möglicherweise vorwiegend mit anspruchsvollen Aufgaben zeigen lassen (Bruder, James, Towey, Stewart, Tenke, Quitkin, 1991).

Bezüglich der Latenzzeiten werden unterschiedliche Ergebnisse berichtet. Einige Autoren fanden längere Latenzzeiten der P300 bei depressiven Patienten (Karaaslan, Gonul, Oguz, Erdinc, Esel, 2003; Vandoolaeghe, van Hunsel, Nuyten, Maes, 1998), andere Autoren konnten dies nicht bestätigen (Sara et al., 1994; Blackwood et al., 1987). Einige Autoren stellen außerdem eine Verbindung zwischen längeren

Latenzzeiten der P300 und einem Nicht-Ansprechen auf Antidepressiva her (Vandoolaeghe et al., 1998).

Von zentraler Bedeutung für die vorliegende Arbeit ist, ob sich ein Therapieerfolg durch eine Veränderung der P300 zeigen lässt. Hierfür gibt es einige Hinweise. So fanden Blackwood und Kollegen (1987) signifikant niedrigere Amplituden bei einer Gruppe depressiver Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden. Dieser Unterschied war nach einer erfolgreichen, vier-wöchigen, medikamentösen Behandlung nicht mehr nachweisbar (Blackwood et al., 1987). In einer Studie von Karaaslan und Kollegen wurden psychotische und nicht-psychotische depressive Patienten untersucht. Die Patienten wurden vor und nach einer erfolgreichen medikamentösen Behandlung gemessen. Die Unterschiede der P300, die vor der Behandlung bei den psychotischen Patienten nachweisbar waren, bildeten sich durch die Remission zurück (Karaaslan, Gonul, Oguz, Erdinc, Esel, 2003).

3. Fragestellung und Hypothesen

3.1. Fragestellung

Vor dem dargestellten theoretischen Hintergrund wird davon ausgegangen, dass eine Behandlung mit transkranieller Magnetstimulation einen antidepressiven Effekt hat. Dieser Effekt begründet sich darin, dass sowohl neuroanatomische als auch neurophysiologische Veränderungen mittels einer Behandlung mit transkranieller Magnetstimulation nachgewiesen werden konnten. Diese Veränderungen ließen sich in Bereichen zeigen, die im Rahmen einer depressiven Erkrankung häufig pathologisch verändert sind. Die transkranielle Magnetstimulation bewirkte in früheren Studien eine Erhöhung der Durchblutung in pathognomischen Hirnarealen (Burt et al., 2002; Teneback et al., 1999), eine Normalisierung der Überaktivität der Stressachse (Post & Keck, 2001; Szuba et al., 2000) und die Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin (Post & Keck, 2001; Paus & Barrett, 2004). Der Wirkmechanismus der transkraniellen Magnetstimulation ist wahrscheinlich im Sinne einer Langzeitpotenzierung zu verstehen (Huang et al., 2007; Esser et al., 2006; Müller et al., 2000).

Darüber hinaus sprechen die Ergebnisse aus Fragebogenstudien dafür, dass eine subjektive Besserung der Symptome depressiver Patienten mit der transkraniellen Magnetstimulation erreicht werden kann (Paus & Barrett, 2004; Burt et al., 2002; Grunhaus et al., 2000; Pascual-Leone et al., 1996).

Um einen möglichst lang anhaltenden Effekt der Therapie zu erzielen, wird das Protokoll von Huang und Kollegen verwendet (Huang et al., 2005). Die Patienten werden über 10 Werktagen mit einer intermittierenden Theta-Burst-Stimulation über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex behandelt. Die Hälfte der Patienten wird eine Placebobehandlung erhalten.

Ein möglicher Therapieerfolg soll in der vorliegenden Arbeit, neben einer durch Fragebögen erfassten subjektiven Besserung der depressiven Symptomatik, durch die Leistung in einer kognitiven Aufgabe nachgewiesen werden. In Folge der hirnrorganischen Veränderungen ist die kognitive Leistungsfähigkeit depressiver Patienten in unterschiedlich starkem Ausmaß in Mitleidenschaft gezogen (Möller et al., 2005; Austin et al., 2001; Sternberg & Jarvik, 1976). Es wurde darauf verwiesen, dass

solche Defizite sich im Bereich der Aufmerksamkeit, der Exekutivfunktion, der Gedächtnisleistung und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bemerkbar machen können (Liotti & Mayberg, 2001). Diese kognitiven Beeinträchtigungen sind im Rahmen einer erfolgreichen Therapie reversibel (Beblo et al., 1999). In der vorliegenden Arbeit wurde eine Oddball-Aufgabe mit einem akustischen und einem visuellen Teil ausgewählt. In einer Oddball-Aufgabe müssen Probanden auf einen seltenen Reiz reagieren, der unregelmäßig innerhalb einer Reihe von Standardreizen dargeboten wird (Huettel & McCarthy, 2004). Diese Aufgabe erfordert kognitive Flexibilität, Inhibition, selektive Aufmerksamkeit und eine schnelle Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Es ist davon auszugehen, dass Patienten diese Aufgabe schlechter bearbeiten als gesunde Kontrollprobanden (Hagen et al., 2006; Sara et al., 1994; Giedke et al., 1981; Diner et al., 1985). Darüber hinaus sollten die Patienten bei erfolgreicher Therapie eine bessere Testleistung zeigen.

Des Weiteren wird ein Elektroenzephalogramm während der Bearbeitung der Aufgabe abgeleitet. In einem EEG lässt sich immer dann, wenn ein seltener Zielreiz im Rahmen einer Oddball-Aufgabe dargeboten wird, eine P300 als Aufmerksamkeitskorrelat zeigen. Die P300 ist ein positives ereigniskorreliertes Potential, das sich vorwiegend über parietozentralen Elektrodenpositionen ableiten lässt. Depressive Patienten weisen bei der Ableitung der P300 Unterschiede zu gesunden Kontrollpersonen auf. Die Amplitude der P300 ist verringert und die Latenzzeit verlängert (Karaaslan et al., 2003; Vandoolaeghe et al., 1998; Blackwood et al., 1987; Diner et al., 1985).

3.2. Hypothesen und Operationalisierung

Hypothese 1: subjektive Daten

Nach 10-tägiger Behandlung mit iTBS werden die behandelten Patienten eine subjektive Verbesserung ihrer depressiven Symptomatik in den Fragebögen angeben. Die Patienten, die eine Plazebobehandlung erhalten haben, werden nach den 10 Behandlungstagen eine geringere Besserung der depressiven Symptomatik angeben.

Für die Operationalisierung dieser Hypothese werden die Patienten vor und nach dem Behandlungszyklus den Beck Depression Inventory (BDI), die Hamilton Depression

Rating Scale (HDRS) und die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) bearbeiten.

Hypothese 2: Verhaltensdaten

Vor Beginn der Therapie werden alle Patienten eine schlechtere Testleistung in der Oddball-Aufgabe erreichen als die Kontrollprobanden. Nach 10-tägiger Behandlung mit iTBS werden die behandelten Patienten eine bessere Testleistung in der Oddball-Aufgabe erreichen, und zwar sowohl verglichen mit ihrer eigenen Testleistung vor der Therapie als auch verglichen mit den unbehandelten Patienten.

Zur Operationalisierung dieser Hypothese werden die Fehler und die Reaktionszeiten der Probanden während der Bearbeitung der Oddball-Aufgabe zu beiden Messzeitpunkten erfasst.

Hypothese 3: physiologische Daten

Hypothese 3a: N200

Vor Beginn der Therapie werden alle Patienten verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden eine N200 mit niedrigerer Amplitude und längerer Latenzzeit im EEG aufweisen. Nach 10-tägiger Behandlung mit iTBS wird bei den behandelten Patienten eine Normalisierung der N200 erfolgen, verglichen mit ihrem eigenen EEG vor der Therapie und verglichen mit dem EEG der unbehandelten Patienten.

Die Variation der Schwierigkeit wird sich bei allen Probanden in größeren N200-Amplituden und längeren Latenzzeiten in der schwierigen verglichen mit der einfachen Bedingung äußern.

Nach Zielreizen werden größere N200-Amplituden gemessen als nach Standardreizen.

Hypothese 3b: P200

Vor Beginn der Therapie werden alle Patienten verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden eine P200 mit niedrigeren Amplituden im EEG aufweisen. Nach 10-tägiger Behandlung mit iTBS wird bei den behandelten Patienten eine Normalisierung der P200 erfolgen, verglichen mit ihrem eigenen EEG vor der Therapie und verglichen mit dem EEG der unbehandelten Patienten. Die bisherige Datenlage ergab, dass bislang keine Studie explizit die Latenzzeit der P200 bei depressiven Patienten untersuchte.

Daher wird die ungerichtete Hypothese formuliert, dass sich depressive Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der P200-Latenz unterscheiden. Nach Standardreizen werden größere P200-Amplituden als nach Zielreizen gemessen.

Hypothese 3c: P300

Vor Beginn der Therapie werden alle Patienten verglichen mit den gesunden Kontrollprobanden eine P300 mit niedrigerer Amplitude und längerer Latenzzeit im EEG aufweisen. Nach 10-tägiger Behandlung mit iTBS wird bei den behandelten Patienten eine Normalisierung der P300 erfolgen, verglichen mit ihrem eigenen EEG vor der Therapie und verglichen mit dem EEG der unbehandelten Patienten.

Die Variation der Schwierigkeit wird sich bei allen Probanden in kleineren P300-Amplituden und längeren Latenzzeiten in der schwierigen verglichen mit der einfachen Bedingung äußern.

Nach Zielreizen werden größere P300-Amplituden gemessen als nach Standardreizen.

Zur Operationalisierung dieser Hypothesen wird ein 21-Kanal-EEG aller Probanden aufgezeichnet und die gewonnenen Daten mit entsprechender Software analysiert. Zur Erfassung der ereigniskorrelierten Potentiale werden die Amplituden und Latenzzeiten an den Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz verwendet, wobei die N200 nur an Fz und Cz erfasst wird.

4. Methoden

4.1. Versuchsplan

Diese Studie wurde in einem multivariaten, mehrfaktoriellen Messwiederholungsplan als Doppel-Blind-Studie durchgeführt. Die depressive Stichprobe rekrutierte sich aus Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer oder ambulanter Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg befanden. Die Kontrollprobanden wiesen nach Einschätzung mit dem SKID-I-Screening-Fragebogen (Wittchen, Zaudig, Fydrich, 1997) keine relevanten psychischen Auffälligkeiten auf und waren nach Alter und Geschlecht zu den 11 Verum-behandelten Patienten gematcht. Alle Probanden wurden mit den gleichen Messapparaturen im Labor für Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung der Universitätsklinik untersucht.

In der ersten Messung zum Zeitpunkt T 0 wurden 20 depressive Patienten und 11 Kontrollprobanden gemessen. Daraufhin erfolgte eine randomisierte Zuteilung der Patienten in die Verum- oder Plazebobehandlungsgruppe. Über 10 Werkstage erfolgte täglich eine tatsächliche oder scheinbare Behandlung mit transkranieller Magnetstimulation. Anschließend wurden alle Patienten zum Zeitpunkt T 1 erneut gemessen. Sowohl die Patienten als auch die Versuchsleiterin waren bezüglich der tatsächlichen Gruppenzugehörigkeit verblindet. Die Versuchsleiterin wurde erst nach Abschluss der Auswertung der Daten über die Zugehörigkeit der Patienten zu Verum-beziehungsweise Plazebogruppe aufgeklärt. In Abbildung 2 ist der Versuchsplan schematisch dargestellt.

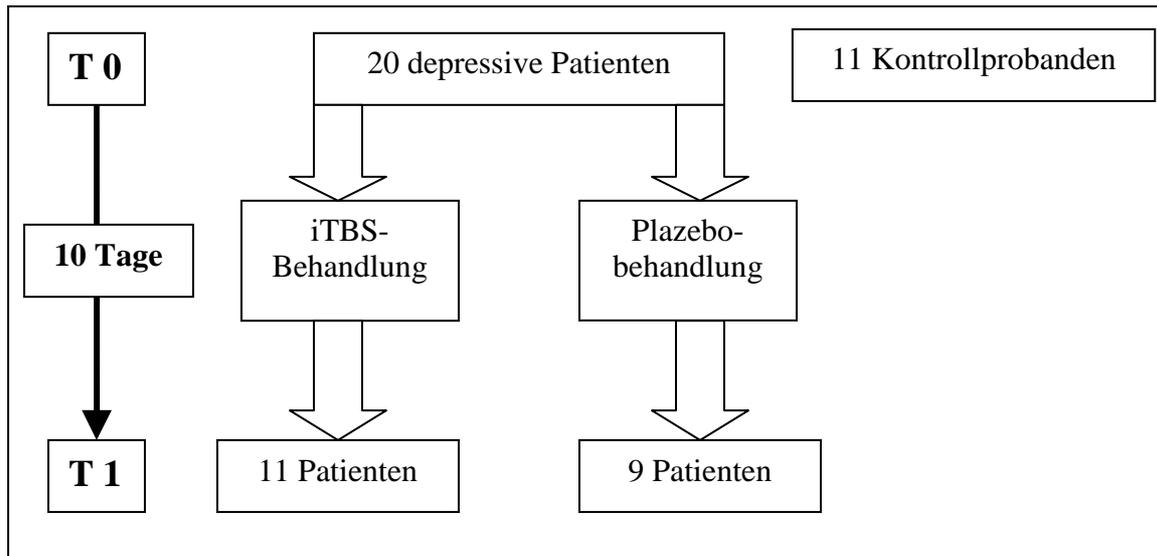


Abbildung 2: Versuchsplan

4.1.1. Abhängige Variablen

Die abhängigen Variablen sollen den Erfolg der Therapie in der Verumgruppe abbilden. Als abhängige Variablen wurden Verhaltensdaten, subjektive und physiologische Daten erhoben.

Subjektive Daten

Um den Therapieerfolg zu bewerten, wurden vor und nach der Behandlung von allen Patienten depressionsspezifische Fragebögen ausgefüllt. Die verwendeten Fragebögen waren der Beck Depression Inventory (BDI II; Beck & Steer; 1987), die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS; Hamilton; 1960) und die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery & Asberg; 1979). Die beiden letztgenannten Fragebögen wurden auf den jeweiligen Stationen von den behandelnden Ärzten mit den Patienten bearbeitet.

Verhaltensdaten

Als Verhaltensdaten wurden die Fehler und Reaktionszeiten bei der Bearbeitung der Oddball-Aufgabe vor und nach der Behandlung bei allen Patienten und zum Zeitpunkt T 0 bei den Kontrollprobanden erfasst. Es waren grundsätzlich zwei Fehlerarten möglich. Wenn ein Proband bei dem Targetreiz nicht reagierte, wurde dies als „Missing“ und somit als Fehler gewertet. Ebenso wurde ein „False Alarm“ als Fehler

gewertet, bei dem auf einen Standardreiz reagiert wurde. Die Reaktionszeiten wurden nur für die Targetreize gemessen.

Physiologische Daten

Von allen Probanden wurde zu jedem Messzeitpunkt ein 21-Kanal-EEG abgeleitet. Nach Analyse der physiologischen Daten gingen die Amplituden und Latenzzeiten der P300, der P200 und der N200 als abhängige Variablen in die Auswertung ein.

4.1.2. Unabhängige Variablen

Die unabhängigen Variablen waren die Gruppe (3-stufig), der Messzeitpunkt (2-stufig), die Schwierigkeit der Diskriminationsaufgabe (2-stufig) und die Stimulusmodalität (2-stufig). In der vorliegenden Arbeit wurden drei unterschiedliche Gruppen gebildet. Dies waren die Gruppe der mit iTBS behandelten Patienten, die Gruppe der Patienten mit einer Plazebostimulation und die gesunde Kontrollgruppe. Eine weitere unabhängige Variable war der Messzeitpunkt vor beziehungsweise nach der Behandlung. Außerdem wurde die Schwierigkeit der Oddball-Aufgabe variiert, da für jede Diskrimination zwischen Ziel- und Standardreiz eine schwierigere Version mit Distraction und eine leichtere Variante verwendet wurde. Außerdem wurde die Stimulusmodalität variiert, indem eine akustische und eine visuelle Diskriminationsaufgabe bearbeitet werden mussten.

4.1.3. Kontrollvariablen

Als eine Kontrollvariable wurde die Ängstlichkeit der Patienten erfasst, gemessen durch den State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI; Spielberger, Gorsuch, Lushene, 1981). Der STAI wurde vor jeder Messung von den Probanden ausgefüllt. Darüber hinaus wurden folgenden Kontrollvariablen erfasst: die kristalline Intelligenz, gemessen durch den Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test (MWT-B; Lehrl, 1999), das Ausmaß kognitiver Verzerrung, gemessen durch die Skala dysfunktionaler Einstellungen (DAS; Weissman & Beck, 1978) und mögliche psychische Auffälligkeiten insbesondere in der Kontrollgruppe, gemessen durch den kurzen Screening-Fragebogen des SKID-I

Screening Interviews (Wittchen, Zaudig, Fydrich, 1997). Außerdem wurden alle üblichen demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Muttersprache und Schulabschluss beziehungsweise Berufstätigkeit erfasst. Da in dieser Untersuchung Töne über Kopfhörer dargeboten wurden, wurde nach einer eventuellen Schwerhörigkeit gefragt. Zusätzlich wurden mögliche Sehschwächen erhoben.

In der Stichprobe der Patienten wurden durch einen Psychiater diagnostizierte komorbide Störungen, die Dauer des Klinikaufenthalts zum Zeitpunkt der Messung, die Anzahl bisheriger Klinikaufenthalte und die zum Zeitpunkt der Untersuchung eingenommenen Medikamente erfasst. Eine Übersicht über die einzelnen Patienten bietet Tabelle A00 des Anhangs mit Informationen zu Diagnose, Dauer des stationären Aufenthalts zum Zeitpunkt der Messung, der Anzahl stationärer Aufenthalte in einer psychiatrischen Einrichtung und der aktuellen Medikation.

4.2 Beschreibung der Stichprobe

4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Testpersonen

Die transkranielle Magnetstimulation stellt generell eine nebenwirkungsarme Behandlungsmethode dar, allerdings wird in der Literatur berichtet, dass in Einzelfällen epileptische Anfälle durch die Behandlung ausgelöst wurden. Es wird daher empfohlen, Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen nicht mit transkranieller Magnetstimulation zu behandeln, um eine sichere Behandlung für den Patienten zu gewährleisten (Plewnia, 2003b). Kontraindikationen für eine Behandlung mit transkranieller Magnetstimulation sind eine bestehende Epilepsie, Herzschrittmacher, Cochlear-Implantate oder andere Implantate im Schädelbereich. Außerdem wurde darauf geachtet, dass die Patienten keine schweren körperlichen Erkrankungen, kein schweres Schädel-Hirn-Trauma in der Vergangenheit und keine Operation von Hirntumoren, sowie Hydrocephalus-Shunts als Vorerkrankungen hatten. Auch eine bestehende Schwangerschaft wurde als Kontraindikation für die Behandlung gewertet (Plewnia, 2003b). Die Krampfneigung der Patienten wurde in einer Voruntersuchung mittels EEG durch den behandelnden Arzt abgeklärt. Patienten mit einer erhöhten Krampfneigung wurden nicht in die Studie aufgenommen.

4.2.2 Rekrutierung der Versuchspersonen

Die Rekrutierung der depressiven Versuchspersonen erfolgte nach Indikationsstellung der entsprechenden Ärzte auf den Stationen des psychiatrischen Universitätsklinikums Würzburg. Daraufhin erfolgte ein Aufklärungsgespräch über die geplante Behandlung und die Untersuchungen. Anschließend wurde unter ärztlicher Leitung im Rahmen einer Voruntersuchung mittels EEG eine erhöhte Krampfneigung der Patienten ausgeschlossen und weitere Kontraindikationen abgeklärt. Die nicht-depressiven Kontrollpersonen rekrutierten sich aus dem Bekannten-, Verwandten- und Freundeskreis der Versuchsleiterin und nahmen unentgeltlich an der Studie teil. Die Kontrollpersonen wurden zu den behandelten depressiven Patienten nach Alter und Geschlecht gematcht.

4.2.3 Zusammensetzung der Stichprobe

Insgesamt nahmen 25 depressive Patienten an der Studie teil. Davon erhielten 11 Patienten eine Verum-TBS-Behandlung und 9 Patienten eine Scheinbehandlung. Die Patienten waren nach ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten -10) den Diagnosen F33.2 (Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome) oder F32.2 (Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome) zugeordnet. Allerdings erhielt ein Patient die Diagnose „Schizoaffective Störung, gegenwärtig depressiv“ (F25.1) und eine Patientin die Diagnose F31.6 (Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode). Diese beiden Patienten befanden sich nach randomisierter Zuteilung in der Placebogruppe. Komorbide psychiatrische Störungen umfassten Alkoholabhängigkeit und Somatoforme Störungen. Einen Überblick bietet Tabelle A16 des Anhangs. Fünf Patienten brachen die Studie vorzeitig ab oder wurden aufgrund anderer Ursachen nicht in der weiteren Analyse berücksichtigt. Eine Patientin wollte den Klinikaufenthalt nach dem ersten Behandlungstag nicht fortsetzen. Zwei Patienten waren aufgrund geistiger und körperlicher Retardierung nicht in der Lage die Aufgabe zu bewältigen. Ein Patient brach die Behandlung aufgrund starker Kopfschmerzen ab. Eine weitere Patientin konnte aufgrund technischer Probleme bei der Aufzeichnung der Daten nicht in der

weiteren Analyse berücksichtigt werden. Tabelle 1 bietet einen Überblick über die Ergebnisse der depressionsspezifischen Fragebögen und die Altersverteilung in den drei Untersuchungsgruppen.

Tabelle 1: Stichprobenzusammensetzung. Mittelwerte (Standardabweichung)

| | Kontrollen | Verum | Plazebo | Ergebnisse der ANOVA |
|--|-------------------|----------------|----------------|-------------------------------|
| Alter (Jahre) | 44.73 (15.09) | 45.36 (14.81) | 38.33 (9.30) | $F_{2, 28} = 0.786; p > .05$ |
| BDI zum Zeitpunkt t1 | 3.55 (4.46) | 22.09 (16.05) | 22.25 (12.70) | $F_{2, 28} = 9.061; p < .05$ |
| DAS Summenwert* | 101.55 (31.63) | 149.00 (31.42) | 133.12 (39.46) | $F_{2, 25} = 5.097; p < .05$ |
| DAS * Subskala „Leistungsbewertung“ | 37.91 (18.00) | 68.11 (24.95) | 53.75 (22.31) | $F_{2, 25} = 4.853; p < .05$ |
| DAS * Subskala „Anerkennung durch Andere“ | 22.82 (7.15) | 31.89 (5.62) | 31.75 (7.52) | $F_{2, 25} = 5.837; p < .05$ |
| Intelligenzquotient * | 132.45 (13.06) | 107.11 (12.67) | 113.12 (13.88) | $F_{2, 25} = 10.190; p < .05$ |
| STAI zum Zeitpunkt t1 * | 33.45 (11.02) | 49.78 (13.15) | 49.44 (13.71) | $F_{2, 26} = 5.649; p < .05$ |

Abkürzungen: BDI (Beck Depression Inventory), DAS (Skala dysfunktionaler Einstellungen), STAI (State-Trait Anxiety Inventory) * Daten fehlen

Die 11 Patienten, die eine Verum-Behandlung erhalten hatten, wurden mit gesunden Kontrollen nach Alter und Geschlecht gematcht. Alle Probanden waren zwischen 24 und 68 Jahre alt. Mit zunehmendem Alter nimmt die Amplitude der P300 ab und ihre Latenz zu (Schiff, Valenti, Andrea, Lot, Bisiacchi, Gatta, Amodio, 2008). Daher wurden die Probanden mit einer maximalen Abweichung von 5 Jahren, nach ihrem Alter gematcht.

Die Gruppen unterscheiden sich bezüglich der Geschlechterverteilung signifikant ($\chi^2_{df=2} = 6.691; p = .035$): In der Plazebogruppe befanden sich mehr Frauen als in der Verum- und Kontrollgruppe. Eine Übersicht über die Geschlechterverteilung in den Gruppen bietet Tabelle 2. Der Unterschied in der Geschlechterverteilung ist das Ergebnis einer

randomisierten Zuteilung zu den beiden Behandlungsgruppen, der allerdings möglicherweise die Befunde beeinflusst haben könnte. Schiff und Kollegen (2008) wiesen darauf hin, dass Frauen größere Amplituden in der P300 aufweisen als Männer (Schiff et al., 2008).

Tabelle 2: Verteilung der Geschlechter in den Gruppen

| | Kontrollen | Verum | Plazebo | Gesamt |
|---------------------|------------|-------|---------|--------|
| Geschlecht männlich | 8 | 8 | 2 | 18 |
| weiblich | 3 | 3 | 7 | 13 |
| Gesamt | 11 | 11 | 9 | 31 |

Rechts- und Linkshänder waren in beiden Gruppen gleichverteilt ($\chi^2_{df=4} = 3.932$; $p = .415$). Insgesamt gaben 22 Personen an eine Sehschwäche zu haben, die allerdings in allen Fällen ausreichend korrigiert wurde. Insgesamt vier Personen – drei der Kontrollgruppe und ein Patient der Verumgruppe – gaben eine Schwerhörigkeit an. Die Aufgabenbewältigung wurde davon allerdings nicht oder nur geringfügig beeinflusst, da die Probanden auf über 90 der 100 Oddball-Reize (50 in der schwierigen und 50 in der einfachen Bedingung) in der akustischen Bedingung korrekt reagierten. Lediglich eine Kontrollperson, die Schwerhörigkeit angegeben hatte, konnte nur 67 Oddball-Reize richtig zuordnen. Allerdings wurde auch von dieser Versuchsperson das Kriterium von mindestens 20 korrekt erkannten Oddball-Reizen pro Bedingung erfüllt. Dies war Voraussetzung für den Einschluss in die weitere Auswertung (vgl. hierzu Abschnitt 4.7.1.1.)

Auch hinsichtlich der ausgeübten Tätigkeiten bestanden Unterschiede zwischen den Gruppen ($\chi^2_{df=10} = 22.75$; $p = .012$). Unter den Patienten waren mehr Personen arbeitslos oder gingen keiner geregelten Arbeit nach als in der Kontrollgruppe. Einen Überblick über die berufliche Tätigkeit der Probanden in den verschiedenen Untersuchungsgruppen bietet Tabelle 3.

Tabelle 3: Verteilung der beruflichen Tätigkeit in den Gruppen

| | Kontrollen | Verum* | Plazebo | Gesamt |
|------------|------------|--------|---------|--------|
| Tätigkeit | | | | |
| arbeitslos | 0 | 5 | 2 | 7 |
| Rentner | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Hausfrau | 1 | 1 | 3 | 5 |
| Studium | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Teilzeit | 4 | 0 | 0 | 4 |
| Vollzeit | 6 | 2 | 3 | 11 |
| Gesamt | 11 | 10 | 9 | 30 |

* Daten einer Person der Verumgruppe fehlen

Außerdem wurde in der Gruppe der Kontrollen im Durchschnitt ein höherer Schulabschluss erzielt als in der Gruppe der Patienten ($\chi^2_{df=6} = 317.23; p = .008$). Die erreichten Schulabschlüsse in den verschiedenen Untersuchungsgruppen sind in Tabelle 4 gegenübergestellt.

Tabelle 4: Verteilung des Ausbildungsgrades in den Gruppen.

| | Kontrollen | Verum* | Plazebo | Gesamt |
|----------------|------------|--------|---------|--------|
| Schulabschluss | | | | |
| Volksschule | 0 | 6 | 2 | 8 |
| mittlere Reife | 2 | 2 | 4 | 8 |
| Fachhochschule | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Hochschule | 9 | 1 | 3 | 13 |
| Gesamt | 11 | 10 | 9 | 30 |

* Daten einer Person der Verumgruppe fehlen

4.3. Beschreibung der Aufgabe

Die in dieser Arbeit eingesetzte Oddball-Aufgabe beinhaltet einen akustischen und einen visuellen Teil und wurde in Anlehnung an die bei Mzaheri und Picton (2005) verwendete Aufgabe mit Presentation (Version 9.9) programmiert. In jeder Modalität wurde eine leichte und eine schwierige Version der Aufgabe generiert, so dass insgesamt vier Blöcke entstanden. Einen Überblick über die verschiedenen Ziel- und Standardreize in den unterschiedlichen Bedingungen bietet Abbildung 3.

Pro Block wurden 250 Trials dargeboten, von denen immer 50 den seltenen Zielreiz darstellten, auf den mit einem Mausklick reagiert werden sollte. Das entspricht einer Auftretenswahrscheinlichkeit des Targets von 20 %. In den übrigen 200 Trials wurde

der Standardreiz dargeboten. Das Interstimulus-Intervall zwischen den einzelnen Reizen betrug 1200 ms. Eine Reaktion war 1000 ms lang möglich.

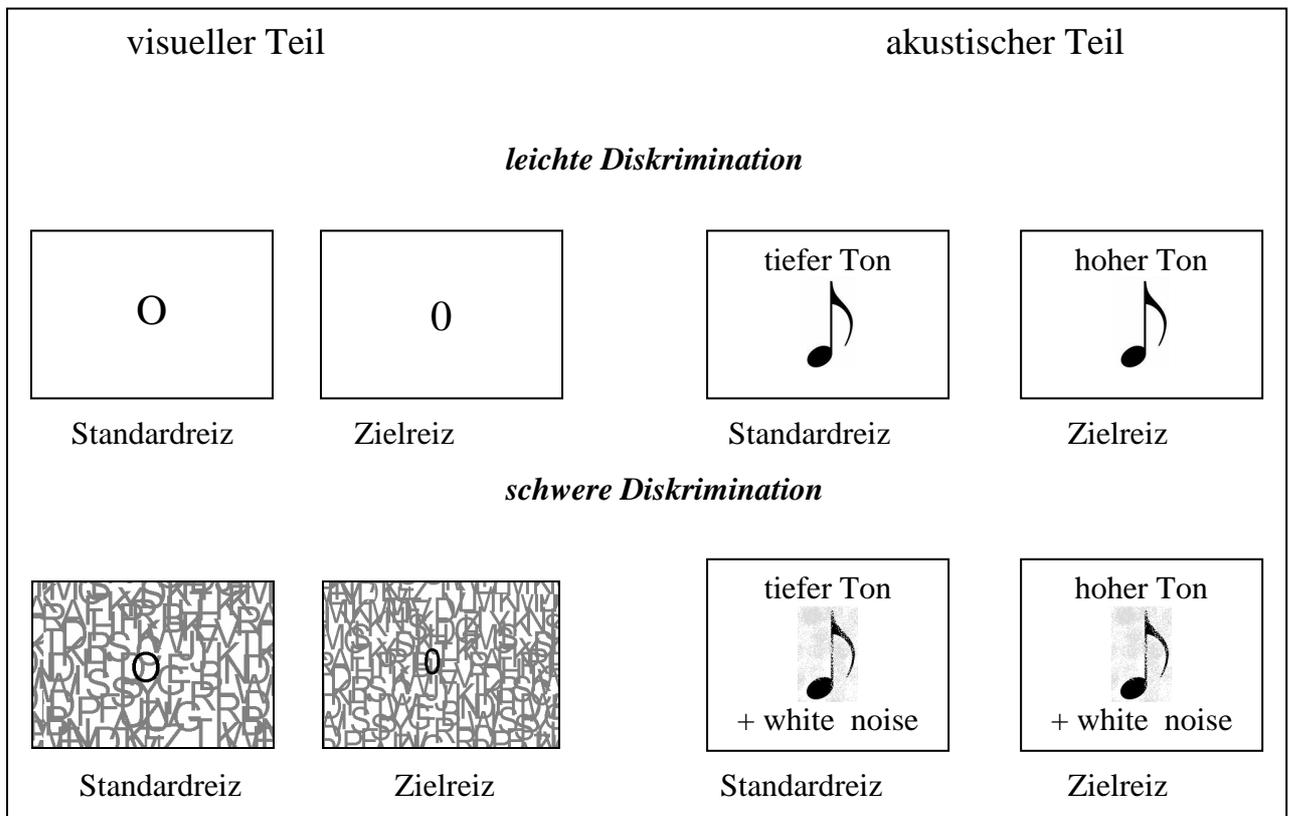


Abbildung 3: Aufbau der Oddball-Aufgabe

In der visuellen Bedingung war der Standardreiz „O“ und der Zielreiz „o“. In der akustischen Bedingung wurde als Standardreiz ein 1000 Hz Ton dargeboten und als Zielreiz ein 1100 Hz Ton. Die Töne wurden in einer konstanten Lautstärke von 70 dB präsentiert. Dazu wurde die Lautstärke unmittelbar am Kopfhörer (AKG K 516 TV, Austria) mit Hilfe eines Schalldruckpegelmessgerätes (Type 2218, Brüel & Kjaer) bestimmt und innerhalb des Programms „Presentation“ eine Adjustierung für 70 dB vorgenommen.

Sowohl in der akustischen als auch in der visuellen Bedingung gab es je einen Block mit Distraction. In der akustischen Bedingung wurde hierzu zusätzlich zu den Tönen weißes Rauschen präsentiert und in der visuellen Bedingung zusätzlich zu „O“ beziehungsweise „o“ eine Matrix aus verschiedenen Buchstaben. Die Reihenfolge des akustischen und des visuellen Teils wurde randomisiert. Auch die Reihenfolge der

schwierigen und der leichten Aufgabenvariante wurde randomisiert. Jeder Block dauerte ungefähr 5 Minuten. Zwischen den Blöcken wurde jeweils eine kurze Instruktion dargeboten, so dass das gesamte Experiment circa 25 Minuten dauerte.

4.4. Erhebungsinstrumente

4.4.1. EEG

Das EEG wurde entsprechend dem internationalen 10-20 System von 26 Kanälen aufgezeichnet. Eine Elektrode zwischen Fpz und Fz wurde als „Groundelektrode“ geerdet. Eine weitere Elektrode zwischen Fz und Cz wurde als Referenzelektrode verwendet. Drei zusätzliche Kanäle wurden verwendet, um die Augenbewegungen entsprechend einem EOG aufzuzeichnen. Zwei Elektroden wurden am rechten und linken lateralen Augenwinkel und eine Elektrode unterhalb des rechten Auges auf dem Musculus orbicularis oculi angebracht. Außerdem wurden zwei weitere Elektroden am rechten und linken Mastoid aufgeklebt. Die Impedanz war konstant bei 5 k Ω oder niedriger. Das EEG wurde über eine Electrode Input Box EIB64 64 Channel (Brain Products GmbH, München) verstärkt und mit Hilfe der Software Brain Vision Recorder (Version 1.01 b; Brain Products, München) kontinuierlich aufgezeichnet. Die Abtastrate betrug 1000 Hz. Das EEG wurde kontinuierlich mit einem Low-cutoff von 10 s und einem High-cutoff von 100 Hz aufgezeichnet. Der Software-Filter hatte einen Low-cutoff von 1.59 s, einen High-cutoff von 100 Hz und einen Notchfilter von 50 Hz.

4.4.2. Depressionsspezifische Fragebögen

4.4.2.1. Beck Depression Inventory II

(BDI II; Beck & Steer. (1987). Deutsche Version: Hautzinger, Bailer, Worall & Keller. Bern: Huber. 1995)

Diese Weiterentwicklung des BDI enthält 21 Items. Die Probanden sollen zu jedem Überbegriff, wie beispielsweise „Traurigkeit“, die Aussage ankreuzen, die am ehesten ihrer Stimmungslage in den letzten zwei Wochen entspricht. Die möglichen Aussagen reichen von „Ich bin nicht traurig“ (0) bis „Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich

es nicht aushalte“ (3). Die Bearbeitungszeit liegt bei 5 bis 10 Minuten. Anhand dieses Fragebogens soll das Ausmaß an Depressivität erfasst werden und somit Patienten von Kontrollpersonen differenziert werden.

Der mögliche Gesamtscore liegt zwischen 0 und 63 Punkten. Nach Ermittlung des Gesamtscores kann nach Beck eine Einstufung in folgende Stufen vorgenommen werden: minimale Depression (0–13 Punkte), leichte Depression (14–19 Punkte), moderate Depression (20–28 Punkte) und schwere Depression (29–63 Punkte). Ein Cut-off-Wert von 14/15 hat sich in Studien als sinnvoll erwiesen (Viinamäki, Transkanen, Honkalampi, Koivumaa-Honganen, Haatainen, Kaustio, Hintikka, 2004). Patienten, die einen BDI-Wert unter 14 erreichen, befinden sich demnach in Remission. Kühner und Kollegen (2007) wiesen für die von ihnen ins Deutsche übersetzte Version eine interne Konsistenz von Cronbachs $\alpha = .84$ nach. Die Retestreliaibilität lag bei $r \geq 0,75$ in nichtklinischen Stichproben. Aus den Ergebnissen ihrer Studie folgern Kühner und Kollegen, dass der deutsche BDI-II gut zwischen unterschiedlichen Schweregraden der Depression diskriminiert und änderungssensitiv ist. Sowohl für klinische als auch für nichtklinische Stichproben weist der BDI-II gute psychometrische Kennwerte auf (Berth & Balck, 2003; Kühner, Bürger, Keller, Hautzinger, 2007).

4.4.2.2. Hamilton Depression Rating Scale

(Hamilton, M. (1960). A Rating Scale for Depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 23, 56-62.)

Die Hamilton Skala enthält 21 Items und ist als Fremdbeurteilungsskala angelegt. Der Untersucher trägt aufgrund der Antworten des Patienten Werte auf einer Punkteskala ein. Dabei werden für einige Items wie beispielsweise Insomnia nur 0 (nicht vorhanden), 1 (leicht vorhanden) oder 2 (stark vorhanden) Punkte vergeben, wohingegen andere Symptome wie beispielsweise Schuldgefühle mit Werten von 0 bis 4 genauer differenziert werden können. Die verschiedenen Items erfragen beispielsweise Schuldgefühle, depressive Stimmung, Selbstmordgedanken oder Schlafstörungen. Die Hamilton Skala wird als Standardfragebogen zur Abklärung des Therapieerfolges bei der Behandlung einer Depression verwendet. Laut Handbuch liegt die Interraterübereinstimmung im Bereich von $r = .52$ und $R = .98$ und die Interne

Konsistenz der Faktoren zwischen .73 und .91. Die Korrelationen mit dem Beck Depressions-Inventar (BDI) beträgt $r = .37$.

4.4.2.3. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

(Montgomery & Asberg (1979). Beltz Test GmbH. Göttingen)

Die MADRS ist ein Fremdbeurteilungsfragebogen, der sich besonders gut eignet um depressive Symptome im Verlauf zu beurteilen, da er über eine gute Änderungssensitivität verfügt (Fantino & Moore, 2009). Auf der Grundlage eines Interviews und durch Beobachtung des Patienten während des Gesprächs können 10 verschiedene Items auf einer siebenstufigen Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 6 (stark vorhanden) beurteilt werden. Folgende Bereiche werden innerhalb des Interviews angesprochen: sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken. Maximal wird ein Summenwert von 60 in diesem Test erreicht. Fantino und Moore (2009) empfehlen nach den Ergebnissen ihrer Studie bei einem Cut-off von 5 Punkten von einer Remission auszugehen und geben für dieses Kriterium eine Sensitivität von 82 % an. Die Interraterreliabilität liegt zwischen 0,89 und 0,97 (Montgomery & Asberg, 1979). Die deutsche Version weist eine innere Konsistenz von 0,86 auf (Maier & Phillipp, 1985).

4.4.3. Fragebögen zur Erhebung der Kontrollvariablen

4.4.3.1. Demographische Daten

Zur Erfassung soziodemographischer Daten wurde ein Fragebogen ausgefüllt, der Alter, Geschlecht, Wohnort, derzeitige Tätigkeit, höchsten Schulabschluss und die Berufsausbildung erfasste. Es wurden Angaben zur Händigkeit und vorhandener Sehschwäche gemacht. Da in diesem Experiment Töne über Kopfhörer abgespielt wurden, wurde darüber hinaus das Hörvermögen und das Vorhandensein eines Tinnitus abgefragt. Um einen Überblick über mögliche Einflüsse der Medikation in der depressiven Stichprobe zu gewinnen, wurden derzeit eingenommene Medikamente mit Dosierung angegeben. Weitere relevante Informationen über die einzelnen Patienten

wie die bisherige Dauer des stationären Aufenthalts, komorbide Störungen und die Anzahl bisheriger stationärer Klinikaufenthalte wurden der jeweiligen Akte entnommen.

4.4.3.2. State-Trait Anxiety Inventory

(STAI; Spielberger, Gorsuch & Lushene. Deutsche Version: Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger. Weinheim: Beltz. 1981)

Um die Ängstlichkeit der Patienten und Kontrollpersonen zum Zeitpunkt der Untersuchung zu erfassen, wurde der STAI-G Form X1 durchgeführt. Der STAI umfasst 20 Aussagen wie beispielsweise „Ich bin ruhig“. Diese Aussagen sollen auf einer 4-stufigen Skala von „überhaupt nicht“ (1) bis „sehr“ (4) für den momentanen Gefühlszustand bewertet werden. Zehn der Items sind in Richtung Angst formuliert und 10 Items in Richtung Angstfreiheit, so dass sie später umkodiert werden müssen. Die Bearbeitung des Fragebogens dauert 5 bis 15 Minuten. Es können Summenwerte von 20 bis 80 erreicht werden, wobei Probanden ab einem Summenwert von 48 als „hoch ängstlich“ eingestuft werden. Die interne Konsistenz beträgt zwischen .90 und .96 (Berth & Balck, 2003).

4.4.3.3. SKID-I Screening Fragebogen

(SKID-I; strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Wittchen, Zaudig & Fydrich. Göttingen: Hogrefe. 1997)

Der SKID-I dient der Abklärung von Achse-I-Störungen und wurde in dieser Studie als Selbstbeurteilungsfragebogen in einer Kurzform eingesetzt (Berth & Balck, 2003). Zur Erfassung psychischer Auffälligkeiten der Kontrollstichprobe und komorbider psychischer Störungen der depressiven Patienten wurde eine verkürzte Version des SKID-I durchgeführt. In diesem Fragebogen werden in 12 Items wesentliche psychische Störungen wie Substanzabusus, Angststörungen, Zwangsstörungen und Essstörungen abgefragt. Für die Antwortmöglichkeiten werden unterschiedliche Punkte vergeben („nein“ = 1, „unklar“ = 2, „ja“ = 3). Auffälligkeiten in diesem Fragebogen sind allerdings vorsichtig zu interpretieren, da die Zustimmung zu einer der Aussagen noch nicht die Kriterien einer psychisch relevanten Störung erfüllen muss. Auf Nachfrage

konnte die anfängliche Zustimmung der Probanden zu einigen der Aussagen häufig relativiert werden.

4.4.3.4. Skala dysfunktionaler Einstellungen

(DAS; Weissman & Beck, 1978. Deutsche Version: Hautzinger, Luka und Trautmann, 1985)

Dieser Fragebogen erfasst das Ausmaß dysfunktionaler Grundüberzeugungen und greift damit auf die zentralen Elemente der kognitiven Triade nach Beck zurück. In 40 Items wird erfasst, inwiefern eine Person eine negative Sicht von sich selbst, der Umwelt und der Zukunft hat. Jede Aussage kann auf einer siebenstufigen Skala von + (totale Zustimmung) bis – (totale Ablehnung) bewertet werden. Somit ergeben sich Werte von 1 bis 7 für jedes Item und damit Summenwerte von 40 bis 280. Darüber hinaus lassen sich Summenwerte für die beiden Subskalen „Einstellung bezüglich Anerkennung Anderer“ (DAS-A) und „Einstellung bezüglich Leistungsbewertung“ (DAS-L) berechnen. Je höher die Summenwerte sind, desto stärker sind dysfunktionale Einstellungen und kognitive Verzerrungen ausgeprägt. Die Bearbeitungszeit beträgt 10 bis 15 Minuten (Weissman & Beck, 1978). Die interne Konsistenz liegt zwischen $\alpha = .86$ und $\alpha = .94$ (Braun, Hautzinger, Joormann, Keller, 2007). Die DAS korreliert mit $r = .41$ mit dem BDI (Oliver & Baumgart, 1985). Dieser Fragebogen wurde als Ergänzung zu den bereits genannten depressionsspezifischen Fragebögen nur zum Zeitpunkt T 0 durchgeführt, da nicht von einer Veränderung der Grundüberzeugungen innerhalb der 10-tägigen Behandlung ausgegangen werden kann.

