

Aus der Abteilung Psychiatrie III
der Universität Ulm
Direktor: Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

**Die Bedeutung fehlerhafter Antworten auf die Fehlerverarbeitung bei Patienten
mit einer schweren Depression:
eine Studie mit ereigniskorrelierten Potentialen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Petra Beschoner
aus Ulm

2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer

2. Berichterstatter: PD Dr. Jan Kassubek

Tag der Promotion: 30.06.2006

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
I. Einleitung.....	7
1. Theorie	8
1.1. Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)	8
1.2. Error related negativity/Error negativity (ERN/Ne)	9
1.2.1 Mismatch- und Antwortkonflikt-Hypothese	11
1.3. Der präfrontale Kortex (PFC).....	13
1.4. Der anteriore cinguläre Kortex (ACC)	14
1.5. Das Krankheitsbild der Depression.....	15
1.5.1 Epidemiologie	15
1.5.2. Symptomatik und Diagnostik	16
1.5.3 Depression und exekutive Kontrolle	17
1.6. Bildgebung in der Depression.....	18
1.6.1 Depression und ACC in der Bildgebung	18
1.6.2 Depression und PFC in der Bildgebung	19
1.7 Psychologische Faktoren.....	19
1.7.1 Lerntheoretische Modelle und negatives Feedback	20
1.8 Die ERN/Ne in der Depression	21
2. Hypothese und Fragestellung.....	22
II. Material und Methoden.....	23
1. Studienteilnehmer.....	23
2. Untersuchungszeitpunkt	23
3. Einschlusskriterien.....	24
4. Tests zur Psychometrie und Händigkeit	25

4.1. Kurzbeschreibung der Tests.....	25
5. Gestaltung und Ablauf des Experiments.....	26
5.1. Experimentelles Design	26
5.2. Versuchsablauf	28
6. Die EEG- Ableitung und Analyse der EEG-Daten	29
6.1 EEG-Ableitung	29
6.2 Datenanalyse.....	30
6.3 Statistische Auswertung	32
III. Ergebnisse	33
1. Reaktionszeiten und Fehlerraten.....	33
2. Peak-Analyse der rERN/Ne und fERN/Ne Komponente.....	33
3. Die rERN/Ne und die fERN/Ne Komponente, ohne Berücksichtigung des vorhergehenden Trials.....	34
4. Die fERN/Ne Komponente als Funktion des vorhergehenden Trials	38
IV. Diskussion.....	42
V. Zusammenfassung	48
Literaturverzeichnis	49
Danksagung	57

Abkürzungsverzeichnis

AF3	Anterio-frontale Elektrode rechts
AF4	Antero-frontale Elektrode links
AFz	Antero-fronto-zentrale Elektrode
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of variance
APA	American Psychiatric Association
BESA	Brain Elektric Source Analysis
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
C	Correct
C1	Zentrale Elektrode rechts
C2	Zentrale Elektrode links
CP1	Zentro-parietale Elektrode rechts
CP2	Zentro-parietale Elektrode links
CPz	Centro-parieto-zentrale Elektrode
Cz	Zentro-zentrale Elektrode
CC	Correct, correct
CE	Correct, error
CCT	Computertomogramm des Schädels
CGI	Clinical Global Impressions
CRN	Correct response negativity
DSM IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
E	Error
EE	Error, error
EC	Error, correct
EEG	Elektoenzephalographie
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale
EOG	Elektrooculogramm
ERN	Error related negativity
ε	Sphärizitätsparameter (Greenhouse-Geisser-Korrektur)
F	Freiheitsgrade

F1	Frontale Elektrode rechts
F2	Frontale Elektrode links
FCz	Fronto-zentro-zentrale Elektrode
Fpz	Fronto-parieto-zentrale Elektrode
Fz	Fronto-zentrale Elektrode
fERN	Feedback-related error related negativity
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
Gnd	Ground (Erdung)
HAMA	Hamilton Anxiety Scale
HAMD	Hamilton Depression Scale
HIES	Hydroxy-Indol-Essigsäure
Hz	Hertz
Iz	Inion-zentral
ICD-10	Internationale Klassifikation psychischer Störungen, 10 Revision
kΩ	kilo-Ohm
MDD	Major Depressive Disorder
MHPG	Methoxy-Hydroxy-Phenylethylenglykol
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
Ne	Error negativity
P300	Positive EKP-Komponente 300 ms nach Stimulus
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
p-Werte	Propability-Werte (Wahrscheinlichkeits-Werte)
Ref	Referenzelektrode
rERN	Response-related error related negativity
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
T	Temporal
T3	Trijodthyronin
TSH	Thyroidea Stimulierendes Hormon
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. Einleitung