4.4.3.5. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz-Test

(MWT-B; Lehrl. Ballingen: Spitta. 1999)

Der MWT-B dient der Erfassung der kristallinen Intelligenz, also der eher erfahrungsabhängigen Intelligenz, und wurde in dieser Studie durchgeführt, um auszuschließen, dass Unterschiede zwischen depressiven und nicht-depressiven Probanden auf bedeutsame Intelligenzunterschiede der beiden Gruppen zurückzuführen sind (Berth & Balck, 2003).

Der Test umfasst 37 Items mit steigendem Schwierigkeitsgrad. In diesem Test sollten die Probanden angeben, ob ihnen eines der Wörter aus einer Auswahl von fünf Wörtern

bekannt vorkommt, und dieses ankreuzen. Von den fünf dargebotenen Wörtern existiert dabei jeweils nur ein Wort in der deutschen Sprache, wohingegen die übrigen Wörter Wortneuschöpfungen entsprechen (Beispiel: „Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna“). Aus dem Summenwert lässt sich über Tabellen der gängigere IQ-Wert ablesen. Der Zusammenhang mit dem HAWIE-Gesamt-IQ beträgt $r = .81$. Die Retestrelabilität liegt bei $r = .95$. Der Vorteil dieses Intelligenztests besteht darin, dass er vergleichsweise schnell in nur 10 Minuten durchführbar ist (Berth & Balck, 2003).

4.5. Ablauf der Behandlung

Am ersten Behandlungstag wurde zunächst unter ärztlicher Leitung die motorische Schwelle über den EEG-Ableitorten C3 beziehungsweise C4 festgestellt. Dazu wurde die 8er-Spule (MC – B70, Medtronic Functional Diagnostics A/S, Skovlunde, Denmark) auf die Kopfhaut über den gängigen EEG-Ableitort C3 beziehungsweise C4 aufgelegt. Anschließend wurde ein einzelner Puls mit überschwelliger Stimulationsintensität verabreicht, der in der Regel am Daumen der kontralateralen Hand des Probanden eine Muskelzuckung auslöste. Um die motorische Schwelle zu bestimmen, wurde die Intensität nun solange reduziert, bis der verabreichte Puls bei mindestens 5 von 10 Stimuli eine Muskelzuckung evozierte. Wurde die motorische Schwelle auf diesem Weg unterschritten, so galt die nächst höhere Intensität als motorische Schwelle. 80 % dieser motorischen Schwelle wurden für die folgenden Behandlungstage verwendet. Für die Stimulation wurde das Gerät Medtronic Mag Pro (Medtronic Functional Diagnostics A/S, Skovlunde, Denmark) verwendet. Im Rahmen der Behandlung wurde auf der linken Seite der EEG-Ableitort F3 nach dem internationalen 10-20-System mittels Kajalstift auf der Kopfhaut des Patienten eingezeichnet. An dieser Stelle wurde die Spule aufgelegt und 9-mal für jeweils 0,2 Sekunden biphasisch stimuliert. Anschließend folgte eine Pause von 8 s. Der Zyklus wurde solange wiederholt, bis insgesamt 915 Impulse verabreicht worden waren. Der gesamte Behandlungszyklus dauerte 3 Minuten und 17 Sekunden. Am Ende jeder Behandlung bewerteten die Patienten ihre Befindlichkeit nach dem Schulnotenprinzip mit einer Note von 1 bis 6. Die Behandlung wurde an 10 aufeinander folgenden Werktagen wiederholt.

4.6. Ablauf der Untersuchungstermine

Zu Beginn wurden die Probanden von der Versuchleiterin begrüßt und ein grober Überblick über den Ablauf der Untersuchung gegeben. Die Probanden wurden gebeten Platz zu nehmen und saßen in einem Abstand von 90 cm vom Bildschirm entfernt, auf dem später die Aufgabe dargeboten wurde. Anschließend wurden die Positionen der EEG-Elektroden nach dem internationalen 10-20-System mit einem roten Kajalstift auf der Kopfhaut der Patienten eingezeichnet. Im Folgenden wurde die Kopfhaut mit einem Holzspatel und einer Peelingpaste an den eingezeichneten Stellen vorbehandelt und die Elektroden mit einer leicht abwaschbaren Ableitpaste auf die Kopfhaut geklebt. Während dieser Prozedur, die mehrere Minuten in Anspruch nahm, hatten die Probanden Gelegenheit die verschiedenen Fragebögen auszufüllen. Nachdem die EEG-Elektroden vollständig angebracht waren, erhielten die Probanden eine schriftliche Instruktion der Aufgabe (siehe Anhang) und wurden gebeten, diese durchzulesen. Anschließend stellte die Versuchleiterin durch Nachfrage sicher, dass die Aufgabe verstanden worden war. Nun wurde die Qualität der EEG-Ableitung mit dem Vision Recorder kontrolliert und bei einem zufrieden stellenden Signal mit der Aufzeichnung begonnen. Den Probanden wurden Kopfhörer aufgesetzt. Anschließend wurde der Raum verdunkelt und das Programm über die Software „Presentation“ (Version 9.9, Neurobehavioral Systems, Inc., CA, www.neurobehavioralsystems.com) gestartet. Die Probanden konnten durch einen Klick mit der linken Maustaste mit dem Experiment beginnen. Das Experiment dauerte circa 25 Minuten.

4.7. Datenauswertung

4.7.1. Auswertung der physiologischen Daten

Die Offline-Datenanalyse erfolgte mit der Software Vision Analyzer (Brain Products, München). Hierzu wurden zunächst stark verrauschte Signale und Kanalausfälle innerhalb der Rohdaten manuell von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Insbesondere waren die Aufzeichnungen während der Instruktionen zwischen den Blöcken betroffen, da sich die Probanden in diesen Pausen bewegen und entspannen

konnten. Anschließend wurden die Daten für den Bereich von 0,1 bis 70 Hz gefiltert. Dadurch sollten Signale eliminiert werden, die keiner physiologischen Reaktion auf die Reize entsprechen können. Es erfolgte eine Referenzierung, indem von allen Kanälen, außer den Elektroden an den Augen und den beiden Mastoidelektroden, eine Durchschnittsreferenz („Average Reference“) gebildet wurde, zu der alle Kanäle in Bezug gesetzt wurden. Es erfolgte außerdem eine Korrektur der Augenbewegungsartefakte nach dem in der Software implementierten Algorithmus nach Gratton und Coles (Gratton et al., 1983; Gratton & Coles, 1989). Bei einer Versuchsperson entstanden durch diesen Vorgang zusätzliche verrauschte Signale, weswegen in diesem Fall auf eine Augenartefaktkorrektur in der Vorher- und Nachhermessung verzichtet wurde. Bei drei Probanden hatte sich während der Untersuchung jeweils eine Elektrode gelöst (F8 bzw. T4 bzw. Fp1), wodurch es nötig wurde die Ableitung der entsprechenden Elektrodenposition durch eine lineare Interpolation aus den umliegenden Elektroden zu berechnen. Des Weiteren wurde eine Glättung der Daten mit einem 70 Hz Filter durchgeführt. Die artefaktfreien Trials wurden separat für jeden Probanden und jede Bedingung gemittelt. Die Daten wurden entsprechend den relevanten Bedingungen in der Oddball-Aufgabe segmentiert. Nur solche Epochen, die eine korrekte Reaktion nach sich gezogen hatten, wurden analysiert (korrekt beantwortete Targetreize bzw. Nontarget-Reize ohne nachfolgenden Tastendruck). Die Segmentierung der Daten erfolgte zum einen nach einem vordefinierten Zeitfenster (-150 ms bis 700 ms) und zum anderen nach den konkreten Stimuli (stimulus-getriggerte Analyse) die dargeboten wurden. Es ergaben sich insgesamt acht stimulusbezogene Segmente beziehungsweise Bedingungen: einfache visuelle Targetreize, einfache visuelle Standardreize, schwierige visuelle Targetreize, schwierige visuelle Standardreize, einfache akustische Targetreize, einfache akustische Standardreize, schwierige akustische Targetreize und schwierige akustische Standardreize. Innerhalb der Segmente wurden die Artefakte mittels eines Amplituden- und eines Gradientenkriteriums detektiert. Im Rahmen des Amplitudenkriteriums wurde ein Bereich von -70 bis +70 μV definiert, innerhalb dessen die Absolutamplituden des EEGs verbleiben mussten. Traten von einer Millisekunde zur nächsten Millisekunde Spannungsschwankungen von mehr als 70 μV auf, so wurden diese Signale entsprechend dem Gradientenkriterium eliminiert. Für jede der vier Bedingungen

existierten potentiell 50 Epochen mit einem Targetreiz. Es wurden nur solche Probanden in der weiteren Analyse berücksichtigt, die mindestens 20 artefaktfreie Epochen in jeder Bedingung aufwiesen (vgl. Tabelle A13 und A14 des Anhangs). In der akustischen Bedingung waren nach der Peak-Detection bei vier Probanden keine ERPs in der Standardbedingung erkennbar. Da ereigniskorrelierte Potentiale nach Zielreizen stärker ausgeprägt sind (Sara et al., 1994; Herrmann & Knight, 2001; Mazaheri & Picton, 2005; Patel & Azzam, 2005), wurden diese Probanden nicht vollständig von der weiteren Analyse ausgeschlossen, sondern es wurden für alle Probanden nur die Reaktionen nach Zielreizen in der akustischen Bedingung ausgewertet. Aus den artefaktfreien Epochen wurde ein „Average“ gebildet. Es wurde außerdem eine Baselinekorrektur vorgenommen. Als Baseline wurde der Bereich 150 ms vor der Stimuluspräsentation bis zur Stimuluspräsentation definiert. Anschließend wurde eine automatische „Peak Detection“ für die Signale nach der Stimuluspräsentation durchgeführt. Diese wurde manuell durch Sichtung der Daten nachkorrigiert, falls offensichtliche Amplitudenmaxima nicht durch die festgelegten Zeitfenster und Algorithmen entdeckt werden konnten. Einen Überblick über die gewählten Zeitfenster bieten die Tabellen 5 a und b. Im letzten Arbeitsschritt wurde ein „Grand Average“ gebildet. Eine graphische Darstellung des „Grand Average“ findet sich im Anhang in Abbildung A15 (1-4).

Tabelle 5 a/b: Algorithmen zur Peakbestimmung der ereigniskorrelierten Potentiale

a) visuelle Daten

| VISUELLE DATEN | | | |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Einfache Bedingung | | | |
| Standardreize | | | |
| Fz | P200 150-250 ms | N200 215-335 ms | P300 290- 495 ms |
| Cz | 150-250 ms | 215-335 ms | 290-495 ms |
| Pz | 205-290 ms | | 290-495 ms |
| Zielreize | | | |
| Fz | P200 145-305 ms | N200 315-540 ms | P300 215-350 ms |
| Cz | 145-305 ms | 315-540 ms | 215-350 ms |
| Pz | 180-280 ms | | 315-585 ms |
| Schwierige Bedingung | | | |
| Standardreize | | | |
| Fz | P200 110-200 ms | N200 190-300 ms | P300 290-495 ms |
| Cz | 110-200 ms | 190-300 ms | 290-495 ms |
| Pz | 185-275 ms | | 305-495 ms |
| Zielreize | | | |
| Fz | P200 110-215 ms | N200 185-285 ms | P300 275-495 ms |
| Cz | 110-215 ms | 200-325 ms | 290-590 ms |
| Pz | 175-275 ms | | 315-590 ms |

b) akustische Daten

| AKUSTISCHE DATEN | | | |
|----------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Einfache Bedingung | | | |
| Zielreize | | | |
| Fz | P200 145-260 ms | N200 210 – 300 ms | P300 270 – 480 ms |
| Cz | 145-260 ms | 210 – 300 ms | 270 – 480 ms |
| Pz | 165-240 ms | | 285 – 565 ms |
| Schwierige Bedingung | | | |
| Zielreize | | | |
| Fz | P200 160-250 ms | N200 235-310 ms | P300 310-425 ms |
| Cz | 160-250 ms | 235-290 ms | 275-475 ms |
| Pz | 185-265 ms | | 320-585 ms |

4.7.2. Auswertung der Fragebögen

Die beiden Fremdbeurteilungsfragebögen HDRS und MADRS wurden von den jeweiligen Stationsärzten mit den Patienten ausgefüllt und entsprechende Punktwerte eingetragen. Die übrigen Fragebögen wurden mit Schablonen aus den zugehörigen Testmanualen im Testraum der Psychiatrie der Universität Würzburg ausgewertet und die entsprechenden Werte in SPSS eingegeben. Auch alle demographisch relevanten Daten (Alter, Geschlecht, Händigkeit, Schulabschluss, Sehschwäche, Hörschwäche, Berufstätigkeit) wurden in SPSS eingegeben und bei Bedarf entsprechend kodiert.

4.7.3. statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik-Software IBM SPSS Statistics 16.0. Es wurden parametrische Tests berechnet, da für die unabhängigen Variablen durchgehend Intervallskalenniveau vorausgesetzt wurde und eine ausreichend große Stichprobenzahl bestand. Für die Gruppenvergleiche zum ersten Messzeitpunkt wurden univariate ANOVAs mit Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ gerechnet. Die Auswertung der Fragebögen erfolgte mit t-Tests für unabhängige Stichproben. Der Vergleich zwischen den Plazebo-behandelten und Verum-behandelten Patienten über die beiden Messzeitpunkte erfolgte mit messwiederholten ANOVAs. Signifikante Effekte wurden post-hoc durch t-Tests aufgelöst. Das α -Niveau betrug durchgehend 0.05.

5. Ergebnisse

5.1. Fragebogendaten / Symptomatik

5.1.1. Vergleich der Kontrollprobanden und der Patienten

Um Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten in den BDI-Scores zu prüfen, wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben gerechnet. Der BDI war hierbei der einzige der depressionsspezifischen Fragebögen, der auch von den Kontrollprobanden bearbeitet wurde. Die Kontrollgruppe unterschied sich von den Patienten zum Zeitpunkt t1 signifikant in ihren BDI-Werten ($t_{25} = -5.55$; $p < 0.001$). Die Kontrollgruppe wies mit einem Mittelwert von 3.55 (SD = 4.46) signifikant geringere Werte auf als die Gruppe der depressiven Patienten mit einem Mittelwert von 22.5 (SD = 14.05).

5.1.2. Vergleich der behandelten und unbehandelten Patienten

Um Unterschiede in den Fragebogen-Scores zwischen der behandelten und der unbehandelten Patientengruppe über die Zeit (1., 7. und 14. Behandlungstag) zu prüfen, wurde eine univariate ANOVA mit Messwiederholung für jeden einzelnen Fragebogen gerechnet. Die Patienten bearbeiteten den BDI, den HDRS und die MADRS. Bei signifikanten Unterschieden wurden nachgeschobene t-Tests gerechnet.

5.1.2.1. BDI

Die Verum- und Plazebo-behandelten Patienten unterschieden sich insgesamt nicht hinsichtlich der BDI-Werte ($F_{1; 17} = 0.04$; $p > 0.05$) und auch die Interaktion „Gruppe x Zeit“ wurde nicht signifikant ($F_{2; 34} = 0.58$; $p > 0.05$). Die Scores im BDI veränderten sich signifikant über die Zeit ($F_{2; 34} = 3.34$; $p < 0.05$). Nachgeschobene t-Tests zeigten, dass sich die Werte im BDI signifikant zwischen dem 1. und dem 14. Behandlungstag ($t_{19} = 2.46$; $p < 0.05$) unterschieden. Die BDI-Werte änderten sich nicht zwischen dem 1. und dem 7. Behandlungstag ($t_{18} = 1.52$; $p > 0.05$) und unterschieden sich auch nicht signifikant zwischen dem 7. und dem 14. Behandlungstag ($t_{18} = 1.13$; $p > 0.05$). Zu

Beginn der Behandlung wiesen die Patienten einen mittleren BDI-Score von 22.5 ($s = 14.32$) auf. Dieser Wert sank nach der ersten Behandlungswoche zunächst auf einen mittleren BDI-Score von 18.68 ($s = 11.45$) und weiter auf einen mittleren BDI-Score von 16.47 ($s = 9.77$) am letzten Behandlungstag.

5.1.2.2. HDRS

Die Verum- und Plazebo-behandelten Patienten unterschieden sich nicht hinsichtlich der HDRS-Werte ($F_{1; 16} = 0.60$; $p > 0.05$) und auch die Interaktion „Gruppe x Zeit“ wurde nicht signifikant ($F_{2; 32} = 0.88$; $p > 0.05$). Die Scores im HDRS veränderten sich signifikant über die Zeit ($F_{2; 32} = 19.60$; $p < 0.001$). Nachgeschobene t-Tests zeigten, dass sich die Werte im HDRS signifikant zwischen dem 1. und dem 7. Behandlungstag ($t_{18} = -4.32$; $p < 0.001$) und zwischen dem ersten und dem 14. Behandlungstag ($t_{18} = 5.28$; $p < 0.001$) unterschieden. Die HDRS-Werte änderten sich nicht zwischen dem 7. und dem 14. Behandlungstag ($t_{17} = 0.68$; $p > 0.05$). Zu Beginn der Behandlung wiesen die Patienten einen mittleren HDRS-Score von 16.16 ($s = 6.52$) auf. Dieser Wert sank nach der ersten Behandlungswoche auf einen mittleren HDRS-Score von 10.74 ($s = 5.81$) und stagnierte mit einem mittleren HDRS-Score von 10.68 ($s = 5.86$) am letzten Behandlungstag.

5.1.2.3. MADRS

Die Gruppen unterschieden sich nicht ($F_{1; 16} = 0.08$; $p > 0.05$) und auch die Interaktion „Gruppe x Zeit“ wurde nicht signifikant ($F_{2; 32} = 0.03$; $p > 0.05$). Die Scores im MADRS veränderten sich signifikant über die Zeit ($F_{2; 32} = 6.88$; $p < 0.01$). Nachgeschobene t-Tests zeigten, dass sich die Werte im MADRS signifikant zwischen dem 1. und dem 7. Behandlungstag ($t_{18} = 2.56$; $p < 0.05$) und zwischen dem 1. und dem 14. Behandlungstag ($t_{18} = 4.03$; $p < 0.001$) unterschieden. Die MADRS-Werte änderten sich nicht zwischen dem 7. und dem 14. Behandlungstag ($t_{17} = 1.05$; $p > 0.05$). Zu Beginn der Behandlung wiesen die Patienten einen mittleren MADRS-Score von 18.16 ($s = 7.79$) auf. Dieser Wert sank nach der ersten Behandlungswoche auf einen mittleren MADRS-Score von 12.78 ($s = 7.71$) und stagnierte mit einem mittleren MADRS-Score von 11.06 ($s = 7.16$) am letzten Behandlungstag.

5.1.3. Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Fragebögen

Erwartungsgemäß unterschieden sich die Kontrollprobanden von den depressiven Patienten dahingehend, dass die depressiven Patienten höhere Werte im BDI erreichten. Die Stimmung aller depressiver Patienten besserte sich über die Zeit. Während die Werte im HDRS und in der MADRS vorwiegend in der ersten Woche rückläufig waren, zeigte sich im BDI bis zum Ende der zweiten Woche ein kontinuierlicher Trend zu niedrigeren Testwerten.

5.2. Verhaltensdaten

Es wurden fünf Variablen zur Beurteilung der Aufgabenbewältigung erhoben: Treffer (Hit), falscher Alarm (false alarm), korrekte Zurückweisung (correct rejection), Auslassungsfehler (omission error / miss) sowie die Reaktionszeit für korrekte Reaktionen. Ein Treffer ist ein Zielreiz, auf den mit der richtigen Antwort reagiert wurde. Ein falscher Alarm ist ein Standardreiz, der fälschlicherweise zu einer Reaktion führte. Eine korrekte Zurückweisung ist ein Standardreiz, auf den nicht reagiert wurde. Ein Auslassungsfehler ist ein Zielreiz, auf den fälschlicherweise nicht reagiert wurde. Daraus ergeben sich zwei Fehlerarten und zwei Trefferarten, die sich auseinander berechnen lassen und somit redundante Information enthalten. Daher wird für die gesamte Auswertung der Verhaltensdaten – zusätzlich zu den Reaktionszeiten – nur die Fehlerart „Falscher Alarm“ und die korrekte Antwort „Hit“ ausgewertet.

5.2.1. Vergleich der Kontrollprobanden und der Patienten

5.2.1.1. Reaktionszeiten

Um Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten in der Reaktionszeit zu prüfen, wurde eine univariate ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (depressive Patienten vs. Kontrollprobanden) und den Innersubjektfaktoren „Schwierigkeit“ (schwierig vs. einfach) und „Modalität“ (visuell vs. akustisch) berechnet. Der Unterschied zwischen depressiven Patienten und Kontrollprobanden

weist einen Trend auf ($F_{1, 29} = 3.32$; $p = 0.079$). Der Haupteffekt Modalität wurde ebenfalls im Trend signifikant ($F_{1, 29} = 3.67$; $p = 0.065$). Die Interaktion Modalität x Gruppe wurde nicht signifikant ($F_{1, 29} = 1.52$; $p > 0.05$). Der Haupteffekt Schwierigkeit ($F_{1, 29} = 37.61$; $p < 0.001$) sowie die Interaktionen Schwierigkeit x Gruppe ($F_{1, 29} = 4.19$; $p < 0.05$) und Schwierigkeit x Modalität ($F_{1, 29} = 6.49$; $p < 0.05$) wurden signifikant. In entsprechenden post-hoc Analysen zeigte sich, dass die Gruppen sich unabhängig von der Modalität in der schwierigen Bedingung unterschieden ($t_{29} = -2.09$; $p < 0.05$), während kein signifikanter Gruppenunterschied in der leichten Bedingung festzustellen war ($t_{29} = -1.51$; $p > 0.05$). In der über beide Modalitäten gemittelten schwierigen Bedingung wiesen depressive Patienten mit einer mittleren Reaktionszeit von 415.34 ms ($s = 98.69$) längere Reaktionszeiten als die Kontrollprobanden ($m = 345.82$ ms; $s = 65.51$) auf. Anschließend wurde geprüft, ob die Gruppen sich auch hinsichtlich der Zunahme ihrer Reaktionszeiten von der leichten zur schwierigen Bedingung unterschieden. Dazu wurden die Reaktionszeiten in der leichten Bedingung von der Reaktionszeit in der schwierigen Bedingung, die erwartungsgemäß länger sein sollte (vgl. auch signifikanter Haupteffekt „Schwierigkeit“), subtrahiert. Mit diesen Differenzen der Reaktionszeiten wurde ein weiterer t-Test gerechnet. Es zeigte sich, dass die beiden Gruppen sich auch hinsichtlich dieses Differenzmaßes signifikant unterscheiden ($t_{29} = -2.05$; $p < 0.05$), was darauf hinweist, dass die depressiven Patienten mit größerer Reaktionszeitverzögerung auf die schwierige Bedingung reagiert haben. Die Differenz der Reaktionszeiten in den unterschiedlich schwierigen Bedingungen ergab für die Patienten einen mittleren Reaktionszeitunterschied von 39.22 ms ($s = 25.38$) im Gegensatz zu der Kontrollgruppe mit einem mittleren Reaktionszeitunterschied von 19.58 ms ($s = 25.85$).

5.2.1.2. Hits

Um Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten in der Trefferzahl zu prüfen, wurde eine univariate ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (depressive Patienten vs. Kontrollprobanden) und den Innersubjektfaktoren „Schwierigkeit“ (schwierig vs. einfach) und „Modalität“ (visuell vs. akustisch) berechnet. Depressive Patienten und Kontrollprobanden unterschieden sich signifikant in der Anzahl der Hits ($F_{1, 29} = 7.24$; $p < .05$), wobei Kontrollprobanden

bedingungsunabhängig signifikant mehr Treffer erzielten (49.20 ± 0.81) als depressive Patienten (44.75 ± 5.42). Die Haupteffekte Modalität und Schwierigkeit wurden nicht signifikant. Die Interaktion „Modalität x Gruppe“ weist einen Trend auf ($F_{1, 29} = 2.94$; $p = 0.097$). Keine andere Interaktion wurde signifikant. Zur weiteren Analyse der tendenziellen Interaktion „Modalität x Gruppe“ wurden Patienten und Kontrollprobanden getrennt für die Anzahl der Hits in der akustischen und der visuellen Bedingung verglichen. Hier zeigte sich ein etwas deutlicherer Gruppenunterschied für die akustische ($t_{20} = 3.12$, $p < 0.01$) im Vergleich zur visuellen ($t_{25} = 2.75$, $p < 0.05$) Modalität. Außerdem zeigte sich nur für die Gruppe der depressiven Patienten ein signifikanter Modalitätseffekt (47.33 ± 2.76 Hits nach visuellen Reizen vs. 42.18 ± 10.03 Hits nach akustischen Reizen; $t_{19} = -2.32$, $p < 0.05$), während Kontrollprobanden nach visuellen (49.18 ± 0.90) und akustischen Stimuli (49.23 ± 1.01) eine nahezu identische Zahl an Treffern erzielten ($t_{10} = 0.15$, $p = 0.88$).

Diese Auswertung ist das Äquivalent der Auswertung der Auslassungsfehler (omission errors / misses). Depressive Patienten hatten dementsprechend häufiger als Kontrollprobanden nicht auf den Zielreiz reagiert.

5.2.1.3. Falscher Alarm

Um Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten in der Anzahl der „falschen Alarme“ zu prüfen, wurde eine univariate ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (depressive Patienten vs. Kontrollprobanden) und den Innersubjektfaktoren „Schwierigkeit“ (schwierig vs. einfach) und „Modalität“ (visuell vs. akustisch) berechnet. Es zeigte sich, dass die beiden Gruppen sich nicht signifikant unterschieden ($F_{1, 29} = 1.20$; $p > 0.05$). Kein Haupteffekt und keine Interaktion wurde signifikant (alle F-Werte < 1.40 , $p \geq 0.25$).

Diese Auswertung ist das Äquivalent der Auswertung korrekter Zurückweisungen. Dementsprechend reagierten die beiden Gruppen in gleicher Weise auf die Standardreize.

5.2.2. Vergleich der behandelten und unbehandelten Patienten

Anschließend wurde analysiert, ob sich die Testwerte der tatsächlich behandelten und der Placebo-behandelten Patienten über die Zeit veränderten. Dazu wurde eine

Varianzanalyse mit Messwiederholung und den Innersubjektfaktoren „Zeit“ (vor vs. nach der Behandlung), Modalität (visuell vs. akustisch) und Schwierigkeit (einfach vs. schwer) sowie dem Zwischensubjektfaktor „Behandlungsgruppe“ berechnet.

5.2.2.1. Reaktionszeiten

Aus der nachfolgenden Tabelle 6 ist ersichtlich, dass der Haupteffekt „Schwierigkeit“ und die Interaktionen „Zeit x Schwierigkeit“, „Schwierigkeit x Modalität“ und „Zeit x Modalität x Schwierigkeit“ Signifikanz erreichten. Der Haupteffekt „Modalität“ und die Interaktionen „Zeit x Modalität“ und „Zeit x Modalität x Schwierigkeit x Gruppe“ wurden im Trend signifikant. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich insgesamt nicht (nicht-signifikanter Haupteffekt „Gruppe“).

Die Randmittel zeigen, dass der Haupteffekt „Schwierigkeit“ dadurch bedingt ist, dass in den schwierigen Bedingungen ($m = 380.58$; $SE = 16.64$) längere Reaktionszeiten auftraten als in den einfachen Bedingungen ($m = 351.19$; $SE = 16.48$). Zur weiteren Analyse der signifikanten Interaktion „Zeit x Schwierigkeit“ wurden neue Variablen durch Mittelung über die Modalität berechnet und ein t-Test gerechnet.

Tabelle 6: Varianzanalyse der Reaktionszeiten (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|-----------|
| Zeit | 1 | 18 | 1.635 | 0.217 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 18 | 0.176 | 0.680 |
| Modalität | 1 | 18 | 3.425 | 0.081 |
| Modalität x Gruppe | 1 | 18 | 0.489 | 0.493 |
| Schwierigkeit | 1 | 18 | 24.579 | 0.000 *** |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 0.030 | 0.865 |
| Zeit x Modalität | 1 | 18 | 4.131 | 0.057 |
| Zeit x Modalität x Gruppe | 1 | 18 | 1.606 | 0.221 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 18 | 8.208 | 0.010 * |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 2.144 | 0.160 |
| Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 9.294 | 0.007 ** |
| Modalität x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 0.522 | 0.479 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 7.525 | 0.013 * |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 4.246 | 0.054 |
| Gruppe | 1 | 18 | 0.230 | 0.638 |

In den schwierigen Bedingungen fanden sich zumindest im Trend längere Reaktionszeiten zum ersten Messzeitpunkt verglichen mit dem zweiten Messzeitpunkt

($t_{19} = 1.75$; $p = 0.096$). In der einfachen Bedingung unterschieden sich die Reaktionszeiten zwischen den Messzeitpunkten nicht ($t_{19} = 0.50$; $p > 0.05$). Um die signifikante Interaktion „Modalität x Schwierigkeit“ aufzuklären, wurde äquivalent zum beschriebenen Verfahren ein t-Test ohne den Einfluss der Zeitpunkte gerechnet (d.h. es wurden über die Zeitpunkte gemittelte Variablen erstellt). Erwartungsgemäß fanden sich längere Reaktionszeiten in den schwierigen Varianten der visuellen ($t_{19} = -5.73$; $p < 0.001$) Bedingung verglichen mit der einfacheren Variante. In der akustischen Bedingung gab es allerdings keinen Unterschied in den Reaktionszeiten zwischen der schwierigen und der einfachen Bedingung ($t_{19} = -1.13$; $p > 0.05$). Des Weiteren wurden in der einfacheren Aufgabenvariante längere Reaktionszeiten für die akustische als für die visuelle Bedingung beobachtet ($t_{19} = -2.98$; $p < 0.05$). In der schwierigen Aufgabenvariante unterschieden sich die Reaktionszeiten für die verschiedenen Modalitäten nicht ($t_{19} = 0.96$; $p > 0.05$). Die signifikante Dreifach-Interaktion „Zeit x Modalität x Schwierigkeit“ ist darin begründet, dass sich insbesondere die Reaktionszeiten in der schwierigen akustischen Bedingung zwischen den beiden Messzeitpunkten unterscheiden ($t_{19} = 2.15$; $p < 0.05$): Während die Patienten zum ersten Messzeitpunkt mit einer mittleren Reaktionszeit von 439.85 ms ($s = 160.04$) reagierten, wurde nach den zwei Behandlungswochen in dieser Bedingung mit einer mittleren Reaktionszeit von 392.91 ms ($s = 118.82$) reagiert. In allen anderen Bedingungen fand sich kein signifikanter Unterschied in den Reaktionszeiten zu t1 vs. t2 ($t < 0.75$, $p > 0.4$). Hinsichtlich der tendenziellen Vierfach-Interaktion „Zeit x Modalität x Schwierigkeit x Gruppe“ unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen zwar für keine der Bedingungen signifikant in ihrer Entwicklung der Reaktionszeiten von t1 zu t2, allerdings unterschieden sie sich hinsichtlich eines „Schwierigkeitseffekts“ bei akustischen Reizen: Für diese Modalität zeigten im weiteren Verlauf sham-behandelte Patienten zu t1 signifikant längere Reaktionszeiten nach schwierigen (432.61 ± 191.53 ms) im Vergleich zu einfachen akustischen Reizen (393.75 ± 159.92 ms; $t_8 = 3.05$, $p < 0.05$), während nachfolgend real-stimulierte Patienten einen solchen Baseline-Schwierigkeitseffekt nicht aufwiesen ($t_{10} = 1.15$, $p = 0.28$).

5.2.2.2. Hits

Aus der nachfolgenden Tabelle 7 geht hervor, dass kein Effekt bezüglich der „Treffer“ statistische Signifikanz erreichte.

Tabelle 7: Varianzanalyse der Hits

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|-------|-------|
| Zeit | 1 | 18 | 2.024 | 0.172 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 18 | 1.106 | 0.307 |
| Modalität | 1 | 18 | 4.236 | 0.054 |
| Modalität x Gruppe | 1 | 18 | 1.615 | 0.220 |
| Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.878 | 0.361 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 1.130 | 0.302 |
| Zeit x Modalität | 1 | 18 | 1.541 | 0.230 |
| Zeit x Modalität x Gruppe | 1 | 18 | 0.878 | 0.361 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.780 | 0.389 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 0.105 | 0.749 |
| Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 1.113 | 0.305 |
| Modalität x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 0.369 | 0.551 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 3.235 | 0.089 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 0.815 | 0.379 |
| Gruppe | 1 | 18 | 0.476 | 0.499 |

Der Haupteffekt „Modalität“ und die Interaktion „Zeit x Modalität x Schwierigkeit“ erreichten im Trend Signifikanz. Im Trend fanden sich in der visuellen Bedingung ($m = 48.25$, $SE = 0.43$) mehr Treffer als in der akustischen Bedingung ($m = 45.70$, $SE = 1.53$). Die tendenzielle Interaktion „Zeit x Modalität x Schwierigkeit“ schien darüber hinaus auf einen Modalitätseffekt zurückzugehen, der in der Gesamt-Patientengruppe zu t_1 , nicht aber zu t_2 nachweisbar war: Zum Zeitpunkt der Baseline-Messung erzielten die Patienten für schwierige visuelle Reize tendenziell mehr Treffer (46.6 ± 4.38) als für schwierige akustische Reize (41.7 ± 11.0 ; $t_{19} = 1.99$, $p = 0.06$), während dies zum Zeitpunkt der follow-up Messung nicht länger der Fall war ($t_{19} = 1.09$, $p = 0.29$).

5.2.2.3. Falscher Alarm

Die nachfolgende Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Auswertung des Fehlers „Falscher Alarm“. Kein Haupteffekt und keine Interaktion erreichten statistische Signifikanz.

Tabelle 8: Varianzanalyse des Falschen Alarm

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|-------|-------|
| Zeit | 1 | 18 | 1.721 | 0.206 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 18 | 0.676 | 0.422 |
| Modalität | 1 | 18 | 2.391 | 0.139 |
| Modalität x Gruppe | 1 | 18 | 0.952 | 0.342 |
| Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.425 | 0.523 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 0.466 | 0.503 |
| Zeit x Modalität | 1 | 18 | 1.119 | 0.304 |
| Zeit x Modalität x Gruppe | 1 | 18 | 0.816 | 0.378 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.678 | 0.421 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 0.904 | 0.354 |
| Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.053 | 0.821 |
| Modalität x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 0.036 | 0.852 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.686 | 0.418 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 18 | 2.253 | 0.151 |
| Gruppe | 1 | 18 | 0.598 | 0.449 |

5.2.3. Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Verhaltensdaten

Kontrollprobanden und Patienten unterschieden sich modalitätsunabhängig hinsichtlich der Reaktionszeiten und der Treffer beziehungsweise Auslassungsfehler. Patienten zeigten längere Reaktionszeiten und erzielten weniger Treffer als die Kontrollprobanden. Dieser Unterschied wurde für die Reaktionszeiten besonders in der schwierigeren Bedingung deutlich. Patienten reagierten mit größerer Reaktionszeitverlangsamung auf die Schwierigkeitsmodulation als die Kontrollprobanden. Bezüglich der Treffer ließ sich zeigen, dass Patienten in der visuellen Bedingung mehr Treffer erzielen konnten als in der akustischen Bedingung, wobei die Trefferzahlen der Kontrollprobanden in beiden Modalitäten annähernd gleich waren. Kein Unterschied fand sich für den Falschen Alarm beziehungsweise die korrekte Zurückweisung.

Behandelte und unbehandelte Patienten unterschieden sich nicht in der Anzahl der Treffer oder Anzahl an Falschalarmen. Es zeigte sich allerdings ein Unterschied in der Reaktionszeit bei akustischen Reizen. In der Placebogruppe fanden sich zum ersten

Messzeitpunkt tendenziell längere Reaktionszeiten in der schwierigen Bedingung verglichen mit der einfachen Bedingung, wohingegen sich in der Verumgruppe kein derartiger Baseline-Effekt zeigte. In beiden Gruppen wurde bei der zweiten Messung im Vergleich zur ersten Messung mit kürzeren Reaktionszeiten auf schwierige akustische Reize reagiert. Außerdem wurden von allen Patienten bei der ersten Messung weniger Treffer für schwierige akustische Reize im Vergleich zu schwierigen visuellen Reizen erzielt. Dieser Unterschied war in der zweiten Messung nicht mehr nachweisbar.

5.3. EEG – Daten

5.3.1. Vergleich der Kontrollprobanden und der Patienten

5.3.1.1. Visuelle Bedingung

5.3.1.1.1 Amplituden

In die Auswertung der EEG-Daten gingen folgende Variablen als Innersubjektfaktoren ein: „Position“ der Elektroden (Fz, Cz, Pz), „Target“ (Zielreize vs. Standardreize) und „Schwierigkeit“ (schwierige vs. leichte Aufgabenvariante). Es wurde eine univariate ANOVA mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (depressive Patienten vs. Kontrollprobanden) für jede der drei EEG-Komponenten (N200, P200, P300) gerechnet.

5.3.1.1.1.1. N200

Aufgrund inhaltlicher Überlegungen und Vorbefunden aus der Literatur (Iva et al., 2010; El Massioui et al., 1996) wurde die N200 nur an den Ableitorten Fz und Cz bestimmt. Der Innersubjektfaktor „Position“ ist in der gesamten Auswertung der N200 also zweistufig. In der nachfolgenden Tabelle 9 sind die Ergebnisse für die N200 aus dem Vergleich der Kontrollprobanden und der depressiven Patienten zum 1. Messzeitpunkt zusammengefasst. Der Haupteffekt „Schwierigkeit“ wurde hochsignifikant. Die Interaktionen „Position x Target“, „Target x Schwierigkeit“, „Target x Schwierigkeit x Gruppe“ und „Position x Target x Schwierigkeit“ erreichten

Signifikanz. Die Interaktion „Position x Schwierigkeit“ wurde marginal signifikant. Die beiden Gruppen unterschieden sich zudem in der N200 signifikant voneinander.

Tabelle 9: Varianzanalyse der Amplituden der N200 in der visuellen Bedingung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|---------|
| Position | 1 | 28 | 1.187 | 0.285 |
| Position x Gruppe | 1 | 28 | 2.051 | 0.163 |
| Target | 1 | 28 | 1.288 | 0.266 |
| Target x Gruppe | 1 | 28 | 2.487 | 0.126 |
| Schwierigkeit | 1 | 28 | 19.411 | 0.000** |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 0.534 | 0.471 |
| Position x Target | 1 | 28 | 8.384 | 0.007* |
| Position x Target x Gruppe | 1 | 28 | 1.431 | 0.242 |
| Position x Schwierigkeit | 1 | 28 | 3.609 | 0.068 |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 0.996 | 0.327 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 28 | 13.579 | 0.001** |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 6.522 | 0.016* |
| Position x Target x Schwierigkeit | 1 | 28 | 17.559 | 0.000** |
| Position x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 2.130 | 0.156 |
| Gruppe | 1 | 28 | 6.501 | 0.017* |

Der hochsignifikante Haupteffekt des Faktors „Schwierigkeit“ ging auf im Mittel signifikant größere N200-Amplituden in den schwierigen ($m = -3.36$; $s = 1.79$) im Vergleich zu den einfachen Bedingungen ($m = -1.88$; $s = 1.65$) zurück.

Die beiden Zweifach-Interaktionen „Position x Target“ und „Target x Schwierigkeit“ wurden jeweils von einem zusätzlichen Faktor moduliert, so dass sie im Rahmen der signifikanten Dreifach-Interaktion „Position x Target x Schwierigkeit“ weiter analysiert wurden. Hinsichtlich dieser Dreifach-Interaktion zeigte sich, dass die Interaktion „Target x Schwierigkeit“ nur an der Elektrodenposition Cz ($F_{1, 29} = 13.53$, $p < 0.01$), nicht aber an Fz ($F_{1, 29} = 0.002$, $p = 0.96$) statistische Signifikanz erreichte. Die signifikante Zweifach-Interaktion an der zentralen Elektrodenposition war zum einen dadurch bedingt, dass sich ein signifikanter Schwierigkeitseffekt nur für die Standardreize zeigte (hier kam es zu einer signifikant größeren N200-Amplitude in der schwierigen Bedingung; $t_{29} = 6.16$, $p < 0.001$), während sich die Amplituden für leichte und schwierige Trials in der Targetbedingung nicht signifikant unterschieden ($t_{29} = 0.42$, $p = 0.68$). Zum anderen wurden an Cz in der leichten Aufgabenbedingung

signifikant größere N200-Amplituden nach Ziel- im Vergleich zu Standardreizen evoziert ($t_{29} = 3.38, p < 0.01$), während es für schwierige Stimuli zu tendenziell höheren Amplituden nach Standardreizen kam ($t_{29} = -1.81, p = 0.08$).

Der Haupteffekt „Gruppe“ erklärt sich dadurch, dass hypothesengemäß insgesamt negativere N200-Amplituden in der Kontrollgruppe ($m = -3.46, SE = 0.41$) im Vergleich zur Patientengruppe ($m = -2.13, SE = 0.32$) gemessen wurden (vgl. Abb. 4/5). Dieser Effekt wurde zusätzlich von der Reizart und der Aufgabenbedingung moduliert (signifikante Interaktion „Target x Schwierigkeit x Gruppe“; vgl. Tab. 9): Obwohl Kontrollprobanden in allen vier Bedingungen numerisch höhere N200-Amplituden im Vergleich zur Patientengruppe aufwiesen (gemittelt über beide Elektrodenpositionen), erreichte dieser Unterschied nur für Targetreize der einfachen Bedingung statistische Signifikanz ($t_{28} = 3.07, p < 0.01$), für Nontarget-Reize der schwierigen Aufgabenbedingung lag er als statistischer Trend vor ($t_{28} = 1.85, p = 0.07$). Für schwierige Targetreize ($t_{28} = 1.35, p = 0.19$) und einfache Nontarget-Reize ($t_{16} = 1.69, p = 0.11$) wurde der entsprechende Gruppenunterschied hingegen statistisch nicht signifikant.

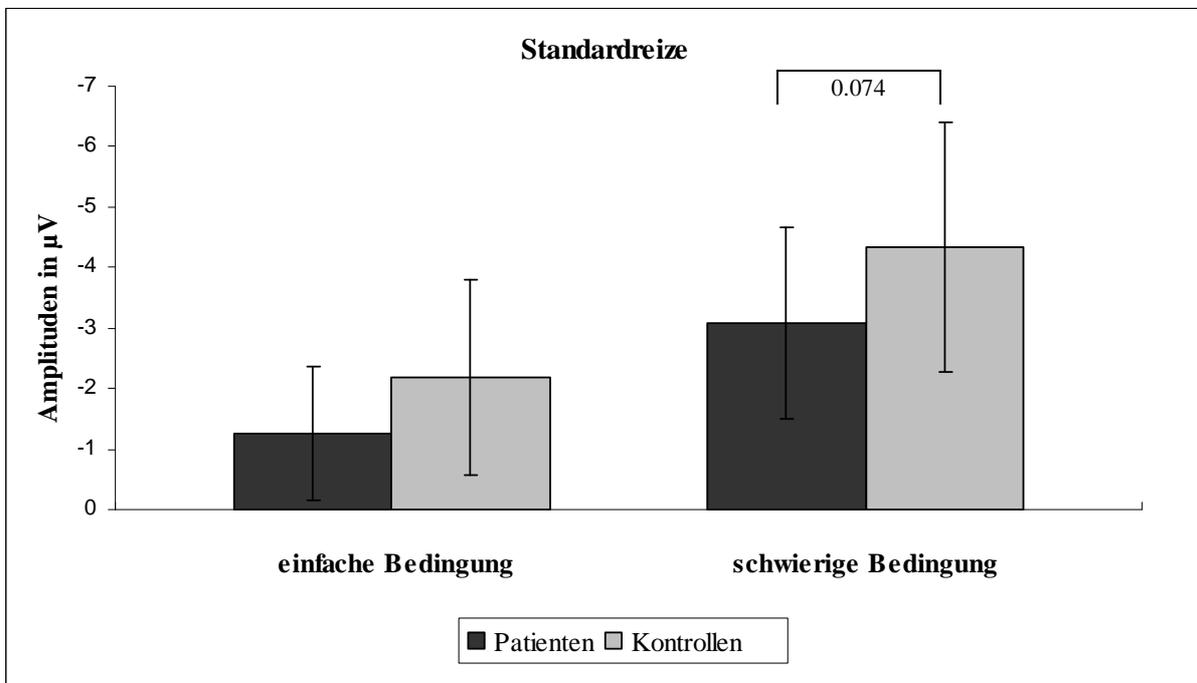


Abbildung 4: N200-Amplitude der visuellen Bedingung für Standardreize im Gruppenvergleich.

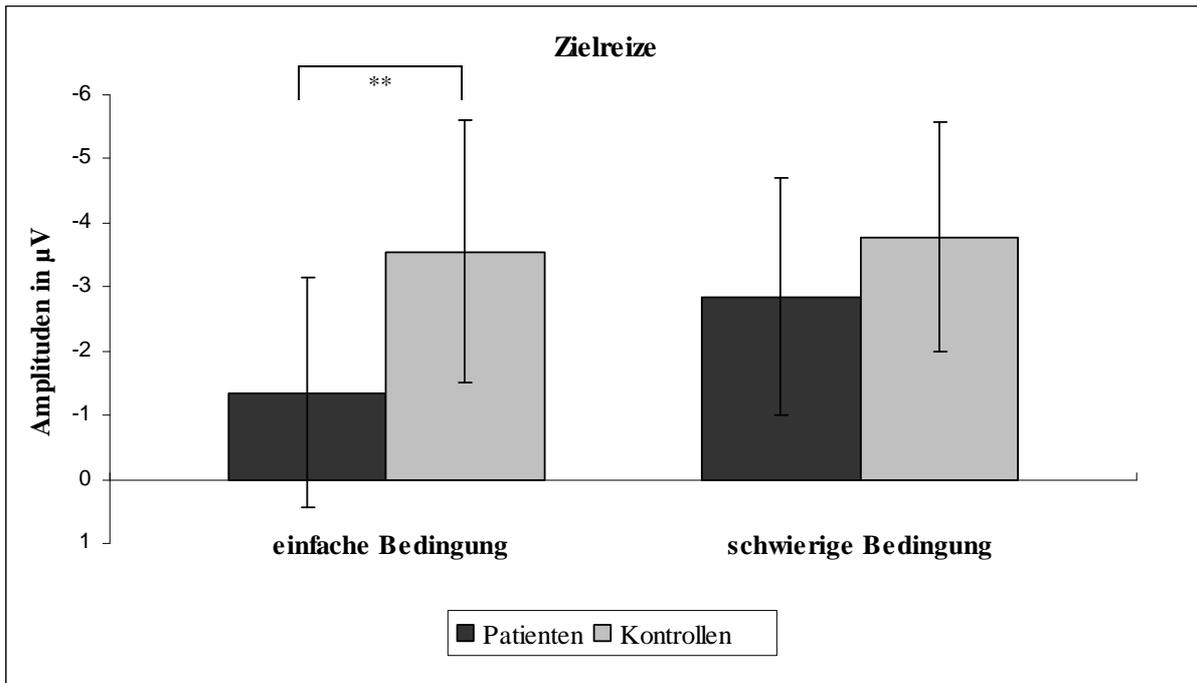


Abbildung 5: N200-Amplitude der visuellen Bedingung für Zielreize im Gruppenvergleich.

** bedeutet ein signifikantes Ergebnis mit $p < 0.01$.

5.3.1.1.1.2. P200

In der nachfolgenden Tabelle 10 sind die Ergebnisse zur Auswertung der P200 zusammengefasst. In der Auswertung der P200 wurde auch die Elektrodenposition Pz berücksichtigt, so dass der Innersubjektfaktor „Position“ in dieser Auswertung dreistufig ist (Fz, Cz, Pz). Die Haupteffekte „Elektrodenposition“, „Schwierigkeit“ und „Target“ sowie die Interaktionen „Target x Gruppe“, „Position x Schwierigkeit“, „Target x Schwierigkeit“ und „Position x Target x Schwierigkeit“ erreichten Signifikanz. Der signifikante Haupteffekt „Position“ wurde durch Mittelung über die Faktoren „Schwierigkeit“ und „Target“ weiter aufgeklärt. Die t-Tests zeigten, dass alle Elektrodenpositionen sich signifikant von einander unterschieden. Die Höhe der P200-Amplitude nahm linear von anterior nach posterior zu, mit signifikanten Unterschieden zwischen Position Fz ($m = 1.77$, $s = 1.13$) und Cz ($m = 2.69$, $s = 1.50$; $t_{29} = -3.83$; $p < 0.001$), Fz und Pz ($m = 3.38$, $s = 1.75$; $t_{29} = -4.03$; $p < 0.001$) sowie einem tendenziellen Unterschied zwischen Cz und Pz ($t_{29} = -1.92$; $p = 0.065$). Der signifikante Haupteffekt „Target“ erklärt sich dadurch, dass nach den Zielreizen ($m = 2.96$, $SE = 0.21$) signifikant größere P200-Amplituden gemessen wurden als nach den Standardreizen ($m = 2.37$, $SE = 0.19$). Der signifikante Haupteffekt „Schwierigkeit“ ist darauf

zurückzuführen, dass in der schwierigen Aufgabenvariante ($m = 3.18$, $SE = 0.29$) größere Amplituden gemessen wurden als in der leichten Aufgabenvariante ($m = 2.15$, $SE = 0.20$).

Tabelle 10: Varianzanalyse der Amplituden der P200 in der visuellen Bedingung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|---------|
| Position | 2 | 56 | 10.575 | 0.000** |
| Position x Gruppe | 2 | 56 | 0.265 | 0.768 |
| Target | 1 | 28 | 35.751 | 0.000** |
| Target x Gruppe | 1 | 28 | 4.308 | 0.047* |
| Schwierigkeit | 1 | 28 | 10.781 | 0.003* |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 2.226 | 0.147 |
| Position x Target | 2 | 56 | 0.770 | 0.468 |
| Position x Target x Gruppe | 2 | 56 | 0.533 | 0.590 |
| Position x Schwierigkeit | 2 | 56 | 3.165 | 0.050* |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 56 | 1.001 | 0.374 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 28 | 7.602 | 0.010* |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 0.679 | 0.417 |
| Position x Target x Schwierigkeit | 2 | 56 | 9.495 | 0.000** |
| Position x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 56 | 0.055 | 0.946 |
| Gruppe | 1 | 28 | 1.008 | 0.324 |

Um die signifikante Interaktion „Target x Gruppe“ aufzuklären wurden die Einflüsse der Faktoren „Schwierigkeit“ und „Position“ durch Mittelung eliminiert und t-Tests gerechnet. Die beiden Gruppen unterschieden sich weder in der P200 nach Zielreizen ($t_{28} = 0.03$; $p > 0.05$) noch in der P200 nach Standardreizen ($t_{28} = 1.88$; $p > 0.05$). Beide Gruppen zeigten einen signifikanten Effekt der Stimuluskategorie mit signifikant höheren P200-Amplituden nach Targets im Vergleich zu Nontargets (Kontrollgruppe: $t_{10} = 3.34$, $p < 0.01$; Patienten: $t_{18} = 5.94$, $p < 0.001$). Die Interaktion erklärte sich schließlich aus einem signifikant stärkeren Effekt der Stimuluskategorie (quantifiziert anhand der Differenzwerte „Target – Nontarget“) in der Gruppe depressiver Patienten ($m = 0.80$, $s = 0.58$) im Vergleich zu den Kontrollprobanden ($m = 0.39$, $s = 0.38$; $t_{28} = 2.08$, $p < 0.05$).

Die Interaktionen „Position x Schwierigkeit“ und „Target x Schwierigkeit“ wurden beide im Rahmen der signifikanten Dreifach-Interaktion „Position x Target x Schwierigkeit“ weiter analysiert. Bei den entsprechenden post-hoc ANOVAs zeigte sich

hier, dass es nur an frontozentralen Elektrodenpositionen zu signifikanten Interaktionen der Faktoren „Target“ und „Schwierigkeit“ kam (Fz: $F_{1, 29} = 14.21, p < 0.01$; Cz: $F_{1, 29} = 14.05, p < 0.01$), während der entsprechende Effekt an der parietalen Position Pz keine statistische Signifikanz erreichte ($F_{1, 29} = 1.95, p = 0.17$). Bei der weiteren Analyse der Interaktion an den frontozentralen Positionen zeigte sich außerdem, dass es nur in der Nontarget-Bedingung zu einem signifikanten Schwierigkeitseffekt mit höheren P200-Amplituden in der schwierigen Aufgabenbedingung kam (Fz: $t_{29} = 3.25, p < 0.01$; Cz: $t_{29} = 2.37, p < 0.05$). Zudem zeigten sich signifikant höhere Amplituden nach Target- im Vergleich zu Nontarget-Reizen, allerdings nur innerhalb der einfachen Aufgabenbedingung (Fz: $t_{29} = 5.13, p < 0.001$; Cz: $t_{29} = 5.91, p < 0.001$).

5.3.1.1.1.3. P300

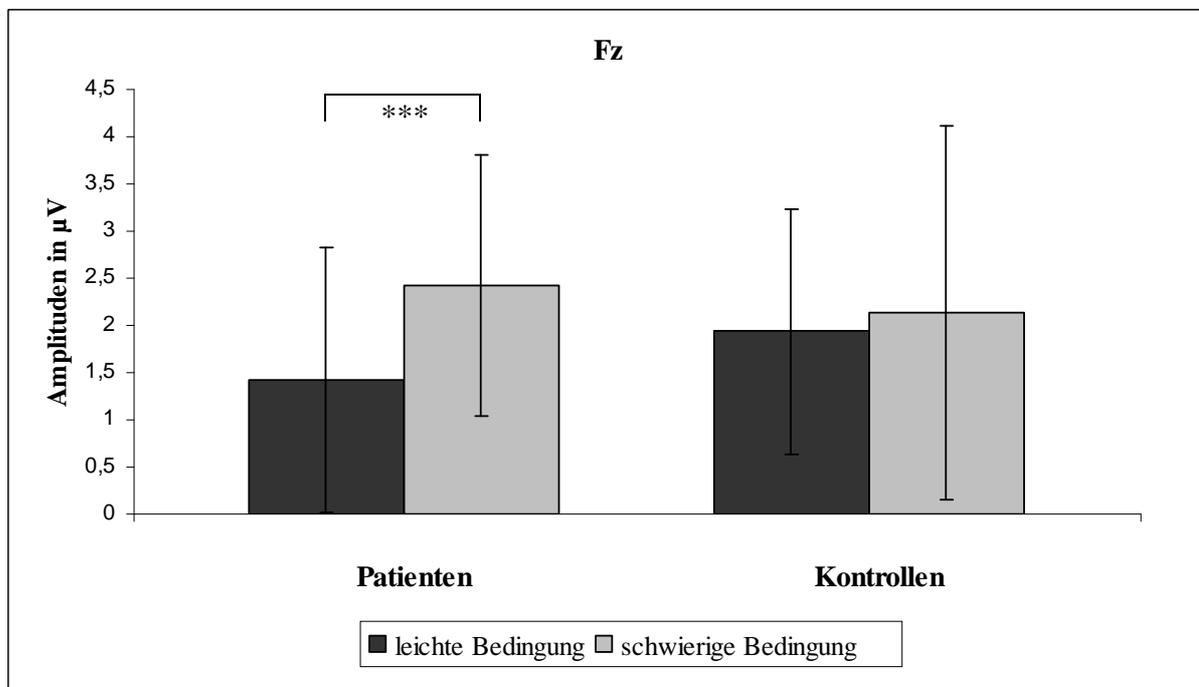
Die Auswertung der P300-Amplituden ergab signifikante Ergebnisse für die Haupteffekte „Position“, „Target“ und „Schwierigkeit“. Die Interaktionen „Position x Target“, „Position x Schwierigkeit x Gruppe“ und „Position x Target x Schwierigkeit“ erreichten ebenfalls statistische Signifikanz (vgl. Tabelle 11). Der signifikante Haupteffekt „Target“ zeigte, dass die P300 nach Zielreizen ($m = 4.32, SE = 0.42$) insgesamt größer ausfiel als nach Standardreizen ($m = 2.62, SE = 0.23$). Der signifikante Haupteffekt „Schwierigkeit“ ist dadurch zu erklären, dass die P300-Amplitude in der schwierigen Aufgabenvariante ($m = 3.71, SE = 0.33$) größer war als in der leichteren Aufgabenvariante ($m = 3.23, SE = 0.29$).

Der signifikante Haupteffekt „Position“ wurde aufgeklärt, indem über den Einfluss der Faktoren „Schwierigkeit“ und „Target“ gemittelt und t-Tests gerechnet wurden. Die Ableitungen an der Position Fz ($m = 1.97, s = 1.37$) unterschieden sich signifikant ($t_{29} = -5.12; p < 0.001$) von den Ableitungen an der Position Cz ($m = 3.76, s = 2.19$). Die größten P300-Amplituden wurden an Pz abgeleitet ($m = 4.69, s = 2.18$). Die Ableitungen an Pz unterschieden sich signifikant von den Ableitungen an Fz ($t_{29} = -5.80; p < 0.001$) und an Cz ($t_{29} = -3.18; p < 0.01$).

Die Interaktion „Position x Schwierigkeit x Gruppe“ war darauf zurückzuführen, dass es für die über Targets und Nontargets gemittelten Amplituden zu einer signifikanten Interaktion zwischen „Schwierigkeit“ und „Gruppe“ an Elektrodenposition Pz kam ($F_{1, 29} = 14.21, p < 0.01$).

$_{28} = 4.60, p < 0.05$), die an Fz tendenziell zu beobachten war ($F_{1, 28} = 3.74, p = 0.06$), an Cz aber keine statistische Signifikanz erreichte ($F_{1, 28} = 0.75, p = 0.40$).

Bei der post-hoc Analyse der signifikanten Interaktionen fiel auf, dass an Elektrodenposition Pz nur in der Kontrollgruppe ($t_{10} = 2.26, p < 0.05$), nicht aber in der Gruppe depressiver Patienten ($t_{18} = -0.27, p = 0.79$) ein signifikanter Schwierigkeitseffekt auftrat, während es an Elektrodenposition Fz zu einem signifikanten Effekt der Aufgabenschwierigkeit in der Gruppe der Depressiven kam ($t_{18} = 4.29, p < 0.001$), der wiederum in der gesunden Kontrollgruppe nicht nachweisbar war ($t_{10} = 0.53, p = 0.61$). In beiden Fällen war die schwierige Bedingung mit jeweils höheren P300-Amplituden verbunden (vgl. Abb. 6/7 oder Tab. 11).



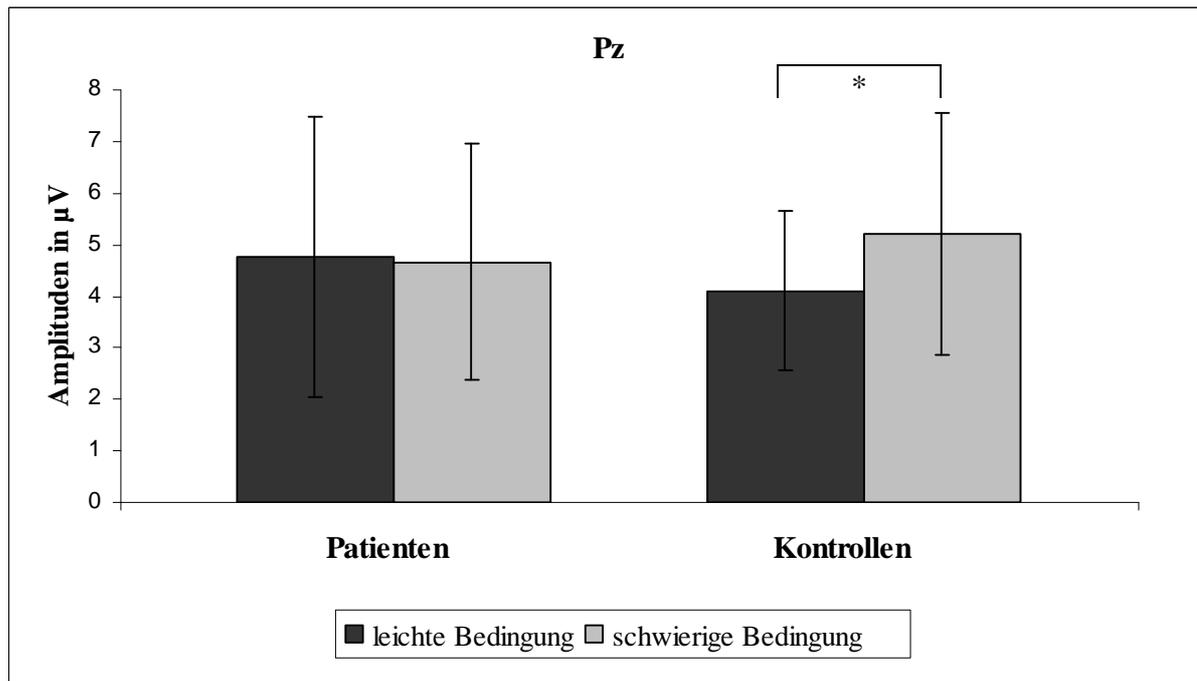


Abbildung 6/7: P300-Amplitude der visuellen Bedingung für die leichte und schwierige Versuchsbedingung im Gruppenvergleich. * bzw. *** bedeuten signifikante Bedingungsvergleiche mit $p < 0.05$ bzw. $p < 0.001$.

Da die Interaktionen „Position x Target“ und „Position x Schwierigkeit x Target“ neben den bereits beschriebenen Befunden keine weiteren für die Fragestellung relevanten Informationen beinhalten, wird auf eine nähere Auswertung dieser Zusammenhänge verzichtet.

Tabelle 11: Varianzanalyse der Amplituden der P300 in der visuellen Bedingung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|---------|
| Position | 2 | 56 | 23.677 | 0.000** |
| Position x Gruppe | 2 | 56 | 0.057 | 0.944 |
| Target | 1 | 28 | 27.967 | 0.000** |
| Target x Gruppe | 1 | 28 | 0.137 | 0.714 |
| Schwierigkeit | 1 | 28 | 6.955 | 0.013* |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 0.514 | 0.479 |
| Position x Target | 2 | 56 | 6.171 | 0.004** |
| Position x Target x Gruppe | 2 | 56 | 0.708 | 0.497 |
| Position x Schwierigkeit | 2 | 56 | 0.438 | 0.648 |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 56 | 7.073 | 0.002** |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 28 | 3.944 | 0.057 |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 0.056 | 0.815 |
| Position x Target x Schwierigkeit | 2 | 56 | 5.692 | 0.006* |
| Position x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 56 | 2.020 | 0.142 |
| Gruppe | 1 | 28 | 0.004 | 0.952 |

5.3.1.1.2. Latenzen

5.3.1.1.2.1. N200

In der Tabelle 12 sind die Ergebnisse der univariaten ANOVA zusammengefasst. Die Gruppen unterschieden sich nicht in den Latenzzeiten, da weder der Haupteffekt „Gruppe“ noch eine Interaktion mit dem Faktor „Gruppe“ statistische Signifikanz erreichte.

Die Hypothese, dass depressive Patienten sich durch längere Latenzzeiten der N200 auszeichnen, konnte somit nicht bestätigt werden. Die Interaktion „Position x Schwierigkeit“ wurde signifikant, allerdings wird auf eine nähere Auswertung dieses Zusammenhangs verzichtet, da er für die Fragestellung nicht von tragender Bedeutung ist. Die Haupteffekte „Target“ und „Schwierigkeit“, sowie deren Interaktion „Target x Schwierigkeit“ wurden ebenfalls signifikant.

Der signifikante Haupteffekt „Target“ ist darin begründet, dass Zielreize ($m = 276.80$, $SE = 3.84$) längere Latenzen verursachten als Standardreize ($m = 258.05$, $SE = 4.72$). Der signifikante Haupteffekt „Schwierigkeit“ geht darauf zurück, dass, anders als erwartet, in der schwierigen Aufgabenvariante ($m = 249.51$, $SE = 3.15$) kürzere Latenzen gemessen wurden als in der leichten Aufgabenvariante ($m = 285.24$, $SE = 4.90$).

Tabelle 12: Varianzanalyse der Latenzen der N200 in der visuellen Bedingung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | P |
|--|------|------|--------|---------|
| Position | 2 | 56 | 2.970 | 0.096 |
| Position x Gruppe | 2 | 56 | 0.023 | 0.881 |
| Target | 1 | 28 | 9.100 | 0.005* |
| Target x Gruppe | 1 | 28 | 0.397 | 0.534 |
| Schwierigkeit | 1 | 28 | 39.645 | 0.000** |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 0.105 | 0.748 |
| Position x Target | 2 | 56 | 3.482 | 0.073 |
| Position x Target x Gruppe | 2 | 56 | 0.003 | 0.954 |
| Position x Schwierigkeit | 2 | 56 | 18.933 | 0.000** |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 56 | 0.005 | 0.944 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 28 | 4.846 | 0.036* |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 0.010 | 0.923 |
| Position x Target x Schwierigkeit | 2 | 56 | 1.765 | 0.195 |
| Position x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 56 | 0.262 | 0.612 |
| Gruppe | 1 | 28 | 1.077 | 0.308 |

Um die signifikante Interaktion „Target x Schwierigkeit“ aufzulösen, wurden nachgeschobene t-Tests gerechnet. Es zeigte sich, dass in der schwierigen Aufgabenvariante zwischen Ziel- und Standardreizen kein Unterschied in den Latenzzeiten bestand ($t_{29} = 1.29$; $p > 0.05$). In der leichten Aufgabenvariante war die N200-Latenz hingegen für die Zielreize länger als für die Standardreize ($t_{29} = 2.97$; $p < 0.01$). Auf die vermeintlich schwierigeren Zielreize wurde zudem schneller reagiert als auf die „leichteren“ Zielreize ($t_{29} = -6.74$; $p < 0.001$). Der gleiche Effekt ließ sich für die Standardreize zeigen. Schwierige Standardreize führten zu signifikant kürzeren Latenzzeiten als Standardreize in der einfachen Versuchsbedingung ($t_{29} = -3.28$; $p < 0.01$).

5.3.1.1.2.2. P200

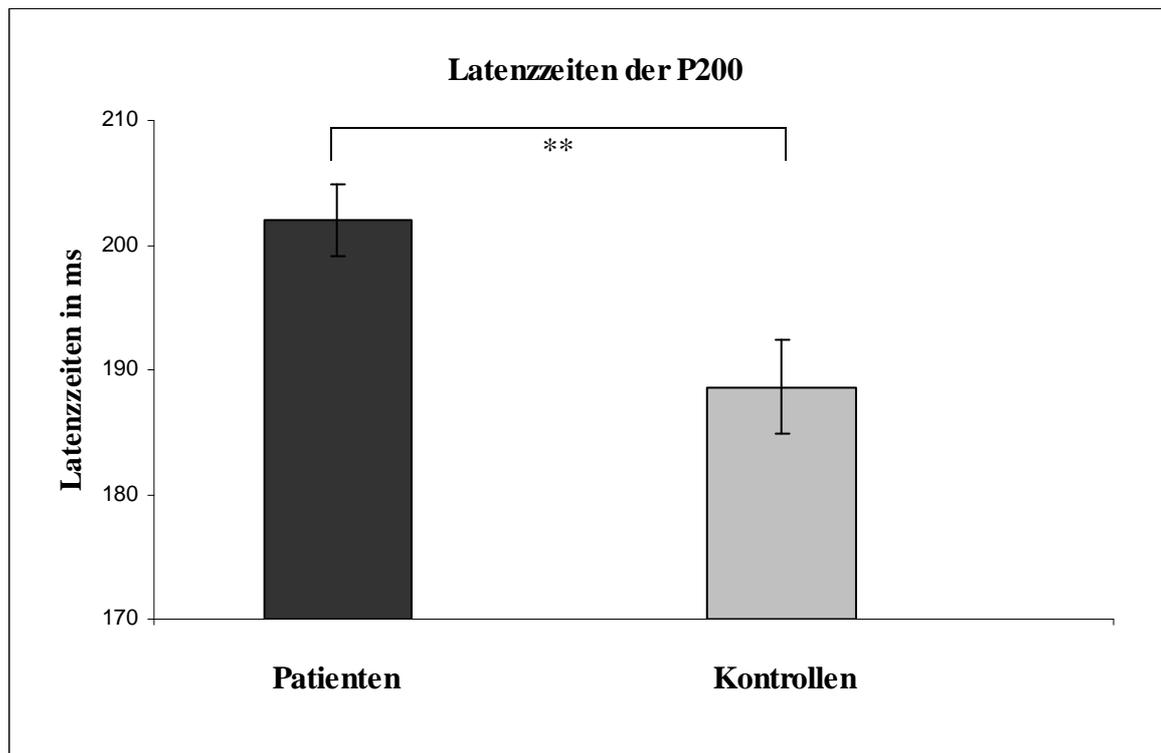
In der nachfolgenden Tabelle 13 sind die Ergebnisse zur Auswertung der Latenzzeiten der P200 zusammengestellt. Die Haupteffekte „Position“ und „Schwierigkeit“ sowie die Interaktionen „Position x Target“, „Position x Schwierigkeit“ und „Position x Target x Schwierigkeit“ erreichten Signifikanz. Die Gruppen unterschieden sich außerdem insgesamt signifikant in der Latenzzeit der P200. Äquivalent zu den vorherigen Auswertungsschritten werden der Haupteffekt „Elektrodenposition“ und die zugehörigen Interaktionen – ohne Beteiligung des Faktors „Gruppe“ – nicht weiter analysiert.

Der Haupteffekt „Schwierigkeit“ ist darin begründet, dass die schwierige ($m = 176.35$, $SE = 3.10$) Aufgabenvariante kürzere Latenzen aufwies als die leichte Aufgabenvariante ($m = 214.30$, $SE = 3.08$).

Die Patienten hatten mit einer mittleren Latenzzeit von 202.01 ms ($SE = 2.87$) längere Latenzen der P200 als die Kontrollprobanden ($m = 188.64$, $SE = 3.77$). Die eingangs formulierte Hypothese, dass depressive Patienten durch verzögerte Latenzzeiten der P200 auffallen, ließ sich also bestätigen. Einen Überblick über die Ergebnisse bietet Abbildung 8.

Tabelle 13: Varianzanalyse der Latenzen der P200 in der visuellen Bedingung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|---------|---------|
| Position | 2 | 56 | 100.681 | 0.000** |
| Position x Gruppe | 2 | 56 | 2.161 | 0.125 |
| Target | 1 | 28 | 1.396 | 0.247 |
| Target x Gruppe | 1 | 28 | 0.705 | 0.408 |
| Schwierigkeit | 1 | 28 | 91.584 | 0.000** |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 2.589 | 0.119 |
| Position x Target | 2 | 56 | 8.023 | 0.001** |
| Position x Target x Gruppe | 2 | 56 | 0.560 | 0.575 |
| Position x Schwierigkeit | 2 | 56 | 13.365 | 0.000** |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 56 | 1.968 | 0.149 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 28 | 1.174 | 0.288 |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 0.746 | 0.395 |
| Position x Target x Schwierigkeit | 2 | 56 | 3.752 | 0.030* |
| Position x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 56 | 0.806 | 0.452 |
| Gruppe | 1 | 28 | 7.978 | 0.009** |

Abbildung 8: Latenzzeit der P200 der visuellen Bedingung im Gruppenvergleich. ** bedeutet ein signifikantes Ergebnis mit $p < 0.01$.

5.3.1.1.2.3. P300

Für die Auswertung der Latenzen der P300 ergaben sich signifikante Haupteffekte der „Position“ und des Faktors „Target“. Außerdem wurden die Interaktionen „Position x Target“ und „Target x Schwierigkeit“ signifikant (vgl. Tab. 14). Es fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Somit muss die Hypothese, dass depressive Patienten sich durch eine längere Latenzzeit der P300 auszeichnen, verworfen werden. Der Haupteffekt „Target“ geht darauf zurück, dass nach Zielreizen ($m = 437.85$, $SE = 5.75$) längere Latenzzeiten gemessen wurden als nach den Standardreizen ($m = 386.16$, $SE = 6.08$). Die signifikante Interaktion „Target x Schwierigkeit“ wurde aufgelöst, indem über den Einfluss der Position gemittelt wurde. In der einfachen Aufgabenvariante fanden sich signifikant längere Latenzzeiten nach Zielreizen ($m = 422.37$, $s = 45.82$) als nach Standardreizen ($m = 380.77$, $s = 47.64$; $t_{29} = 3.76$; $p < 0.001$).

Tabelle 14: Varianzanalyse der Latenzen der P300 in der visuellen Bedingung (** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|---------|
| Position | 2 | 56 | 20.983 | 0.000** |
| Position x Gruppe | 2 | 56 | 2.216 | 0.118 |
| Target | 1 | 28 | 61.941 | 0.000** |
| Target x Gruppe | 1 | 28 | 1.000 | 0.326 |
| Schwierigkeit | 1 | 28 | 1.122 | 0.299 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 0.169 | 0.684 |
| Position x Target | 2 | 56 | 31.681 | 0.000** |
| Position x Target x Gruppe | 2 | 56 | 0.150 | 0.861 |
| Position x Schwierigkeit | 2 | 56 | 1.264 | 0.290 |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 56 | 0.171 | 0.843 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 28 | 8.469 | 0.007** |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 28 | 1.544 | 0.224 |
| Position x Target x Schwierigkeit | 2 | 56 | 2.570 | 0.086 |
| Position x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 56 | 0.055 | 0.947 |
| Gruppe | 1 | 28 | 0.386 | 0.540 |

Außerdem unterschieden sich die Latenzen in der schwierigen ($m = 401.97$, $s = 43.42$) und der einfachen ($m = 380.77$, $s = 47.64$) Aufgabenvariante nach den Standardreizen ($t_{29} = 2.38$; $p < 0.05$). In der schwierigen Aufgabenvariante fanden sich keine Unterschiede in der Latenzzeit nach Ziel- und Standardreizen ($t_{29} = 0.53$; $p > 0.05$). Die

Latenzzeiten nach Zielreizen unterschieden sich zwischen den unterschiedlich schwierigen Bedingungen ebenfalls nicht ($t_{29} = -1.25$; $p > 0.05$).

5.3.1.2. Akustische Bedingung

Für die gesamte Auswertung der akustischen Aufgabenbedingung gilt, dass nur die Reaktionen nach Zielreizen ausgewertet wurden, da größere ereigniskorrelierte Potentiale nach Ziel- als nach Standardreizen zu erwarten sind (Sara et al., 1994; Herrmann & Knight, 2001; Mazaheri & Picton, 2005). Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass in dieser Auswertung insgesamt vier Patienten (zwei Plazebo-behandelte und zwei Verum-behandelte Patienten) nicht berücksichtigt wurden, da weniger als 15 auswertbare Trials in der Oddball-Bedingung produziert wurden (weniger als 15 im gemittelten Potential verbleibende artefaktfreie Epochen).

5.3.2.1.1 Amplituden

In Anlehnung an die Auswertung der Amplituden in der visuellen Bedingung werden auch in der akustischen Bedingung messwiederholte ANOVAs mit dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (depressive Patienten vs. Kontrollprobanden) und den Innersubjektfaktoren „Schwierigkeit“ und „Elektrodenposition“ für jede der drei EEG-Komponenten (N200, P200, P300) berechnet.

5.3.2.1.1.1. N200

In der Auswertung der N200 werden aus inhaltlichen Gründen sowie aufgrund von Vorbefunden aus der Literatur nur die Elektrodenpositionen Fz und Cz berücksichtigt. Die Auswertung ergab keinen signifikanten Effekt (vgl. Tab. 15).

Der Haupteffekt „Schwierigkeit“ wurde im Trend signifikant. Es wurden geringfügig größere Amplituden der N200 in der einfachen Aufgabenvariante ($m = -2.69$, $SE = 0.30$) im Gegensatz zu der schwierigen Aufgabenvariante ($m = -2.09$, $SE = 0.40$) gemessen.

Tabelle 15: Varianzanalyse der Amplituden der N200 in der akustischen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|-----------------------------------|------|------|-------|-------|
| Position | 1 | 25 | 0.590 | 0.450 |
| Position x Gruppe | 1 | 25 | 0.002 | 0.965 |
| Schwierigkeit | 1 | 25 | 3.995 | 0.057 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 25 | 0.872 | 0.359 |
| Position x Schwierigkeit | 1 | 25 | 0.830 | 0.371 |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 25 | 2.001 | 0.170 |
| Gruppe | 1 | 25 | 0.816 | 0.375 |

5.3.2.1.1.2. P200

Die Auswertung der Amplituden der P200 ergab signifikante Ergebnisse für die Haupteffekte „Position“ und „Gruppe“ und deren Interaktion (vgl. Tab. 16). Depressive Patienten ($m = 1.81$, $SE = 0.29$) zeigten niedrigere P200-Amplituden als die Kontrollgruppe ($m = 2.81$, $SE = 0.35$). Zur weiteren Analyse der signifikanten Interaktion wurde der Effekt der Schwierigkeit durch Mittelung eliminiert und nachgeschobene t-Tests gerechnet. Die Kontrollprobanden wiesen demnach insbesondere an Cz ($t_{25} = 2.06$; $p < 0.05$) und Pz ($t_{25} = 3.79$; $p < 0.001$) größere Amplituden der P200 auf als die Patienten, während an Fz kein signifikanter Gruppenunterschied auftrat ($t_{14} = -0.16$; $p = 0.88$). Hinsichtlich des signifikanten Haupteffekts „Position“ waren die Amplituden der P200 mit $m = 2.93 \mu V$ ($s = 1.99$) an der Elektrodenposition Cz insgesamt signifikant größer als an Fz ($m = 1,71$, $s = 1,27$; $t_{26} = -3.27$; $p < 0.01$) oder Pz ($m = 2,01$, $s = 1,30$; $t_{26} = 3.65$; $p < 0.001$).

Tabelle 16: Varianzanalyse der Amplituden der P200 in der akustischen Bedingung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|-----------------------------------|------|------|--------|---------|
| Position | 2 | 50 | 11.202 | 0.000** |
| Position x Gruppe | 2 | 50 | 5.064 | 0.010* |
| Schwierigkeit | 1 | 25 | 2.114 | 0.158 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 25 | 2.081 | 0.162 |
| Position x Schwierigkeit | 2 | 50 | 0.991 | 0.378 |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 50 | 1.519 | 0.229 |
| Gruppe | 1 | 25 | 4.826 | 0.038* |

5.3.2.1.1.3. P300

Die Auswertung der P300 ergab signifikante Effekte für die Faktoren „Position“ und „Schwierigkeit“ (vgl. Tab. 17). In der schwierigen Bedingung ($m = 2.87$, $SE = 0.44$) fielen die Amplituden geringer aus als in der einfacheren Bedingung ($m = 3.32$, $SE = 0.45$). Zudem waren die Amplituden der P300 an der Elektrodenposition Pz mit einem Mittelwert von $5.78 \mu V$ ($s = 3.03$) signifikant größer als die Amplituden an Cz ($m = 2.23$, $s = 3.01$; $t_{26} = -7.89$; $p < 0.001$) oder Fz ($m = 1.01$, $s = 2.27$; $t_{26} = -7.02$; $p < 0.001$).

Tabelle 17: Varianzanalyse der Amplituden der P300 in der akustischen Bedingung ($p < 0.05$, ** $p < 0.01$)*

| | df 1 | df 2 | F | p |
|-----------------------------------|-------------|-------------|----------|----------|
| Position | 2 | 50 | 37.417 | 0.000** |
| Position x Gruppe | 2 | 50 | 0.382 | 0.685 |
| Schwierigkeit | 1 | 25 | 6.320 | 0.019* |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 25 | 0.337 | 0.567 |
| Position x Schwierigkeit | 2 | 50 | 2.652 | 0.080 |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 50 | 1.114 | 0.336 |
| Gruppe | 1 | 25 | 1.286 | 0.268 |

5.3.2.1.2. Latenzen

Die Auswertung der Latenzen in der akustischen Versuchsanordnung erfolgte äquivalent zu der Auswertung der Amplituden. Es wurde eine messwiederholte ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Elektrodenposition“ und „Schwierigkeit“ und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ gerechnet.

5.3.2.1.1.1. N200

Die Auswertung der N200 ergab einen signifikanten Haupteffekt „Schwierigkeit“ (vgl. Tab. 18). Die Randmittel zeigen, dass in der schwierigen Versuchsbedingung mit einer Latenzzeit von 280.17 ms ($SE = 6.51$) im Mittel längere Latenzen auftraten als in der einfachen Versuchsbedingung ($m = 268.83$, $SE = 6.05$). Es traten keine weiteren signifikanten Effekte auf (vgl. Tab. 18).

Tabelle 18: Varianzanalyse der Latenzzeiten der N200 in der akustischen Bedingung (* $p < 0.05$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|-----------------------------------|------|------|-------|--------|
| Position | 1 | 25 | 0.204 | 0.655 |
| Position x Gruppe | 1 | 25 | 3.888 | 0.060 |
| Schwierigkeit | 1 | 25 | 5.490 | 0.027* |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 25 | 0.281 | 0.601 |
| Position x Schwierigkeit | 1 | 25 | 0.254 | 0.619 |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 25 | 0.028 | 0.869 |
| Gruppe | 1 | 25 | 0.633 | 0.434 |

5.3.2.1.1.2. P200

Die Auswertung der P200 ergab signifikante Effekte für die Elektrodenposition und die Schwierigkeit (vgl. Tab. 19). Auch hier zeigt sich, dass die Latenzzeiten in der schwierigen Bedingung ($m = 212.68$, $SE = 3.31$) im Mittel länger waren als in der einfachen Bedingung ($m = 199.56$, $SE = 3.92$). Kein weiterer Effekt erreichte Signifikanz.

Tabelle 19: Varianzanalyse der Latenzzeiten der P200 in der akustischen Bedingung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|-----------------------------------|------|------|--------|---------|
| Position | 2 | 50 | 4.015 | 0.024* |
| Position x Gruppe | 2 | 50 | 0.395 | 0.676 |
| Schwierigkeit | 1 | 25 | 21.423 | 0.000** |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 25 | 0.426 | 0.520 |
| Position x Schwierigkeit | 2 | 50 | 0.337 | 0.715 |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 50 | 2.386 | 0.102 |
| Gruppe | 1 | 25 | 0.533 | 0.472 |

5.3.2.1.1.3. P300

Die Auswertung der P300 ergab einen signifikanten Haupteffekt „Position“ (vgl. Tab. 20), auf dessen Ursprung nicht weiter eingegangen wird.

Tabelle 20: Varianzanalyse der Latenzzeiten der P300 in der akustischen Bedingung (** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|-----------------------------------|------|------|--------|---------|
| Position | 2 | 50 | 31.431 | 0.000** |
| Position x Gruppe | 2 | 50 | 0.228 | 0.797 |
| Schwierigkeit | 1 | 25 | 3.007 | 0.095 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 25 | 0.041 | 0.841 |
| Position x Schwierigkeit | 2 | 50 | 0.188 | 0.829 |
| Position x Schwierigkeit x Gruppe | 2 | 50 | 0.764 | 0.471 |
| Gruppe | 1 | 25 | 0.002 | 0.964 |

5.3.1.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der EEG-Daten für den Vergleich zwischen Kontrollprobanden und Patienten

Gruppeneffekte

Depressive Patienten und Kontrollprobanden unterschieden sich in der visuellen Bedingung in der N200-Amplitude und der Latenzzeit der P200. Für die akustische Bedingung fanden sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden in der P200-Amplitude. Hypothesenkonform wurden negativere N200-Amplituden in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Patienten gemessen. In der Gruppe der Patienten fanden sich längere Latenzzeiten der P200 und kleinere P200-Amplituden als in der Kontrollgruppe.

Schwierigkeitseffekte

In der visuellen Bedingung fanden sich für schwierige Reize größere Amplituden und kürzere Latenzzeiten der N200, P200 und P300. In der akustischen Bedingung hingegen wurden nach schwierigen Reizen geringere N200- und P300-Amplituden sowie längere Latenzzeiten der P200 und der P300 gemessen.

Zielreiz vs. Standardreiz

Ziel- und Standardreize wurden nur für die visuelle Bedingung ausgewertet. Nach Zielreizen wurden im Vergleich zu Standardreizen größere P200- und P300-Amplituden und längere Latenzzeiten der N200 und P300 gemessen. Der Amplitudenunterschied der P200 nach visuellen Ziel- und Standardreizen war für depressive Patienten stärker ausgeprägt als für Kontrollprobanden.

Positionseffekte

Die N200-Amplitude ließ sich in der visuellen Bedingung am besten zentral und in der akustischen Bedingung frontozentral ableiten. Die P200-Amplitude ließ sich in der visuellen Bedingung am besten parietal und in der akustischen Bedingung zentral ableiten. Die P300-Amplitude ließ sich sowohl in der visuellen Bedingung als auch in der akustischen Bedingung am besten parietal ableiten.

Darüber hinaus fanden sich verschiedene Effekte, die durch den Ableitort moduliert wurden. So zeigte sich für die P300 in der visuellen Bedingung ein positionsabhängiger Schwierigkeitseffekt in den beiden Gruppen. In der schwierigen Bedingung wurden größere P300-Amplituden gemessen als in der einfachen Bedingung. Allerdings zeigte sich dieser Effekt für depressive Patienten nur über frontalen und für Kontrollprobanden nur über parietalen Ableitungen.

5.3.2. Vergleich der behandelten und unbehandelten Patienten

Es wurde analysiert, ob sich die tatsächlich behandelten und die Plazebo-behandelten Patienten in den EEG-Komponenten über die Zeit veränderten. Dazu wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung und den Innersubjektfaktoren „Zeit“ (vor vs. nach der Behandlung), Target (Zielreiz vs. Standardreiz) und Schwierigkeit (einfach vs. schwer) sowie dem Zwischensubjektfaktor „Behandlungsgruppe“ berechnet. In der Auswertung der akustischen Bedingung wurden wiederum nur Reaktionen nach Zielreizen ausgewertet.

5.3.2.1. Visuelle Bedingung

Die Daten eines Patienten der Plazebogruppe mussten aus dieser Analyse ausgeschlossen werden, da in der visuellen Bedingung nicht genügend auswertbare Trials produziert wurden (vgl. Methoden). Des Weiteren wurde in der Auswertung der visuellen N200 eine Versuchsperson nicht berücksichtigt, die für diese Komponente keine auswertbaren Epochen produziert hatte.

5.3.2.1.1. Amplituden

Aus der Auswertung zum ersten Messzeitpunkt geht hervor, dass sich die drei Komponenten N200, P200 und P300 an den verschiedenen Elektrodenpositionen unterschiedlich gut ableiten ließen. Die Analysen ergaben, dass die N200 sich besonders gut an der Elektrodenposition Cz ableiten ließ, wohingegen die Komponenten P200 und P300 sich besonders deutlich an den Ableitungen der Elektrodenposition Pz zeigten. Aufgrund dieser Befunde wurde in der weiteren Auswertung nur noch die jeweils am besten geeignete Elektrodenposition berücksichtigt.

5.3.2.1.1.1. N200

Die Analyse der N200 für die Elektrodenposition Cz ergab signifikante Ergebnisse für den Haupteffekt „Schwierigkeit“ und die Interaktion „Target x Schwierigkeit“. Einen Überblick über die Ergebnisse bietet Tabelle 21. In der schwierigen Bedingung ($m = -3.26$, $SE = 0.47$) wurden insgesamt größere N200-Amplituden abgeleitet als in der einfacheren Bedingung ($m = -1.52$, $SE = 0.33$). Die Interaktion „Target x Schwierigkeit“ wurde zusätzlich von einem Einfluss des Faktors „Zeit“ moduliert, so dass nur die drei-stufige Interaktion „Zeit x Target x Schwierigkeit“, die im Trend signifikant wurde, weiter analysiert wurde. Diese Interaktion ist darin begründet, dass zu Zeitpunkt t1 kein signifikanter Unterschied zwischen den leichten ($t_{18} = -1.82$; $p > 0.05$) oder schweren ($t_{18} = 1.00$; $p > 0.05$) Standard- und Zielreizen gefunden wurde. Zu Zeitpunkt t2 unterschieden sich Ziel- und Standardreize sowohl in der leichten ($t_{17} = -3.17$; $p < 0.01$) als auch in der schwierigen ($t_{17} = 3.88$; $p < 0.001$) Versuchsbedingung signifikant. Dabei fanden sich in der einfachen Versuchsbedingung erwartungsgemäß negativere N200-Amplituden für Zielreize als für Standardreize. In der schwierigen Versuchsbedingung fanden sich im Gegensatz dazu allerdings negativere N200-Amplituden für Standardreize als für Zielreize.