Fehlerverarbeitungsprozesse und die Aufklärung der ihnen zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen sind in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Fehlerverarbeitung wird in der neuropsychologischen Literatur den so genannten exekutiven Kontrollfunktionen zugerechnet, zu denen u. a. auch die aktive Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen im Arbeitsgedächtnis, die Unterdrückung impulsiver Reaktionen, die selektive Aufmerksamkeit und die Inhibition störender Informationen zählen (Puca und Langens 2002). Wichtigste neurobiologische Korrelate der Fehlerverarbeitung sind Strukturen im Bereich des dorsolateralen präfrontalen und orbitofrontalen Kortex, die neuronal eng mit dem anterioren cingulären Kortex, dem Thalamus, dem Cerebellum, der Amygdala, dem Hippokampus und den Basalganglien verschaltet sind (Holroyd und Coles 2002). In diesem Neuronenverbund werden Handlungsabläufe ständig auf ihre Richtigkeit kontrolliert. Bei Fehlern, also bei fehlender Übereinstimmung von erwarteter (korrekter) und aktueller Reaktion (Fehler) wird im Bereich des anterioren cingulären Kortex ein Fehlersignal generiert, für das in der Elektrophysiologie die Bezeichnungen fehlerrelatierte Negativität (error-related negativity: ERN; Gehring et al. 1990) oder Fehlernegativität (error negativity: Ne; Hohsbein et al. 1989) verwendet werden. In der vorliegenden Arbeit wird die Abkürzung ERN/Ne benutzt. Die doppelte Namensgebung rührt daher, dass zwei Arbeitsgruppen um M. Falkenstein in Dortmund und um M. Coles in Illinois dieses ereigniskorrelierte Potential entdeckten und unter unterschiedlichen Namen in die elektrophysiologische Literatur einführten. Bei der ERN/Ne handelt es sich um ein relativ frühes ereigniskorreliertes Potential, das bereits 100 bis 150 ms nach einem falschen Tastendruck über dem Kortex abgeleitet werden kann.

Bei einer Reihe von psychiatrischen Erkrankungen gibt es Hinweise auf das Vorliegen von Defiziten im Bereich der exekutiven Funktionen. Ging man jahrzehntelang davon aus, dass Patienten mit „Major Depression“ (Major Depressive Disorder, MDD) im kognitiven Bereich nicht wesentlich beeinträchtigt sind, so wiesen mehrere Studien in der letzten Zeit insbesondere auf Störungen des Arbeitsgedächtnisses und exekutiver Kontrollfunktionen bei dieser Patientengruppe hin. Auch mehren sich die Befunde aus dem Bereich bildgebender Verfahren, die auf eine verminderte Aktivität im Bereich des anterioren cingulären Kortex und des

präfrontalen Kortex hinweisen. Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von neuropsychologischen Untersuchungen, die eine deutliche Beeinträchtigung von depressiven Patienten durch Fehlerrückmeldungen (negatives Feedback) z.B. während der neuropsychologischen Testung feststellten.

Diese und weitere Befunde motivierten die vorliegende Arbeit, in der die ERN/Ne bei Patienten mit MDD untersucht wurde. Die Grundidee besteht darin, mit Hilfe der Elektrophysiologie (ERN/Ne) Psychopathologie messbar zu machen, d.h. ein elektrophysiologisches Korrelat der krankhaft veränderten kognitiven Prozesse bei der „Major Depression“ zu finden.

1. Theorie

1.1. Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP)

Vor oder nach definierten Ereignissen (Stimuli) kommt es innerhalb weniger Millisekunden zu einer Änderung des spontanen EEG. Da diese, mit einem Ereignis, dem Stimulus, korrelierten Potentiale nur eine geringe Amplitude haben, werden sie von der amplitudenstärkeren Spontanaktivität im EEG überlagert. Daher muss eine Mittelungstechnik verwendet werden, um die Hintergrundaktivität zu eliminieren und den charakteristischen Verlauf der ereigniskorrelierten Potentiale sichtbar zu machen (Rösler et al. 1993). Voraussetzung hierfür ist, dass die jeweiligen Stimuli während eines Experiments häufig genug wiederholt werden.

Man unterscheidet nach der Modalität des Stimulus akustisch, visuell und somatosensorisch evozierte Potentiale. In der vorliegenden Arbeit wurde die ERN/Ne nur durch visuelle Stimuli evoziert.

Man unterscheidet frühe Potentiale mit einer Latenz von weniger als 100 ms nach Reizdarbietung, Potentiale mit mittlerer Latenz von 100 bis 300 ms und späte Potentiale mit einer Latenz von mehr als 300 ms. Die Varianz früher Potentiale wird zu einem großen Teil durch physikalische Parameter wie z.B. Intensität und Modalität eines Stimulus beeinflusst, während späte Potentiale in ihrer Varianz eher abhängig von psychologischen Konstrukten wie Wachheit, Motivation, Aufmerksamkeit usw. sind.

Zudem unterscheidet man zwischen obligatorischen Komponenten, die regelhaft nach jedem sensorischen Stimulus auftreten, und nicht-obligatorischen

Komponenten (z.B. die P300 Komponente), die nur unter bestimmten Bedingungen zu finden sind.

Ereigniskorrelierte Potentiale unterscheiden sich durch ihre Latenz, d.h. den zeitlichen Abstand zwischen dem auslösenden Reiz und dem Amplitudenmaximum bzw. -minimum im Millisekundenbereich, durch ihre Polarität (positive Amplitude: P oder negative Amplitude: N) und durch ihre Topographie auf der Schädeloberfläche. Die einzelnen Amplituden einer Potentialkurve werden mit den Buchstaben P oder N bezeichnet und durchnummeriert. Mit P300 wird also eine positive EKP Komponente bezeichnet, die 300 ms nach einem Stimulus auftritt.

Die Beziehung der ereigniskorrelierten Aktivität zur nicht ereigniskorrelierten EEG-Aktivität wird unterschiedlich interpretiert:

Nach dem klassischen Modell wird davon ausgegangen, dass es durch den Stimulus zum Auftreten der ereigniskorrelierten neuronalen Aktivität kommt, die sich der nicht-ereigniskorrelierten EEG-Hintergrundaktivität additiv auflagert.

Ein alternatives Modell geht davon aus, dass ereigniskorrelierte Potentiale Ausdruck einer durch den Stimulus ausgelösten Modulation der hirnelektrischen Aktivität sind. Das heißt, ereigniskorrelierte Potentiale werden nicht als Signale angesehen, die sich der spontanen EEG-Aktivität auflagern, sondern sie stellen lediglich eine Modulation der Grundaktivität dar (Zschocke 2002). Ein Vorteil elektrophysiologischer Untersuchungen besteht in ihrer hohen zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich. Da Fehlerverarbeitungsprozesse zeitsensibel sind, ist die Analyse dieser kognitiven Phänomene mit Hilfe ereigniskorrelierter Potentiale anderen bildgebenden Verfahren, wie z.B. der funktionellen Kernspintomographie, überlegen.

1.2. Error related negativity/Error negativity (ERN/Ne)

Eine entscheidende Rolle bei der Untersuchung der Fehlerverarbeitung kommt einer EKP-Komponente zu, die 1989 von Falkenstein und Mitarbeitern beschrieben und als Fehlernegativität (error negativity; Ne) bezeichnet wurde (Hohnsbein et al. 1989). Unabhängig davon wurde die gleiche Komponente 1990 von Coles und Mitarbeitern entdeckt, die sie fehlerbezogene Negativität (error-related negativity; ERN) nannten (Gehring et al. 1990).

Bei der ERN/Ne handelt es sich um ein Potential, das seine Amplitude 100-150 ms nach einer fehlerhaften Reaktion (gemessen anhand der ereigniskorrelierten elektromyographischen Aktivität) erreicht und dessen Maximum über frontozentralen Elektroden abgeleitet werden kann (Botvinick et al. 2001).

Die Amplitude der ERN/Ne ist größer, wenn bei der Bearbeitung der Aufgaben im Rahmen der so genannten „Speed-accuracy trade-off“ mehr Wert auf die Genauigkeit als auf die Geschwindigkeit gelegt wird (Gehring et al. 1993). Untersucht wurde die ERN/Ne mit Hilfe verschiedener Paradigmen, die schon lange in der neuropsychologischen Literatur bekannt sind, wie z. B. der Eriksen Flankier Aufgabe (Eriksen flanker task, Eriksen und Eriksen 1974; Scheffers und Coles 2000; siehe Abbildung 2) und eines Go/Nogo Paradigmas (Scheffers et al. 1996).

Um die Quellen der ERN/Ne Komponente zu lokalisieren, wurden so genannte Quellenschätzungen mit Hilfe eines kommerziellen Softwarepakets, der Brain Electric Source Analysis (BESA; Scherg und Berg 1990), durchgeführt. Diese Analysen ergaben, dass die ERN/Ne ihren Ursprung im Bereich des präfrontalen Kortex (PFC) und des anterioren cingulären Kortex (ACC) hat (Dehaene et al. 1994; Ruchow et al. 2002). Die ERN/Ne eignet sich insofern als elektrophysiologischer Index für die Aktivität des präfrontalen Kortex und des anterioren cingulären Kortex.

Diese Lokalisation der ERN/Ne bestätigte sich in mehreren Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). So konnten z. B. Carter et al. (1998) in einem Fehlerparadigma ebenfalls eine Aktivierung des anterioren cingulären Kortex und des präfrontalen Kortex nachweisen.

Untersuchungen von Gehring und Mitarbeitern zufolge ist die ERN/Ne an einen Fehlerkorrekturmechanismus gekoppelt, der sehr rasch fehlerhafte Antworten unterdrückt, bzw. nach Fehlern zu einer Verlangsamung im nächsten Durchgang führt (post-error slowing; Gehring et al. 1993).

Miltner et al. (1997) und Ruchow et al. (2002) konnten zeigen, dass eine ERN/Ne Komponente auch 200 bis 300 ms nach negativer Rückmeldung (Feedback) auftritt. Diese Feedback bezogene (feedback-related) EKP Komponente wird im folgenden fERN/Ne genannt und ist von der Response bezogenen (response-related) ERN/Ne zu unterscheiden, die wir rERN/Ne nennen. Analysen mit Hilfe von BESA weisen darauf hin, dass rERN/Ne und fERN/Ne dieselbe Topographie haben und es sich damit mit großer Wahrscheinlichkeit um dasselbe Potential handelt, das im anterioren cingulären und präfrontalen Kortex generiert wird.

Eine weitere Unterscheidung betrifft Fehlertypen. So wird in der ERN/Ne Literatur zwischen fehlerhafter Tastenwahl (errors of choice) in einer Eriksen Flankier Aufgabe und fälschlichem Tastendruck in einer Go/Nogo Aufgabe (errors of commission) unterschieden. Dabei geht man davon aus, dass die beiden Paradigmen unterschiedliche Frontallappenfunktionen überprüfen: Zum einen die Response-Selektion, indem man den Probanden in der Aufgabe mehrere Tasten zum Drücken anbietet, so dass Fehler in der Tastenwahl auftreten können (errors of choice). Zum anderen wird die Response-Inhibition überprüft, indem man eine Aufgabe stellt bei der die Probanden schnell entscheiden müssen, ob ein Tastendruck erforderlich ist, oder unterbleiben soll, so dass fälschlicher Weise eine Taste gedrückt wird wenn dies eigentlich unterbleiben sollte und umgekehrt (errors of commission). Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu untersuchen, ob sich die beiden Fehlertypen, d. h. Störungen der Response-Inhibition und der Response-Selektion unterscheiden, also auf unterschiedliche Weise die ERN/Ne Komponente beeinflussen.