Des Weiteren fanden sich zu beiden Zeitpunkten negativere N200-Amplituden für schwierige Standardreize im Vergleich zu Standardreizen in der einfacheren Versuchsbedingung (t1: $t_{17} = 4.70$; $p < 0.001$; t2: $t_{17} = 5.56$; $p < 0.001$). Nach Zielreizen fand sich zu keinem der beiden Zeitpunkte ein Unterschied zwischen den Schwierigkeitsstufen (t1: $t_{17} = 1.72$; $p = 0.10$; t2: $t_{17} = -0.13$; $p = 0.90$).

Tabelle 21: Varianzanalyse der Amplituden der N200 in der visuellen Bedingung (* $p < 0.05$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|--------|
| Zeit | 1 | 16 | 0.172 | 0.684 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 16 | 0.188 | 0.670 |
| Schwierigkeit | 1 | 16 | 11.399 | 0.004* |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 16 | 0.002 | 0.968 |
| Target | 1 | 16 | 0.790 | 0.387 |
| Target x Gruppe | 1 | 16 | 0.376 | 0.548 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 16 | 2.161 | 0.161 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 16 | 0.003 | 0.960 |
| Zeit x Target | 1 | 16 | 0.255 | 0.620 |
| Zeit x Target x Gruppe | 1 | 16 | 2.607 | 0.126 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 16 | 12.244 | 0.003* |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 16 | 0.735 | 0.404 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit | 1 | 16 | 3.186 | 0.093 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 16 | 2.249 | 0.153 |
| Gruppe | 1 | 16 | 0.008 | 0.930 |

5.3.2.1.1.2. P200

Die Analyse der P200 für die Elektrodenposition Pz ergab signifikante Ergebnisse für den Haupteffekt „Target“. Nach den Zielreizen ($m = 3.47$, $s = 0.41$) wurden insgesamt größere P200-Amplituden evoziert als nach den Standardreizen ($m = 2.91$, $s = 0.34$). Kein anderer Effekt erreichte statistische Signifikanz (vgl. Tab. 22).

Tabelle 22: Varianzanalyse der Amplituden der P200 in der visuellen Bedingung (* $p < 0.05$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|--------|
| Zeit | 1 | 17 | 0.012 | 0.915 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 17 | 1.559 | 0.229 |
| Schwierigkeit | 1 | 17 | 3.583 | 0.076 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.156 | 0.698 |
| Target | 1 | 17 | 10.284 | 0.005* |
| Target x Gruppe | 1 | 17 | 1.548 | 0.230 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 17 | 2.534 | 0.130 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 2.544 | 0.129 |
| Zeit x Target | 1 | 17 | 1.818 | 0.195 |
| Zeit x Target x Gruppe | 1 | 17 | 0.152 | 0.701 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.370 | 0.551 |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.165 | 0.690 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit | 1 | 17 | 1.843 | 0.192 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 1.724 | 0.207 |
| Gruppe | 1 | 17 | 0.004 | 0.951 |

5.3.2.1.1.3. P300

Die Analyse der P300 für die Elektrodenposition Pz ergab signifikante Ergebnisse für den Haupteffekt „Target“ und die Interaktion „Target x Schwierigkeit“ (vgl. Tab. 23).

Tabelle 23: Varianzanalyse der Amplituden der P300 in der visuellen Bedingung (** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|---------|
| Zeit | 1 | 17 | 1.793 | 0.198 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 17 | 1.513 | 0.235 |
| Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.002 | 0.961 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.883 | 0.360 |
| Target | 1 | 17 | 33.857 | 0.000** |
| Target x Gruppe | 1 | 17 | 0.701 | 0.414 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.118 | 0.736 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.359 | 0.557 |
| Zeit x Target | 1 | 17 | 1.831 | 0.194 |
| Zeit x Target x Gruppe | 1 | 17 | 0.027 | 0.871 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 17 | 8.569 | 0.009** |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.201 | 0.659 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.009 | 0.926 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.022 | 0.884 |
| Gruppe | 1 | 17 | 0.012 | 0.913 |

Erwartungsgemäß fanden sich mit einem Mittelwert von 6.63 μV ($\text{SE} = 0.89$) für Zielreize größere P300-Amplituden als für Standardreize ($m = 3.34$, $\text{SE} = 0.41$). Die Interaktion „Target x Schwierigkeit“ wurde aufgelöst, indem über den Einfluss der Zeit gemittelt und nachgeschobene t-Tests gerechnet wurden. Einfache Standardreize führten zu kleineren P300-Amplituden als schwierige Standardreize ($t_{18} = -2.78$; $p < 0.05$). Einfache Zielreize und schwierige Zielreize unterschieden sich hingegen nicht signifikant in der P300-Amplitude ($t_{18} = 1.615$; $p > 0.05$)

5.3.2.1.2. Latenzen

5.3.2.1.2.1. N200

Äquivalent zu der Auswertung der Amplituden wurde die Analyse der Latenzen der N200 nur für die Elektrodenposition Cz ausgewertet. Der Haupteffekt „Schwierigkeit“ und der Haupteffekt „Target“ erreichten Signifikanz (vgl. Tab. 24). In der einfachen Bedingung ($m = 283.20$, $\text{SE} = 5.83$) fanden sich längere Latenzzeiten der N200 als in

der schwierigen Bedingung ($m = 256.36$, $SE = 4.93$). Nach Targetreizen ($m = 282.43$, $SE = 6.46$) wurden längere Latenzzeiten der N200 gemessen als nach Standardreizen ($m = 257.12$, $SE = 6.57$). Die Interaktion „Zeit x Schwierigkeit x Gruppe“ wurde im Trend signifikant. Dieser Zusammenhang ist darin begründet, dass der Unterschied in der Latenzzeit zu Zeitpunkt t2 in der einfachen Bedingung zwischen Verumgruppe ($m = 301.36$, $SD = 32.40$) und Plazebogruppe ($m = 273.81$, $SD = 22.53$) nahezu Signifikanz erreichte ($t_{17} = 2.06$; $p = 0.055$).

Tabelle 24: Varianzanalyse der Latenzen der N200 in der visuellen Bedingung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|---------|
| Zeit | 1 | 16 | 0.827 | 0.377 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 16 | 0.259 | 0.618 |
| Schwierigkeit | 1 | 16 | 18.280 | 0.001** |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 16 | 0.001 | 0.918 |
| Target | 1 | 16 | 6.916 | 0.018* |
| Target x Gruppe | 1 | 16 | 0.007 | 0.934 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 16 | 0.136 | 0.717 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 16 | 3.451 | 0.082 |
| Zeit x Target | 1 | 16 | 0.067 | 0.799 |
| Zeit x Target x Gruppe | 1 | 16 | 1.424 | 0.250 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 16 | 0.009 | 0.926 |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 16 | 0.043 | 0.839 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit | 1 | 16 | 2.109 | 0.166 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 16 | 1.214 | 0.287 |
| Gruppe | 1 | 16 | 2.449 | 0.137 |

Kein anderer Vergleich erreichte Signifikanz, allerdings wurden in der Verumgruppe numerisch geringfügig längere Latenzzeiten zu beiden Zeitpunkten in beiden Schwierigkeitsstufen gemessen.

5.3.2.1.2.2. P200

Äquivalent zu der Auswertung der Amplituden wurde die Analyse der Latenzzeiten der P200 nur für die Elektrodenposition Pz ausgewertet. Die Analyse ergab signifikante Ergebnisse für die Haupteffekte „Schwierigkeit“ und „Target“ und die Interaktionen „Zeit x Gruppe“ und „Target x Schwierigkeit“. Einen Überblick über die Ergebnisse bietet Tabelle 25. Der signifikante Haupteffekt „Schwierigkeit“ ist darin begründet, dass in der schwierigen Bedingung ($m = 227.49$, $SE = 3.19$) kürzere Latenzzeiten gemessen

wurden als in der einfachen Bedingung ($m = 242.49$, $SE = 2.98$). Der signifikante Haupteffekt „Target“ geht darauf zurück, dass für Zielreize ($m = 230.01$, $SE = 3.35$) kürzere Latenzen der P200 gemessen wurden als für Standardreize ($m = 239.74$, $SE = 2.64$). Die signifikante Interaktion „Target x Schwierigkeit“ wurde aufgelöst, indem über die beiden Zeitpunkte gemittelt und t-Tests gerechnet wurden. Die längsten Latenzzeiten wurden nach einfachen Standardreizen gemessen ($m = 250.45$, $SD = 14.53$). Es fanden sich signifikante Unterschiede in der Latenzzeit nach Ziel- und Standardreizen in der einfachen Bedingung ($t_{18} = -3.35$; $p < 0.01$).

Tabelle 25: Varianzanalyse der Latenzen der P200 in der visuellen Bedingung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|---------|
| Zeit | 1 | 17 | 1.274 | 0.275 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 17 | 4.515 | 0.049* |
| Schwierigkeit | 1 | 17 | 17.024 | 0.001** |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 2.227 | 0.154 |
| Target | 1 | 17 | 7.994 | 0.012* |
| Target x Gruppe | 1 | 17 | 0.880 | 0.361 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 17 | 3.356 | 0.085 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.035 | 0.854 |
| Zeit x Target | 1 | 17 | 0.633 | 0.437 |
| Zeit x Target x Gruppe | 1 | 17 | 0.470 | 0.502 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 17 | 6.872 | 0.018* |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 1.167 | 0.295 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.393 | 0.539 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.393 | 0.539 |
| Gruppe | 1 | 17 | 0.107 | 0.747 |

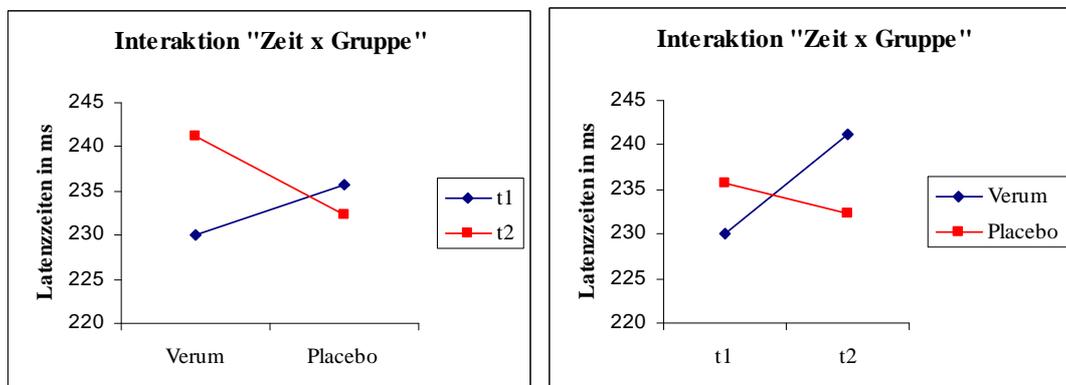


Abbildung 9: Interaktion „Zeit x Gruppe“ der Latenzzeiten in der akustischen Bedingung

In der schwierigen Bedingung unterschieden sich die Latenzzeiten nach Ziel- und Standardreizen nur noch tendenziell ($t_{18} = -1.16$; $p = 0.26$). Die signifikante Interaktion „Zeit x Gruppe“ wurde aufgelöst, indem über die Schwierigkeitsstufen und den Faktor „Target“ gemittelt wurde. Eine Darstellung der Interaktion „Zeit x Gruppe“ bietet Abbildung 9.

Nachgeschobene t-Tests zeigten, dass weder zum Zeitpunkt t1 ($t_{17} = -1.03$; $p > 0.05$) noch zum Zeitpunkt t2 ($t_{17} = 1.380$; $p > 0.05$) ein signifikanter Gruppenunterschied auftritt. Allerdings kam es innerhalb der Gruppe der real-stimulierten Patienten zu einem marginal signifikanten Anstieg der P200-Latenzen von t1 zu t2 ($t_{10} = -2.18$, $p = 0.054$), während in der Placebogruppe kein signifikanter Effekt des Messzeitpunktes auftrat ($t_7 = 0.89$, $p > 0.05$). Anschließend wurde als Veränderungsmaß über die Zeit ein Differenzwert zwischen den beiden Messzeitpunkten gebildet. Für dieses Veränderungsmaß fand sich schließlich ein signifikanter Gruppeneffekt ($t_{17} = 2.13$; $p < 0.05$; vergleiche Abb. 10).

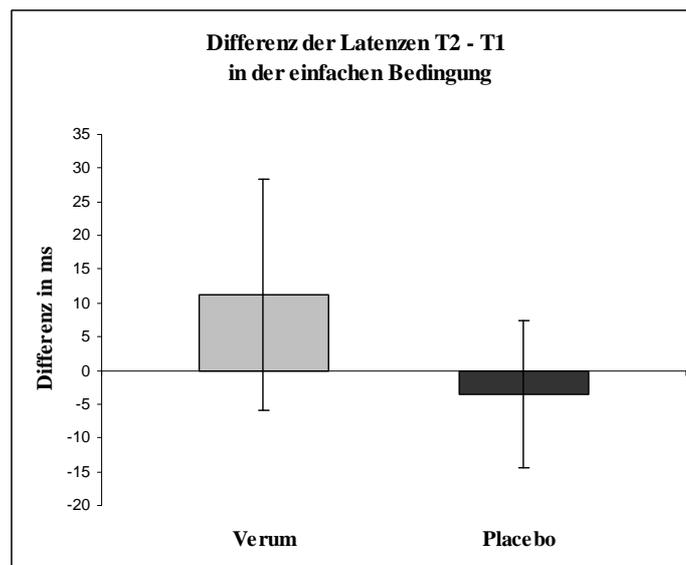


Abbildung 10: Veränderungsmaß der Latenzzeiten der P200 im Gruppenvergleich

5.3.2.1.2.3. P300

Äquivalent zu der Auswertung der Amplituden wurde die Analyse der Latenzen der P300 nur für die Elektrodenposition Pz durchgeführt. Die Analyse ergab signifikante Ergebnisse für den Haupteffekt „Target“ und die Interaktion „Zeit x Target“ (vgl. Tab.

26). Die Latenzzeiten nach Zielreizen ($m = 469.13$, $SE = 11.22$) waren länger als nach Standardreizen ($m = 388.74$, $SE = 9.15$).

Die signifikante Interaktion „Zeit x Target“ wurde aufgelöst, indem über den Einfluss der Schwierigkeit und beide Gruppen gemittelt wurde. Die Graphiken (vgl. Abb. 11) zeigen, dass Zielreize zu beiden Messzeitpunkten längere Latenzzeiten verursachten als Standardreize. Die Unterschiede zwischen Ziel- und Standardreiz wurden sowohl für den 1. Messzeitpunkt ($t_{18} = 7.01$; $p < 0.001$) als auch für den zweiten Messzeitpunkt hochsignifikant ($t_{18} = 4.55$; $p < 0.001$). Außerdem unterschieden sich die Latenzzeiten nach den Zielreizen im Trend zwischen dem 1. und dem 2. Messzeitpunkt mit längeren Latenzzeiten zum ersten Messzeitpunkt ($t_{18} = 1.89$; $p = 0.075$). Für die Standardreize fand sich kein Unterschied zwischen t1 und t2 ($t_{18} = -1.31$; $p > 0.05$).

Tabelle 26: Varianzanalyse der Latenzen der P300 in der visuellen Bedingung (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|--------|---------|
| Zeit | 1 | 17 | 1.294 | 0.271 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 17 | 1.713 | 0.208 |
| Schwierigkeit | 1 | 17 | 3.085 | 0.097 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.411 | 0.530 |
| Target | 1 | 17 | 39.029 | 0.000** |
| Target x Gruppe | 1 | 17 | 0.767 | 0.393 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.492 | 0.493 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.116 | 0.738 |
| Zeit x Target | 1 | 17 | 4.743 | 0.044* |
| Zeit x Target x Gruppe | 1 | 17 | 0.087 | 0.771 |
| Target x Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.977 | 0.337 |
| Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.051 | 0.824 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.219 | 0.646 |
| Zeit x Target x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 0.771 | 0.392 |
| Gruppe | 1 | 17 | 2.255 | 0.152 |

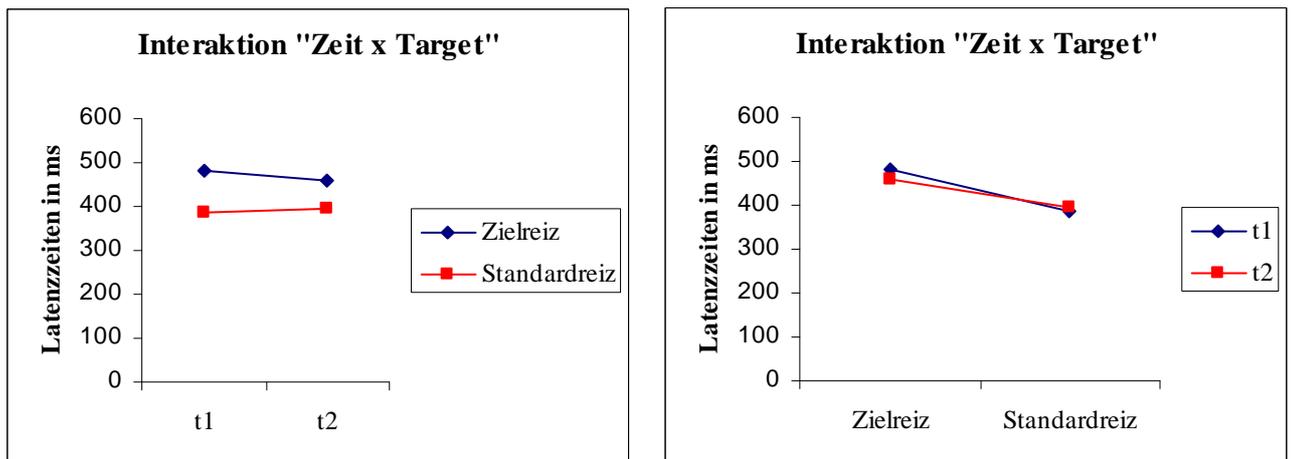


Abbildung 11: Interaktion „Zeit x Target“ der Latenzzeiten der P300

5.3.2.2. Akustische Bedingung

Aus der Auswertung zum ersten Messzeitpunkt geht hervor, dass sich die drei Komponenten N200, P200 und P300 an den verschiedenen Elektrodenpositionen unterschiedlich gut ableiten ließen. Die Analysen ergaben, dass die Komponente P200 sich besonders deutlich an den Ableitungen der Elektrodenposition Cz ableiten ließ, wohingegen sich die Komponente P300 besonders deutlich an den Ableitungen der Elektrodenposition Pz zeigte. Aufgrund dieses Befundes wurde in der weiteren Auswertung nur noch die jeweils am besten geeignete Elektrodenposition berücksichtigt. Die Komponente N200 ließ sich sowohl an Cz als auch an Fz zeigen, daher werden in der Auswertung der N200 beide Ableitorte berücksichtigt.

5.3.2.2.1. Amplituden

5.3.2.2.1.1. N200

Der Haupteffekt „Schwierigkeit“ erreichte Signifikanz. In der leichten Aufgabenvariante ($m = -2.66$, $SE = 0.29$) wurden negativere N200-Amplituden gemessen als in der schwierigeren Aufgabenvariante ($m = -1.83$, $SE = 0.32$). Die Interaktion „Zeit x Schwierigkeit x Gruppe“ erreichte ebenfalls statistisches Trend-Niveau (vgl. Tab. 27).

Tabelle 27: Varianzanalyse der Amplituden der N200 in der akustischen Bedingung (* $p < 0.05$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|-------|--------|
| Zeit | 1 | 14 | 0.186 | 0.673 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 14 | 2.979 | 0.106 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 4.805 | 0.046* |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.284 | 0.603 |
| Ableitort | 1 | 14 | 0.544 | 0.473 |
| Ableitort x Gruppe | 1 | 14 | 0.009 | 0.924 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.107 | 0.749 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 3.240 | 0.093 |
| Zeit x Ableitort | 1 | 14 | 0.029 | 0.867 |
| Zeit x Ableitort x Gruppe | 1 | 14 | 0.289 | 0.599 |
| Ableitort x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.636 | 0.438 |
| Ableitort x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.531 | 0.478 |
| Zeit x Ableitort x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.312 | 0.585 |
| Zeit x Ableitort x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.603 | 0.451 |
| Gruppe | 1 | 14 | 2.104 | 0.169 |

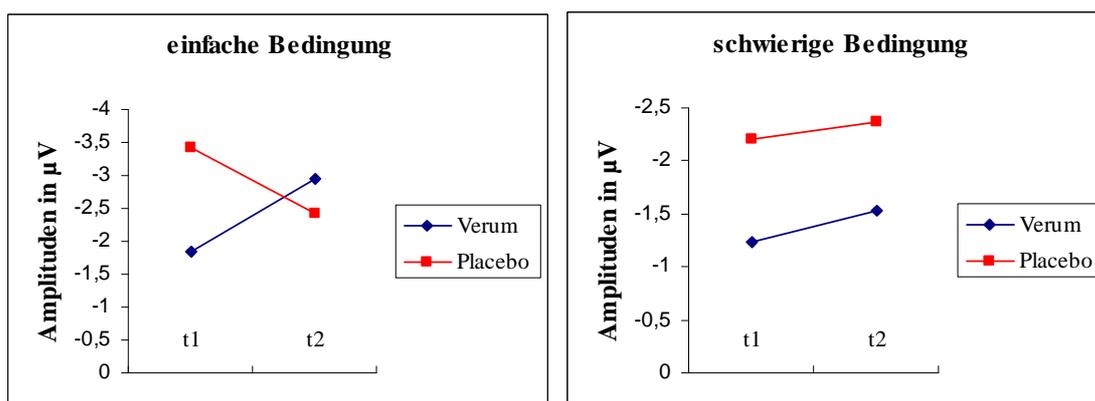


Abbildung 12: Interaktion „Zeit x Schwierigkeit x Gruppe“ der Amplituden der N200 in der akustischen Bedingung

Dieser Effekt beruhte auf einer tendenziellen Zunahme der N200-Amplituden im Verlauf der Behandlung in der real-stimulierten Behandlungsgruppe, der nur für die einfache Aufgabenbedingung auftrat ($t_8 = 2.05$, $p = 0.075$) und in der sham-behandelten Gruppe nicht nachweisbar war ($t_6 = -1.73$, $p = 0.13$; hier kam es sogar eher zu einer Abnahme der N200-Amplitude von t1 zu t2, vgl. das umgekehrte Vorzeichen der t-Statistik). In Abbildung 12 ist der Zusammenhang graphisch dargestellt.

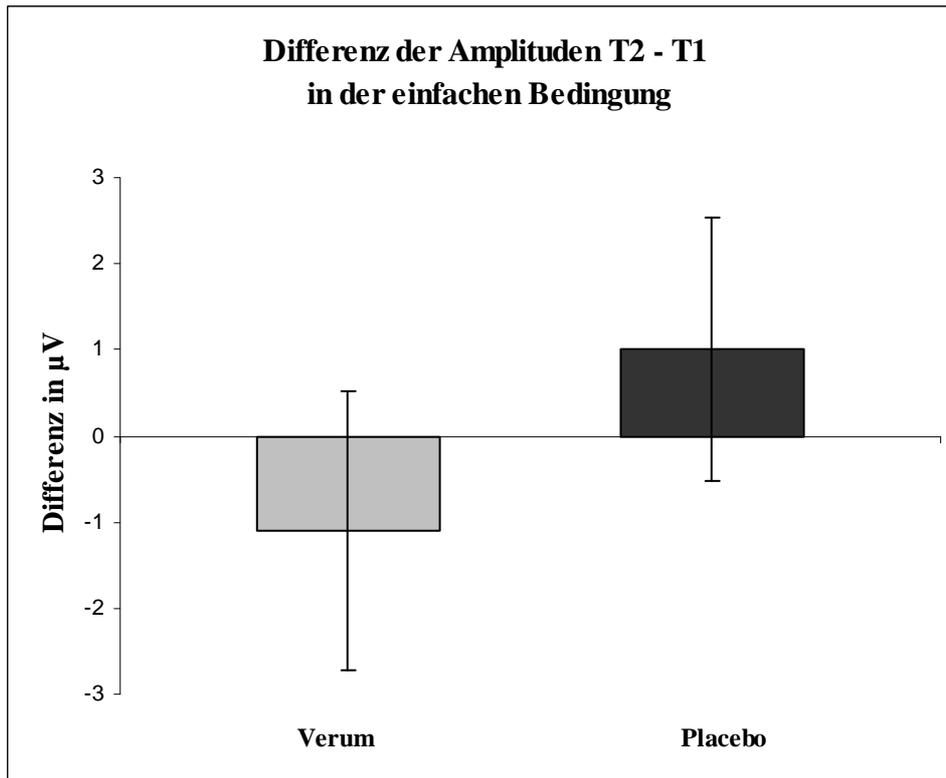


Abbildung 13: Veränderungsmaß der Amplitude der N200 im Gruppenvergleich

Aufgrund dieses „Behandlungseffekts“ in der real-stimulierten Patientengruppe unterschied sich diese zu t2 hinsichtlich ihrer N200-Amplitude in der einfachen Aufgabenbedingung nicht

von der Gruppe sham-stimulierter Patienten ($t_{14} = -0.71$, $p = 0.49$), obwohl ein entsprechender Gruppenunterschied zum Zeitpunkt der Baseline-Messung noch nachweisbar war ($t_{14} = 2.44$, $p < 0.05$). Es wurde ein Veränderungsmaß über die Zeit für die beiden Schwierigkeitsstufen berechnet. Auch hier zeigt sich, dass die beiden Gruppen sich zwar in der Amplitudenveränderung in der einfachen ($t_{14} = -2.64$, $p < 0.05$) nicht aber in der schwierigen Bedingung ($t_{14} = -0.15$, $p = 0.88$) unterscheiden (vgl. Abb. 13). Es wird außerdem deutlich, dass in der Placebogruppe eher eine Zunahme der Amplitude mit negativerer N200 bei der zweiten Messung auftrat, wohingegen in der Verumgruppe eine Abnahme der Amplitude mit weniger negativer N200-Amplitude zum zweiten Messzeitpunkt auffiel.

5.3.2.2.1.2. P200

Die Auswertung der P200 erfolgte mit den Ableitungen über der Elektrodenposition Cz. Die Interaktionen „Schwierigkeit x Gruppe“ und „Zeit x Schwierigkeit“ wurden signifikant (vgl. Tab. 28).

Tabelle 28: Varianzanalyse der Amplituden der P200 in der akustischen Bedingung. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

| | df 1 | df 2 | F | p |
|-------------------------------|------|------|-------|--------|
| Zeit | 1 | 14 | 0.001 | 0.974 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.153 | 0.702 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 1.073 | 0.318 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 7.137 | 0.018* |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 4.429 | 0.054* |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 1.367 | 0.262 |
| Gruppe | 1 | 14 | 0.182 | 0.677 |

Die Interaktion „Schwierigkeit x Gruppe“ wurde durch Mittelung über die beiden Zeitpunkte aufgeklärt. Der Zusammenhang ist in Abbildung 14 graphisch dargestellt. Obwohl sich die beiden Gruppen weder in der einfachen ($t_{14} = -0.25$, $p < 0.05$) noch in der schwierigen Versuchsbedingung ($t_{14} = 1.17$, $p > 0.05$) direkt unterschieden, zeigte sich innerhalb der Gruppe der real-stimulierten Patienten ein signifikanter Schwierigkeitseffekt (Amplitude einfache Bedingung: 2.04 ± 1.84 ; Amplitude schwierige Bedingung: 2.93 ± 1.30 ; $t_8 = -2.44$, $p < 0.05$), der in der Placebogruppe nicht nachweisbar war ($t_6 = 1.45$, $p > 0.05$). Es wurde außerdem ein Veränderungsmaß für die Schwierigkeitsvariation berechnet, indem eine Differenz zwischen den Amplituden der schwierigen und der einfachen Bedingung gebildet wurde.

Beim direkten Vergleich dieses Differenzmaßes zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied ($t_{14} = 2.67$, $p < 0.05$), wobei die Verum-behandelten Patienten einen signifikant stärkeren Amplitudenanstieg in der schwierigen Bedingung verzeichneten ($m = 0.90$, $SD = 1.11$) als die Placebogruppe, deren Amplituden in der schwierigen Aufgabenbedingung tendenziell eher abnahmen ($m = -0.40$, $SD = 0.72$).

Die Interaktion „Zeit x Schwierigkeit“ erreichte marginale Signifikanz, daher wurden zunächst die beiden Messzeitpunkte für alle Probanden verglichen. Es fand sich weder in der einfachen ($t_{15} = 1.15$, $p > 0.05$) noch in der schwierigen ($t_{15} = -1.14$, $p > 0.05$)

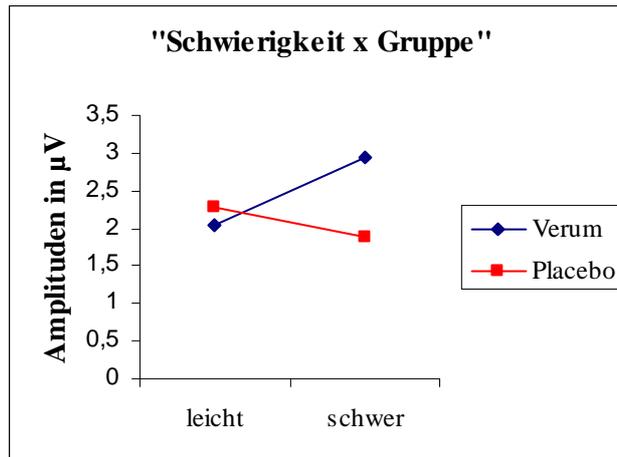


Abbildung 14: Interaktion „Schwierigkeit x Gruppe“ für die P200-Amplitude der akustischen Bedingung

Versuchsvariante ein Unterschied zwischen den Messzeitpunkten. Allerdings zeigte sich zum Messzeitpunkt t2 ein signifikanter Schwierigkeitseffekt (Amplitude leicht: $1.88 \pm 2.01 \mu\text{V}$; Amplitude schwer: $2.74 \pm 2.16 \mu\text{V}$; $t_{15} = -2.15$, $p < 0.05$), der zu t1 nicht nachweisbar war ($t_{15} = 0.58$, $p > 0.05$). Zum direkten Vergleich beider Messzeitpunkte hinsichtlich dieses Schwierigkeitseffekts wurde außerdem ein Differenzmaß berechnet, indem die Amplituden in der einfacheren Aufgabenvariante von den Amplituden der schwierigeren Aufgabenvariante subtrahiert wurden. Die Veränderung der Amplituden durch die Schwierigkeitsvariation unterschied sich signifikant zwischen den beiden Messzeitpunkten ($t_{14} = 2.67$, $p < 0.05$). Der Effekt der Schwierigkeitsvariation führte zum zweiten Messzeitpunkt ($m = 0.90$, $SD = 1.11$) zu größeren Amplitudenunterschieden zwischen der einfachen und der schwierigen Aufgabenvariante als zum ersten Messzeitpunkt ($m = -0.40$, $SD = 0.72$). Dies wird auch in der nachfolgenden Abbildung 15 deutlich.

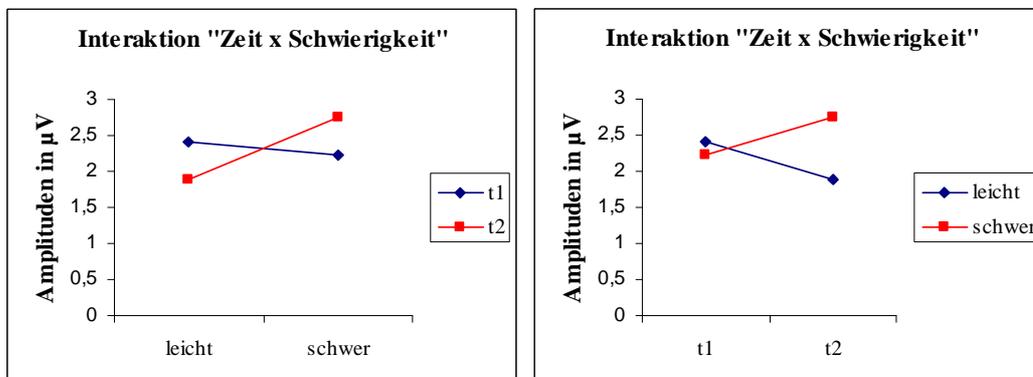


Abbildung 15: Interaktion „Zeit x Schwierigkeit“ für die P200-Amplitude der akustischen Bedingung

5.3.2.2.1.3. P300

Die Auswertung der P300 erfolgte mit den Ableitungen über der Elektrodenposition Pz. Der Haupteffekt „Schwierigkeit“ und die Interaktionen „Schwierigkeit x Gruppe“ sowie „Schwierigkeit x Zeit“ erreichten Signifikanz (vgl. Tab. 29). Die Randmittel zeigen, dass in der schwierigen Aufgabenvariante ($m = 5.43$, $SE = 0.64$) kleinere Amplituden der P300 gemessen wurden als in der einfachen Aufgabenvariante ($m = 6.16$, $SE = 0.60$).

Tabelle 29: Varianzanalyse der Amplituden der P300 in der akustischen Bedingung (* $p < 0.05$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|-------------------------------|------|------|-------|--------|
| Zeit | 1 | 14 | 0.075 | 0.788 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 14 | 2.891 | 0.111 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 6.458 | 0.024* |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 5.323 | 0.037* |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 4.817 | 0.046* |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.026 | 0.875 |
| Gruppe | 1 | 14 | 1.104 | 0.311 |

Die signifikante Interaktion „Schwierigkeit x Gruppe“ wurde aufgeklärt, indem über die zwei Messzeitpunkte gemittelt und t-Tests für unabhängige und gepaarte Stichproben berechnet wurden. Eine graphische Darstellung der Interaktion bietet Abbildung 16. Die größten P300-Amplituden fanden sich in der einfachen Versuchsvariante in der Placebogruppe ($m = 7.13$, $s = 3.11$).

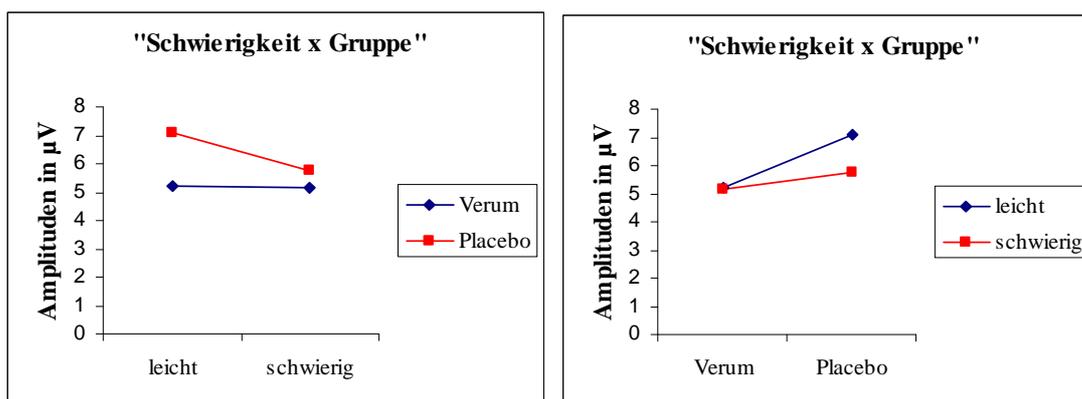


Abbildung 16: Interaktion „Schwierigkeit x Gruppe“ für die P300-Amplitude der akustischen Bedingung

In der Verumgruppe unterschieden sich die beiden Schwierigkeitsgrade nicht ($t_6 = 0.51$; $p > 0.05$). In der Placebogruppe fanden sich allerdings signifikant größere Amplituden

der P300 in der einfachen Aufgabenvariante verglichen mit der schwierigen Aufgabenvariante ($t_6 = 3.47$; $p < 0.05$). Diese Effekte traten jedoch unabhängig vom Messzeitpunkt auf, was die Interpretierbarkeit der Befunde erheblich einschränkt.

Die signifikante Interaktion „Zeit x Schwierigkeit“ wurde durch einen t-Test für abhängige Stichproben aufgelöst. Beim ersten Messzeitpunkt unterschieden sich die P300-Amplituden in der einfachen und der schwierigen Aufgabenbedingung signifikant ($t_{15} = -3.90$; $p < 0.001$). In der einfachen Bedingung ($m = 6.26$, $SD = 3.16$) wurden dabei größere P300-Amplituden gemessen als in der schwierigen Bedingung ($m = 4.95$, $SD = 2.27$). Die einfache und die schwierige Aufgabenvariante unterschieden sich zum zweiten Messzeitpunkt nicht hinsichtlich der P300-Amplitude ($t_{15} = -0.02$; $p > 0.05$). Die Veränderung über die Zeit wird auch in der folgenden Abbildung 17 deutlich.

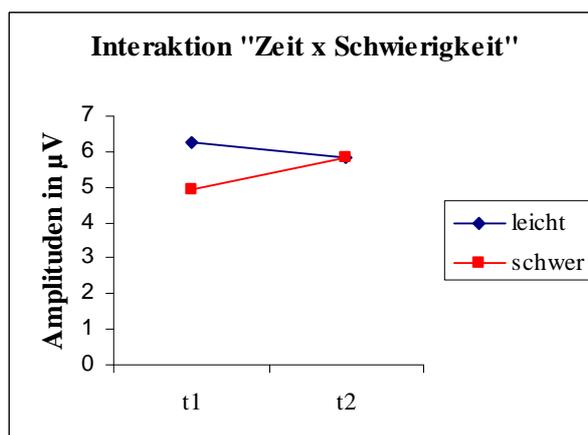


Abbildung 17: Interaktion „Zeit x Schwierigkeit“ für die P300-Amplitude der akustischen Bedingung

5.3.2.2.2. Latenzen

Die Auswertung der Latenzen erfolgte entsprechend der Auswertung der Amplituden. Es wurden nur die Reaktionen nach Zielreizen ausgewertet. Außerdem wurden für die Auswertung der N200 die Elektrodenpositionen Fz und Cz, für die Auswertung der P200 die Elektrodenposition Cz und für die Auswertung der P300 die Elektrodenposition Pz verwendet. Die Daten von vier Probanden gingen nicht in die Auswertung ein. Die Daten einer Person wurden in der Auswertung der N200 nicht verwendet, da in der follow-up-Messung keine auswertbaren Peaks gemessen wurden.

5.3.2.2.2.1. N200

Die Haupteffekte „Schwierigkeit“ und „Gruppe“ wurden signifikant (vgl. Tab. 30). Die Latenz der N200 war in der Verumgruppe ($m = 296.15$, $SE = 7.02$) insgesamt länger als in der Plazebogruppe ($m = 270.34$, $SE = 7.96$). Außerdem fanden sich in der schwierigen Aufgabenvariante (294.03 , $SE = 7.46$) längere Latenzzeiten als in der einfachen Aufgabenvariante ($m = 272.47$, $SE = 4.79$).

Tabelle 30: Varianzanalyse der Latenzen der N200 in der akustischen Bedingung (* $p < 0.05$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|--------|--------|
| Zeit | 1 | 14 | 1.999 | 0.179 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.380 | 0.548 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 10.434 | 0.006* |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.941 | 0.348 |
| Ableitort | 1 | 14 | 0.746 | 0.402 |
| Ableitort x Gruppe | 1 | 14 | 0.947 | 0.347 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 1.131 | 0.306 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.215 | 0.650 |
| Zeit x Ableitort | 1 | 14 | 1.800 | 0.201 |
| Zeit x Ableitort x Gruppe | 1 | 14 | 1.105 | 0.311 |
| Ableitort x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.039 | 0.846 |
| Ableitort x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.036 | 0.851 |
| Zeit x Ableitort x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.131 | 0.723 |
| Zeit x Ableitort x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.109 | 0.746 |
| Gruppe | 1 | 14 | 5.920 | 0.029* |

5.3.2.2.2.2. P200

Auch für die Latenzen der P200 zeigten sich signifikante Haupteffekte für „Schwierigkeit“ und „Gruppe“ (vgl. Tab. 31). Entsprechend der Auswertung der N200 fanden sich längere Latenzzeiten in der schwierigen Bedingung ($m = 209.97$, $SE = 5.76$) verglichen mit der leichteren Versuchsvariante ($m = 199.25$, $SE = 5.11$). Des Weiteren wurden in der Verumgruppe ($m = 215.50$, $SE = 6.55$) längere Latenzen gemessen als in der Plazebogruppe ($m = 193.71$, $SE = 7.43$).

Tabelle 31: Varianzanalyse der Latenzen der P200 in der akustischen Bedingung (* $p < 0.05$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|-------------------------------|------|------|-------|--------|
| Zeit | 1 | 14 | 0.000 | 0.998 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.333 | 0.573 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 5.572 | 0.033* |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 1.910 | 0.189 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 2.768 | 0.118 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.001 | 0.979 |
| Gruppe | 1 | 14 | 4.839 | 0.045* |

5.3.2.2.2.3. P300

Auch für die Latenzen der P300 zeigten sich signifikante Haupteffekte für „Schwierigkeit“ und „Gruppe“ (vgl. Tab. 32). Entsprechend der Auswertung der N200 und der P200 fanden sich auch für die P300 längere Latenzzeiten in der schwierigen Bedingung ($m = 442.36$, $SE = 12.93$) verglichen mit der leichteren Versuchsvariante ($m = 417.30$, $SE = 8.83$). Des Weiteren wurden in der Verumgruppe ($m = 454.08$, $SE = 13.19$) insgesamt längere Latenzzeiten gemessen als in der Plazebogruppe ($m = 405.57$, $SE = 14.96$).

Tabelle 32: Varianzanalyse der Latenzen der P300 in der akustischen Bedingung (* $p < 0.05$)

| | df 1 | df 2 | F | p |
|-------------------------------|------|------|-------|--------|
| Zeit | 1 | 14 | 1.145 | 0.303 |
| Zeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.001 | 0.978 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 6.791 | 0.021* |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.083 | 0.777 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.314 | 0.584 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 14 | 0.029 | 0.867 |
| Gruppe | 1 | 14 | 5.916 | 0.029* |

5.3.2.3. Zusammenfassung der Ergebnisse des Vergleichs zwischen Plazebo- und Verumgruppe

Gruppeneffekte

In der visuellen Bedingung fand sich in der Gruppe der real-stimulierten Patienten ein statistisch bedeutsamer Anstieg der Latenzzeit der P200 vom ersten zum zweiten

Messzeitpunkt. In der Plazebogruppe fand sich keine Veränderung der Latenzzeit über die Zeit.

In der akustischen Bedingung veränderte sich die N200-Amplitude für einfache, nicht aber für schwierige Reize. Diese Veränderung war in der Plazebogruppe gegenläufig zu der Veränderung in der Verumgruppe. Tatsächlich behandelte Patienten wiesen zum 2. Messzeitpunkt negativere N200-Amplituden auf als zum ersten Messzeitpunkt, wohingegen sich eine Zunahme der N200-Amplitude in der Plazebogruppe nachweisen ließ. Auch in der Latenzzeit der N200 unterschieden sich die beiden Gruppen. Unabhängig vom Messzeitpunkt fanden sich in der Verumgruppe längere Latenzzeiten der N200 als in der Plazebogruppe. Dieser Unterschied fand sich auch für die Latenzzeiten der P200 und P300. Es wurden jeweils längere Latenzzeiten für die Verumgruppe gemessen.

Schwierigkeitseffekte

In der visuellen Bedingung fanden sich größere N200-Amplituden und kürzere N200-Latenzzeiten nach schwierigen im Vergleich zu einfachen Reizen. Auch für die P200 fanden sich kürzere Latenzzeiten in der schwierigen Bedingung verglichen mit der einfachen Bedingung. Für die P300-Amplitude fand sich ein Schwierigkeitseffekt nur für Standardreize, nicht aber für Zielreize. Schwierige Standardreize führten zu größeren P300-Amplituden als einfache Standardreize.

In der akustischen Bedingung fanden sich kleiner N200-Amplituden sowie längere N200-, P200- und P300-Latenzzeiten nach schwierigen im Vergleich zu einfachen Reizen. In der Verumgruppe fanden sich größer P200-Amplituden nach schwierigen Reizen, verglichen mit einfachen Reizen. Dieser Schwierigkeitseffekt trat in der Plazebogruppe nicht auf. Außerdem unterschieden sich die P200-Amplituden in der schwierigen und einfachen Bedingung nicht zum ersten, allerdings zum zweiten Messzeitpunkt. Die P300-Amplituden waren kleiner in der schwierigen Aufgabenvariante im Gegensatz zu der einfacheren Aufgabenvariante. Dieser Schwierigkeitseffekt war allerdings nur in der Plazebogruppe und nicht in der Verumgruppe und nur zum ersten, nicht aber zum zweiten Messzeitpunkt nachweisbar.