1.2.1 Mismatch- und Antwortkonflikt-Hypothese

In den letzten Jahren wurde sehr kontrovers darüber diskutiert, ob die ERN/Ne ein fehlerspezifisches Potential ist und damit auf die Existenz eines spezifischen Fehlerverarbeitungssystems im ZNS hinweist (Coles et al. 2001), oder ob die ERN/Ne einen Entscheidungskonflikt bei der Beantwortung komplexer Aufgaben unter Zeitdruck widerspiegelt (Botvinick et al. 2001).

Nach der so genannten „Mismatch-Hypothese“ von Coles et al. (2001) handelt es sich bei der ERN/Ne um das Resultat eines Abgleichs der soeben gegebenen (falschen) Antwort und der eigentlich korrekten Antwort. Der anteriore cinguläre Kortex hat damit die Funktion eines Fehlererkennungs- und Fehlerkontrollmechanismus, dessen Aktivität durch die ERN/Ne widergespiegelt wird. Diese Theorie setzt somit voraus, dass es eine Art „Homunkulus“ im Kopf gibt, der die richtige Antwort „weiß“ und mit der aktuellen Reaktion vergleicht.

Cohen und Mitarbeiter propagieren einen Alternativvorschlag, gemäß dem die ERN/Ne einen Antwortkonflikt („response conflict“) widerspiegelt. Ein „allwissender Homunkulus“ ist in diesem Modell nicht erforderlich. Cohen und Mitarbeiter nehmen stattdessen an, dass die Funktion des ACC nicht direkt mit Fehlererkennung sondern mit der Wahrscheinlichkeit des Fehlermachens in Zusammenhang steht. Ihr Modell des Antwortkonflikts geht davon aus, dass der anteriore cinguläre Kortex immer dann

aktiviert ist, wenn ein Mensch mit einer Aufgabe konfrontiert ist, die mehrere Antwortmöglichkeiten zulässt. Die Aufgabe des ACC liegt somit in einer Konfliktüberwachung. Es wird angenommen, dass der ACC überwacht, ob ein Reaktionskonflikt vorliegt. Wird ein solcher Konflikt wahrgenommen, entsteht ein Fehlerpotential, durch das zusätzliche Ressourcen u. a. im präfrontalen Kortex rekrutiert werden, der dann zahlreiche Antwortmöglichkeiten abgleicht und zur Lösung des Konfliktes führt (Davidson et al. 2002). Der anteriore cinguläre Kortex und der präfrontale Kortex werden also aktiv, wenn die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler zu machen, ansteigt (Botvinick et al. 2001; Carter et al. 2000; Miller und Cohen 2001).

Für diese Konfliktüberwachungshypothese seitens des anterioren cingulären Kortex sprechen auch Ergebnisse, die zeigen, dass insbesondere unter Versuchsbedingungen, in denen starke Reaktionskonflikte verursacht wurden, erhöhte ACC-Aktivierungen zu sehen sind (MacDonald et al. 2000).

Nach Auffassung der Arbeitsgruppe um Cohen entstehen Fehler aufgrund vorschnellen Tastendrucks also zu einem Zeitpunkt, an dem die Analyse des gegebenen Stimulus noch nicht abgeschlossen war. Obwohl der Tastendruck fehlerhaft war wird die Analyse des Stimulus zum Abschluss gebracht, so dass es bei gleichzeitiger Aktivierung der korrekten und der falschen Antwort zu einem Antwortkonflikt kommt (Cooke und Diggles 1984; Gratton et al. 1988).

Bei korrekten Durchgängen konnte interessanter Weise ebenfalls eine „Fehlernegativität“ nachgewiesen werden (correct response negativity, CRN). Dies wurde zunächst im Sinne der Antwortkonflikt-Hypothese eingeordnet, da sich die CRN vor allem bei inkongruenten Durchgängen fand, und die CRN somit als Ausdruck eines erhöhten Antwortkonfliktes angesehen werden kann (Kopp und Rist 1999). Diese Interpretation wird unterstützt durch die Ergebnisse einer fMRI-Studie von Carter und Mitarbeitern, die zeigten, dass es bei korrekten inkongruenten Durchgängen zu einer stärkeren Aktivierung im anterioren cingulären Kortex kommt, als bei korrekten kongruenten Durchgängen (Carter et al. 1998).

Im Sinne des Modells von Coles und Holroyd kann das Auftreten einer CRN auch als Ausdruck eines „partiellen Fehlers“ („partial error“) interpretiert werden. Der Begriff „partiellen Fehler“ wird verwendet, wenn ein inkompletter Tastendruck erfolgt, der sofort durch Drücken der korrekten Taste berichtigt wird (Coles et al. 2001).

Miltner und Mitarbeiter lieferten erstmals 1997 einen schwerwiegenden Einwand gegen die Antwortkonflikt-Hypothese indem sie anhand eines Zeitschätzexperiments nachwiesen, dass nach einer Fehlerrückmeldung, einem „negativen Feedback“, eine ERN/Ne ausgelöst wird (Miltner et al. 1997).

Ruchow und Mitarbeiter untermauerten diese Erkenntnis durch die Ergebnisse einer Studie mit gesunden Probanden. Mit Hilfe einer so genannten „Guessing Task“ konnte von ihnen gezeigt werden, dass bereits der alleinige Hinweis darauf, dass ein Fehler gemacht worden war, genügte, um eine ERN/Ne auszulösen.