Zielreiz vs. Standardreiz

Ziel- und Standardreize wurden nur für die visuelle Bedingung ausgewertet. Die N200-Amplitude nach Ziel- und Standardreizen unterschied sich zum ersten Messzeitpunkt nicht. Allerdings unterschieden sich die Amplituden zum zweiten Messzeitpunkt dahingehend, dass in der einfachen Bedingung größere N200-Amplituden nach Zielreizen im Vergleich zu Standardreizen gemessen wurden und ein umgekehrter Effekt in der schwierigen Bedingung zu beobachten war. Nach Zielreizen wurden längere N200- und P300-Latenzzeiten gemessen als nach Standardreizen.

Nach Zielreizen wurden größere P200- und P300-Amplituden gemessen als nach Standardreizen. Die Latenzzeit der P200 war nach Zielreizen kürzer als nach Standardreizen. Dieser Unterschied war in der einfachen Bedingung stärker ausgeprägt als in der schwierigen Bedingung.

Zeiteffekte

Die Unterschiede zwischen dem ersten und zweiten Messzeitpunkt wurden bereits in den vorherigen Abschnitten dargestellt. Es soll an dieser Stelle allerdings noch einmal darauf verwiesen werden, dass Unterschiede zwischen der Plazebo- und der Verumgruppe über die Zeit in der P200-Latenzzeit der visuellen Bedingung und der N200-Amplitude der akustischen Bedingung gefunden wurden. Die P200-Latenz veränderte sich in den Gruppen dahingehend, dass in der Verumgruppe eine Zunahme und in der Plazebogruppe eine Abnahme der Latenzzeit vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt stattfand. Die N200-Amplitude veränderte sich in den Gruppen dahingehend, dass in der Verumgruppe eine Zunahme der N200-Amplitude und in der Plazebogruppe eher eine Abnahme der N200-Amplitude vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt stattfand. Dies ließ sich allerdings nur in der einfachen Bedingung zeigen.

5.4. Explorative Datenanalyse – Einfluss des Therapieerfolgs

5.4.1. Therapieeffekte in den Fragebögen

Da sich die Veränderung der depressiven Symptome besonders deutlich im BDI zeigte, wurde der BDI als Maß für den Therapieeffekt herangezogen. Es wurde für jeden Patienten die prozentuale Veränderung der BDI-Werte zwischen der ersten und der letzten Messung berechnet. Als Besserung der depressiven Symptomatik wurde ein Rückgang des BDI-Scores um 30 % bewertet (Median der prozentualen Verbesserung des BDI-Scores von t1 zu t3 in der Gesamtgruppe depressiver Patienten: 29.2 %; MW \pm SD: 10.6 \pm 52.2 %). Dieses Kriterium scheint angemessen, da sich unter anderem in einer Metaanalyse, die 23 Studien zu rTMS berücksichtigte, ein durchschnittlicher Rückgang der depressiven Symptome um 22,31 % zeigte (Burt et al., 2002). Die depressiven Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten, deren BDI-Werte, verglichen mit dem Ausgangswert, um 30 % innerhalb der zwei Untersuchungswochen zurückgegangen waren, wurden als „Responder“ eingestuft. Patienten, deren Verbesserung geringer ausfiel, oder solche Patienten, deren BDI-Werte für eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik sprachen, wurden als „Non-Responder“ klassifiziert. Obwohl die Differenz der BDI-Werte (t1-t3) in der sham-stimulierten Gruppe numerisch höher ausfiel (8.11 \pm 8.71) als in der TBS-behandelten Gruppe (4.00 \pm 12.11), ergab sich zwischen beiden Patientengruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Veränderung der depressiven Symptomatik über die Zeit ($t_{18} = 0.85$, $p > 0.05$; Mann-Whitney U = 33.50, Z = 1.22, $p > 0.05$). Von den 10 Patienten, deren Symptome sich entsprechend dem beschriebenen Kriterium besserten („Responder“), befanden sich sechs Patienten in der Placebogruppe und vier Patienten in der tatsächlich behandelten Gruppe, ein Unterschied, der ebenfalls keine statistische Signifikanz erreichte ($\chi^2 = 1.82$, $p > 0.05$).

5.4.2. Therapieeffekte in den Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten wurden zwischen den beiden Messzeitpunkten für die „Responder“ und die „Nonresponder“ verglichen. Eine nähere Analyse wurde nur dann vorgenommen, wenn der Faktor „Responder“ in den Haupteffekten oder Interaktionen der Varianzanalyse Signifikanz erreichte.

5.4.2.1. Reaktionszeiten

Aus Tabelle 33 geht hervor, dass die Auswertung der Reaktionszeiten keine signifikanten Effekte des Einflusses „Responder“ (Responder vs. Non-Responder) ergab. Daher wird an dieser Stelle auf die bereits unter 2.2.1. aufgelösten Interaktionen und Haupteffekte verwiesen.

Tabelle 33: Varianzanalyse der Reaktionszeiten für Responder vs. Non-Responder

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|-------------|-------------|----------|----------|
| Zeit | 1 | 18 | 1.530 | 0.232 |
| Zeit x Responder | 1 | 18 | 0.004 | 0.949 |
| Modalität | 1 | 18 | 3.896 | 0.064 |
| Modalität x Responder | 1 | 18 | 1.332 | 0.264 |
| Schwierigkeit | 1 | 18 | 25.200 | 0.000 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 0.428 | 0.521 |
| Zeit x Modalität | 1 | 18 | 3.503 | 0.078 |
| Zeit x Modalität x Responder | 1 | 18 | 0.720 | 0.407 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 18 | 6.674 | 0.019 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 0.008 | 0.929 |
| Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 8.734 | 0.008 |
| Modalität x Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 0.079 | 0.782 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 5.400 | 0.032 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 0.474 | 0.500 |
| Responder | 1 | 18 | 0.877 | 0.361 |

5.4.2.2. Hits

Die Auswertung der „Hits“ erbrachte keine signifikanten Effekte, die den Faktor „Responder“ involvieren. Daher wurde auf eine nähere Analyse verzichtet. Einen Überblick über die Ergebnisse liefert die nachfolgende Tabelle 34.

Tabelle 34: Varianzanalyse der Hits für Responder vs. Non-Responder

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|-------|-------|
| Zeit | 1 | 18 | 1.694 | 0.209 |
| Zeit x Responder | 1 | 18 | 0.465 | 0.504 |
| Modalität | 1 | 18 | 4.917 | 0.040 |
| Modalität x Responder | 1 | 18 | 1.998 | 0.175 |
| Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.777 | 0.390 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 3.319 | 0.085 |
| Zeit x Modalität | 1 | 18 | 1.403 | 0.252 |
| Zeit x Modalität x Responder | 1 | 18 | 1.910 | 0.184 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.728 | 0.405 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 0.036 | 0.852 |
| Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 1.233 | 0.281 |
| Modalität x Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 0.015 | 0.903 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 2.999 | 0.100 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 1.136 | 0.301 |
| Responder | 1 | 18 | 1.228 | 0.282 |

5.4.2.3. Falscher Alarm

In der Auswertung des „Falschen Alarms“ erreichte kein Effekt Signifikanz, daher wurde auf eine nähere Analyse verzichtet. Einen Überblick über die Ergebnisse liefert die nachfolgende Tabelle 35.

Tabelle 35: Varianzanalyse des Falschen Alarm für Responder vs. Non-Responder

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|-------|-------|
| Zeit | 1 | 18 | 1.573 | 0.226 |
| Zeit x Responder | 1 | 18 | 1.225 | 0.283 |
| Modalität | 1 | 18 | 2.096 | 0.165 |
| Modalität x Responder | 1 | 18 | 0.737 | 0.402 |
| Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.519 | 0.481 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 0.277 | 0.605 |
| Zeit x Modalität | 1 | 18 | 0.967 | 0.339 |
| Zeit x Modalität x Responder | 1 | 18 | 1.234 | 0.281 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.814 | 0.379 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 0.069 | 0.795 |
| Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.066 | 0.801 |
| Modalität x Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 1.051 | 0.319 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit | 1 | 18 | 0.865 | 0.365 |
| Zeit x Modalität x Schwierigkeit x Responder | 1 | 18 | 0.126 | 0.727 |
| Responder | 1 | 18 | 0.495 | 0.491 |

5.4.3. Therapieeffekte in den EEG-Daten

Alle EEG-Komponenten wurden – analog zu der bereits dargestellten Auswertung der Verhaltensdaten – für die Gruppe der „Responder“ (Patienten, die nach den zwei Untersuchungswochen einen um mindestens 30 % geringeren BDI-Wert angaben) beziehungsweise „Non-Responder“ (Patienten, die nach den zwei Untersuchungswochen keinen entsprechenden Unterschied im BDI angaben) ausgewertet. Diese Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob die Patienten tatsächlich behandelt worden waren. Alle Komponenten wurden entsprechend der vorangegangenen Analysen nur für die jeweils beste Elektrodenposition ausgewertet. Die Auswertung der N200 in der akustischen Bedingung erfolgte als einzige Komponente sowohl an Fz als auch an Cz, da sich in den vorherigen Analysen keine eindeutige Überlegenheit einer Elektrodenposition abgezeichnet hatte. Es wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung und den Innersubjektfaktoren „Zeit“ (vor vs. nach der Behandlung), Target (Zielreiz vs. Standardreiz) und Schwierigkeit (einfach vs. schwer) sowie dem Zwischensubjektfaktor „Responder“ berechnet. In der Auswertung

der akustischen Bedingung wurden nur Reaktionen nach Zielreizen ausgewertet. In dieser explorativen Analyse wurden ausschließlich Haupteffekte und Interaktionen näher analysiert, die den Faktor „Responder“ beinhalteten. Die Tabellen der Varianzanalysen finden sich im Anhang. Um mögliche Gruppenunterschiede genauer aufzuklären, wurden bei signifikanten Zeit-Effekten Veränderungsmaße berechnet. Nach Mittelung über Ziel- und Standardreize, sowie die beiden Schwierigkeitsstufen, wurden Differenzwerte zwischen der 2. und der 1. Messung erstellt. Die so entstandenen Veränderungsmaße wurden für die beiden Gruppen verglichen.

5.4.3.1. Visuelle Bedingung

5.4.3.1.1. Amplituden

5.4.3.1.1.1. N200

Die Auswertung der N200 ergab einen Trend für die Interaktion „Responder x Zeit“ ($F_{1,16} = 3.35$; $p = 0.086$). In der Gruppe der „Responder“ wurde bei der zweiten Messung ($m = -1.02$, $SD = 0.57$) eine tendenziell weniger negative N200-Amplitude gemessen als in der Gruppe der „Non-Responder“ ($m = -2.27$, $SD = 1.81$; $t_{11} = 2.05$, $p = 0.065$). Zum ersten Messzeitpunkt („Responder“: $m = -1.57$, $SD = 0.96$; „Non-Responder“: $m = -1.99$, $SD = 1.81$) zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied ($t_{16} = 0.59$, $p > 0.05$). Keine der beiden Gruppen zeigte eine signifikante Veränderung der N200-Amplituden über die Zeit ($t_7 = -1.50$, $p > 0.05$ bzw. $t_9 = 0.99$, $p > 0.05$).

5.4.3.1.1.2. P200

In der Auswertung der P200 wurden keine Haupteffekte oder Interaktionen signifikant, die den Faktor „Responder“ beinhalteten.

5.4.3.1.1.3. P300

In der Auswertung der P300 wurden keine Haupteffekte oder Interaktionen signifikant, die den Faktor „Responder“ beinhalteten.

5.4.3.1.2. Latenzen

5.4.3.1.2.1. N200

In der Auswertung der N200 wurden keine Haupteffekte oder Interaktionen signifikant, die den Faktor „Responder“ beinhalteten.

5.4.3.1.2.2. P200

In der Auswertung der Latenzzeiten der P200 zeigte sich eine signifikante Interaktion „Zeit x Schwierigkeit x Responder“ ($F_{1;17} = 8.65; p < 0.01$). Um diese Interaktion näher zu analysieren wurde zunächst über den Faktor „Target“ gemittelt. Die genannte Interaktion beruhte nun auf zwei Effekten: Zum einen ergab sich beim Vergleich beider Messzeitpunkte nur für die Gruppe der „Non-Responder“ und nur für die schwierige Bedingung eine signifikante Veränderung der P200-Latenzen im Verlauf der Behandlung ($t_9 = 2.77; p < 0.05$), wobei die Latenzen von t1 zu t2 signifikant zunahmen. Dieser Zeiteffekt wurde weder für die einfache Aufgabenbedingung noch in der Gruppe der „Responder“ signifikant (alle t-Werte $< 1.6, p > 0.15$). Zum anderen zeigte sich beim Vergleich der beiden Bedingungen (schwierig vs. einfach) ein signifikanter „Schwierigkeitseffekt“ zu t1 in der Gruppe der „Non-Responder“ (mit längeren Latenzen in der einfachen im Vergleich zur schwierigen Bedingung: $t_9 = 3.66, p < 0.01$) und zu t2 in der Gruppe der „Responder“ (mit erneut längeren Latenzen in der einfachen Bedingung: $t_8 = 2.92, p < 0.05$); die übrigen Vergleiche („Non-Responder“ zu t2 und „Responder“ zu t1) erreichten keine statistische Signifikanz ($t_9 = 0.91$ bzw. $t_8 = 1.61, p > 0.05$).

5.4.3.1.2.3. P300

In der Auswertung der Latenzzeiten der P300 wurden keine Haupteffekte oder Interaktionen signifikant, die den Faktor „Responder“ beinhalteten.

5.4.3.2. Akustische Bedingung

5.4.3.2.1. Amplituden

5.4.3.2.1.1. N200

Die Interaktion „Zeit x Ableitort x Schwierigkeit x Responder“ erreichte Signifikanz ($F_{1, 14} = 5.33; p < 0.05$). In der Gruppe der „Non-Responder“ zeigte sich im Gegensatz zu der Gruppe der „Responder“ ein signifikanter Unterschied in der N200-Amplitude zwischen t1 und t2. In der schwierigen Versuchsbedingung wurden über der Elektrodenposition Cz größere N200- Amplituden zum zweiten Messzeitpunkt verglichen mit dem ersten Messzeitpunkt abgeleitet ($t_7 = 3.07; p < 0.05$). Dieser Unterschied fand sich in der Gruppe der „Responder“ nicht ($t_7 = -1.33; p > 0.05$). Zudem war ein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich der Baseline-Messung zu beobachten: Zu t1 zeigte die Gruppe der „Responder“ höhere N200-Amplituden an Cz als die Gruppe der „Non-Responder“, und zwar sowohl für die einfache ($t_{14} = 1.88, p = 0.08$) als auch vor allem für die schwierige Aufgabenbedingung ($t_{14} = 2.38, p < 0.05$). Es wurde ein Veränderungsmaß für die N200-Amplitude über die Zeit berechnet. Die Amplitudenveränderung zwischen den beiden Messzeitpunkten an der Elektrodenposition Cz unterschied sich signifikant zwischen den „Respondern“ ($m = 0.78, SD = 2.20$) und den „Non-Respondern“ ($m = -1.16, SD = 1.13; t_{14} = 2.21; p < 0.05$). In der Gruppe der Responder nahm die N200-Amplitude zum zweiten Messzeitpunkt ab, wurde also positiver, wohingegen in der Gruppe der Non-Responder deutlich negativere und größere N200-Amplituden zum zweiten Messzeitpunkt erfasst wurden. Responder und Nonresponder unterschieden sich signifikant zu Zeitpunkt t1, nicht aber zu Zeitpunkt t2. Dieser Effekt geht darauf zurück, dass in der Gruppe der Non-Responder signifikant negativere N200-Amplituden zum Zeitpunkt t2 gemessen wurden. Einen Überblick bietet die nachfolgende Tabelle 36.

Tabelle 36: N200-Amplituden der akustischen Bedingung. t-Tests für Responder vs. Non-Responder zu den beiden Messzeitpunkten

| | Mittelwert zu t1 (SD) | Mittelwert zu t2 (SD) | t-Test |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Responder | -3.064 (1.267) | -2.283 (1.579) | $t_7 = -1.001; p > 0.05$ |
| Non-Responder | -1.377 (1.465) | -2.535 (1.041) | $t_7 = 2.903; p < 0.05$ |
| t-Test | $t_{14} = -2.463; p < 0.05$ | $t_{14} = 0.376; p > 0.05$ | |

5.4.3.2.1.2. P200

In der Auswertung der Amplituden der P200 wurden keine Haupteffekte oder Interaktionen signifikant, die den Faktor „Responder“ beinhalteten.

5.4.3.2.1.3. P300

In der Auswertung der Amplituden der P200 wurden keine Haupteffekte oder Interaktionen signifikant, die den Faktor „Responder“ beinhalteten.

5.4.3.2.2. Latenzen

5.4.3.2.2.1. N200

In der Auswertung der N200 wurden keine Haupteffekte oder Interaktionen signifikant, die den Faktor „Responder“ beinhalteten.

5.4.3.2.2.2. P200

In der Auswertung der P200 wurden keine Haupteffekte oder Interaktionen signifikant, die den Faktor „Responder“ beinhalteten.

5.4.3.2.2.3. P300

In der Auswertung der Latenzzeiten der P300 erreichte die Interaktion „Zeit x Schwierigkeit x Responder“ Signifikanz ($F_{1; 14} = 10.76; p < 0.01$). In der Baseline-Messung unterschieden sich die Latenzzeiten zwischen den „Respondern“ und „Non-Respondern“ signifikant in der einfachen Bedingung ($t_{14} = -2.27; p < 0.05$). Probanden, die später eine Besserung der Symptome erfuhren, reagierten in der Anfangsmessung mit signifikant kürzeren Latenzzeiten als die Probanden, bei denen keine Veränderung

der depressiven Symptome auftrat. Dieser Gruppenunterschied wurde zum Zeitpunkt t2 nicht mehr signifikant ($t_{14} = 0.45$; $p > 0.05$). In der Gruppe der „Responder“ zeigte sich in der einfachen Bedingung keine signifikante Änderung der Latenzzeiten zwischen den beiden Messzeitpunkten ($t_7 = -1.08$; $p > 0.05$), wohingegen die „Non-Responder“ zum zweiten Messzeitpunkt signifikant kürzere Latenzzeiten aufwiesen als bei der Baseline-Messung ($t_7 = 2.58$; $p < 0.05$). Es wurde über die Schwierigkeitsstufen gemittelt und eine Veränderungsmaß über die beiden Messzeitpunkte berechnet. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den „Respondern“ und den „Non-Respondern“ hinsichtlich der Latenzveränderung über die Zeit ($t_{14} = 2.29$; $p < 0.05$). In der Gruppe der Responder wurden zum Zeitpunkt t2 signifikant längere Latenzzeiten gemessen als bei der Baseline-Messung (vgl. Tab. 37).

Tabelle 37: P300-Latenzen der akustischen Bedingung. t-Tests für Responder vs. Non-Responder zu den beiden Messzeitpunkten

| | Mittelwert zu t1 (SD) | Mittelwert zu t2 (SD) | T – Test |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Responder | 348.875 (44.240) | 385.375 (53.257) | $t_7 = -2.383$; $p < 0.05$ |
| Non-Responder | 383.750 (46.437) | 364.500 (46.850) | $t_7 = 1.019$; $p > 0.05$ |
| T-Test | $t_{14} = -1.538$; $p > 0.05$ | $t_{14} = 0.832$; $p > 0.05$ | |

5.4.3.3. Zusammenfassung der Explorativen Datenanalyse

Gruppeneffekte in den Fragebögen

Eine Besserung der depressiven Symptome erfolgte unabhängig von der Zugehörigkeit zu der real-stimulierten oder sham-stimulierten Gruppe bei 10 Patienten. Die Veränderung der BDI-Werte lässt dabei nicht die Schlussfolgerung zu, dass eine Symptomverbesserung von der Therapie maßgeblich beeinflusst worden wäre.

Gruppeneffekte in den Verhaltensdaten

Auch in den Verhaltensdaten fanden sich keine statistisch bedeutsamen Therapieeffekte in der Gruppe der Responder im Vergleich zu den Non-Respondern.

Gruppeneffekte in der visuellen Bedingung

In den EEG-Daten zeigte sich in der visuellen Bedingung kein Effekt der Gruppenzugehörigkeit auf die P300. Allerdings fand sich in der zweiten Messung verglichen mit der ersten Messung im Trend eine numerisch kleinere N200-Amplitude in der Gruppe der Therapieresponder. Darüber hinaus nahm die P200-Latenz nach schwierigen Reizen in der Gruppe der „Non-Responder“ von der ersten zur zweiten Messung zu. Ein solcher Effekt fand sich nicht in der Gruppe der „Responder“. Es zeigten sich längere Latenzzeiten in der einfachen Bedingung. In der Gruppe der „Non-Responder“ trat dieser Effekt nur zu t1 auf und in der Gruppe der „Responder“ nur zum Zeitpunkt t2.

Gruppeneffekte in der akustischen Bedingung

In der akustischen Bedingung wurden in der Gruppe der „Responder“ zum Zeitpunkt t1 negativere N200-Amplituden an Cz beobachtet als in der Gruppe der „Non-Responder“. Dieser Unterschied war zu t2 nicht mehr nachweisbar, da die N200-Amplitude in der Gruppe der „Non-Responder“ zum Zeitpunkt t2 signifikant höher ausfiel. Ein weiterer Effekt wurde für die P300-Latenz beobachtet. „Responder“ fielen im Vergleich zu „Non-Respondern“ in der Baseline-Messung durch signifikant kürzere P300-Latenzzeiten auf. Dieser Effekt wurde nur für die einfache Bedingung beobachtet. Während in der Gruppe der „Responder“ keine Veränderung der P300-Latenz in dieser Bedingung über die Zeit statt fand, wurden in der Gruppe der „Non-Responder“ zu t2 kürzere Latenzzeiten gemessen als in der Baseline-Messung. Von der Schwierigkeitsvariation unabhängig zeigte sich, dass in der Gruppe der „Responder“ eine Zunahme der P300-Latenz vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt auftrat.

6. Diskussion

6.1. Unterschiede zwischen depressiven Patienten und Kontrollprobanden

Zunächst werden die Unterschiede zwischen depressiven Patienten und Kontrollprobanden in der Ausgangsmessung besprochen. In diesem Zusammenhang ist zu klären, ob das Oddball-Paradigma methodisch geeignet war Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen aufzuzeigen und somit einen späteren Therapieerfolg in der Patientengruppe abzubilden. Des Weiteren ist von Interesse, ob durch die Konzeption der Aufgabe mit niederfrequenten Zielreizen und Variationen der Schwierigkeitsstufen sowie der Modalitäten, die aus der Literatur bekannten Effekte repliziert werden konnten.

6.1.1. Verhaltensdaten

In der Baseline-Messung reagierten depressive Patienten modalitätsunabhängig mit längeren Reaktionszeiten als Kontrollprobanden. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit der Literatur, in der regelmäßig von längeren Reaktionszeiten depressiver Patienten berichtet wird. Die Verlangsamung der Reaktionszeiten depressiver Patienten wird dabei nicht nur durch motorische Retardierung, sondern insbesondere auch durch eine verlangsamte kognitive Verarbeitung erklärt (Giedke et al., 1981; Veiel, 1997; Austin et al., 1999; Austin et al., 1992). Die vorliegenden Daten stützen die Annahme, dass die Reaktionszeitverlangsamung durch eine verlangsamte kognitive Verarbeitung bedingt ist, da sich die Variation der Aufgabenschwierigkeit in der Patientengruppe mit einer deutlich größeren Reaktionszeitverlangsamung auswirkte als dies in der Kontrollgruppe der Fall war. Sollte nur die motorische Retardierung für die Reaktionszeitverlangsamung verantwortlich sein, hätte sich diese unabhängig von der Schwierigkeitsvariation auf die Reaktionszeiten auswirken müssen.

Ein weiterer Befund der vorliegenden Arbeit ist, dass weniger Treffer in der Gruppe der depressiven Patienten erzielt wurden, also mehr (Auslassungs-) Fehler gemacht wurden.

Dies wurde auch in anderen Arbeiten gezeigt und daher als Effekt erwartet (Sara et al., 1994; Diner et al., 1985).

Während sich die Variation der Modalität auf die Aufgabenleistung der gesunden Kontrollprobanden nicht oder kaum auswirkte, erreichten Patienten in der akustischen Bedingung deutlich weniger Treffer als in der visuellen Bedingung. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass der akustische Teil für depressive Probanden schwieriger zu bewältigen war. Es wurde von Sara und Kollegen (1994) darauf verwiesen, dass schwierige Aufgaben besonders deutliche Unterschiede zwischen depressiven Patienten und Kontrollprobanden hervorrufen. Die Tatsache, dass depressive Patienten offensichtlich modalitätsabhängig unterschiedlich viele Treffer erreichten, kann auch damit in Verbindung stehen, dass depressive Patienten Schwierigkeiten mit einem Set-Wechsel haben. Dies wurde beispielsweise von Austin und Kollegen (1999) gezeigt.

Hinsichtlich des falschen Alarms unterschieden sich die Gruppen nicht. Die höhere Fehlerzahl in der Gruppe der Patienten bezog sich also ausschließlich auf Auslassungsfehler (s.o.). Patienten neigten also eher dazu, nicht zu reagieren unabhängig davon, ob eine Reaktion gefordert war oder nicht. Die Ursache hierfür ist in der Häufigkeitsverteilung der Ziel- und Standardreize zu suchen. Die Probanden sollten nur auf 20 % der Reize (Zielreize) reagieren, wohingegen in 80 % der Fälle keine Reaktion gefordert war. Diese Versuchsanordnung erfordert ein hohes Maß an Daueraufmerksamkeit, da nach einer langen Reihe von Reizen, auf die nicht reagiert werden soll, plötzlich ein Zielreiz auftritt. In Aufgaben, die Vigilanz beanspruchen, schneiden depressive Patienten in der Regel schlechter ab als Kontrollprobanden (Politis, Lykouras, Mourtzouchou, Christodoulou, 2004; Nelson, Sax, Strakowski, 1998). Der Befund lässt sich auch über ein Defizit der Handlungsinhibition bei depressiven Patienten erklären (Kaiser et al., 2003; Zhang et al., 2007). Dementsprechend gelang es den Patienten nicht, nach einer längeren Episode von Standardreizen eine Inhibition der gewohnten Reaktion vorzunehmen, wenn ein Zielreiz dargeboten wurde.

Zusammenfassend waren die Ergebnisse der Verhaltensdaten aus der eingangs dargestellten Literatur zu erwarten. Die Oddball-Aufgabe stellt eine Aufgabe dar, in der sich depressive Patienten aufgrund ihrer hirnrorganischen Beeinträchtigungen (Paus & Barrett, 2004; Karaaslan et al., 2003; Sara et al., 1994) und der daraus resultierenden

eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten (Sternberg & Jarvik, 1976; Austin et al., 2001; Möller et al., 2005) von Kontrollprobanden unterscheiden.

6.1.2. EEG-Daten

6.1.2.1. EEG-Veränderungen durch die Oddball-Aufgabe

Die Bearbeitung einer Oddball-Aufgabe führt zu typischen EEG-Veränderungen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird. Nach Zielreizen werden größere P300-Amplituden gemessen als nach Standardreizen (Sara et al., 1994; Herrmann & Knight, 2001; Mazaheri & Picton, 2005). Dieser Befund ließ sich in der vorliegenden Arbeit replizieren. Das Design der Oddball-Aufgabe in der vorliegenden Arbeit entstand in Anlehnung an die bei Mazaheri und Picton (2005) beschriebene Oddball-Aufgabe. Mazaheri und Picton fanden modalitätsunabhängig kleinere P300-Amplituden und längere Latenzzeiten in der schwierigen Bedingung verglichen mit der einfachen Bedingung. In der vorliegenden Arbeit konnte dies nur für die akustische Modalität repliziert werden. Im Gegensatz dazu ließen sich in der visuellen Modalität kürzere Latenzzeiten und größere P300-Amplituden nach schwierigen Reizen beobachten. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die vermeintlich schwierige Bedingung in der visuellen Modalität eigentlich als einfacher von den Probanden empfunden wurde. Dagegen sprechen allerdings die Verhaltensdaten. Da in der schwierigen Bedingung auch für die visuelle Modalität signifikant längere Reaktionszeiten gemessen wurden als in der einfacheren Bedingung, ist davon auszugehen, dass die schwierige Aufgabe auch wirklich als schwieriger empfunden wurde. Der gefundene Unterschied beruht allerdings darauf, dass eine genaue Differenzierung zwischen den Ziel- und Standardreizen zur Beurteilung von Schwierigkeitseffekten erforderlich ist, wie dies Comerchero und Polich (1999) für ein visuelles und akustisches Oddball-Paradigma nachwies. Für Zielreize zeigen sich modalitätsunabhängig kleinere P300-Amplituden und längere P300-Latenzzeiten bei schwierigen verglichen mit einfachen Diskriminationen. Für schwierige Standardreize hingegen finden sich in beiden Modalitäten größere P300-Amplituden als für einfache Standardreize und die P300-Latenz unterscheidet sich nicht (Comerchero & Polich, 1999). In der Auswertung der akustischen Versuchsbedingung wurden in der vorliegenden Arbeit nur die ereigniskorrelierten Potentiale nach Zielreizen ausgewertet, für die wie bereits

beschrieben, der erwartete Zusammenhang zwischen Schwierigkeitsmodulation und P300 repliziert werden konnte. Eine genauere Differenzierung zwischen Ziel- und Standardreizen in der visuellen Bedingung macht deutlich, dass sich auch hier nach schwierigen Zielreizen numerisch kleinere P300-Amplituden ($m = 6.01$, $SD = 3.07$) und längere P300-Latenzen ($m = 493.50$, $SD = 62.41$) nachweisen lassen als nach einfachen Zielreizen (Amplitude: $m = 6.20$, $SD = 3.72$; Latenzzeit: $m = 475.47$, $SD = 55.61$), auch wenn dieser Unterschied weder für die Latenzzeiten ($t_{29} = -1.33$; $p > 0.05$) noch für die Amplituden ($t_{29} = 0.41$; $p > 0.05$) Signifikanz erreichte. Daraus lässt sich ableiten, dass der Schwierigkeitseffekt in der visuellen Bedingung vorwiegend durch die P300-Veränderungen nach Standardreizen erzeugt wird. Hier zeigt sich der von Comerchero und Polich (1999) beschriebene Zusammenhang. Nach schwierigen Standardreizen ($m = 3.73$, $SD = 1.88$) finden sich größere P300-Amplituden als nach einfachen Standardreizen ($m = 2.83$, $SD = 1.47$; $t_{29} = -3.43$; $p < 0.01$). Die Latenzzeiten unterscheiden sich nicht ($t_{29} = -1.54$; $p > 0.05$). Der in der vorliegenden Arbeit gefundene Schwierigkeitseffekt auf die P300 steht somit in Übereinstimmung mit vorbeschriebenen Befunden.

Nach eingehender Sichtung der Literatur ist darauf hinzuweisen, dass die Komponenten N200 und P200 bislang nicht in Oddball-Paradigmen mit einer gleichzeitigen Variation der Schwierigkeit und der Modalität untersucht wurden. Einzelne Befunde zu den Komponenten können allerdings berichtet werden. Verschiedene Arbeiten fanden größere P200-Amplituden nach Standardreizen als nach Zielreizen (Garcia-Larrea, Lukaszewicz, Mauguire, 1992; Crowley & Colrain, 2004; Brown et al., 2009). In der vorliegenden Studie hingegen wurden nach den visuellen Zielreizen größere P200-Amplituden als nach den Standardreizen gemessen. Dieser Unterschied war in der Gruppe der Patienten stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Für diesen Befund könnten Aufmerksamkeitseffekte verantwortlich sein. Je mehr Aufmerksamkeit auf die Bewältigung einer Aufgabe gerichtet wird, desto kleiner wird die P200-Amplitude (Crowley & Colrain, 2004). Möglicherweise beanspruchte die Daueraufmerksamkeit während der Darbietung der Standardreize mehr Aufmerksamkeitsressourcen als die Erkennung des Zielreizes. Es wurde bereits darauf verwiesen, dass es depressiven Patienten besonders schwer fällt, Aufmerksamkeit dauerhaft aufrecht zu erhalten. Dieses Defizit hatte sich bereits in den Verhaltensdaten in einer größeren Anzahl an

Auslassungsfehlern besätigt und auch der Unterschied in der P200-Amplitude nach Ziel- und Standardreizen viel in der Gruppe der Patienten besonders deutlich aus.

Die großen P200-Amplituden nach Zielreizen könnten allerdings auch auf einen emotionalen Einfluss hindeuten. Je negativer die Valenz eines Stimulus ist, desto größer werden die P200-Amplituden (Carretié, Mercado, Tapia, Hinojosa, 2001). Es ist nicht auszuschließen, dass die per se neutrale Aufgabe zu einer emotionalen Reaktion bei den Probanden führte. Denkbar wäre zum Beispiel, dass insbesondere Patienten durch das Auftreten eines Zielreizes, der eine Reaktion erforderte, negative Gefühle wie Stress, Erwartungsdruck oder Versagensängste empfanden.

Obgleich Patel und Azzam (2005) in ihrer Arbeit von niedrigeren N200-Amplituden für Standardreize als für Zielreize berichten, unterschied sich die N200-Amplitude in der vorliegenden Arbeit nicht. Verschiedene Autoren berichten, dass schwierige Diskriminationen zu längeren N200-Latenzen und größeren N200-Amplituden führen als einfache Diskriminationen (Novak, Ritter & Vaughan, 1992; Patel & Azzam, 2005). In der visuellen Modalität fand sich dementsprechend eine größere N200-Amplitude in der schwierigen Bedingung, die allerdings mit einer kürzeren Latenzzeit verbunden war. Im Gegensatz dazu fand sich für die akustische Modalität eine kleinere N200-Amplitude in der schwierigen Bedingung ohne einen statistisch bedeutsamen Unterschied in der Latenzzeit.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich für alle Komponenten Positionseffekte. Die N200 wird üblicherweise über frontozentralen Hirnregionen abgeleitet (El Massioui et al., 1996; Iva et al., 2010), dementsprechend wurden in der akustischen Bedingung über Fz und Cz und in der visuellen Bedingung über Cz besonders deutliche N200-Amplituden beobachtet. Die P200 wird in Arealen unter dem Vertex generiert (Barry et al., 2003; Crowley & Colrain, 2004; Brown et al., 2009; Kemp et al., 2009b). In der vorliegenden Arbeit fanden sich besonders deutliche P200-Amplituden an Pz (visuelle Bedingung) und Cz (akustische Bedingung). Die P300 wird üblicherweise über parietozentralen Hirnarealen gemessen (Sutton et al., 1965) und ließ sich sowohl in der visuellen Bedingung als auch in der akustischen Bedingung am besten über Pz ableiten. Zusammenfassend gehen die teilweise widersprüchlichen Befunde möglicherweise darauf zurück, dass sich in der Literatur keine Studie in einem vergleichbar komplexen Design, wie es in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, finden lässt. Daher ist die

Vergleichbarkeit der einzelnen Teilbefunde nur eingeschränkt gewährleistet. Von entscheidendem Interesse erscheint allerdings, dass sich die niedrige Frequenz des Zielreizes sowie die Variation der Schwierigkeit und der Modalität in der vorliegenden Arbeit auf alle drei untersuchten Komponenten auswirkten und somit von einem gelungenen Design der Oddball-Aufgabe ausgegangen werden kann.

6.1.2.2. Unterschied zwischen Kontrollprobanden und Patienten in den ERPs

Für die Aussagekraft der Arbeit und den Nachweis eines möglichen Therapieeffekts ist das Vorhandensein eines Baseline-Unterschieds zwischen Kontrollprobanden und Patienten von zentraler Bedeutung. Gruppenunterschiede fanden sich für alle drei Komponenten.

In Übereinstimmung mit der eingangs formulierten Hypothese fanden sich in der visuellen Bedingung negativere N200-Amplituden in der Kontrollgruppe als in der Patientengruppe. Niedrigere N200-Amplituden depressiver Patienten wurden auch von anderen Autoren beschrieben (Ogura et al., 1993; Massioui et al., 1996; Iva et al., 2010). Da die N200 sowohl selektive Aufmerksamkeitsprozesse (Patel & Azzam, 2005) als auch Inhibitionsfähigkeit (Heil, Osman, Wiegelmann, Rolke, Hennighausen, 2000) widerspiegelt – Funktionen, die bei depressiven Patienten typischerweise eingeschränkt sind (Landrø, Stiles, Sletvold, 2001; Kaiser et al., 2003; Zhang et al., 2007) – manifestiert sich in einer reduzierten N200-Amplitude wahrscheinlich die frontal exekutive Dysfunktion, die mit dieser Erkrankung verbunden ist (Iva et al., 2010).

Weitere Gruppenunterschiede traten bezüglich der P200-Komponente auf. In der visuellen Bedingung fanden sich bei Patienten längere Latenzzeiten der P200 als bei Kontrollprobanden. Dies wurde auch von anderen Autoren berichtet (Vandoolaeghe et al., 1998).

In der akustischen Bedingung war die Patientenstichprobe durch kleinere P200-Amplituden charakterisiert. Dieser Befund steht im Widerspruch zu anderen Arbeiten, die eine größere P200-Amplitude bei depressiven Patienten fanden (Vandoolaeghe et al., 1998; Kemp et al., 2009; Kemp et al., 2010; Lv et al., 2010). Je mehr Aufmerksamkeit eine Person auf eine Aufgabe richtet, desto kleiner wird die P200-Amplitude (Crowley & Colrain, 2004). Aus der Analyse der Verhaltensdaten geht hervor, dass Patienten insbesondere in der akustischen Aufgabe Schwierigkeiten hatten,

was sich in einer sehr geringen Trefferzahl äußerte. Möglicherweise spiegelt sich in der reduzierten P200-Amplitude wider, dass Patienten besonders viel Aufmerksamkeit für die Diskrimination der akustischen Reize aufbringen mussten, obwohl es ihnen dadurch dennoch nicht gelang eine mit gesunden Probanden vergleichbare Testleistung zu erreichen. Trotz der Mobilisierung vorhandener Aufmerksamkeitsressourcen, zeigten depressive Patienten hier keine adäquaten Reaktionen, was indirekt als Ausdruck eines kognitiven Defizits gewertet werden kann. Im Gegensatz dazu weist die große P200-Amplitude in der Kontrollgruppe darauf hin, dass hier offensichtlich nur wenig Aufmerksamkeitsressourcen für die Aufgabenbewältigung in Anspruch genommen wurden, obwohl eine größere Trefferzahl als in der Patientengruppe erreicht wurde.

Die Ergebnisse der Auswertung der P300 fielen unerwartet gering aus. Für diese Komponente wurden aufgrund der bestehenden Literatur deutlichere Gruppenunterschiede erwartet. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die Aufgabe trotz der Schwierigkeitsvariation nicht anspruchsvoll genug war, um einen Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen zu entdecken. Einige Autoren haben darauf hingewiesen, dass sich Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden nur bei schwierigen Aufgaben finden lassen (Bruder et al., 1991; Sara et al., 1994). Eine weitere Ursache könnte darin liegen, dass die P300 von einer Vielzahl von Einflüssen wie Geschlecht, Alter, Schwere der Depression und Subtyp der Depression verändert wird (Schiff et al., 2007; Duncan et al., 2009). So finden sich zum Beispiel besonders deutliche Gruppenunterschiede für bipolar depressive Patienten (Duncan et al., 2009) und depressive Patienten, die gleichzeitig eine Psychose haben (Karaaslan, Gonul, Oguz, Erdinc, Esel, 2003). In der vorliegenden Arbeit wurden allerdings unipolar depressive Patienten ohne Psychose untersucht.

Allerdings fand sich auch in der P300-Amplitude der visuellen Bedingung ein Gruppeneffekt. Schwierige Diskriminationen führten in der vorliegenden Arbeit zu größeren P300-Amplituden als einfache Diskriminationen. Es wurde bereits darauf eingegangen, dass dieser Unterschied vorwiegend durch die erwartungsgemäße Variation nach Standardreizen generiert wurde. Der Schwierigkeitseffekt war für depressive Patienten allerdings nur an der frontalen Ableitung und für Kontrollprobanden nur an der parietalen Ableitung nachweisbar.

Die Topographie der P300 wird als parieto-zentral beschrieben (Sutton et al., 1965). Dementsprechend lässt sich die P300 während der Bearbeitung einer Aufgabe durchgehend an den parieto-zentralen Elektrodenpositionen ableiten. Allerdings wird zu Beginn einer Aufgabe, die neu und daher anspruchsvoll ist, auch über frontalen Elektrodenpositionen eine P300 beobachtet. Nach zunehmender Gewöhnung an die Aufgabe sinkt die Schwierigkeit und die frontale P300 nimmt ab (Segalowitz, Wintink, Cudmore, 2001). Fabiani und Kollegen (1998) konnten zeigen, dass ältere Probanden während der Bearbeitung einer Aufgabe deutlich mehr frontale Aktivierung aufweisen als jüngere Probanden, deren frontale Aktivität abnimmt, wenn die Aufgabe für sie nicht mehr anspruchsvoll ist. Ein ähnliches Aktivierungsmuster findet sich auch in der vorliegenden Studie. Depressive Patienten wiesen eine ausgeprägtere frontale Aktivierung auf, die darauf schließen lässt, dass die Aufgabe während der gesamten Bearbeitungszeit als schwierig und anspruchsvoll empfunden wurde. Im Gegensatz dazu konnten die Kontrollprobanden sich schnell mit der Aufgabe vertraut machen und benötigten zu deren Bewältigung zunehmend weniger frontale Aktivierung. Hierfür spricht auch die schlechtere Performance der Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden, die besonders in der schwierigen Aufgabenbedingung deutlich wurde. Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Testleistung und dem Aktivierungsmuster. Eine vermehrte frontale Aktivierung ist mit einer schlechteren Testleistung verbunden, wohingegen eine vorwiegend posteriore Aktivierung auch mit einer besseren Testleistung einhergeht (Fabiani, Friedman, Cheng, 1998).

6.1.3. Fazit

An dieser Stelle soll auf die eingangs gestellten Fragen eingegangen werden. Zunächst war zu klären, ob depressive Patienten und Kontrollprobanden sich in der Baseline-Messung unterschieden. Diese Voraussetzung für den Nachweis eines möglichen Therapieerfolgs kann als erfüllt angesehen werden. Sowohl die Verhaltensdaten als auch die EEG-Daten zeigen deutliche Gruppenunterschiede in der Baseline-Messung. Die zweite zu klärende Frage betrifft die Konzeption der Oddball-Aufgabe. Mit der bestehenden Literatur ließen sich nur Teilbefunde überprüfen, die teilweise nicht mit den gefundenen Effekten in Übereinstimmung standen. Allerdings zeigten sich in der

vorliegenden Arbeit statistisch bedeutsame Schwierigkeits-, Modalitäts- und Zielreizeffekte, die für eine gelungene Variation innerhalb der Aufgabe sprechen.

6.2. rTMS in der Therapie unipolarer Depressionen

Im Folgenden ist zu klären, ob depressive Patienten tatsächlich von der Behandlung mit rTMS profitiert haben. Um diese Frage zu klären, wurden tatsächlich behandelte und Plazebo-behandelte Patienten verglichen.

6.2.1. Symptomatische Veränderungen

Zunächst ist festzuhalten, dass sich die Stimmung bei den meisten Patienten – unabhängig davon, ob sie behandelt worden waren oder nicht – über die Zeit besserte. Während die Werte im HDRS und in der MADRS vorwiegend in der ersten Woche rückläufig waren und dann stagnierten, zeigte sich im BDI bis zum Ende der zweiten Behandlungswoche ein kontinuierlicher Trend zu niedrigeren Testwerten. In eine Metaanalyse von Martin und Kollegen (2003) wurden sieben Studien eingeschlossen, die den BDI als Stimmungsmaß nach einer rTMS-Behandlung verwendeten. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein Unterschied zwischen den tatsächlich behandelten und den Plazebo-behandelten Patienten. In der gleichen Arbeit wurden 12 Studien untersucht, die den HDRS als Fragebogen verwendet hatten. Zwar zeigte sich hier ein positiver Effekt zugunsten der tatsächlich behandelten Patienten, allerdings fand sich zwei Wochen nach der Intervention auch hier kein Unterschied mehr zwischen Verum- und Plazebogruppe.

Der fehlende Gruppenunterschied und die generelle Stimmungsbesserung in der vorliegenden Arbeit müssen in zweierlei Hinsicht hinterfragt werden. Zum einen ist zu klären, warum es unter den Patienten in der Plazebogruppe zu einer Stimmungsverbesserung gekommen sein könnte, zum Anderen ist zu klären, ob sich die Stimmungsverbesserung in der Verumgruppe auf einen Therapieerfolg zurückführen lassen kann.