1.3. Der präfrontale Kortex (PFC)

Der präfrontale Kortex ist die am weitesten anterior gelegene Region des Frontallappens, und umfasst ungefähr die Hälfte desselben. Der präfrontale Kortex kann grob in drei Bereiche unterteilt werden: Die ventromediale Region, den lateralen präfrontalen Kortex und den anterioren cingulären Kortex (Duncan und Owen 2000). Es besteht eine enge Vernetzung des präfrontalen Kortex mit verschiedensten Gehirnregionen (Fuster 2002; Goldman-Rakic 1995). Der präfrontale Kortex erhält afferente Projektionen von nahezu allen temporalen und parietalen kortikalen Assoziationsfeldern, dem Thalamus, dem Cerebellum, dem Hippocampus, der Amygdala, den Basalganglien und Kernen des Stammhirns. Daneben bestehen efferente Projektionen vom präfrontalen Kortex zu den meisten Regionen, zu denen auch afferente Verbindungen bestehen. Der präfrontale Kortex ist eng mit dem dopaminergen System des Mittelhirns verknüpft, das als Belohnungssystem fungiert (Braver und Cohen 2000).

Die beschriebene starke Vernetzung des präfrontalen Kortex bildet die ideale Voraussetzung dafür, Informationen über äußere Reize zu vermitteln. So entsteht ein Bild der Außenwelt, das ergänzt wird durch Informationen über den inneren Status des Organismus, Erinnerungen, Bedürfnisse, Wünsche und Ziele. All diese Informationen werden integriert und ihre Verarbeitung moduliert. Das heißt die wesentliche Funktion dieses Teils des Gehirns besteht in der Auswahl und Anpassung von Verhaltensmustern an die jeweiligen Bedingungen der momentanen Situation bzw. den emotionalen und motivationalen Zustand des Handelnden (Miller

2000; Miller und Cohen 2001). Solche Leistungen werden mit Begriffen wie “kognitive Kontrolle” bzw. “exekutive Kontrollfunktionen“ beschrieben.

Unter dem Begriff “exekutive Kontrollfunktionen” werden relativ unterschiedliche Mechanismen, die ein flexibles, intentionales Verhalten ermöglichen, zusammengefasst (Lyon und Krasnegor 1996; Monsell 1996; Smith und Jonides 1999; Goschke und Kuhl 1996):

- Die aktive Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Informationen im Arbeitsgedächtnis,
- die selektive Aufmerksamkeit für aufgabenrelevante Informationen und das Unterdrücken störender Information,
- die Unterdrückung impulsiver Reaktionen oder konkurrierender Motivations-tendenzen,
- die Koordination verschiedenster Ziele,
- die Planung von neuen Handlungsabläufen,
- die Anpassung und Einordnung von Teilprozessen im Sinne übergeordneter Ziele und Aufgabenregeln,
- die Überwachung von Auslösebedingungen und Kriterien für die jeweiligen Handlungsschritte,
- die Bewertung von Handlungsergebnissen und die Korrektur von Fehlern,
- das prospektive Gedächtnis für später auszuführende Handlungen.

1.4. Der anteriore cinguläre Kortex (ACC)

Der anteriore cinguläre Kortex ist Teil des Gyrus Cinguli und liegt auf der medialen Oberfläche des Frontallappens. Er liegt direkt dem frontalen Bereich des Corpus Callosum an und stellt einen der drei Bereiche des präfrontalen Kortex dar.

Er ist ebenso wie der präfrontale Kortex mit dem dopaminergen Belohnungssystem des Mittelhirns verschaltet (Braver und Cohen 2000). Eine erhöhte Aktivierung des anterioren cingulären Kortex wurde bei einer Vielzahl von Aufgaben beobachtet: Der ACC steuert Aufmerksamkeit, Emotionen, Affektivität und soziales Verhalten (Devinsky et al. 1995). Bei Läsionen im Bereich des ACC kommt es zu massiven Beeinträchtigungen in den Bereichen Entscheidungsfindung, Handlungsplanung,

Inhibition automatisierter Handlungsabläufe und Fehlerverarbeitung (Posner und DiGirolamo 1998).

Folgende in der Literatur diskutierten Hypothesen zur Funktion des ACC sind hinsichtlich dieser Arbeit von besonderem Interesse:

- „Antwortkonflikt-Hypothese“: Die Aufgabe des ACC liegt in einer Konfliktüberwachung (Botvinick et al. 2001; Carter et al. 2000; Miller und Cohen 2001).
- „Mismatch-Hypothese“: Dem ACC kommt die Aufgabe der Fehlerdetektion und Fehlerkorrektur zu (Coles et al. 2001; Gehring et al. 1993; Falkenstein et al. 1995; Dehaene et al. 1994).

1.5. Das Krankheitsbild der Depression

Der Begriff „Depression“ umfasst kein einheitliches Erscheinungsbild, sondern vereint verschiedene Subklassifikationen. Außerdem wird diese Bezeichnung innerhalb der Psychopathologie sowohl auf symptomatischer als auch auf syndromaler Ebene verwendet. Depressive Syndrome können im Rahmen unterschiedlicher Diagnosen auftreten. Die Diagnose einer „Major Depression“ (Major Depressiv Disorder, MDD) erfolgt gemäß den heute gebräuchlichen diagnostischen Manualen.