6.2.1.1. Stimmungsverbesserung in der Plazebogruppe

In der Plazebogruppe gaben alle Probanden mit Ausnahme eines Patienten eine Stimmungsbesserung in den Fragebögen an.

6.2.1.1.1. Plazeboeffekt

Depressive Patienten gelten als besonders anfällig für Plazeboeffekte. Dabei sprechen bis zu 50 % der Patienten auf eine Plazebothherapie positiv an (Wassermann & Lisanby, 2001). Dies trifft in besonderem Maße auf therapierefraktäre Patienten, die auch in der vorliegenden Studie untersucht wurden, zu (Brunoni, Lopes, Kaptchuk, Fregni, 2009). Auch andere Autoren fanden eine deutliche Stimmungsverbesserung, die in gleichem Maße in der scheinbehandelten und der tatsächlich behandelten Patientengruppe auftrat (Minuissi et al., 2005). In einer Studie von Herwig und Kollegen (2010) wurden depressive Patienten nach einer Behandlung mit tatsächlicher rTMS oder Schein-rTMS befragt, ob sie glauben tatsächlich behandelt worden zu sein und ob sie die Behandlung weiterempfehlen würden. Unabhängig von der tatsächlichen Gruppenzugehörigkeit war die Mehrheit der Patienten davon überzeugt tatsächlich behandelt worden zu sein. Außerdem gaben die Patienten mehrheitlich an, die Therapie weiterempfehlen zu können (Herwig et al., 2010).

6.2.1.1.2. Medikation und Remission

Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass die Patienten durch die begleitende Medikation (vgl. Tabelle A16) oder Therapieangebote (u.a. psychotherapeutische, soziotherapeutische, physiotherapeutische Behandlung) im Rahmen ihres Klinikaufenthaltes eine Stimmungsbesserung erfuhren. Im Wesentlichen fand sich kein Unterschied in der Medikation zwischen Verum- und Plazebogruppe, allerdings wurden in der Plazebogruppe mehr Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren eingenommen (vgl. Tabelle A15). Da sich alle Patienten im Rahmen des psychiatrischen Aufenthalts in einem schlechten psychischen Zustand befanden, konnte die Durchführung der experimentellen Therapie aus ethischen Gründen nur unter antidepressiver Medikation erfolgen (Details vgl. Anhang). Diese wurde zwei Wochen vor der Behandlung und während der Behandlung konstant gehalten. Da allerdings bekannt ist, dass eine medikamentöse antidepressive Therapie einen verzögerten Wirkeintritt aufweist (Nestler et al., 2002), ist dieses Vorgehen nur bedingt geeignet einen Einfluss der

Medikation zu kontrollieren. Es ist daher nicht auszuschließen, dass eine Stimmungsaufhellung auf den Einfluss der medikamentösen Behandlung zurückzuführen ist.

Eine weitere mögliche Ursache für die Stimmungsbesserung ergibt sich aus dem episodischen Verlauf depressiver Erkrankungen. Eine depressive Episode dauert definitionsgemäß mindestens zwei Wochen (Stoppe, Bramsfeld, Schwartz, 2006). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die meisten Patienten innerhalb eines längeren stationären Aufenthalts an der Studie teilnahmen, könnte es sich bei der Stimmungsbesserung auch um eine spontane Remission gehandelt haben. Die zuletzt genannten Argumente könnten nicht nur für die Stimmungsbesserung in der Plazebogruppe, sondern selbstverständlich auch für die Stimmungsbesserung in der Verumgruppe verantwortlich gewesen sein.

6.2.1.2. Stimmungsverbesserung in der Verumgruppe

Aufgrund des fehlenden Gruppenunterschiedes spricht die Stimmungsverbesserung in der Verumgruppe weder für noch gegen einen möglichen Erfolg der therapeutischen Intervention. Bei genauerer Betrachtung der Daten finden sich allerdings Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, die Zweifel an einem Therapieerfolg der rTMS-Behandlung wecken. Insgesamt gaben sechs Patienten nach den zwei Behandlungswochen eine deutliche Stimmungsverschlechterung an (gemessen in prozentualer Veränderung der BDI-Werte über die Zeit). Von diesen sechs Patienten befanden sich fünf in der Verumgruppe und nur ein Patient in der Plazebogruppe. Zwei Patienten, die ebenfalls in der Verumgruppe waren, gaben keine Veränderung der Stimmung an. Im Gegensatz dazu gaben die meisten Patienten der Plazebogruppe eine mehr oder weniger ausgeprägte Stimmungsbesserung an. Daraus lässt sich folgern, dass einige Patienten zwar gut, andere allerdings besonders schlecht oder gar nicht auf die rTMS-Behandlung reagierten beziehungsweise entsprechende Aussagen in den Selbst- und Fremdaussagefragebögen berichteten.

6.2.1.2.1. Selektionseffekt in der Stichprobe

Die für diese Studie rekrutierte Patienten Klientel zeichnete sich bereits im Vorfeld durch besondere Eigenschaften aus. Viele der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der

Behandlung bereits jahrelang in psychiatrischer Betreuung und galten als therapieresistent. Daraus ergaben sich zweierlei von der eigentlichen Therapie unabhängige Effekte. Patienten, die sich zu dieser experimentellen Therapie bereit erklärten, sahen darin vielfach ihre „letzte Hoffnung“, was unter anderem aus den Gesprächen im Vorfeld der Messungen hervorging. Diese Erwartungshaltung machte einerseits anfällig für Placeboeffekte und führte andererseits zu einer Fehleinschätzung möglicher Therapieeffekte. blieb die erhoffte „Wunderheilung“ aus, so kehrte sich die Stimmung bei einigen Patienten extrem ins Negative und führte zu einer Verstärkung der depressiven Symptomatik. Patienten äußerten nach den zwei Behandlungswochen Schuld- und Schamgefühle und beschrieben sich als „hoffnungslosen Fall“. Dieser paradoxe Effekt spiegelt sich in der Auswertung der Fragebögen wider und betraf Patienten in beiden Behandlungsgruppen. Fünf Patienten der Verumgruppe gaben eine Verschlechterung der depressiven Symptome an. Die stärkste Stimmungsverschlechterung fand sich bei einem Patienten der Placebogruppe.

6.2.1.2.2. Selbstaussagen bei depressiven Patienten

Die Ergebnisse aus den Fragebögen lassen sich in der vorliegenden Arbeit nicht klar einordnen. In vielen Studien wurden die Ergebnisse aus Fragebögen allerdings als einziges Maß des Therapieerfolgs herangezogen (Höflich et al., 1993; Pascual-Leone et al., 1996; Burt et al., 2002). Dies ist aus unterschiedlichen Gründen problematisch. Zunächst weisen insbesondere depressive Patienten einen ausgeprägten „Response Bias“ – also die Tendenz vor allem von Negativem zu berichten – auf (Dalglish et al., 1990). Des Weiteren können spontane Aussagen zu der eigenen Stimmung von einer Vielzahl von Kontextfaktoren beeinflusst werden. Martin und Kollegen (2003) schlussfolgern daher: „Because of difficulties with interpreting results from psychometric scales and the subjective or unstable character of this psychopathology, the use of other more objective outcome measures (...) should be taken into account in the assessment of rTMS in the treatment of depression“ (S. 487–488). Weiteren Aufschluss über das Vorhandensein eines Therapieerfolgs liefern in der vorliegenden Arbeit die EEG- und Verhaltensdaten.

6.2.2. Veränderungen der Aufgabenbewältigung

Die Auswertung der Verhaltensdaten ergab weder für die Anzahl der Fehler noch für die Reaktionszeiten einen signifikanten Zeiteffekt. Dementsprechend, lässt sich nicht von einer Auswirkung der rTMS-Behandlung (Plazebo bzw. Verum) auf die Testleistung ausgehen. Auch andere Autoren fanden allerdings, dass ein Rückgang depressiver Symptome nicht mit einer besseren Leistung in einer kognitiven Aufgabe verbunden ist (Hammar, Sørensen, Ardal, Oedegaard, Kroken, Roness, Lund, 2010) und insbesondere Einschränkungen in der Exekutivfunktion überdauern (Paelecke-Habermann, Pohl, Leplow, 2005; Gruber, Rathgeber, Bräunig, Gauggel, 2007). Dementsprechend ist das Fehlen eines Zeiteffekts nicht als sicherer Beleg dafür zu werten, dass die Patienten keine tatsächliche Besserung depressiver Symptome auf kognitiver Ebene erlebten. Es lässt sich jedoch aus den Verhaltensdaten insbesondere zu der Wirksamkeit der rTMS-Behandlung keine Schlussfolgerung ziehen.

In der Baseline-Messung traten Gruppenunterschiede auf, die bei der Follow-up-Messung nicht mehr nachweisbar waren. So unterschieden sich die beiden Gruppen in der ersten Messung dahingehend, dass in der Plazebogruppe längere Reaktionszeiten in der schwierigen akustischen Bedingung verglichen mit der einfachen akustischen Bedingung auftraten, wohingegen sich in der Verumgruppe kein Unterschied zwischen den Bedingungen fand. In der zweiten Messung wurde in beiden Gruppen im Vergleich zur ersten Messung mit kürzeren Reaktionszeiten in der schwierigen Bedingung reagiert.

Außerdem wurden von allen Patienten bei der ersten Messung weniger Treffer für schwierige akustische Reize im Vergleich zu schwierigen visuellen Reizen erzielt. Dementsprechend wurde die akustische Aufgabenvariante wahrscheinlich schwieriger empfunden als die visuelle Aufgabenvariante. Dieser Unterschied war in der zweiten Messung nicht mehr nachweisbar.

Beide Effekte sprechen dafür, dass es durch die wiederholte Messung zu einem Übungseffekt gekommen ist, da sich insbesondere die Variation der Schwierigkeit in der zweiten Messung weniger stark auf die Testleistung auswirkte. Übungseffekte wirken sich üblicherweise durch kürzere Reaktionszeiten und weniger Fehler aus (Dutilh, Vandekerckhove, Tuerlinckx, Wagenmakers, 2009).

6.2.3. Veränderungen in den EEG-Daten

Ereigniskorrelierte Potentiale, die während einer Oddball-Aufgabe ausgelöst werden, besitzen bei gesunden Probanden eine hohe Retest-Reliabilität. Segalowitz und Barnes (1992) haben in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass eine hohe Retest-Reliabilität der ERP-Komponenten in der Oddball-Aufgabe zu fordern ist, sollte diese für die Beurteilung klinischer Stichproben Verwendung finden. Sie untersuchten gesunde Probanden und fanden eine besonders gute Retest-Reliabilität für die P300. Während in dieser Studie ein relativ langer Abstand von einem Jahr zwischen den beiden Messungen lag, zeigten Kinoshita und Kollegen (1996) eine ähnlich hohe Retest-Reliabilität der P300 bei deutlich kürzeren zeitlichen Abständen von einer und vier Wochen. In dieser Studie erwies sich auch die N200 als stabiles ereigniskorreliertes Potential (Kinoshita, Inoue, Maeda, Nakamura, Morita, 1996). Eine hohe Reliabilität ist insbesondere an topographischen Ableitorten gewährleistet, an denen die maximalen ereigniskorrelierten Potentiale abgeleitet werden. Konkret fand sich in einer Arbeit von Williams und Kollegen (2005) für die parietozentrale P300 eine Retest-Reliabilität von 0.78 bis 0.81 und für die P200 von 0.74 bis 0.86 nach vier Wochen. Die Reliabilität für die ERP-Amplituden ist dabei größer als für die ERP-Latenzen (Williams, Simms, Clark, Paul, Rowe, Gordon, 2005). Diese Befunde sprechen dafür, dass Veränderungen in den ereigniskorrelierten Potentialen tatsächlich einer Behandlungswirkung zuzuschreiben sind.

In der visuellen Bedingung fand sich in der Gruppe der real-stimulierten Patienten ein statistisch bedeutsamer Anstieg der Latenzzeit der P200 vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt. In der Plazebogruppe fand sich keine Veränderung der Latenzzeit über die Zeit. In der visuellen Bedingung hatten sich Patienten auch von Kontrollen hinsichtlich der P200-Latenz unterschieden. Längere Latenzzeiten der P200 werden im Rahmen einer depressiven Erkrankung beobachtet (Vandoolaeghe et al., 1998). Die Tatsache, dass Patienten der Verumgruppe diese depressionstypische Potentialveränderung sogar noch deutlicher in der zweiten Messung zeigten, spräche für eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik in dieser Gruppe. Dieser Befund stellt den Erfolg der rTMS-Behandlung in Frage. In der Regel normalisiert sich die

verlängerte P200-Latenz depressiver Patienten im Rahmen einer erfolgreichen Therapie (Hetzl, Moeller, Erfurth, Michael, Rothermundt, Arolt, Evers, 2004; Hetzel, Moeller, Evers, Erfurth, Ponath, Arolt, Rothermundt, 2005). Hetzel und Kollegen (2005) stellten einen Zusammenhang zwischen der verlängerten P200-Latenz während einer depressiven Episode und der Reduktion eines neuroprotektiv wirksamen Calciumbindungsproteins (S100B) her. Ein Rückgang der verlängerten P200-Latenzen unter Therapie wurde hier nur unter den Patienten gefunden, deren Serumkonzentration an S100B während der Therapie angestiegen war. Daraus können sich unterschiedliche Schlussfolgerungen für den Anstieg der P200-Latenz in der Verumgruppe ableiten lassen, deren Prüfung zukünftigen Arbeiten obliegt. So ist beispielsweise nicht auszuschließen, dass die Verumbehandlung einen ungünstigen Effekt auf neuroprotektive Faktoren ausübte und es so zu einem Anstieg der P200-Latenz kam. Auch die Stimmungsveränderung in der Verumgruppe lässt sich mit einem Anstieg der P200-Latenz vereinbaren, da die Hälfte der Patienten von einer Stimmungsverschlechterung nach der Therapie berichtete. Widersprüche wirft die Tatsache auf, dass die übrigen Patienten der Verumgruppe eine Stimmungsbesserung oder keine Stimmungsänderung angaben. Möglicherweise gehen depressionstypische neuronale Veränderungen, die sie sich beispielsweise in einer längeren P200-Latenz abbilden, einer bewussten Stimmungsänderung voraus, so dass sich eine Stimmungsverschlechterung bei einigen Patienten erst zu einem noch späteren Zeitpunkt hätte nachweisen lassen. Generell lässt die Diskrepanz in der Stimmungsveränderung in der Verumgruppe einen komplexen Zusammenhang zwischen Therapieerfolg durch rTMS und dafür prädisponierenden biochemischen Voraussetzungen vermuten.

In einer anderen Studie wurden depressive Patienten vier Wochen lang mit einem selektiven Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor oder einem selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitor behandelt und ereigniskorrelierte Potentiale abgeleitet. Ein Rückgang der P200-Latenz wurde nach den vier Behandlungswochen nur bei einer Behandlung mit dem Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor beobachtet (Hetzl et al., 2004). Hieraus ergeben sich unterschiedliche mögliche Schlussfolgerungen. Möglicherweise ist die P200-Latenz in ihrer Ausprägung besonders stark von Nordadrenalin beeinflussbar. Die Noradrenalin Spiegel könnten durch die Verumbehandlung oder durch die

Begleitmedikation in unterschiedlicher Weise in den beiden Patientengruppen beeinflusst worden sein. Keiner der Patienten nahm zum Zeitpunkt der Messung einen selektiven Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor ein, allerdings wurden in der Plazebogruppe mehr Serotonin-Noradrenalin-Reuptake Inhibitoren eingenommen als in der Verumgruppe (vgl. Tabellen A15 und A16 im Anhang). Da die P200-Latenz sich in der Plazebogruppe allerdings nicht veränderte, scheint die Medikation hier keinen maßgeblichen Einfluss genommen zu haben. Ein weiterer Grund dafür, dass dieser Unterschied in der Medikation nur von geringer Bedeutung für die Ergebnisse ist, ergibt sich daraus, dass gerade für Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren ein geringer Effekt auf die ERPs und die kognitive Informationsverarbeitung nachgewiesen ist (Semlitsch, Anderer, Saletu, Binder, Decker, 1993).

Auch andere Medikamente scheinen Einfluss auf die P200-Latenz zu nehmen und könnten die Ergebnisse bedingt haben. So führen beispielsweise auch hochpotente Neuroleptika zu einer längeren P200-Latenz (Adler, Adler, Schneck, Armbruster, 1990) und N200-Latenz (Asato, Hirayasu, Hiramatsu, Ohta, 1999). In der vorliegenden Studie nahmen insgesamt sieben Patienten Neuroleptika ein, davon befanden sich vier in der Verumgruppe. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich allerdings nicht hinsichtlich der Einnahme einer bestimmten Substanzklasse (vgl. Tabelle A15 des Anhangs).

Eine weitere EEG-Veränderung fand sich bei der N200-Amplitude in der akustischen Bedingung. In der akustischen Bedingung veränderte sich die N200-Amplitude für einfache, nicht aber für schwierige Reize. Diese Veränderung war in der Plazebogruppe gegenläufig zu der Veränderung in der Verumgruppe. Tatsächlich behandelte Patienten wiesen zum 2. Messzeitpunkt tendenziell negativere N200-Amplituden auf als zum ersten Messzeitpunkt, wohingegen sich in der Plazebogruppe eher eine Abnahme der N200-Amplitude nachweisen ließ.

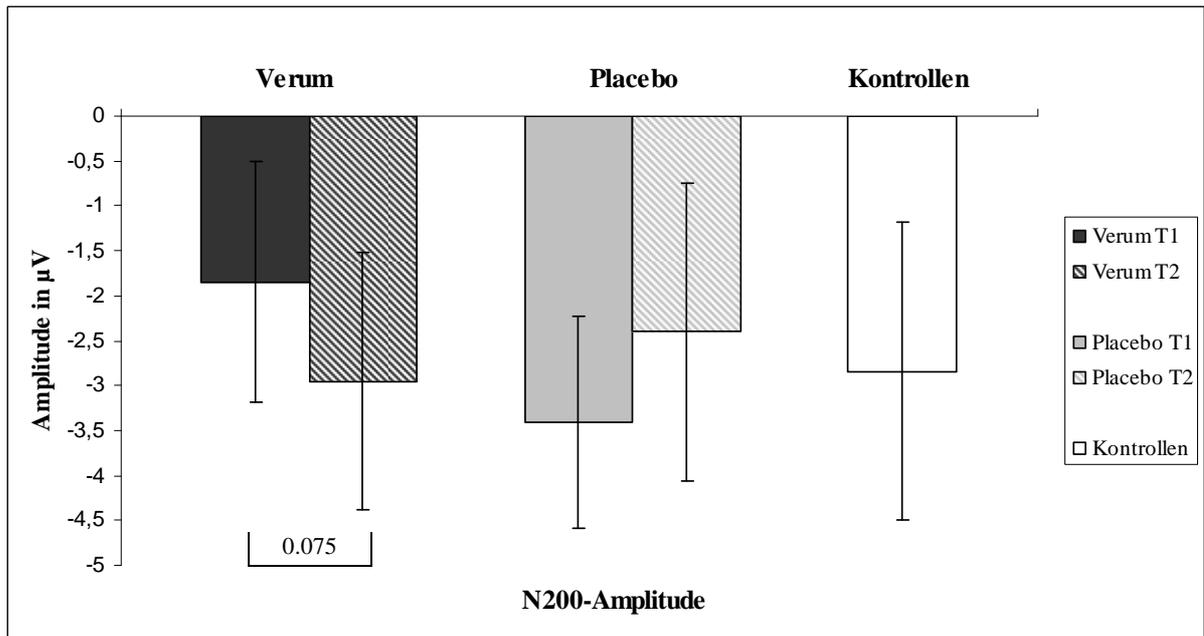


Abbildung 18: N200-Amplitude der Verum und Placebogruppe zum Zeitpunkt t1 und t2 verglichen mit der N200-Amplitude der Kontrollgruppe zu Zeitpunkt t1 in der einfachen akustischen Bedingung.

Abbildung 18 verdeutlicht die Entwicklung in den beiden Patientengruppen und stellt diese der Amplitude in der Kontrollgruppe gegenüber. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass niedrige N200-Amplituden mit einer depressiven Symptomatik assoziiert sind (Ogura et al., 1993; Massioui et al., 1996; Iva et al., 2010), lässt sich hieraus eine positive Entwicklung in der Verumgruppe ableiten. Real-stimulierte Patienten weisen nach der Behandlung tendenziell größere Amplituden auf, die mit den in der Kontrollgruppe gemessenen Amplituden vergleichbar sind. Die eingangs formulierte Hypothese, dass es unter der rTMS-Therapie zu einer Normalisierung der ursprünglich pathologisch veränderten N200-Amplitude kommen müsste, kann hiermit bestätigt werden. Da die N200 als stabiles Potential gilt, sind Veränderungen mit großer Wahrscheinlichkeit der Behandlung zuzuschreiben (Kinoshita et al., 1996). Möglicherweise spiegelt sich hierin ein positiver Effekt auf einzelne kognitive Defizite depressiver Patienten wider, wobei andere kognitive Funktionen von der Therapie nicht beeinflusst wurden. Insbesondere wird die N200 mit höheren kognitiven Verarbeitungsschritten wie Stimulusklassifikation sowie Aufmerksamkeitswechsel in Verbindung gebracht (Patel & Azzam, 2005; Duncan, Kosmidis, Mirsky, 2005). Diese

kognitiven Prozesse sind offenbar positiv durch die rTMS beeinflusst worden. Einige Autoren, haben die Reduktion der N200 als überdauerndes Charakteristikum der depressiven Störung postuliert, da diese EEG-Veränderung auch nach der Remission erhalten blieb (Ogura et al., 1993, Iva et al., 2010). Dies lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht bestätigen. Einschränkend ist allerdings darauf hinzuweisen, dass sich die Plazebo- und die Verumgruppe zum ersten Messzeitpunkt signifikant voneinander unterschieden. In der Plazebogruppe fanden sich dabei von Anfang an größere N200-Amplituden, die sich im Verlauf nicht signifikant änderten. Durch die initial größeren N200-Amplituden war der Spielraum für eine potentiell positive Veränderung in der Plazebogruppe erheblich eingeschränkt. Die N200-Amplitude in der Plazebogruppe spricht dafür, dass depressive Symptome hier von Anfang an geringer ausgeprägt waren und die Plazebobehandlung erwartungsgemäß keine Veränderung bewirkte. Für einen Unterschied hinsichtlich der depressiven Symptomatik in Kontroll- und Verumgruppe zu Beginn der Messung sprechen auch die Ergebnisse der N200-Latenz. In der Verumgruppe wurden unabhängig vom Messzeitpunkt längere Latenzzeiten der N200 gemessen als in der Plazebogruppe (vgl. Abb. 19).

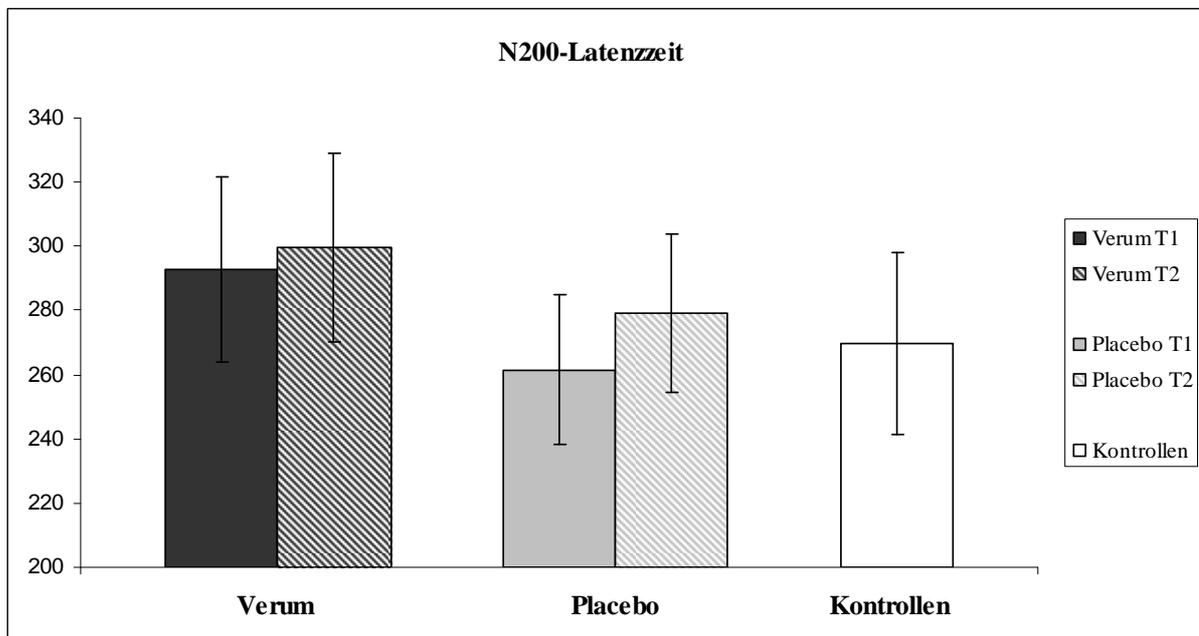


Abbildung 19: N200-Latenzzeiten der Verum und Plazebogruppe zum Zeitpunkt t1 und t2 verglichen mit der N200-Latenzzeit der Kontrollgruppe zu Zeitpunkt t1 in der akustischen Bedingung.

Längere Latenzzeiten der N200 sind mit depressiven Symptomen assoziiert (Urretavizcayaa et al, 2003; Kemp et al., 2009). Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen könnten auch auf Einflüsse einer unterschiedlichen Medikation zurückzuführen sein. Es wurde bereits darauf verwiesen, dass die N200-Latenz unter Einnahme von Neuroleptika zunimmt (Asato et al., 1999). Allerdings unterschieden sich beiden Gruppen nicht hinsichtlich der Medikation (vgl Tabelle A15 im Anhang).

Eine weitere Erklärung könnte sein, dass in den beiden Gruppen unterschiedliche Subtypen der Depression dominierten. Dies wurde allerdings mit dem gängigen Klassifikationssystem ICD-10 in der vorliegenden Studie nicht näher erfasst. Kemp und Kollegen (2009) haben darauf verwiesen, dass insbesondere Patienten, die dem melancholischen Subtyp der Depression zuzuordnen sind, durch längere Latenzzeiten der N200 auffallen.

Schließlich fanden sich in der akustischen Bedingung zu beiden Messzeitpunkten längere Latenzzeiten der P200 und der P300 in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe (vgl. Abb. 20, Abb. 21). Patienten und Kontrollen unterschieden sich zum ersten Messzeitpunkt nicht signifikant voneinander.

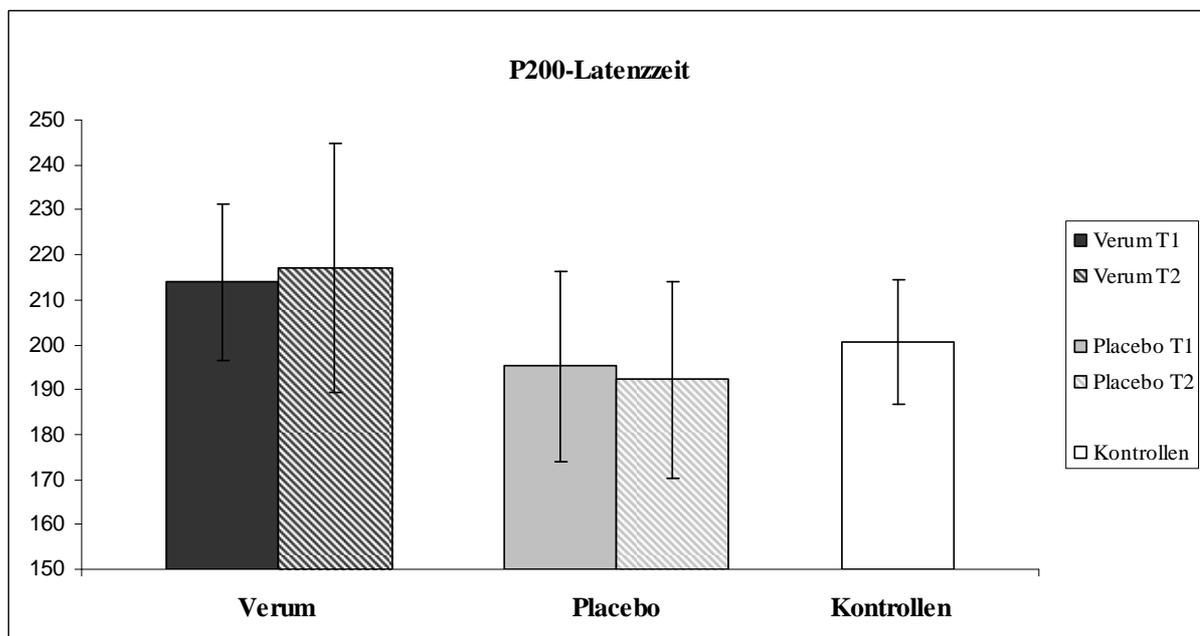


Abbildung 20: P200-Latenzzeiten der Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt t1 und t2 verglichen mit der P300-Latenzzeit der Kontrollgruppe zu Zeitpunkt t1 in der akustischen Bedingung.

Längere Latenzzeiten der P300 werden von einigen Autoren mit depressiven Symptomen in Verbindung gebracht (Karaaslan et al., 2003; Vandoolaeghe et al., 1998), allerdings finden andere Autoren hier keinen Zusammenhang (Sara et al., 1994; Blackwood et al., 1987). Hetzel und Kollegen (2004) berichteten von einer Abnahme der pathologisch verlängerten P300-Latenz unter 4-wöchiger medikamentöser Therapie. Des Weiteren fanden sie einen inversen Zusammenhang zwischen serotonerger Hypoaktivität vor der Behandlung und der P300-Latenz und schlussfolgerten aus den Ergebnissen ihrer Arbeit, dass die P300 besonders stark durch das serotonerge System beeinflusst wird (Hetzel et al., 2004). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Medikation der Verum- und Placebogruppe sich hinsichtlich der Einnahme von Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren dahingehend unterschied, dass in der Placebogruppe signifikant mehr Präparate dieser Substanzklasse eingenommen wurden (vgl. Tabelle A15 des Anhangs). Das Ansprechen depressiver Patienten auf eine TMS-Therapie ist mit einem bestimmten genetischen Polymorphismus des Serotoninrezeptors assoziiert (Zanardi et al., 2007).

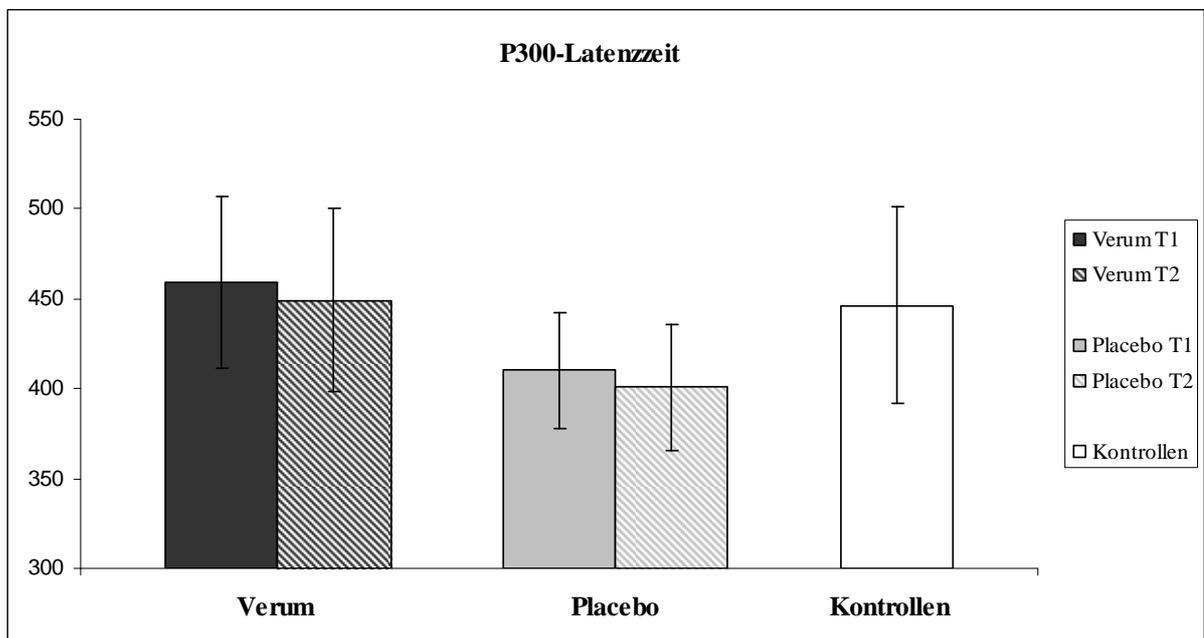


Abbildung 21: P300-Latenzzeiten der Verum- und Placebogruppe zum Zeitpunkt t1 und t2 verglichen mit der P300-Latenzzeit der Kontrollgruppe zu Zeitpunkt t1 in der akustischen Bedingung.

Möglicherweise unterschied sich das serotonerge Transmittersystem der Verum- und Plazebogruppe, wodurch es zu einem geringen Ansprechen auf die rTMS-Therapie und zu anhaltend längeren Latenzzeiten der P300 in der Verumgruppe kam.

Darüberhinaus wird auch die Latenzzeit der P300 von zahlreichen Faktoren beeinflusst, die für den konstanten Gruppenunterschied verantwortlich sein könnten. Die unterschiedliche Verteilung der Subgruppen (Duncan et al., 2009; Karaaslan et al., 2003), Geschlechtereffekte oder Alterseffekte (Schiff et al., 2007) könnten in diesem Zusammenhang eine Rolle gespielt haben. Beispielsweise befanden sich nach der randomisierten Zuteilung in die Behandlungsgruppen mehr Frauen in der Plazebogruppe als in der Verumgruppe. Des Weiteren waren die Probanden in der Verumgruppe im Durchschnitt geringfügig älter als in der Plazebogruppe, auch wenn dieser Unterschied nicht statistisch bedeutsam war. Vandoolaeghe und Kollegen (1998) postulierten, dass längere Latenzzeiten der P300 in Verbindung mit einem Nicht-Ansprechen auf Antidepressiva zu sehen sind. Therapieresistenz stellte eine Voraussetzung zum Einschluss in die Studie dar. In der Verumgruppe war dieses Kriterium möglicherweise in besonderem Maße erfüllt. Im Zusammenhang mit den vorherigen Ergebnissen, fällt auf, dass sich die Verumgruppe auch bezüglich der anderen ereigniskorrelierten Potentiale durch eine längere Latenzzeit auszeichnete, die insbesondere bereits in der Baseline-Messung signifikant unterschiedlich war. Möglicherweise waren hirnorganische Defizite trotz gleicher BDI-Werte und randomisierter Gruppenzuteilung in der Verumgruppe stärker vorhanden als in der Plazebogruppe. Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass ein vorhergesagter Therapieeffekt der präfrontalen rTMS für die N200-Amplitude gefunden wurde – also dem ereigniskorrelierten Potential, das in frontozentralen Hirnregionen generiert wird. In den weiter parietal gelegenen Potentialen fanden sich keine bedeutsamen Amplitudenveränderungen. Ein Zusammenhang zwischen der Veränderung eines frontozentralen Potentials nach frontaler Magnetstimulation erscheint plausibel.

6.2.4. Effekte der Symptomverbesserung – Respondereffekte

Es ist für die Einordnung der Befunde von Bedeutung, ob Patienten, die eine Verbesserung ihrer Symptome erlebten, Unterschiede zu solchen Patienten aufweisen,

deren Symptome sich nicht gebessert oder sogar verschlechtert haben. Diese Frage wurde unabhängig davon beantwortet, ob ein Patient tatsächlich behandelt worden war oder nicht. In den Verhaltensdaten fanden sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Respondern, die eine Symptomverbesserung erlebt hatten, und Non-Respondern, die keine positive Veränderung ihrer Symptome berichteten. Ein Rückgang depressiver Symptome schlägt sich allerdings wohl nicht unmittelbar in einer besseren Testleistung bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben nieder (Hammar et al., 2010).

Sowohl in der akustischen als auch in der visuellen Bedingung fanden sich Effekte auf die N200-Amplitude. In der akustischen Bedingung zeichneten sich die Patienten, die später eine Stimmungsbesserung angaben („Responder“), initial durch negativere N200-Amplituden aus als die späteren Non-Responder. In der zweiten Messung war kein Gruppenunterschied mehr nachweisbar. Niedrige N200-Amplituden stehen mit depressiven Symptomen in Verbindung (Iva et al., 2010; El Massioui et al., 1996; Ogura et al., 1993), daher könnte sich hierin eine initial stärker ausgeprägte hirnorganische Manifestation der depressiven Erkrankung in der Gruppe der Non-Responder äußern, die für eine ausbleibende Stimmungsbesserung verantwortlich sein könnte. Im Widerspruch dazu steht, dass in der visuellen Bedingung ein konträrer Gruppenunterschied gefunden wurde, der im Trend Signifikanz erreichte. Hier fand sich initial kein Gruppenunterschied, allerdings zeichnete sich die Gruppe der Non-Responder – verglichen mit den Respondern – in der zweiten Messung durch negativere N200-Amplituden aus. Wie bereits dargestellt fanden sich für das visuelle Paradigma hier allerdings keine Unterschiede zwischen Verum- und Plazebogruppe. Der fehlende Zusammenhang mit der erfolgten Therapie, der Widerspruch zu den Befunden in der akustischen Bedingung und die Tatsache, dass der Effekt nur im Trend Signifikanz erreichte, sprechen für eine geringe Aussagekraft dieses Teilergebnisses. Aus Studien, die ereigniskorrelierte Potentiale an Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen untersuchten, ist bekannt, dass die Verarbeitung akustischer Reize vulnerabler für Schädigungen ist als die Verarbeitung visueller Reize. Daher werden Veränderungen ereigniskorrelierter Potentiale im Rahmen einer hirnorganischen Schädigung vorwiegend in akustischen und seltener in visuellen Oddball-Aufgaben gefunden (Duncan, Kosmidis, Mirsky, 2003; Duncan, Kosmidis, Mirsky, 2005). Ausgehend von der Annahme, dass die Veränderungen in den ereigniskorrelierten

Potentialen bei depressiven Patienten ebenfalls auf hirnorganischen Defiziten beruhen, lässt sich vermuten, dass auch hier ein akustisches Paradigma besser geeignet ist Veränderungen aufzuzeigen als ein visuelles Paradigma.

Für die P200 fand sich erneut ein Effekt in der visuellen Bedingung. Non-Responder zeigten für die schwierige Bedingung eine Zunahme der P200-Latenz von der ersten zur zweiten Messung, wohingegen bei den Respondern keine Veränderung der P200-Latenz zu beobachten war. Wie bereits beschrieben, fielen Patienten auch im Vergleich zu Kontrollprobanden in der visuellen Bedingung durch längere P200-Latenzen auf. Längere P200-Latenzen stehen mit der depressiven Erkrankung in Verbindung (Vandoolaeghe et al., 1998) und sind unter erfolgreicher Therapie beziehungsweise in der Remission der depressiven Episode rückläufig (Hetzl et al., 2004; Hetzl et al., 2005). Die Veränderung der P200-Latenz in der Gruppe der Non-Responder ist am ehesten mit einer Verschlechterung der Symptome vereinbar, die von sechs Patienten auch in den Fragebögen angegeben wurde.

In der akustischen einfachen Bedingung fielen die späteren Non-Responder initial durch längere P300-Latenzzeiten auf. Längere P300-Latenzen können als Hinweis auf eine Therapieresistenz bewertet werden (Vandoolaeghe et al., 1998). In der zweiten Messung unterschieden sich Responder und Non-Responder nicht mehr voneinander. In der Gruppe der Responder wurde eine Zunahme der P300-Latenz beobachtet, obwohl sich ein Therapieerfolg üblicherweise in einer Abnahme der P300-Latenz äußert (Hetzl et al., 2004). Hinsichtlich der gesamten Auswertung der Respondereffekte ist zu berücksichtigen, dass mehr Probanden der Plazebogruppe (6 Responder, 3 Non-Responder) in die Kategorie „Responder“ fielen als in der Verumgruppe (7 Non-Responder, 4 Responder). Auch wenn dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreicht, so muss doch bei einer kleinen Stichprobe, wie sie in dieser Arbeit vorlag, darauf hingewiesen werden, dass Effekte für die Non-Responder vielfach den Effekten der Verumgruppe entsprachen.

6.3. Methodische Probleme der Arbeit

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen nur teilweise in Übereinstimmung mit der bestehenden Literatur. Mögliche Ursachen hierfür sind auch in methodischen Problemen der Studie zu suchen.

6.3.4. Parameter der rTMS-Behandlung

Die Parameter für eine antidepressiv wirkende rTMS-Behandlung sind nach wie vor Gegenstand der Forschung. Es wurden bislang unterschiedliche Intensitäten, Frequenzen, Behandlungszeiträume und Stimulationslokalisationen erprobt. Allerdings ließ sich daraus nach wie vor keine optimale Konstellation eines antidepressiv wirksamen rTMS-Protokolls ableiten (Martin et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit wurde das rTMS-Protokoll von Huang und Kollegen (2006) verwendet, das ebenfalls keine eindeutigen Ergebnisse hervorbrachte und dessen Parameter daher einer kritischen Prüfung zu unterziehen sind.

Ein häufiges methodisches Problem betrifft die Stimulationslokalisation. Es wurde in diesem Zusammenhang kritisiert, dass mit dem hier angewendeten Verfahren nicht sichergestellt werden kann, ob tatsächlich der dorsolaterale präfrontale Kortex als Zielregion stimuliert wird, da sich die Probanden in Größe und Form des Schädels unterscheiden (Wassermann & Lisanby, 2001). Andere Autoren fanden, dass mit diesem Verfahren tendenziell zu weit dorsal stimuliert wird (Herwig et al., 2001). Seit kurzem steht ein aufwendiges und teures Verfahren zur Verfügung, mit dem sich dieses Problem vermeiden lässt. Mit der Neuronavigation wird die exakte Bestimmung einer Kortexstruktur möglich. Dazu werden MRT-Bilder (Magnetresonanztomographie) des Kopfes des Probanden in ein Programm eingespeist und mittels am Kopf angebrachter Referenzen eine Echtzeitbildgebung berechnet. Der Mehraufwand für die Patienten – insbesondere der Placebobehandelten – stand unserer Einschätzung nach allerdings in keinem Verhältnis zu dem potentiellen Mehrgewinn durch die Anwendung dieses Verfahrens.

Ein weiteres Problem stellt die Placebostimulation dar, da neben einem besonders ausgeprägten Placeboeffekt auch von einer abgekippten Spule möglicherweise ein physiologischer Effekt ausgeht (Wassermann & Lisanby, 2001).

Darüber hinaus ist der Therapieerfolg einer rTMS-Behandlung nur schwierig zu beurteilen. Insgesamt werden eher moderate Effekte mit einer durchschnittlichen Symptomverbesserung von 22,31 % in den Depressionsscores berichtet (Burt et al., 2002). Nur vier der tatsächlich behandelten Patienten gaben in der vorliegenden Arbeit

eine Stimmungsbesserung über 30 % in den BDI-Werten an. Es bleibt offen wie das Kriterium für einen Therapieerfolg bei therapieresistenten Patienten zu wählen ist.

Ein weiteres methodisches Problem betrifft die Beurteilung der Langzeitwirkung der rTMS-Behandlung. Wassermann und Lisanby (2001) haben kritisiert, dass diese bislang unzureichend untersucht worden ist. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass initiale Unterschiede in den Fragebögen zwischen Plazebo- und Verumgruppen sich nicht langfristig nachweisen ließen (Martin et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine weitere Messung einige Zeit nach dem Abschluss der Therapie verzichtet. Möglicherweise ließen sich aber gerade dann antidepressive Langzeiteffekte der rTMS-Behandlung zeigen. Auch für die medikamentöse Therapie der Depression ist bekannt, dass sich ein antidepressiver Effekt erst mit einer zeitlichen Verzögerung bemerkbar macht (Nestler et al., 2002). Zukünftige Arbeiten sollten dies berücksichtigen.

6.3.5. Stichprobe

Weitere methodische Probleme ergeben sich durch die Stichprobe. Es konnten nur 20 depressive Patienten für die Studie gewonnen werden, so dass die geringe Stichprobengröße die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich einschränkt. Allerdings liegt die mediane Gruppengröße in rTMS-Studien bei circa 19 depressiven Patienten (Martin et al., 2003). Trotz der Tatsache, dass andere Studien ähnlich große Stichproben verwendeten, bleibt das methodische Problem unsystematischer Einflüsse durch die geringe Stichprobengröße bestehen (Martin et al., 2003).

Ein weiterer ungünstiger Effekt könnte in der vorliegenden Studie durch die fortgeführte medikamentöse Behandlung entstanden sein (vgl. Tabellen A15 und A16 des Anhangs). Die Medikation der beiden Patientengruppen unterschied sich dabei weitestgehend nicht, allerdings wurden in der Plazebogruppe mehr Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren eingenommen als in der Verumgruppe (Tabelle A15). Die Fortführung der medikamentösen Therapie entspricht dem Vorgehen in anderen Arbeiten (Martin et al., 2003). Ereigniskorrelierte Potentiale werden allerdings teilweise durch die Einnahme von Medikamenten verändert (Adler et al., 1990; Asato et al., 1999). Außerdem lässt sich die Stimmungsveränderung nicht eindeutig auf die rTMS-Therapie zurückführen, da auch die medikamentöse Therapie hierfür

verantwortlich sein könnte. Insbesondere könnte in der medikamentösen Therapie und speziell in der Therapie mit Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren, die Ursache für die Stimmungsbesserung in der Plazebogruppe liegen. Schließlich könnten die Ergebnisse durch die Heterogenität der depressiven Stichprobe beeinflusst worden sein. Einen Überblick über die komorbiden Störungen bietet Tabelle A16 im Anhang. Am häufigsten fand sich eine komorbide Alkoholabhängigkeit, die üblicherweise mit schlechteren Testleistungen in kognitiven Aufgaben vergesellschaftet ist. Chronischer Alkoholabusus führt außerdem ebenfalls zu Veränderungen der ereigniskorrelierten Potentiale (Oscar-Berman, 1987). In künftigen Arbeiten sollten daher nur Patienten eingeschlossen werden, die keine andere psychiatrische Erkrankung aufweisen.

Darüber hinaus existieren verschiedene Subtypen der Depression, für die Unterschiede hinsichtlich kognitiver Defizite (Nelson et al., 1998), der ereigniskorrelierten Potentiale (Kemp et al., 2010; Duncan et al., 2009; Karaaslan et al., 2003) und dem Ansprechen auf eine rTMS-Therapie beschrieben sind. So findet sich für jüngere und weniger therapieresistente Patienten ein besseres Outcome (Fregni et al., 2006). Depressive Patienten mit einer Psychose sprechen weniger gut auf eine rTMS-Behandlung an und profitieren stärker von einer Elektrokrampftherapie (Burt et al., 2002; Grunhaus et al., 2000). Vor diesem Hintergrund sollten künftige Studien versuchen eine möglichst homogene Patientengruppe zu untersuchen.

6.4. Fazit

Die vorliegende Arbeit kann die Frage nach der Wirksamkeit einer TBS-Behandlung in der Therapie unipolar depressiver Patienten nicht endgültig beantworten. Neben der Stimmungsverbesserung in Plazebo- und Verumgruppe ist besonders kritisch zu bewerten, dass einige Patienten unter rTMS-Therapie eine Stimmungsverschlechterung angaben. Die kognitive Aufgabe war geeignet zwischen Patienten und Kontrollen zu differenzieren, muss aber im Rückblick als nicht ausreichend änderungssensitiv eingestuft werden, um einen möglichen Therapieeffekt zu zeigen. Ereigniskorrelierte Potentiale sind geeignet um einen Unterschied zwischen depressiven Patienten und Kontrollen zu zeigen. Dies traf in der vorliegenden Studie vor allem auf die N200 und die P200 zu. Unterschiede in der N200-Amplitude der visuellen Bedingung und der

P200-Amplitude der akustischen Bedingung trugen allerdings nicht dazu bei, einen möglichen Therapieerfolg zu beurteilen, da sich zwischen Verum- und Plazebogruppe im Verlauf kein Unterschied in diesen Komponenten fand. Die Amplitudenveränderung der N200 in der akustischen Bedingung sprach für einen positiven Therapieeffekt in der Verumgruppe, auch wenn sich hier initial kein Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten zeigen ließ. Die Veränderung der P200-Latenz der visuellen Bedingung sprach für einen negativen Effekt der Behandlung in der Verumgruppe, der dadurch an Bedeutung gewinnt, dass hier ein erwarteter Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten nachweisbar war. Zusammenfassend fanden sich Veränderungen insbesondere an den Ableitorten, die durch eine Stimulation des dorsolateralen präfrontalen Kortex unmittelbar beeinflusst worden sein könnten. Die weiter parietal gelegene P300 erbrachte keine weiterführenden Erkenntnisse. Dieser Zusammenhang sollte in künftigen Studien weiter untersucht werden und stellt ein zentrales Ergebnis dieser Studie dar. Da mit einer TMS-Behandlung offensichtlich EEG-Veränderungen provoziert werden können, verfügt diese Therapie über ein bislang nicht ausreichend genutztes Potential. Gerade deshalb muss der Einsatz der rTMS im klinischen Alltag allerdings nach wie vor kritisch geprüft werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, dass tendenziell auch negative Folgen in Form einer Stimmungsverschlechterung und ungünstiger EEG-Veränderungen von dieser Behandlung ausgehen können, daher ist ein vorsichtiger Umgang mit dieser Therapiemethode geboten.

7. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Wirksamkeit einer Behandlung mit Transkranieller Magnetstimulation bei depressiven Patienten zu untersuchen. Der Behandlungserfolg wurde mit depressionsspezifischen Fragebögen, der Testleistung in einer kognitiven Aufgabe und ereigniskorrelierten Potentialen im EEG objektiviert.

Die Auswahl der kognitiven Aufgabe orientierte sich dabei zum Einen an typischen kognitiven Defiziten depressiver Patienten und zum Anderen an Veränderungen in den ereigniskorrelierten Potentialen, die mit diesen Defiziten assoziiert sind. Da depressive Patienten sich durch eine Beeinträchtigung der selektiven Aufmerksamkeit, mangelnde Inhibition und fehlende kognitive Flexibilität auszeichnen, wurde eine Oddball-Aufgabe ausgewählt, die diese Funktionen beansprucht. In einer Oddball-Aufgabe werden häufige Standardreize und seltene Zielreize präsentiert, dabei soll nur auf die Zielreize durch Tastendruck reagiert werden, wohingegen die Standardreize keine Reaktion erfordern. Während der Bearbeitung dieser Aufgabe lassen sich ereigniskorrelierte Potentiale ableiten. In der vorliegenden Arbeit wurde eine akustische und eine visuelle Variante des Oddball-Paradigmas mit und ohne zusätzliche Distraction verwendet und folgende ereigniskorrelierte Potentiale erhoben: N200, P200, P300.

Das Experiment gliederte sich in zwei Abschnitte. Zunächst wurden depressive Patienten und Kontrollprobanden verglichen. Anschließend wurden 11 der 20 depressiven Patienten über zwei Wochen einer Behandlung mit Transkranieller Magnetstimulation über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex nach dem Theta-Burst-Protokoll unterzogen. Neun Patienten erhielten eine Scheinbehandlung. Am Ende der Behandlung erfolgte eine zweite Messung, um verum- und Plazebobehandelte Patienten zu vergleichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Aufgabe geeignet war einen möglichen Therapieerfolg aufzudecken, da sich Patienten und Kontrollen in der Anfangsmessung unterschieden. Patienten zeichneten sich durch längere Reaktionszeiten aus und erzielten weniger Treffer. Hinsichtlich der ereigniskorrelierten Potentiale zeigte sich in der Patientengruppe eine erwartungsgemäß niedrigere N200-Amplitude als Korrelat reduzierter selektiver Aufmerksamkeit und mangelnder Inhibition. Die Ergebnisse der späten ereigniskorrelierten Potentiale sprechen dafür, dass die Aufgabe in der Patientengruppe sehr schwierig empfunden wurde. Im Vergleich zu den

Kontrollprobanden wurde daher in der Patientengruppe sehr viel Aufmerksamkeit auf die Aufgabe gerichtet, ohne eine vergleichbare Testleistung erzielen zu können. Dies spiegelt sich in den ereigniskorrelierten Potentialen wider. So fand sich eine längere Latenz und niedrigere P200-Amplitude in der Patientengruppe. Außerdem zeigte sich bei den Patienten während der gesamten Aufgabe eine starke frontale Aktivierung, die sich in einer großen P300-Amplitude über Fz manifestierte.

Die Beurteilung des Therapieerfolgs der TMS-Behandlung erfolgte durch den Vergleich der Verum- und Plazebobehandelten Patienten. In den Verhaltensdaten zeichnete sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ab und auch in den depressionsspezifischen Fragebögen unterschieden sich die Gruppen nicht. In beiden Gruppen wurde nach zwei Wochen eine Stimmungsbesserung angegeben.

Ein tendenziell positiver Effekt der Verumbehandlung wurde für die N200-Amplitude beobachtet. Nach der Therapie fanden sich in der tatsächlich behandelten Gruppe im Trend größere Amplituden, die für einen Rückgang depressiver Symptome und einen verbesserten Aufmerksamkeitswechsel sprechen.

Eine kritische Einschätzung des Therapieeffekts ergibt sich auch aus der Auswertung der P200. So fand sich nach zweiwöchiger Behandlung bei den verumbehandelten Patienten eine längere P200-Latenz als bei den Plazebobehandelten Patienten. Dies deutet auf eine Verschlechterung der depressiven Symptomatik beziehungsweise der assoziierten neurophysiologischen Auffälligkeiten hin. Außerdem ergab eine genauere Analyse der Fragebögen, dass es in der Verumgruppe im Gegensatz zur Plazebogruppe bei der Hälfte der Patienten zu einer Stimmungsverschlechterung gekommen war.

Die Interpretation der Befunde wird durch Baseline-Unterschiede zwischen Verum- und Plazebogruppe erschwert, die Ergebnis der randomisierten Gruppenzuteilung bei gleichzeitig relativ kleinen Gruppengrößen sind. So fanden sich bereits zu Beginn der Behandlung längere N200- und P300-Latenzzeiten in der Verumgruppe. Dies spräche dafür, dass die Verumgruppe von Anfang an stärker von der depressiven Erkrankung betroffen war, auch wenn die depressionsspezifischen Fragebögen hierfür keinen Anhalt bieten.

Die vorliegende Arbeit konnte nicht klären, ob die Theta-Burst-Stimulation in der Therapie depressiver Patienten geeignet ist. Es fanden sich allerdings Hinweise darauf, dass die präfrontal applizierte Behandlung Veränderungen in den frontal generierten

ereigniskorrelierten Potentialen bewirkte. Diesen Zusammenhang näher aufzuklären wird Aufgabe künftiger Forschung sein.

Literatur

Adler, G., Adler, J., Schneck, M., Armbruster, B. (1990). Influence of stimulation parameters on auditory stimulus processing in schizophrenia and major depression: An auditory evoked potential study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 81 (5). 453-458.

Alexander, J. E., Bauer, L. O., Kuperman, S., Morzorati, S., O'Connor, S. J., Rohrbaugh, J., Porjesz, B., Begleiter, H., Polich, J. (1996). Hemispheric differences for P300 amplitude from an auditory oddball task. *Int J Psychophysiol*. 21 (2-3). 189-196.

Altar, C. A. (1999). Neurotrophins and depression. *TiPS*. 20. 59 – 61.

American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition (DSM- IV). Washington, DC: Author.

Arborelius, L., Owens, M. J., Plotsky, P. M., Nemeroff, C. B. (1999). The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology*. 160. 1 – 12.

Asato, N., Hirayasu, Y., Hiramatsu, K., Ohta, H. (1999). ERPs changes during neuroleptic treatment in schizophrenia--a vulnerability marker in schizophrenia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 101 (3). 254-276.

Austin, M.-P. , Ross, M., Murray, C., O'Carroll, R.E., Ebmeier K.P., Goodwin, G.M. (1992). Cognitive function in major depression. *Journal of Affective Disorders*. 25. 21-30.

Austin, M.-P., Mitchell, P., Wilhelm, K., Parker, G., Hickie, I., Brodaty, H., Chan, J., Eyers, K., Milic, M., Hadzi-Pavlovic, D. (1999). Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychological Medicine*. 29. 73 - 85.

Austin, M.-P., Mitchell, P., Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression - Possible implications for functional neuropathology. *The British Journal of Psychiatry*. 178: 200-206.

Azorin, J.-M., Benhaim, P., Hasbroucq, T., Possamai, C.-A. (1995). Stimulus preprocessing and response selection in depression: A reaction time study. *Acta Psychologica* 89. 95-100.

Balkowiec, A., Katz, D. M. (2002). Cellular Mechanisms Regulating Activity-Dependent Release of Native Brain-Derived Neurotrophic Factor from Hippocampal Neurons. *The Journal of Neuroscience*. 22 (23). 10399 – 10407.

Barrett, B., Byford, S., Knapp, M. (2005). Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 84. 1 – 13.

Barrot, M., Olivier, J. D. A., Perrotti, L. I., DiLeone, R. J., Berton, O., Eisch, A. J., Impey, S., Storm, D. R., Neve, R. L., Yin, J. C., Zachariou, V., Nestler, E. J. (2002). CREB activity in the nucleus accumbens shell controls gating of behavioral responses to emotional stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 99. 11435-11440.

Barry, R. J., Johnstone, S. J., Clarke, A. R. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder. II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol*. 114. 184-198.

Beblo, T., Baumann, B., Bogerts, B., Wallesch, C.-W., Herrmann, M. (1999). Neuropsychological Correlates of Major Depression: A Short-term Follow-up. *Cognitive Neuropsychiatry*. 4. 333 – 341.

Beblo, T., Lautenbacher, S. (2006). *Neuropsychologie der Depression (Band 6)*. Göttingen: Hogrefe.

Belmaker, R. H. & Agam, G. (2008). Mechanisms of disease: Major Depressive Disorder. *The New England Journal of Medicine*. 358. 55 – 68.

Ben-Shachar, D., Belmarker, R. H., Grisarn, N., Klein, E. (1997). Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J. Neural. Transm.* 104. 191 – 197.

Ben-Shachar, D., Gazawi, H., Riboyad-Levin, J., Klein, E. (1999). Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters β -adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain. *Brain Research.* 816. 78 – 83.

Berman, R. M., Narasimhan, M., Sanacora, G., Miano, A. P., Hoffman, R. E., Hu, X. S., Charney, D. S., Boutros, N. N. (2000). A Randomized Clinical Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Major Depression. *Biol. Psychiatry.* 47. 332 – 337.

Bierbaumer, N., Schmidt, R. F. (2003). Plastizität, Lernen, Gedächtnis. In: *Biologische Psychologie* (5. Auflage). Berlin: Springer. 572 – 607.

Blackwood, D. H., Whalley, L. J., Christie, J. E., Blackburn, I. M., St Clair, D. M., McInnes, A. (1987). Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry.* 150. 154 - 160.

Blazer, D. G., Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Schwartz, M. S. (1994). The Prevalence and Distribution of Major Depression in a National Community Sample: The National Comorbidity Survey. *Am J. Psychiatry.* 151. 979 – 986.

Brown, A. S., Gershon, S. (1993). Dopamine and depression. *J Neural Transm.* 91. 75 – 109.

Brown, A. S. & Gershon, S. (1993). Dopamine and depression. *Journal of neural transmission.* 91. (2 – 3). 75 – 109.

Brown, C. R., Clarke, A. R., Barry, R. J. (2007). Auditory processing in an inter-modal oddball task: effects of a combined auditory/visual standard on auditory target ERPs. *Int J Psychophysiol.* 65 (2). 122-131.

Brown, C. R., Barry, R. J., Clarke, A. R. (2009). ERPs to infrequent auditory stimuli in two- and three-stimulus versions of the inter-modal oddball task. *International Journal of Psychophysiology.* 74. 174–182.

Bruder, G. E., James, P., Towey, J. W., Stewart, D. F., Tenke, C., Quitkin, F. M. (1991). Event- Related Potentials in Depression: Influence of Task, Stimulus Hemifield and Clinical Features on P3 Latency. *Biological Psychiatry.* 30. 233 – 246.

Bruder, G. E., Stewart J. W., Towey, J. P., Friedman, D., Tenke, C. E., Voglmaier, M. M., Leite, P., Cohen, P., Quitkin, F. M. (1992). Abnormal cerebral laterality in bipolar depression: convergence of behavioral and brain event-related potential findings. *Biol Psychiatry.* 32 (1). 33-47.

Bruder, G. E., Tenke, C. E., Towey, J. P., Leite, P., Fong, R., Stewart, J. E., McGrath, P. J., Quitkin, F. M. (1998). Brain ERPs of depressed patients to complex tones in an oddball task: relation of reduced P3 asymmetry to physical anhedonia. *Psychophysiology.* 35. 54–63.

Bruder, G. E., Kropmann, C. J., Kayser, J., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Tenke, C. E. (2009). Reduced brain responses to novel sounds in depression: P3 findings in a novelty oddball task. *Psychiatry Res.* 170 (2-3). 218-23.

Brunoni AR, Lopes M, Kaptchuk TJ, Fregni F. (2009). Plazebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.*4 (3):e4824.

Burt, D. B., Zembar, M. J., Niederehe, G. (1995). Depression and Memory Impairment: A Meta-Analysis of the Association, Its Pattern, and Specificity. *Psychological Bulletin*. 117. 285-305.

Burt, T., Lisanby, S. H., Sackeim, H. A. (2002). Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: A meta analysis. *Int J. Neuropsychopharmacol*. 5. 73 – 103.

Byrne, A. & Eysenck, M. W. (1993). Individual differences in positive and negative interpretive biases. *Person. Individ. Diff*. 14 (6). 849 – 851.

Carretié, L., Mercado, F., Tapia, M., Hinojosa, J. A. (2001). Emotion, attention, and the ‘negativity bias’, studied through event-related potentials. *International Journal of Psychophysiology*. 41. 75-85.

Chen, A. C., Shirayama, Y., Shin, K. H., Neve, R. L., Duman, R. S. (2001). Expression of the cAMP response element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant effect. *Biol Psychiatry*. 49. 753-762.

Cho, S. S. & Strafella, A. P. (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLOS One*. 21 (4). e6725.

Comerchero, M. D., Polich, J. (1999). P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clinical Neurophysiology*. 110. 24–30.

Crowley, K. E. & Colrain, I. M. (2004). A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clinical Neurophysiology*. 115 (4). 732 – 744.

Dailly, E., Chenu, F., Renard, C. E., Bourin, M. (2004). Dopamine, depression and antidepressants. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 18, 601 – 607.

Dalgleish, T., Watts, F. N. (1990). Biases of Attention and Memory in Disorders of Anxiety and Depression. *Clinical Psychology Review*. 10. 589 – 604.

Diner, B. C., Holcomb, P. J., Dykman, R. A. (1985). P300 in Major Depressive Disorder. *Psychiatry Research*. 15. 175 – 184.

Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*. 11. 240 – 249.

Duncan, C. C., Kosmidis, M. H., Mirsky, A. F. (2003). Event-related potential assessment of information processing after closed head injury. *Psychophysiology*. 40 (1). 45 – 59.

Duncan, C. C., Kosmidis, M. H., Mirsky, A. F. (2005). Closed head injury-related information processing deficits: An event-related potential analysis. *International Journal of Psychophysiology*. 58 (2-3). 133-157.

Duncan, C. C., Barry, R. J., Connolly, J. F., Fischer, C., Michie, P. T. Näätänen, R., Polich, J., Reinvang, I., Van Petten, C. (2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol*. 120 (11). 1883-908.

Dutilh, G., Vandekerckhove, J., Tuerlinckx, F., Wagenmakers, E.-J. (2009). A diffusion model decomposition of the practice effect. *Psychonomic Bulletin & Review*. 16 (6). 1026-1036.

Ebert, D. & Lammers, C.- H. (1997). Das zentrale dopaminerge System und die Depression. *Nervenarzt*. 68. 545 – 555.

Eisch, A. J., Bolaños, C. A., de Wit, J., Simonak, R. D., Pudiak, C. M., Barrot, M., Verhaagen, J., Nestler, E. J. (2003). Brain-derived Neurotrophic Factor in the Ventral

Midbrain-Nucleus Accumbens Pathway: A Role in Depression. *Biol. Psychiatry*. 54. 994 – 1005.

El Massioui, F., Everett, J., Martin, M.-T., Jouvent, R., Widlöcher, D. (1996). Attention deficits in depression: an electrophysiological marker. *Neuro Report*. 7. 2483 – 2486.

Eschweiler, G. W. (2003a). Entwicklung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS). In: Eschweiler, G. W., Wild, B., Bartels, M. (Hrsg.). (2003). *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie: Elektrokrampftherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*. Darmstadt: Steinkopf-Darmstad Verlag.

Eschweiler, G. W. (2003b). Kapitel 17: Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. In: Eschweiler, G. W., Wild, B., Bartels, M. (Hrsg.). (2003). *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie: Elektrokrampftherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*. Darmstadt: Steinkopf-Darmstad Verlag

Eschweiler, G. W. (2003c). Kapitel 23: Modelle zum Wirkmechanismus der transkraniellen Magnetstimulation. In: Eschweiler, G. W., Wild, B., Bartels, M. (Hrsg.). (2003). *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie: Elektrokrampftherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*. Darmstadt: Steinkopf-Darmstad Verlag

Esser, S. K., Huber, R., Massimini, M., Peteron, M. J., Ferrarelli, F., Tononi, G. (2006). A direct demonstration of cortical LTP in humans: A combined TMS/ EEG study. *Brain Research Bulletin*. 69. 86 – 94.

Fabiani, M., Friedman, D., Cheng, J. C. (1998). Individual differences in P3 scalp distribution in older adults, and their relationship to frontal lobe function. *Psychophysiology*. 35. 698–708.

Fava, M., Kendler, K. S. (2000). Major Depressive Disorder. *Neuron*. 28. 335 – 341.

Fantino, B. & Moore, N. (2009). The self-reported Montgomery-Asberg Depression Rating Scale is a useful evaluative tool in Major Depressive Disorder. *BMC Psychiatry*. 9. 26 – 26.

Fossati, P., Ergis, A. M., Allilaire, J. F. (2002). Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale*. 28. 97-107.

Fregni, F., Marcolin, M. A., Myczkowski, M., Amiaz, R., Hasey, G., Rumi, D. O., Rosa, M., Rigonatti, S. P., Camprodon, J., Walpoth, M., Heaslip, J., Grunhaus, L., Hausmann, A., Pascual-Leone, A. (2006). Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 9 (6). 641-654.

Garcia-Larrea, L., Lukaszewicz, A.-C., Mauguiere, F. (1992). Revisiting the oddball paradigm. Non-Target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. *Neuropsychologia*. 30 (8). 723-741.

Giedke, H., Thier, P., Bolz, J. (1981). The Relationship between P3-Latency and Reaction Time in Depression. *Biological Psychology*. 13. 31 – 49.

Gilmore, C. S., Clementz, B. A., Berg, P. (2009). Hemispheric differences in auditory oddball responses during monaural versus binaural stimulation. *Int J Psychophysiol*. 73(3). 326-333.

Gotlib, I. H., McCabe, S. B. (1995). Selective Attention and Clinical Depression: Performance on a Deployment – of – Attention Task. *Journal of Abnormal Psychology*. 104 (1). 241 – 245.

Gotlib, I. H., Kasch, K. L., Traill, S. Joormann, J., Arnow, B. A., Johnson, S. L.(2004). Coherence and Specificity of Information-Processing Bias in Depression and Social Phobia. *Journal of Abnormal Psychology*. 113 (3).386-398.

Gottschalk, W., Pozzo-Miller, L. D., Figueroa, A., Lu, B. (1998). Presynaptic modulation of synaptic transmission and plasticity by brain-derived neurotrophic factor in the developing hippocampus. *J. Neurosci.* 18 (17). 6830 – 6839.

Gratton, G., Coles, M. G. H. (1989). Generalization and evaluation of eye-movement correction procedures. *J Psychophysiol.* 3. 1–50.

Gratton, G., Coles, M. G. H. & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifacts. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 55. 468–484.

Gruber, S., Rathgeber, K., Bräunig, P., Gauggel, S. (2007). Stability and course of neuropsychological deficits in manic and depressed bipolar patients compared to patients with Major Depression. *J Affect Disord.* 104 (1-3). 61-71.

Grunhaus, L., Dannon, P. N., Schreiber, S., Dolberg, O. H., Amiaz, R., Ziv, R., Lefkifker, E. (2000). Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as electroconvulsive therapy in the treatment of nondelusional major depressive disorder: an open study. *Biological Psychiatry.* 47. 314 – 324.

Hagen, G. F., Gatherwright, J. R., Lopez, B. A. Polich, J. (2006). P3a from visual stimuli: Task difficulty effects. *International Journal of Psychophysiology.* 59. 8 – 14.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 23. 56-62.

Hammar, A., Sørensen, L., Ardal, G., Oedegaard, K. J., Kroken, R., Roness, A., Lund, A. (2010). Enduring cognitive dysfunction in unipolar major depression: a test-retest study using the Stroop paradigm. *Scand J Psychol.* 51 (4). 304 – 308.

Harris, E. C., Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders: a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry.* 170. 205 – 228.

Hart, R. P., Kwentus, J. A., Wade, J. B., Hamer, R. M. (1987). Digit symbol performance in mild dementia and depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 55. 236-238.

Heil, M., Osman, A., Wiegelmann, J., Rolke, B., Hennighausen, E. (2000). N200 in the Eriksen-Task: Inhibitory Executive Processes? *Journal of Psychophysiology*. 14. 218-225.

Herrmann, C. S. & Knight, R. T. (2001). Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 25. 465 – 476.

Herwig, U., Padberg, F., Unger, J., Spitzer, M., Schönfeldt-Lecuona, C. (2001). Transcranial Magnetic Stimulation in Therapy Studies: Examination of the Reliability of „Standard“ Coil Positioning by Neuronavigation. *Biological Psychiatry*. 50. 58 – 61.

Herwig, U., Cardenas- Morales, L., Connemann, B. J., Kammer, T., Schönfeldt-Lecuona, C. (2010). Sham or real-post hoc estimation of stimulation condition in a randomized transcranial magnetic stimulation trial. *Neurosci Lett*. 471 (1). 10 – 33.

Hetzel, G., Moeller, O., Erfurth, A., Michael, N., Rothermundt, M., Arolt, V., Evers, S. (2004). The impact of the selective monoamine reuptake inhibitors reboxetine and citalopram on visually-evoked event-related potentials in depressed patients. *Pharmacopsychiatry*. 37 (5). 200-205.

Hetzel, G., Moeller, O., Evers, S., Erfurth, A., Ponath, G., Arolt, V., Rothermundt, M. (2005). The astroglial protein S100B and visually evoked event-related potentials before and after antidepressant treatment. *Psychopharmacology*. 178. 161–166.

Höflich, G., Kasper, S., Hufnagel, A., Ruhrmann, S., Möller, H.-J. (1993). Application of Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment of Drug-Resistant Major Depression- A Report of Two Cases. *Human Psychopharmacology*. 8. 361 – 365.

Huang, Y.-Z., Chen, R.-S., Rothwell, J. C., Wen, H.-Y. (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology*. 118. 1028 – 1032.

Huang, Y. -Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 45. 201–206.

Huerta, P. T. & Volpe, B. T. (2009). Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *J. Neuroeng. Rehabil.* 6. 1-7.

Huettel S. A. & McCarthy, G. (2004). What is odd in the oddball task? Prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy. *Neuropsychologia*. 42. 379–386.

Husseini, K. M., Wayne, C. Charney, D., Charney, D. S. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*. 7 (5). 541-547.

Iva, J., Zhaoc, L. , Gongd, J., Chene, C., Miaob, D. (2010). Event-related potential based evidence of cognitive dysfunction in patients during the first episode of depression using a novelty oddball task. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 182. 58–66.

Kaiser, S., Unger, J., Kiefer, M., Markela, J., Mundt, C., Weisbrod, M. (2003). Executive control deficit in depression: event-related potentials in a Go/Nogo task. *Psychiatry Research Neuroimaging*. 122. 169-184.

Karaaslan, F., Gonul, A. S., Oguz, A., Erdinc, E., Esel, E. (2003). P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features. *Journal of Affective Disorders*. 73. 283 – 287.

Kemp, A. H., Pe Benito, L., Quintana, D. S., Clark, C. R., McFarlane, A., Mayur, P., Harris, A., Boyce, P., Williams, L. M. (2010). Impact of depression heterogeneity on attention: An auditory oddball event related potential study. *J. Affect. Disord.* 123. 202 – 207.

Kemp, A. H., Hopkinson, P. J., Hermens, D. F., Rowe, D. L., Sumich, A. L., Clark, C. R., Drinkenburg, W., Abdi, N., Penrose, R., McFarlane, A., Boyce, P., Gordon, E., Williams, L. M. (2009b). Fronto-temporal alterations within the first 200 ms during an attentional task distinguish major depression, non-clinical participants with depressed mood and healthy controls: a potential biomarker? *Hum Brain Mapp.* 30 (2). 602 - 614.

Kendler, K. S., Karkowski, L. M., Prescott, C. A. (1999). Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. *American Journal of Psychiatry.* 156. 837 – 841.

Kerr, N., Scott, J., Phillips, M. L. (2005). Patterns of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder. *British Journal of Clinical Psychology.* 44. 343-356.

Kinoshita, S., Inoue, J. M., Maeda, H., Nakamura, J., Morita, K. (1996). Long-Term Patterns of Change in ERPs Repeated Measurements. *Physiology & Behavior.* 60 (4). 1087 – 1092.

Kito, S., Fujita, K., Koga, Y. (2008). Changes in Regional Cerebral Blood Flow After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Treatment-Resistant Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 20. 74-80.

Kopp, B., Moschner, C., Wessel, K. (2005). Ereigniskorrelierte Potenziale und kognitive Flexibilität. *Klinische Neurophysiologie.* 36. 75 – 85.

Lambert, G., Johansson, M., Ågren, H., Friberg, P. (2000). Reduced Brain Norepinephrine and Dopamine Release in Treatment-Refractory Depressive Illness Evidence in Support of the Catecholamine Hypothesis of Mood Disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 57. 787-793.

Landrø, N. I., Stiles, T. C., Sletvold, H. (2001). Neuropsychological Function in Nonpsychotic Unipolar Major Depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral Neurology*. 14. 233-240.

Lang, P. J. (1995). The Emotion Probe: Studies of Motivation and Attention. *American Psychologist*. 50 (5). 372 – 385.

Lecrubier, Y. (2007). Widespread Underrecognition and Undertreatment of Anxiety and Mood Disorders: Results From 3 European Studies. *J. Clin. Psychiatry*. 68 (suppl 2). 36 – 41.

Liotti, M. & Mayberg, H. S. (2001). The Role of Functional Neuroimaging in the Neuropsychology of Depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 23. 121 – 136.

Lømo, T. (2003). The discovery of long- term potentiation. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. 358. 617 – 620.

Lu, B., Chow, A. (1999). Neurotrophins and Hippocampal Synaptic Transmission and Plasticity. *Journal of Neuroscience Research*. 58. 76 – 87.

Lv, J., Zhao, L., Gong, J., Chen, C., Miao, D. (2010). Event-related potential based evidence of cognitive dysfunction in patients during the first episode of depression using a novelty oddball task. *Psychiatry Res*. 2010 Mar 9.

Lyubomirsky, S., Caldwell, N. D., Nolen-Hoeksema, S. (1998). Effects of Ruminative and Distracting Responses to Depressed Mood on Retrieval of Autobiographical Memories. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1998. 75 (1). 166 – 177.

MacDermott, A. B, Mayer, M. L., Westbrook, G. L., Smith, S. J., Barker, J. L. (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*. 321. 519 - 522.

Maier, W. & Philipp, M. (1985). Comparative analysis of observer scales. *Acta Psychiat. Scand*. 72. 239-245.

Malberg, J. E. & Blendy, J. A. (2005). Antidepressant action: to the nucleus and beyond. *Trends in Pharmacological Sciences*. 26. 631- 638.

Martin, J. L. R., Barbanoj, M. J., Schlaepfer, T. E., Thompson, J. E., Perez, V., Kulisevsky, J. (2003). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 182. 480 – 491.

Mazaheri, A., Picton, T. W. (2005). EEG spectral dynamics during discrimination of auditory and visual targets. *Cognitive Brain Research*. 24. 81 – 96.

Michaud, C. M, McKenna, M. T., Begg, S., Tomijima, N., Majmudar, M., Bulzacchelli, M T., Ebrahim, S., Ezzati, M., Salomon, J. A., Kreiser, G. J., Hogan, M., Murray, C. J. L. (2006). The burden of disease and injury in the United States 1996. *Population Health Metrics*. 4 (11).1 - 49.

Miniussi, C., Bonato, C., Bignotti, S., Gazzoli, A., Gennarelli, M., Pasqualetti, P., Tura, G. B., Ventriglia, M., Rossini, P. M. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency: an efficacious therapy for major drug-resistant depression? *Clinical Neurophysiology*. 116. 1062 – 1071.

Möller, H. J., Laux, G. & Deister, A. (2005). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Duale Reihe. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme.

Monteleone, P., Serritella, C., Martiadis, V., Maj, M. (2008). Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*. 10. 95 – 100.

Montgomery, S. A., Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*. 134. 382–89.

Müller, M. B., Toschi, N., Kresse, A. E., Post, A., Keck, M. E. (2000). Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived

neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 23. 205 – 215.

Müller, W. E.(2002). Kapitel 2: Neurotransmitter. In: Laux, G. (Hrsg). *Depression 2000*. (2002). Ort: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Mulert, C., Juckel, G., Brunmeier, M., Karch, S., Leicht, G., Mergl, R., Möller, H. J., Hegerl, U., Pogarell, O. (2007). Prediction of treatment response in major depression: integration of concepts. *J Affect Disord*. 98. 215-25.

Näätänen, R., Michie, P. T. (1979). Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation. *Biological Psychology*. 8 (2). 81 – 136.

Nelson, E. B., Sax, K. W., Strakowski, S. M. (1998). Attentional Performance in Patients With Psychotic and Nonpsychotic Major Depression and Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 155. 137-139.

Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of Depression. *Neuron*. 34. 13 – 25.

Nestler, E. J. & Carlezon, W. A. (2006). The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biol. Psychiatry*. 59. 1151 – 1159.

Nibuya, M., Nestler, E., Duman, R. S. (1996). Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 16. 2365-2372.

Nordheim Alme, M., Wibrand, K., Dagestad, G., Bramham, C. R. (2007). Chronic Fluoxetine Treatment Induced Brain Region-Specific Upregulation of Genes Associated with BDNF-Induced Long-Term-Potentiation. *Neural Plasticity*. Article ID 26496, 9 pages

Novak, G., Ritter, W. & Vaughan Jr, H.G. (1992). Mismatch detection and the latency of temporal judgements. *Psychophysiology*. 29. (4). 398–411.

Ogura, C., Nageishi, Y., Omura, F., Fukao, K., Ohta, H., Kishimoto, A., Matsubayashi, M. (1993). N200 component of event-related potentials in depression. *Biological Psychiatry*. 33. 720–726.

Oken, B. S. & Salinsky, M. (1992). Alertness and Attention: Basic Science and Electrophysiologic Correlates. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 9. 480 – 494.

O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P.G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z. McDonald, W. M., Avery, D., Fitzgerald, P. B., Loo, C., Demitrack, M. A., George, M. S., Sackheim, H. A. (2007). Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biol. Psychiatry*. 62 (11). 1208-1216.

Oscar-Berman, M. (1987). Acute and chronic effects of alcohol on late components of the event-related potential - Alcohol-related ERP changes in cognition. *Alcohol*. 4. 289-292.

Paelecke-Habermann, Y., Pohl, J., Lepow, B. (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders*. 89. 125-135.

Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., Catalá, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *The Lancet*. 347. 233 – 237.

Patel, S. H., & Azzam, P. N. (2005). Characterization of N200 and P300: Selected studies of the event related potential. *International Journal of Medical Sciences*. 2. 147-154.

Paulus W. (2005). Toward establishing a therapeutic window for rTMS by theta burst stimulation. *Neuron*. 45. 181 – 183.

Paus, T., & Barrett, J. (2004). Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex: implications for repetitive TMS treatment of depression. *Rev Psychiatr Neurosci.* 29 (4). 268 – 279.

Pelosi, L., Slade, T., Blumhardt, L. D., Sharma, V. K. (2000). Working memory dysfunction in major depression: an event-related potential study. *Clinical Neurophysiology.* 111. 1531 – 1543.

Pettit, J. W., Lewinsohn, P. M., Joiner Jr. T. E. (2006). Propagation of major depressive disorder: Relationship between first episode symptoms and recurrence. *Psychiatry Research.* 141. 271 – 278.

Plewnia, C. (2003a). Transkranielle Magnetstimulation in der neuropsychiatrischen Forschung. In: Eschweiler, G. W., Wild, B., Bartels, M. (Hrsg.). (2003). *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie: Elektrokrampftherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren.* Darmstadt: Steinkopf-Darmstad Verlag.

Plewnia, C. (2003b). Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Sicherheitsrichtlinien der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation. In: Eschweiler, G. W., Wild, B., Bartels, M. (Hrsg.). (2003). *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie: Elektrokrampftherapie (EKT), Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren.* Darmstadt: Steinkopf-Darmstad Verlag.

Polich J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.* 118 (10). 2128 - 2148.

Politis, A., Lykouras, L., Mourtzouchou, P, Christodoulou, G. (2004). Attentional disturbances in patients with unipolar psychotic depression: A selective and sustained attention study. *Comprehensive Psychiatry.* 45. 452-459.

Popovski, M., Bates, G. W. (2005). Autobiographical Memory and Dysphoria: The Effect of Mood, Gender, and Cue Type on Generality and Latency. *North American Journal of Psychology*. 7 (3). 505-518.

Porter, R. J., Gallagher, P., Thompson, J. M., Young, A. H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*. 182. 214 – 220.

Post, A., Keck, M. E. (2001). Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? *Journal of Psychiatric Research*. 35. 193 – 215.

Reza, M. F., Ikoma, K., Ito, T., Ogawa, T., Mano, Y. (2007). N200 latency and P300 amplitude in depressed mood post-traumatic brain injury patients. *Neuropsychol Rehabil*. 17 (6). 723-734.

Rinck, M. & Becker, E. S. (2005). A Comparison of Attentional Biases and Memory Biases in Women With Social Phobia and Major Depression. *Journal of Abnormal Psychology*. 114 (1). 62 – 74.

Sara, G., Gordon, E., Kraiuhin, C., Coyle, S., Howson, A., Meares, R. (1994). The P300 ERP component: an index of cognitive dysfunction in depression? *Journal of Affective Disorders*. 31. 29 – 38.

Schiff, S., Valenti, P., Andrea, P., Lot, M., Bisiacchi, P., Gatta, A., Amodio, P. (2008). The effect of aging on auditory components of event-related brain potentials. *Clin Neurophysiol*. 119 (8). 1795-1802.

Segalowitz, S. J., Barnes, K. L. (1993). The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiology*. 30. 451 – 459.

Segalowitz, S. J., Wintink, A. J., Cudmore, L. J. (2001). P3 topographical change with task familiarization and task complexity. *Cognitive Brain Research*. 12 (3). 451 – 457.

Semlitsch, H. V.; Anderer, P.; Saletu, B.; Binder, G. A.; Decker, K. A. (1993). Acute effects of the novel antidepressant venlafaxine on cognitive event-related potentials (P300), eye blink rate and mood in young healthy subjects. *International Clinical Psychopharmacology*. 8. 155-166.

Sheehan, D. (2002). Establishing the Real Cost of Depression. In Hrsg. Marchle, J. A. (2002). Treating Depression: A Focus on Medication Choices From a Clinical and Managed Care Perspective. *Managed Care*. Suppl. 11 (8). 1 – 25.

Shelton, R. C., Tollefson, G. D., Tohen, M., Stahl, S., Gannon, K. S., Jacobs, T. G., Buras, W. R., Bymaster, F. P., Zhang, W., Spencer, K. A., Feldman, D. P. & Meltzer, H. Y. (2001). A Novel Augmentation Strategy for Treating Resistant Major Depression. *Am J Psychiatry* 158:131-134.

Shirayama, Y., Chen, A. C.- H., Nakagawa, S., Russell, D. S., Duman, R. S. (2002). Brain derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J. Neurosci*. 22(8). 3251-3261.

Speer, A. M., Benson, B. E., Kimbrell, T. K., Wassermann, E. M., Willis, M. W., Herscovitch, P., Post, R. M. (2009). Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: Relationship to baseline cerebral activity on PET. *Journal of Affective Disorders*. 115. 386–394.

Steiger A. (2002). Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Med*. 6. 125-38.

Sternberg, D. E., Jarvik, M. E. (1976). Memory functions in depression: Improvement with antidepressant medication. *Archives of General Psychiatry*. 33. 219-224.

Stoppe, G., Bramsfeld, A., Schwartz, F.- W. (2006). Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven. Springer Medizin Verlag: Berlin- Heidelberg.

Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., John, E. (1965). Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 150. 1187–1188.

Szuba, M. P., O'Reardon, J. P., Evans, D. L. (2000). Physiological Effects of Electroconvulsive Therapy and Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. *Depression and Anxiety*. 12. 170 – 177.

Teneback, C. C., Nahas, Z., Speer, A. M., Molloy, M., Stallings, L. E., Spicer, K. M., Risch, S. C., George, M. S. (1999). Changes in Prefrontal Cortex and Paralimbic Activity in Depression Following Two Weeks of Daily Left Prefrontal TMS. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 11. 426 – 435.

Thornicroft, G., Sartorius, N. (1993). The course and outcome of depression in different cultures: 10-year follow-up of the WHO Collaborative Study on the Assessment of Depressive Disorders. *Psychological Medicine*. 23. 1023 – 1032.

Urretavizcaya, M., Moreno, I., Benlloch, L., Cardoner, N., Serrallonga, J., Menchón, J. M., Vallejo, J. (2003). Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. *J Affect Disord*. 74(3). 293-297.

Vanman, E. J., Dawson, M. E., Brennan, P. A. (1998). Affective Reactions in the Blink of an Eye: Individual Differences in Subjective Experience and Physiological Responses to Emotional Stimuli. *Personality and Social Psychology Bulletin*. 24 (9). 994-1005.

Vandoolaeghe, E., van Hunsel, F., Nuyten, D., Maes, M. (1998). Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *Journal of Affective Disorders*. 48. 105–113.

Veiel, H. O. F. (1997). A Preliminary Profile of Neuropsychological Deficits associated with Major Depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 19. 587 – 603.

Wassermann, E. M., Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology*. 112. 1367 – 1377.

Watson, P. J., Andrews, P. W. (2002). Toward a revised evolutionary adaptationist analysis of depression: the social navigation hypothesis. *Journal of Affective Disorders*. 72. 1 – 14.

Wexler, B. E., Levenson, L., Warrenburg, S., Price, L. H. (1993). Decreased Perceptual Sensitivity to Emotion-Evoking Stimuli in Depression. *Psychiatry Research*. 51. 127 – 138.

Williams, L. M., Simms, E., Clark, C. R., Paul, R. H., Rowe, D., Gordon, E. (2005). The test-retest reliability of a standardized neurocognitive and neurophysiological test battery: "Neuromarker". *International Journal of Neuroscience*. 115(12). 1605-1630.

Zangen, A. & Hyodo, K. (2002). Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport*. 13. 2401-2405.

Zanardi, R., Magri, L., Rossini, D., Malaguti, A., Giordani, S., Lorenzi, C., Pirovano, A., Smeraldi, E., Lucca, A. (2007). Role of serotonergic gene polymorphisms on response to transcranial magnetic stimulation in depression. *European Neuropsychopharmacology*. 17. 651–657.

Zhang, B.W., Zhao, L., Xu, J. (2007). Electrophysiological activity underlying inhibitory control processes in late-life depression: a Go/Nogo study. *Neuroscience Letters*. 419. 225-230.

Zimbardo, P. G., Gerrig, R. J. (1999). *Psychologie (7. Auflage)*. Berlin: Springer-Verlag.