1.5.1 Epidemiologie

Die „Major Depression“ hat in Deutschland die höchste Prävalenz aller ZNS-Erkrankungen. Die Punktprävalenz depressiver Störungen liegt laut einer von Wittchen et al. (2001) in Allgemeinarztpraxen durchgeführten Studie bei 11,3%. Die Lebenszeitprävalenz liegt in verschiedenen Studien zwischen 15 und 18% (Wacker et al. 1992; Angst 1995). Die Studie von Wittchen et al. (1992) zeigte, dass 18,7% der Frauen und 6,4% der Männer im Laufe ihres Lebens eine Depression durchmachen. Der Häufigkeitsgipfel der Erstmanifestation liegt zwischen dem 18. und 29. Lebensjahr (Wittchen et al. 1994; Wacker 2000). Bezüglich sozioökonomischer Faktoren konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen ungünstigen sozialen Lebensbedingungen, sozioökonomischem Milieu,

Arbeitslosigkeit und Depression besteht (Mirowsky und Ross 2001; Vinokur et al. 1996; Ostler et al. 2001).

1.5.2. Symptomatik und Diagnostik

Die Internationale Klassifikation psychischer Störungen; Version 10 (ICD-10) verlangt für die Diagnose einer MDD, dass folgende Kriterien für mindestens 14 Tage erfüllt sein müssen (von den folgenden drei Hauptsymptomen müssen mindestens zwei vorhanden sein):

- Depressive Stimmung
- Verlust von Interesse oder Freude
- Erhöhte Ermüdbarkeit.

Zudem müssen gleichzeitig zwei bis vier weitere der folgenden Symptome vorliegen:

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken oder -handlungen
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit.

Das Vorhandensein eines somatischen Syndroms (Früherwachen, Morgentief, psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit, Libidoverlust) wird bei der MDD vorausgesetzt.

Um die Diagnose einer „Major Depression“ eindeutig stellen zu können, sollte es in der Anamnese keine Hinweise auf das Vorliegen einer manischen oder hypomanischen Episode geben.

Die Episode darf nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen oder auf eine organische Erkrankung zurückzuführen sein.

Aus diagnostischer Sicht ist die Unterscheidung einer einmalig aufgetretenen depressiven Episode und einer rezidivierenden depressiven Störung von Bedeutung.

Die meisten Patienten erleben mehrere Episoden (Solomon et al. 2000). Einer Studie von Keller (1994) zufolge hatten in einem Zeitraum von 10 Jahren nur ein Viertel der untersuchten depressiven Patienten eine einzige Episode. Das heißt, drei Viertel der Patienten erlebten mehrere depressive Phasen.

Weiterhin ist die Unterscheidung zwischen unipolaren (= monopolaren) und bipolaren Verläufen wichtig. Bei letzteren treten sowohl Manien als auch Depressionen im Laufe eines Lebens auf. Ein Sonderfall ist das Rapid Cycling, das durch einen raschen Wechsel depressiver und manischer Phasen gekennzeichnet ist.

Differenzialdiagnostisch muss berücksichtigt werden, dass Depressionen eine hohe Rate an Komorbidität aufweisen. Überlappungen sind vor allem mit Angststörungen beschrieben worden (Angst 1995). Depressive Syndrome treten auch in Zusammenhang mit Somatisierungsstörungen, körperlichen und neurologischen Erkrankungen, Substanzabhängigkeit bzw. -missbrauch, endokrinen und immunologischen Störungen und zerebralen Abbauprozessen auf. Auch als Nebenwirkung von verschiedenen Medikamenten können Depressionen auftreten (Huber 1999).

Die Depression birgt ein hohes Suizidrisiko. 40-80 % der Patienten berichten während einer depressiven Episode von Suizidideen, bei 20-60% der Patienten finden sich Suizidversuche in der Krankengeschichte und 2-15% der Patienten begehen Suizid (Angst et al. 1999).

1.5.3 Depression und exekutive Kontrolle

Bei den Veränderungen kognitiver Abläufe in der Depression stehen eine Denkhemmung und Denkverlangsamung, sowie eine mangelnde Anpassungsfähigkeit im inhaltlichen Denken im Vordergrund. In neuropsychologischen Studien mit schwer depressiven Patienten fanden sich Hinweise auf Störungen der exekutiven Kontrollfunktionen (Veiel 1997, Austin et al. 2001). Veiel fand in seiner meta-analytischen Auswertung von 13 Studien mit Patienten, die an einer „Major Depression“ litten, einen engen Zusammenhang neuropsychologischer Defizite mit einer umfassenden Beeinträchtigung der Funktionen des Frontallappens (Veiel 1997). Die größten Unterschiede zwischen depressiven und gesunden Personen zeigten sich im Bereich der kognitiven Flexibilität und Umstellfähigkeit, sowie bei der Handlungskontrolle. Zusammenfassend ergab sich aus dieser Meta-Analyse, dass bei ungefähr 50% aller

Patienten mit einer „Major Depression“ mit Beeinträchtigungen exekutiver Funktionen gerechnet werden muss (Veiel 1997).

1.6. Bildung in der Depression

1.6.1 Depression und ACC in der Bildgebung

Verschiedene Studien zeigten, dass bei Patienten mit „Major Depression“ im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erniedrigte Aktivität im Bereich des dorsolateralen und dorsomedialen präfrontalen Kortex und des anterioren cingulären Kortex besteht. In SPECT-Studien wurde eine verminderte regionale Durchblutung im linken und rechten ACC bei medizierten unipolar depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollen gefunden (Curran et al. 1993; Mayberg et al. 1994; Ito et al. 1996). Eine Aktivitätsreduktion im ACC bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden konnte auch mittels Positronen-Emissions-Tomographie und funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie repliziert werden (Bench et al. 1992; Drevets et al. 1997; Beauregard et al. 1998). Interessanterweise waren diese Aktivitätsverminderungen im ACC mit Besserung der depressiven Symptomatik rückläufig. In der Remission konnte wieder eine Zunahme der Aktivität des ACC beobachtet werden (Bench et al. 1995; Mayberg et al. 1999).