ANHANG

Tabelle A01: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Amplituden der N200 in der visuellen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|--------|-------|
| Zeit | 1 | 16 | 0.365 | 0.554 |
| Zeit x Responder | 1 | 16 | 3.346 | 0.086 |
| Schwierigkeit | 1 | 16 | 12.015 | 0.003 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 16 | 2.607 | 0.126 |
| Target | 1 | 16 | 1.287 | 0.273 |
| Target x Responder | 1 | 16 | 4.111 | 0.060 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 16 | 2.117 | 0.165 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 16 | 0.008 | 0.932 |
| Zeit x Target | 1 | 16 | 0.192 | 0.667 |
| Zeit x Target x Responder | 1 | 16 | 1.255 | 0.279 |
| Schwierigkeit x Target | 1 | 16 | 13.395 | 0.002 |
| Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 16 | 0.566 | 0.463 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target | 1 | 16 | 3.208 | 0.092 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 16 | 0.174 | 0.682 |
| Responder | 1 | 16 | 1.624 | 0.221 |

Tabelle A02: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Amplituden der P200 in der visuellen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|--------|-------|
| Zeit | 1 | 17 | .059 | 0.810 |
| Zeit x Responder | 1 | 17 | 1.548 | 0.230 |
| Schwierigkeit | 1 | 17 | 5.023 | 0.039 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 17 | 3.220 | 0.091 |
| Target | 1 | 17 | 10.988 | 0.004 |
| Target x Responder | 1 | 17 | 0.646 | 0.433 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 17 | 1.651 | 0.216 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 17 | 0.106 | 0.749 |
| Zeit x Target | 1 | 17 | 1.668 | 0.214 |
| Zeit x Target x Responder | 1 | 17 | 1.795 | 0.198 |
| Schwierigkeit x Target | 1 | 17 | 0.290 | 0.597 |
| Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 17 | 0.037 | 0.850 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target | 1 | 17 | 1.234 | 0.282 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 17 | 0.002 | 0.963 |
| Responder | 1 | 17 | 0.485 | 0.496 |

Tabelle A03: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Amplituden der P200 in der visuellen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|--------|-------|
| Zeit | 1 | 17 | 2.160 | 0.160 |
| Zeit x Responder | 1 | 17 | 0.364 | 0.554 |
| Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.002 | 0.966 |
| Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 1.233 | 0.282 |
| Target | 1 | 17 | 36.615 | 0.000 |
| Target x Responder | 1 | 17 | 1.244 | 0.280 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.150 | 0.703 |
| Zeit x Schwierigkeit x Gruppe | 1 | 17 | 2.128 | 0.163 |
| Zeit x Target | 1 | 17 | 2.009 | 0.174 |
| Zeit x Target x Responder | 1 | 17 | 0.123 | 0.730 |
| Schwierigkeit x Target | 1 | 17 | 8.362 | 0.010 |
| Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 17 | 0.071 | 0.793 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target | 1 | 17 | 0.000 | 0.996 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 17 | 1.757 | 0.202 |
| Responder | 1 | 17 | 0.935 | 0.347 |

Tabelle A04: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Latenzzeiten der N200 in der visuellen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|--------|-------|
| Zeit | 1 | 16 | 1.174 | 0.295 |
| Zeit x Responder | 1 | 16 | 0.828 | 0.376 |
| Schwierigkeit | 1 | 16 | 18.169 | 0.001 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 16 | 0.177 | 0.680 |
| Target | 1 | 16 | 7.031 | 0.017 |
| Target x Responder | 1 | 16 | 0.059 | 0.811 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 16 | 0.428 | 0.522 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 16 | 1.068 | 0.317 |
| Zeit x Target | 1 | 16 | 0.055 | 0.817 |
| Zeit x Target x Responder | 1 | 16 | 2.210 | 0.157 |
| Schwierigkeit x Target | 1 | 16 | 0.047 | 0.831 |
| Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 16 | 0.761 | 0.396 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target | 1 | 16 | 1.727 | 0.207 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 16 | 0.069 | 0.796 |
| Responder | 1 | 16 | 0.263 | 0.615 |

Tabelle A05: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Latenzzeiten der P200 in der visuellen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|--------|-------|
| Zeit | 1 | 17 | 1.761 | 0.202 |
| Zeit x Responder | 1 | 17 | 0.032 | 0.860 |
| Schwierigkeit | 1 | 17 | 13.665 | 0.002 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 17 | 0.004 | 0.951 |
| Target | 1 | 17 | 9.131 | 0.008 |
| Target x Responder | 1 | 17 | 0.562 | 0.464 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 17 | 4.335 | 0.053 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 17 | 8.647 | 0.009 |
| Zeit x Target | 1 | 17 | 0.651 | 0.431 |
| Zeit x Target x Responder | 1 | 17 | 2.217 | 0.155 |
| Schwierigkeit x Target | 1 | 17 | 5.710 | 0.029 |
| Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 17 | 0.283 | 0.602 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target | 1 | 17 | 0.341 | 0.567 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 17 | 0.727 | 0.406 |
| Responder | 1 | 17 | 0.857 | 0.368 |

Tabelle A06: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Latenzzeiten der P300 in der visuellen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|--------|-------|
| Zeit | 1 | 17 | 0.900 | 0.356 |
| Zeit x Responder | 1 | 17 | 0.515 | 0.483 |
| Schwierigkeit | 1 | 17 | 3.422 | 0.082 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 17 | 0.020 | 0.888 |
| Target | 1 | 17 | 39.870 | 0.000 |
| Target x Responder | 1 | 17 | 0.004 | 0.950 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 17 | 0.554 | 0.467 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 17 | 0.140 | 0.712 |
| Zeit x Target | 1 | 17 | 4.989 | 0.039 |
| Zeit x Target x Responder | 1 | 17 | 0.117 | 0.736 |
| Schwierigkeit x Target | 1 | 17 | 1.167 | 0.295 |
| Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 17 | 0.411 | 0.530 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target | 1 | 17 | 0.397 | 0.537 |
| Zeit x Schwierigkeit x Target x Responder | 1 | 17 | 0.241 | 0.630 |
| Responder | 1 | 17 | 0.883 | 0.361 |

Tabelle A07: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Amplituden der N200 in der akustischen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|--------|-------|
| Zeit | 1 | 14 | 0.396 | 0.539 |
| Zeit x Responder | 1 | 14 | 1.842 | 0.196 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 5.089 | 0.041 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.024 | 0.879 |
| Ableitort | 1 | 14 | 0.576 | 0.460 |
| Ableitort x Responder | 1 | 14 | 1.083 | 0.316 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.009 | 0.928 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.008 | 0.932 |
| Zeit x Ableitort | 1 | 14 | 0.019 | 0.894 |
| Zeit x Ableitort x Responder | 1 | 14 | 10.374 | 0.006 |
| Ableitort x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.881 | 0.364 |
| Ableitort x Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 1.968 | 0.182 |
| Zeit x Ableitort x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.578 | 0.460 |
| Zeit x Ableitort x Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 5.328 | 0.037 |
| Responder | 1 | 14 | 0.617 | 0.445 |

Tabelle A08: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Amplituden der P200 in der akustischen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|----------------------------------|------|------|-------|-------|
| Zeit | 1 | 14 | 0.000 | 0.987 |
| Zeit x Responder | 1 | 14 | 0.400 | 0.537 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 1.299 | 0.274 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.399 | 0.538 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 4.898 | 0.044 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.627 | 0.442 |
| Responder | 1 | 14 | 0.200 | 0.662 |

Tabelle A09: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Amplituden der P300 in der akustischen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|----------------------------------|------|------|-------|-------|
| Zeit | 1 | 14 | 0.226 | 0.642 |
| Zeit x Responder | 1 | 14 | 1.841 | 0.196 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 3.760 | 0.073 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.093 | 0.764 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 5.176 | 0.039 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.567 | 0.464 |
| Responder | 1 | 14 | 0.059 | 0.812 |

Tabelle A10: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Latenzzeiten der N200 in der akustischen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|--|------|------|-------|-------|
| Zeit | 1 | 14 | 1.966 | 0.183 |
| Zeit x Responder | 1 | 14 | 1.572 | 0.230 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 9.291 | 0.009 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.138 | 0.716 |
| Ableitort | 1 | 14 | 0.934 | 0.350 |
| Ableitort x Responder | 1 | 14 | 0.147 | 0.707 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 1.029 | 0.328 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.250 | 0.625 |
| Zeit x Ableitort | 1 | 14 | 2.519 | 0.135 |
| Zeit x Ableitort x Responder | 1 | 14 | 3.257 | 0.093 |
| Ableitort x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.035 | 0.853 |
| Ableitort x Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 2.295 | 0.152 |
| Zeit x Ableitort x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.186 | 0.673 |
| Zeit x Ableitort x Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 1.907 | 0.189 |
| Responder | 1 | 14 | 0.467 | 0.506 |

Tabelle A11: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Latenzzeiten der P200 in der akustischen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|----------------------------------|------|------|-------|-------|
| Zeit | 1 | 14 | 0.006 | 0.942 |
| Zeit x Responder | 1 | 14 | 2.416 | 0.142 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 4.487 | 0.053 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.682 | 0.423 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 2.984 | 0.106 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.918 | 0.354 |
| Responder | 1 | 14 | 1.624 | 0.223 |

Tabelle A12: Varianzanalyse der „Responder“- Effekte für die Latenzzeiten der P300 in der akustischen Bedingung

| | df 1 | df 2 | F | p |
|---|------|------|--------|-------|
| Zeit | 1 | 14 | 1.335 | 0.267 |
| Zeit x Responder | 1 | 14 | 1.962 | 0.183 |
| Schwierigkeit | 1 | 14 | 7.076 | 0.019 |
| Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 0.054 | 0.820 |
| Zeit x Schwierigkeit | 1 | 14 | 0.522 | 0.482 |
| Zeit x Schwierigkeit x Responder | 1 | 14 | 10.755 | 0.005 |
| Responder | 1 | 14 | 0.907 | 0.357 |

Tabelle A13: Epochenzahl der depressiven Patienten

| Modalität | Schwierigkeit | | VP | Messung A | Messung B | VP | Messung A | Messung B |
|-----------|---------------|----------|-----|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|
| Visuell | einfach | Standard | D01 | 192 | 144 | D14 | 173 | 192 |
| | | Zielreiz | | 48 | 35 | | 42 | 48 |
| | schwierig | Standard | | 186 | 162 | | 150 | 193 |
| | | Zielreiz | | 41 | 43 | | 38 | 42 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 108 | 116 | | 174 | 192 |
| | | Zielreiz | | 17 | 12 | | 42 | 50 |
| | schwierig | Standard | | 135 | 109 | | 167 | 195 |
| | | Zielreiz | | 24 | 6 | | 41 | 45 |
| Visuell | einfach | Standard | D04 | 176 | 90 | D15 | 198 | 189 |
| | | Zielreiz | | 43 | 28 | | 50 | 49 |
| | schwierig | Standard | | 104 | 100 | | 199 | 200 |
| | | Zielreiz | | 25 | 33 | | 47 | 49 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 155 | 159 | | 198 | 193 |
| | | Zielreiz | | 44 | 42 | | 44 | 49 |
| | schwierig | Standard | | 174 | 163 | | 197 | 195 |
| | | Zielreiz | | 41 | 43 | | 50 | 48 |
| Visuell | einfach | Standard | D05 | 195 | 186 | D16 | 88 | 191 |
| | | Zielreiz | | 41 | 43 | | 24 | 49 |
| | schwierig | Standard | | 197 | 188 | | 151 | 192 |
| | | Zielreiz | | 48 | 46 | | 40 | 46 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 164 | 156 | | 163 | 196 |
| | | Zielreiz | | 23 | 35 | | 41 | 44 |
| | schwierig | Standard | | 192 | 179 | | 146 | 200 |
| | | Zielreiz | | 29 | 37 | | 41 | 43 |
| Visuell | einfach | Standard | D06 | 185 | 181 | D17 | 184 | 200 |
| | | Zielreiz | | 39 | 39 | | 43 | 50 |
| | schwierig | Standard | | 184 | 179 | | 172 | 199 |
| | | Zielreiz | | 37 | 41 | | 40 | 50 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 29 | 97 | | 148 | 198 |
| | | Zielreiz | | 39 | 23 | | 46 | 50 |
| | schwierig | Standard | | 14 | 140 | | 167 | 191 |
| | | Zielreiz | | 39 | 32 | | 42 | 45 |

| | | | | | | | | |
|-----------|-----------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Visuell | einfach | Standard | D07 | 129 | 159 | D18 | 199 | 136 |
| | | Zielreiz | | 41 | 45 | | 50 | 28 |
| | schwierig | Standard | | 157 | 145 | | 200 | 192 |
| | | Zielreiz | | 45 | 45 | | 49 | 47 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 61 | 135 | | 146 | 199 |
| | | Zielreiz | | 35 | 45 | | 31 | 49 |
| | schwierig | Standard | | 51 | 139 | | 172 | 199 |
| | | Zielreiz | | 33 | 49 | | 36 | 41 |
| Visuell | einfach | Standard | D10 | 193 | 167 | D19 | 173 | 189 |
| | | Zielreiz | | 50 | 42 | | 46 | 47 |
| | schwierig | Standard | | 191 | 188 | | 142 | 186 |
| | | Zielreiz | | 38 | 45 | | 42 | 45 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 170 | 195 | | 188 | 181 |
| | | Zielreiz | | 41 | 44 | | 47 | 46 |
| | schwierig | Standard | | 172 | 180 | | 173 | 190 |
| | | Zielreiz | | 35 | 44 | | 41 | 43 |
| Visuell | einfach | Standard | D13 | 175 | 134 | D20 | 192 | 198 |
| | | Zielreiz | | 47 | 37 | | 47 | 50 |
| | schwierig | Standard | | 173 | 117 | | 170 | 200 |
| | | Zielreiz | | 38 | 28 | | 35 | 49 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 168 | 143 | | 200 | 197 |
| | | Zielreiz | | 41 | 33 | | 50 | 50 |
| | schwierig | Standard | | 135 | 149 | | 197 | 199 |
| | | Zielreiz | | 18 | 40 | | 50 | 49 |
| Visuell | einfach | Standard | D21 | 188 | 196 | D24 | 182 | 197 |
| | | Zielreiz | | 47 | 47 | | 44 | 50 |
| | schwierig | Standard | | 162 | 198 | | 182 | 192 |
| | | Zielreiz | | 42 | 48 | | 42 | 46 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 161 | 195 | | 185 | 198 |
| | | Zielreiz | | 24 | 39 | | 46 | 47 |
| | schwierig | Standard | | 187 | 175 | | 174 | 192 |
| | | Zielreiz | | 18 | 15 | | 45 | 48 |
| Visuell | einfach | Standard | D22 | 193 | 200 | D25 | 70 | 136 |
| | | Zielreiz | | 48 | 50 | | 33 | 21 |
| | schwierig | Standard | | 198 | 199 | | 127 | 169 |
| | | Zielreiz | | 50 | 50 | | 44 | 37 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 158 | 187 | | 153 | 55 |
| | | Zielreiz | | 45 | 45 | | 37 | 10 |
| | schwierig | Standard | | 163 | 194 | | 127 | 187 |
| | | Zielreiz | | 44 | 46 | | 41 | 37 |
| Visuell | einfach | Standard | D23 | 197 | 199 | D26 | 92 | 163 |
| | | Zielreiz | | 50 | 50 | | 28 | 46 |
| | schwierig | Standard | | 199 | 197 | | 31 | 26 |
| | | Zielreiz | | 50 | 49 | | 6 | 5 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 197 | 194 | | 190 | 171 |
| | | Zielreiz | | 45 | 48 | | 49 | 44 |
| | schwierig | Standard | | 198 | 198 | | 151 | 160 |
| | | Zielreiz | | 47 | 48 | | 42 | 43 |

Tabelle A14: Epochenzahl der Kontrollprobanden

| Modalität | Schwierigkeit | | VP | Messung A | VP | Messung A | VP | Messung A |
|-----------|---------------|----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|
| Visuell | einfach | Standard | N02 | 199 | N19 | 154 | N31 | 193 |
| | | Zielreiz | | 50 | | 44 | | 48 |
| | schwierig | Standard | | 192 | | 173 | | 197 |
| | | Zielreiz | | 50 | | 43 | | 45 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 175 | | 173 | | 188 |
| | | Zielreiz | | 41 | | 45 | | 48 |
| | schwierig | Standard | | 191 | | 156 | | 193 |
| | | Zielreiz | | 45 | | 42 | | 47 |
| Visuell | einfach | Standard | N06 | 171 | N22 | 189 | N32 | 185 |
| | | Zielreiz | | 40 | | 50 | | 45 |
| | schwierig | Standard | | 176 | | 195 | | 196 |
| | | Zielreiz | | 46 | | 49 | | 50 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 155 | | 185 | | 197 |
| | | Zielreiz | | 45 | | 45 | | 50 |
| | schwierig | Standard | | 98 | | 156 | | 197 |
| | | Zielreiz | | 22 | | 46 | | 48 |
| Visuell | einfach | Standard | N13 | 182 | N23 | 181 | N33 | 191 |
| | | Zielreiz | | 44 | | 46 | | 50 |
| | schwierig | Standard | | 183 | | 180 | | 206 |
| | | Zielreiz | | 42 | | 48 | | 49 |
| Akustisch | einfach | Standard | | 132 | | 165 | | 197 |
| | | Zielreiz | | 33 | | 45 | | 50 |
| | schwierig | Standard | | 101 | | 123 | | 195 |
| | | Zielreiz | | 26 | | 36 | | 48 |
| Visuell | einfach | Standard | N17 | 193 | N30 | 193 | | |
| | | Zielreiz | | 49 | | 49 | | |
| | schwierig | Standard | | 192 | | 180 | | |
| | | Zielreiz | | 50 | | 44 | | |
| Akustisch | einfach | Standard | | 192 | | 187 | | |
| | | Zielreiz | | 50 | | 49 | | |
| | schwierig | Standard | | 192 | | 168 | | |
| | | Zielreiz | | 49 | | 42 | | |

Tabelle A15: Medikation in den beiden Patientengruppen

| Substanzklasse | Verumgruppe | Plazebogruppe | χ^2 - Test |
|-------------------------------|-------------|---------------|---------------------------------|
| Neuroleptika | 4 | 3 | $\chi^2_{df=1} = 0.02; p = .89$ |
| SSRI | 3 | 0 | $\chi^2_{df=1} = 2.88; p = .09$ |
| SNRI | 3 | 7 | $\chi^2_{df=1} = 5.05; p = .02$ |
| Antiepileptikum | 2 | 3 | $\chi^2_{df=1} = 0.61; p = .44$ |
| Trizyklische Antidepressiva | 6 | 5 | $\chi^2_{df=1} = 0.00; p = .96$ |
| NaSSA | 2 | 1 | $\chi^2_{df=1} = 0.19; p = .66$ |
| Benzodiazepin | 4 | 2 | $\chi^2_{df=1} = 0.47; p = .49$ |
| Tetrazyklische Antidepressiva | 2 | 1 | $\chi^2_{df=1} = 0.19; p = .66$ |
| MAO-Hemmer | 1 | 0 | $\chi^2_{df=1} = 0.86; p = .35$ |
| Agomelatin | 1 | 2 | $\chi^2_{df=1} = 0.67; p = .43$ |

Tabelle A16: Medikation, komorbide psychiatrische Erkrankungen, aktueller Klinikaufenthalt, Anzahl psychiatrischer Klinikaufenthalte der depressiven Patienten

| VP | Diagnosen | Aktueller Aufenthalt (Tag der ersten Messung) | Anzahl psychiatrischer Klinikaufenthalte | Medikation zum Zeitpunkt der Messung |
|-----|---|---|--|---|
| D01 | F33.2: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome | 20.08.2008 – 03.11.2008 (10.10.2008) | 10 | 1. Atypische Neuroleptika: Seroquel Prolong (200 mg) 2. Antiepileptikum: Lyrika (375 mg) 3. Trizyklische Antidepressiva: Anafranil (225 mg) 4. NaSSA: Remergil (30 mg) 5. Benzodiazepin: Tavor (1,5 mg) |
| D04 | F33.2: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne | 19.11.2008 – 19.12.2008 (10.12.2008) | 2 | SNRI: Duloxetin (60 mg) |

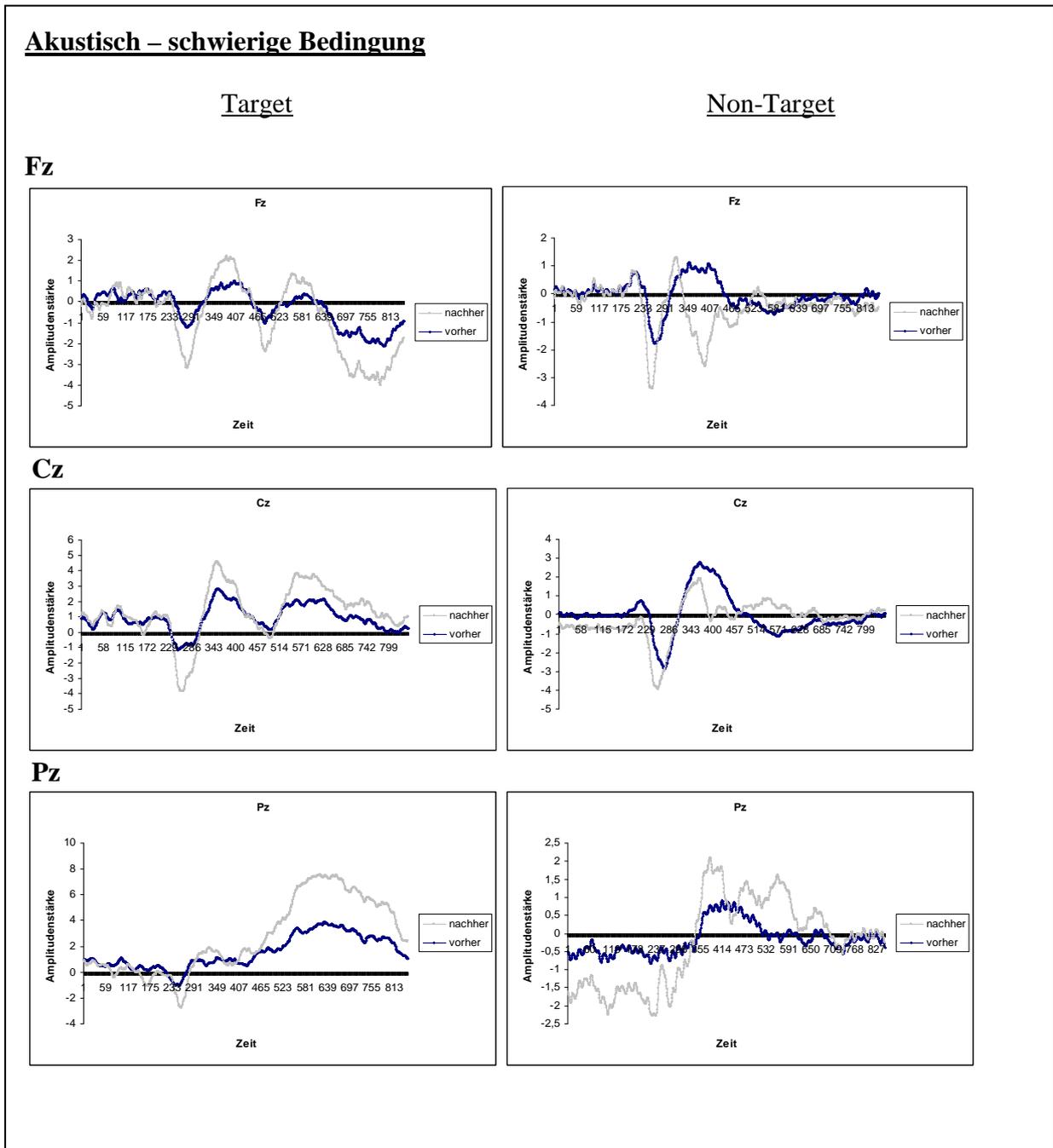
| | | | | |
|-----|---|---|---|--|
| | <p>psychotische Symptome F10.2. Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom F10.3: Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom F19.1: Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Schädlicher Gebrauch</p> | | | |
| D05 | F31.6: Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode | 20.10.2008 – 20.02.2009 (16.01.2009) | 4 | <ol style="list-style-type: none"> 1. trizyklische Antidepressiva: Amitryptilin (175 mg) 2. Antiepileptika: Valproat (750 mg) Lamictal (400mg) 3. Neuroleptika: Quetiapin (450 mg) 4. SNRI Venlafaxin (300 mg) 5. Benzodiazepin: Tavor (1,0 mg) |
| D06 | F33.2: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptom | 25.11.2008 - (21.01.2009) | 6 | <ol style="list-style-type: none"> 1. NaSSA: Mirtazapin (45 mg) 2. SNRI Venlafaxin (225 mg) 3. Neuroleptika: Chlorprothixen (45 mg) |
| D07 | F32.2: Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome | 8.01.2009 – 13.03.2009 (22.01.2009) | 1 | <ol style="list-style-type: none"> 1. trizyklische Antidepressiva: Doxepin (175 mg) 2. Benzodiazepin: Temazepam (20 mg) Lorazepam (1 mg) |
| D10 | F33.2: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome F45.4: Anhaltende somatoforme Schmerzstörung | 2.04.2009 - 27.06.2009 (4.6.2009) | 1 | <ol style="list-style-type: none"> 1. trizyklisches Antidepressivum: Saroten ret. (150 mg) 2. atypische Neuroleptika: Abilify (10 mg) 3. MAO-Hemmer: Jatrosom (15 mg) 4. Benzodiazepin: Tavor (1mg) |

| | | | | |
|-----|--|---|---|--|
| D13 | F32.2: Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome | 24.06.2009 – 1.09.2009 (7.08.2009) | 1 | 1. trizyklisches Antidepressivum: Saroten ret. (50 mg) Nortrilen (50 mg) 2. Neuroleptika: Quetiapin (300 mg) |
| D14 | F32.2: Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome | 15.09.2009 – 05.11.2009 (02.10.2009) | 1 | 1. SNRI: Venlafaxin (225 mg) 2. tetrazyklische Antidepressiva: Mirtazapin (15 mg) |
| D15 | F33.2: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome | 8.10.2009 – 20.11.2009 (23.10.2009) | 2 | 1. trizyklische Antidepressiva: Amitryptilin (125 mg) 2. melatonerges Antidepressivum: Agomelatin (50 mg) 3. SNRI Venlafaxin ret (75 mg) |
| D16 | F32.2: Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome F45.0: Somatisierungsstörung | 7.10.2009 – 19.11.2009 (28.10.2009) | 1 | 1. atypische Neuroleptika: Abilify (5 mg) 2. SNRI Trevilor (300 mg) 3. Antiepileptikum: Lyrika (150 mg) 4. melatonerges Antidepressivum: Agomelatin (50 mg) |
| D17 | F25.1: Schizoaffective Störung, gegenwärtig depressiv | 3.09.2009 – 17.11.2009 (30.10.2009) | 4 | 1. Trizyklische Antidepressiva: Anafranil ret (75 mg) Nortrilen (75 mg) |
| D18 | F32.2: Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome F10.1: Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch | 22.10.2009 – 27.11.2009 (23.11.2009) | 5 | 1. SSRI: Cipralext (10 mg) 2. Tetrazyklisches Antidepressivum: Remergil (30 mg) |
| D19 | F32.2: Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome F10.2: Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom | 29.10.2009 – 17.12.2009 (25.11.2009) | 1 | SNRI: Trevilor ret (300 mg) |
| D20 | F33.2: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere | 23.10.2009 – 9.02.2010 (25.11.2009) | 2 | 1. SNRI: Venlafaxin ret (150 mg) |

| | | | | |
|-----|--|--|---|--|
| | Episode ohne psychotische Symptome F10.1: Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch | | | 2. Antiepileptika: Valproat (450 mg) 3. melatonerges Antidepressivum: Agomelatin (50 mg) 4. Benzodiazepin: Tavor (1,0 mg) |
| D21 | F32.2: Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome | 1.12.2009- 11.01.2010 (11.12.2008) | 3 | 1. trizyklisches Antidepressivum: Saroten ret. (150 mg) 2. Benzodiazepin: Tavor (1 mg) |
| D22 | F33.2: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome | 1.12.2009 – 20.01.2010 (8.01.2010) | 2 | 1. Neuroleptika: Quetiapin (700 mg) 2. SSRI Ciprallex (20 mg) 3. trizyklisches Antidepressivum: Saroten ret. (75 mg) |
| D23 | F32.2: Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome | 28.12.2009 – 26.01.2010 (13.01.2010) | 1 | 1. SNRI Trevilor (150 mg) 2. NaSSA: Remergil (45 mg) |
| D24 | F32.2: Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome F10.2. Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom | 3.12.2009 – 14.01.2010 (13.01.2010) | 1 | 1. SSRI: Ciprallex (20 mg) 2. tetrazyklische Antidepressiva: Mirtazapin (30 mg) 3. adjuvante Therapeutika zur Alkoholentwöhnung: Acambrosat |
| D25 | F33.2: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome F10.2. Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom | 25.12.2009 – 22.02.2010 (15.01.2010) | 1 | 1. trizyklisches Antidepressivum: Saroten ret. (150 mg) Nortrilen (50 mg) |
| D26 | F33.2: Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome | 3.2.2010- 16.03.2010 (10.02.2010) | 1 | 1. trizyklisches Antidepressivum: Saroten ret. (150 mg) 2. SNRI Trevilor (225 mg) 3. Antiepileptikum: Lamotrigin (100 mg) 4. Lithium: Quilonum ret (450 mg) |

Abbildung A15 (1-4): Graphische Darstellung der Grand Averages der depressiven Patienten.

1) Akustische Bedingung –schwierige Variante



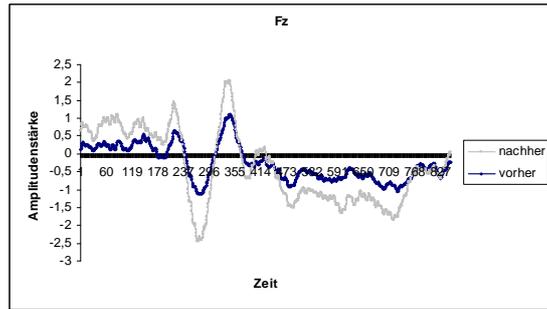
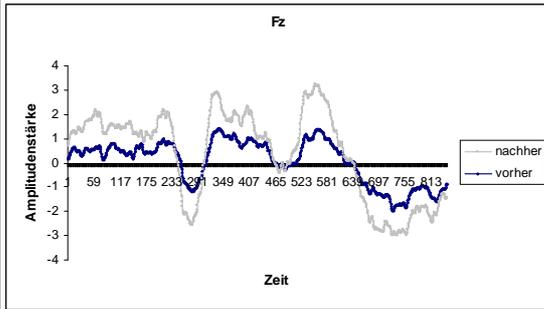
2) Akustische Bedingung – einfache Variante

Akustisch - einfache Bedingung

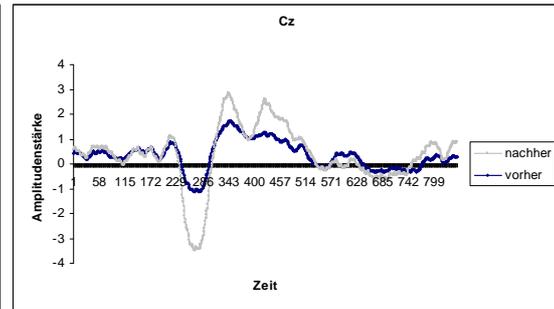
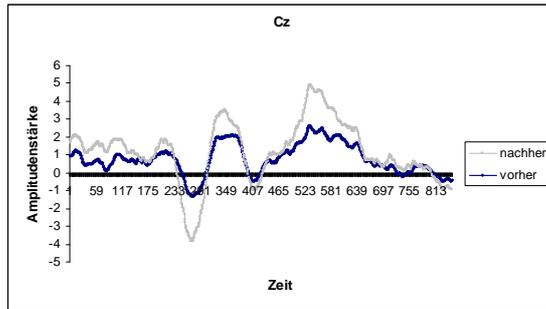
Target

Non-Target

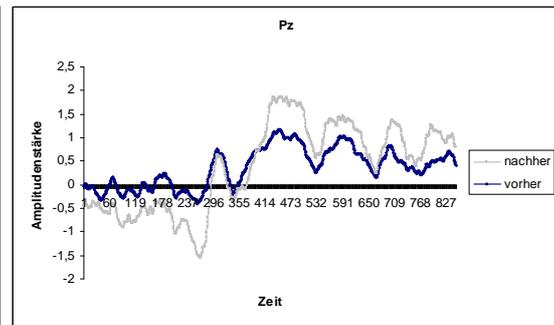
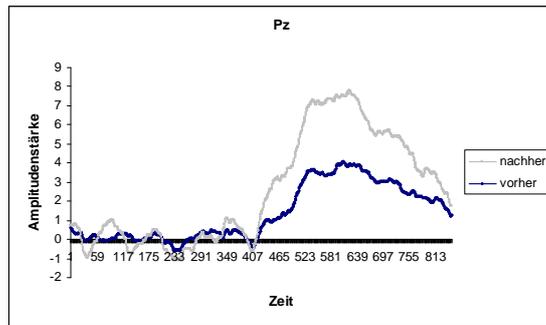
Fz



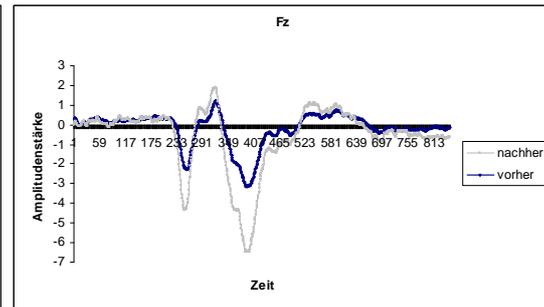
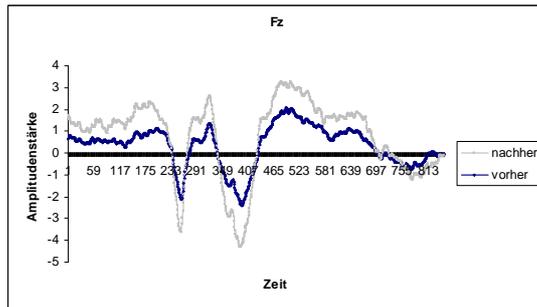
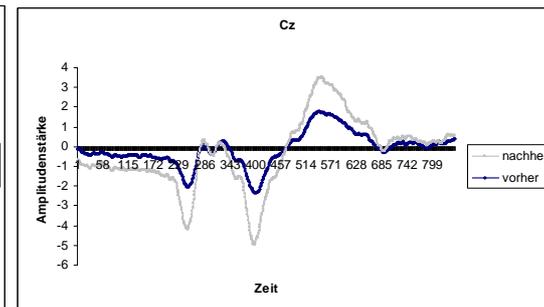
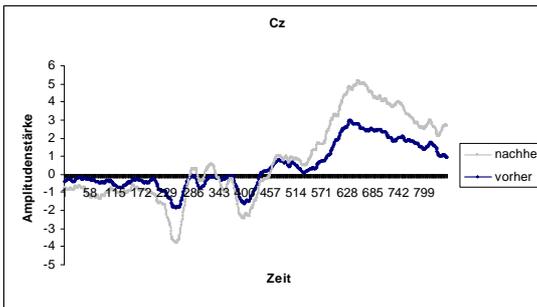
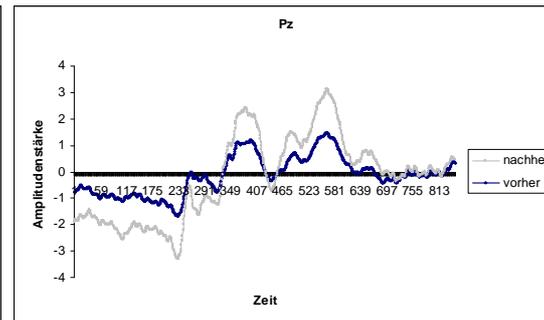
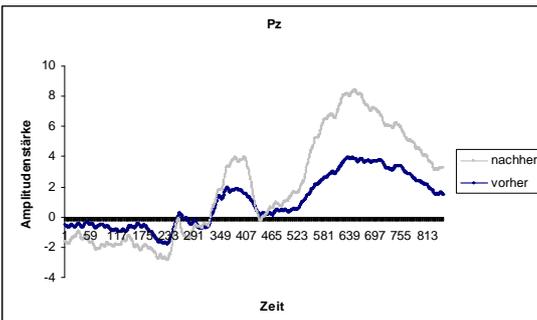
Cz



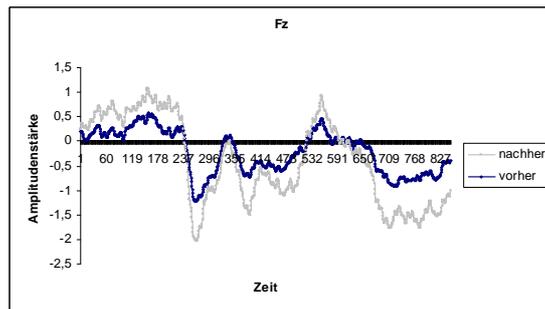
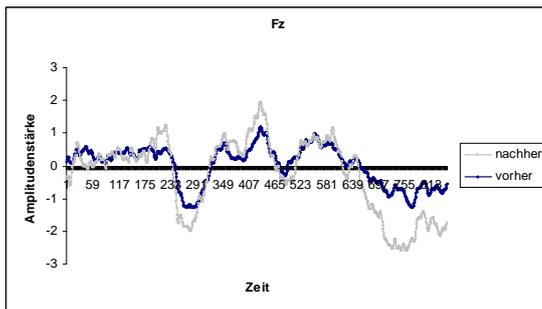
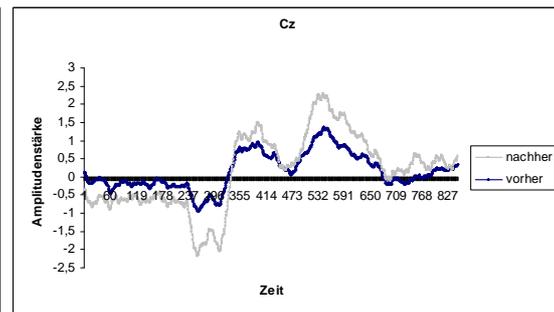
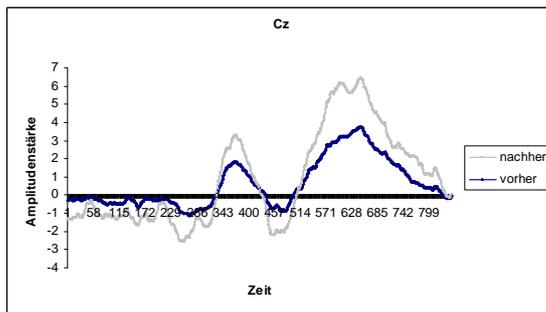
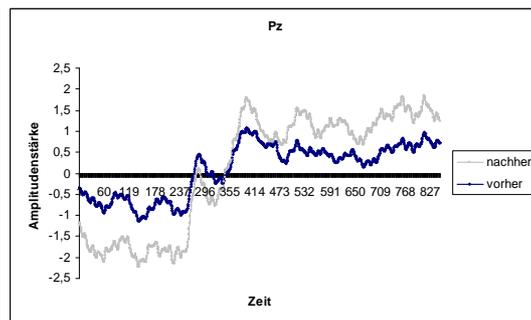
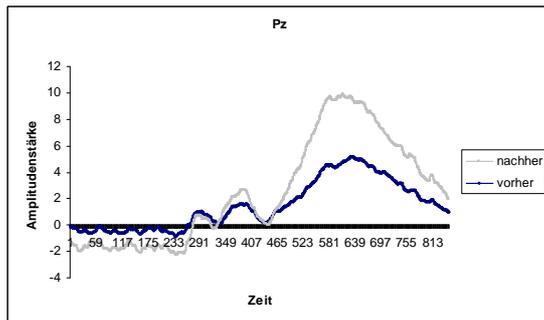
Pz



3) Visuelle Bedingung – schwierige Variante

Visuell- schwierige BedingungTargetNon-Target**Fz****Cz****Pz**

4) Visuelle Bedingung – einfache Variante

Visuell- einfache BedingungTargetNon-Target**Fz****Cz****Pz**

Danksagung

Ich bin vielen Menschen zu tiefem Dank verpflichtet, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Fallgatter danken. Er gab nicht nur den Anstoß zu dieser Arbeit, sondern verhalf mir auch zu einem bereichernden Einblick in die Forschung seiner Arbeitsgruppe. Außerdem möchte ich meinem Zweitgutachter Prof. Dr. Heinsen danken, der sich freundlicher Weise bereit erklärte, die Arbeit zu prüfen. Für die freundschaftliche Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe der „Psychophysiologie und funktionellen Bildgebung“ möchte ich mich an dieser Stelle ebenfalls bedanken. Insbesondere Ann-Christine Ehlig ist hier zu nennen, da die Arbeit ohne ihre jahrelange Unterstützung, ihre Geduld und ihre fachliche Kompetenz nicht möglich gewesen wäre. Auch Thomas Dresler möchte ich meinen Dank aussprechen, der ein zuverlässiger Ansprechpartner und freundschaftlicher Berater in dieser Zeit für mich war. Selbstverständlich sind auch die medizinisch technischen Assistentinnen Inge Gröbner und Ramona Täglich zu nennen, deren Organisationstalent und Hilfsbereitschaft für diese Studie unersetzbar gewesen sind.

Ich möchte außerdem meinen Eltern und meinen Geschwistern Janina und David danken, deren Unterstützung und Liebe der Grund für alle großen und kleinen Erfolge in meinem Leben sind.

Abschließend möchte ich meinem Freund Eduardo und meinen Freunden danken, die sich als Versuchspersonen zur Verfügung stellten, Probleme während der Arbeit mit mir diskutierten, inhaltliche Denkanstöße lieferten und immer ein offenes Ohr für mich hatten.

Lebenslauf

| | |
|--------------------------|---|
| Daten zur Person: | Mirjam Käse Annastraße 20 97072 Würzburg geb. 12.01.1983 ledig Telefon: Mobiltelefon: E-Mail: |
| Schulbildung: | 08/1989 - 07/1993 Grundschule Obereichenbach 08/1993 - 06/2002 Theresien-Gymnasium, Ansbach Abitur im sozialen Zweig |
| Berufsausbildung: | 10/2002 – 03/2003 Magisterstudium Iberoromanische Sprachen und Philosophie an der Julius-Maximilians- Universität Würzburg 04/2003 – 06/2009 Studium der Psychologie (Diplom) an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg 21.03.2005 Vordiplom Psychologie 12.06.2009 Diplom Psychologie 04/2005 Studium der Humanmedizin an der Julius- Maximilians-Universität Würzburg 14.03.2007 Physikum 20.05.2011 Staatsexamen Humanmedizin und Approbation als Ärztin 01.08.2011 Beginn einer Assistenzarztstelle für Neurologie im Juliusspital Würzburg |
| Praktika: | 09/2005 – 10/2005 Pflegepraktikum in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg 02/2006 – 04/2006 Pflegepraktikum in der Chirurgischen Abteilung der Clinique des Diaconesses in Straßburg 03/2008 – 05/2008 Forschungspraktikum an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Würzburg |

- 08/2008 Praktikum in der Kardiologie des Juliusspitals
Würzburg
- 09/2008 Praktikum in der Kardiologie des Centre
Hospitalier Universitaire (CHU) in Montpellier
- 04/2009 Praktikum in der Gemeinschaftspraxis
Klein, Oehler, Kreienkamp für Neurologie,
Psychiatrie und Kinder- und
Jugendpsychiatrie
- 09/2009 – 10/2009 Praktikum in der Neurologie des Juliusspitals
Würzburg
- 02/2010 – 06/2010 chirurgisches Tertial des praktischen Jahres
im Lehrkrankenhaus „Arnau de Vilanova“ der
Universität Valencia
- 06/2010 – 10/2010 internistisches Tertial des praktischen Jahres
im Klinikum Aschaffenburg
- seit 10/2010 Wahlfach Neurologie in der Universtitätsklinik
Würzburg

Nebentätigkeiten:

- 04/2004 – 05/2004 studentische Hilfskraft am Lehrstuhl der
Psychologie I
- 10/2004 – 04/2005 Leitung des Statistik-Tutoriums am Lehrstuhl
der Psychologie III
- 10/2008 – 06/2009 Freiberufliche Hilfskraft in der Praxis für
Gerichtspsychologie (Dr. Martina Steinmetz-
Zubovic)
- 03/2009 – 02/2010 studentische Hilfskraft in der Praxis für
Neurologie und Psychiatrie von
Dr. med. Michael Kropp

Auslandsaufenthalt:

- Frankreich:
- 02/2006 – 04/2006 Pflegepraktikum in der Chirurgischen
Abteilung der Clinique des Diaconesses in
Straßburg
- 09/2008 Praktikum in der Kardiologie des Centre
Hospitalier Universitaire (CHU) in Montpellier

Spanien:

02/2010 – 06/2010 chirurgisches Tertial des praktischen Jahres
im Lehrkrankenhaus „Arnau de Vilanova“ der
Universität Valencia