In vergleichbarer Weise nahm die zunächst reduzierte ACC-Aktivierung bei Depressiven nach Schlafentzug bis hin zur Normalisierung wieder zu (Wu et al. 1999).

Basierend auf diesen Ergebnissen bildgebender Studien kann vermutet werden, dass eine Hypoaktivität im ACC mit einer Beeinträchtigung auf den Gebieten der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen, der Entscheidungsfindung und einer verminderten Fähigkeit mit Situationen umzugehen, die unsicher und konflikthaft sind, einhergeht.

Diese Befunde lassen erwarten, dass Störungen im Bereich des ACC auch zu einer Beeinträchtigung von Fehlerverarbeitungsprozessen bei depressiven Patienten führen.

1.6.2 Depression und PFC in der Bildgebung

Coffrey et al. (1993) fanden in einer Magnet-Resonanz-Tomographie-Studie bei einer Gruppe von 48 depressiven Patienten eine Volumenreduktion des Frontallappens um 7% im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Drevets et al. (1997) berichtete, dass unipolar depressive Patienten mit familiärer Krankheitsbelastung im Unterschied zu gesunden Probanden eine Volumenreduktion von 48% im PFC aufweisen.

Einige Studien beschreiben bei depressiven Patienten eine Hypoaktivität der linken PFC-Region (Drevets et al. 1998; Kennedy et al. 2001). Linksseitige Areale des PFC sind laut Davidson und Mitarbeitern hauptsächlich zuständig für appetitive Ziele, die mit Annäherungsverhalten verbunden sind. Sie müssen Handlungen über mehrere Teilschritte hinweg auf ein übergeordnetes Ziel hin planen. Hierfür ist die Fokussierung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen erforderlich. Eine verminderte Aktivität in dieser Region führt also zu einer Unfähigkeit, positive Anreize zu antizipieren und das Verhalten in Richtung appetitive Ziele zu richten (Davidson et al. 2002). Andererseits wurde sowohl in Studien mittels Magnet-Resonanz-Tomographie eine Hyperaktivität der rechten PFC-Region beschrieben (Drevets et al. 1998), als auch in PET-Studien (Brody et al. 1999; Mayberg et al. 1999). Die rechte PFC-Region ist zuständig für die Aufrechterhaltung von Zielen, die die Unterdrückung von ungeeigneten, nicht zielgerichteten Handlungen erfordern. Folglich kann vermutet werden, dass eine Hyperaktivität im rechten PFC zu einem Beharren auf negativen Affekten und dysfunktionalem Verhalten führt (Davidson et al. 2002).

1.7 Psychologische Faktoren

Lerntheoretische Modelle gehen unter anderem vom Konzept der sogenannten gelernten Hilflosigkeit aus. Dabei führt bei depressiven Patienten die Konfrontation mit einem unveränderlichen negativ belastenden Reiz zu Hilflosigkeit, Rückzug, Verschlechterung von Befinden und Lernfähigkeit (Möller et al. 2001).

Ein weiterer lerntheoretischer Ansatz ist das Verstärker-Verlust-Modell, bei dem davon ausgegangen wird, dass das Fehlen von positiven Rückmeldungen aus der Umgebung zu einer fortschreitenden Aktivitätsreduktion von Seiten des depressiven Patienten führt (Kasper et al. 2002; Hautzinger 2000).

Die kognitive Ausrichtung der Lerntheorie nach A.T. Beck nennt als Kernproblem der Depression eine Wahrnehmungs- und Interpretationseinseitigkeit, die

gekennzeichnet ist durch eine negative Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft. Stress ist dann der Auslöser, der zur Aktivierung dieser depressionstypischen Denkmuster führt.

Laut Beck besteht bei depressiven Patienten ein negatives Selbstbild. Sie beurteilen sich selbst als fehlerhaft und unzulänglich. Schlechte Erfahrungen werden immer dem eigenen Mangel zugeschrieben. Hinzu kommt, dass depressive Patienten dazu neigen, alle Erfahrungen negativ zu interpretieren und negative Zukunftserwartungen zu haben.

Beck beschreibt als weiteren wichtigen Bestandteil des kognitiven Modells der Depression negative Denkschemata. Damit sind stereotyp selbstabwertende Interpretationen von unterschiedlichen Lebenssituationen gemeint, die zu einer Reihe systematischer Denkfehler führen und bei den Patienten den Glauben an die Gültigkeit ihrer negativen Konzepte aufrecht erhalten (Beck et al. 1992; Hautzinger 2000).

1.7.1 Lerntheoretische Modelle und negatives Feedback

Diese lerntheoretischen Modelle, die bei Vorhandensein negativer Reize bei Depressiven einen Rückzug beschreiben, und bei Fehlen positiver Rückmeldungen von einem Verlust an Aktivität ausgehen, stimmen mit den Studienergebnissen von Elliott et al. (1996) überein. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit MDD ihre Leistungen häufig deutlich negativer beurteilen als gesunde Kontrollprobanden. Dies führte bei negativem Feedback zu einer deutlichen Verstärkung negativer selbstabwertender Kognitionen mit einem „katastrophalen“ Effekt auf die unmittelbar folgende Testleistung u. a. in Form von deutlich erhöhten Reaktionszeiten in dem Durchgang der dem negativen Feedback folgte („catastrophic response to perceived failure“). Erste Hinweise auf einen solchen „katastrophalen Effekt“ fanden auch Beats und Mitarbeiter (1996). Sie beobachteten, dass depressive Patienten solange in der Lage waren, die ihnen gestellten Aufgaben korrekt zu lösen, bis sie einen Fehler machten. Von da an nahmen ihre Leistungen rapide ab.

Sieht man diese Studienbefunde im Zusammenhang mit dem, von Beck (1992) vertretenen, Modell des negativen Selbstbildes Depressiver, und den negativen Denkschemata, scheint eine Verbindung zwischen den beschriebenen psychologischen Faktoren in der „Major Depression“ und neuropsychologischen Beeinträchtigungen nahe zu liegen (Elliott 1996).

1.8 Die ERN/Ne in der Depression

Passend zu den in der Bildgebung beschriebenen morphologischen und metabolischen Veränderungen in der „Major Depression“, die auf Defizite im Bereich des präfrontalen Kortex und des anterioren cingulären Kortex hinweisen, fand sich auch in mehreren EEG-Studien eine verminderte Aktivität im Bereich links frontaler Elektroden (Drevets et al. 1997). Diese Befunde werden durch Untersuchungen von Elliott und Mitarbeitern (1997) untermauert. Sie konnten zeigen, dass im Verlauf einer depressiven Erkrankung deutliche Veränderungen der kognitiven Funktionen beobachtet werden können.

Dehaene und Mitarbeiter (1994) sowie Ruchow und Mitarbeiter (2002) konnten in ihren Studien nachweisen, dass gerade der präfrontale Kortex und der anteriore cinguläre Kortex die Hirnregionen darstellen, in denen die ERN/Ne bei Fehlern generiert wird. Das wiederum legte die Annahme nahe, bei depressiv Erkrankten Veränderungen der ERN/Ne im Sinne einer Amplitudenzunahme oder –abnahme im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu finden.

Ruchow und Mitarbeiter (2004) untersuchten daher mit Hilfe einer Eriksen Flankier Aufgabe die ERN/Ne bei 16 depressiven Patienten und 16 abgeglichenen gesunden Kontrollprobanden. Es wurde sowohl die ERN/Ne-Komponente direkt nach fehlerhaftem Tastendruck (response-related ERN/Ne, rERN/Ne), als auch die ERN/Ne-Komponente nach erfolgter Fehlerrückmeldung (negatives Feedback) (feedback-related ERN/Ne, fERN/Ne) untersucht.

Entgegen der oben erwähnten Annahme ließen sich sowohl für die rERN/Ne als auch für die fERN/Ne keine Gruppenunterschiede im Hinblick auf die Amplitude, die Antwortlatenz oder die Topographie der ERN/Ne finden. Deutliche Gruppenunterschiede zeigten sich allerdings bei einer Häufung von Fehlern, einem sogenannten Doppelfehler, also wenn der vorhergehende und der aktuelle Durchgang fehlerhaft waren, für die fERN/Ne-Komponente: Die an Depression erkrankten Probanden hatten eine signifikant flachere, also negativere fERN/Ne-Komponente als die gesunden Kontrollprobanden. Dieser Befund könnte mit einer verminderten Aktivierung im anterioren cingulären Kortex und präfrontalen Kortex bei Depressiven in Zusammenhang stehen. Die Autoren vermuten, dass diese Aktivierungsverminderung mit einer reduzierten Aktivität im Bereich des zentralen Belohnungssystems und/oder mit einem Defizit strategischer Prozesse zusammenhängt. Des Weiteren unterstreicht der Befund die Ergebnisse Elliotts et al.

(1996), die bei depressiven Patienten einen katastrophalen Effekt auf die, einer Fehlerrückmeldung folgenden, Aufgabe gezeigt hatten.

2. Hypothese und Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine ähnliche Untersuchung mit depressiven Patienten durchgeführt wie in der Studie von Ruchow et al. (2004; siehe oben). Es ging um die Frage, ob sich mit einem anderen Paradigma die Ergebnisse der Untersuchung von Ruchow et al. wiederholen lassen und ob es Unterschiede hinsichtlich des Fehlertyps („errors of choice“ versus „errors of commission“) gibt. Wir gingen davon aus, dass in unserer Arbeit keine Unterschiede der „errors of commission“ zu den „errors of choice“ nachweisbar sein werden. Hinsichtlich der fERN/Ne-Amplituden erwarteten wir bei einer Go/Nogo Aufgabe die gleiche Befundkonstellation wie in der Studie von Ruchow et al. (2004), bei der mittels einer Eriksen Flankier Aufgabe die ERN bei „errors of choice“ untersucht worden war.

Da in mehreren Arbeiten bei depressiven Patienten eine Hypoaktivität des anterioren cingulären Kortex nachgewiesen wurde (Bench et al. 1992; Drevets et al. 1997; Beauregard et al. 1998), in dessen Bereich die ERN/Ne generiert wird (Dehaene et al. 1994), erwarteten wir in der Patientengruppe flachere, d. h. weniger negative fERN/Ne Amplituden als bei gesunden Kontrollen. Dies sollte sich, wie bereits bei Ruchow et al. (2004), vor allem bei einer Häufung von Fehlern, bei so genannten Doppelfehlern (aktueller und vorhergehender Durchgang fehlerhaft) zeigen, und die gestörte Reaktion depressiver Patienten auf negative Rückmeldung widerspiegeln.

In einem ersten Schritt untersuchten wir wiederum die fERN/Ne und die rERN/Ne Komponente ohne Beachtung des vorhergehenden Durchgangs. In einem zweiten Schritt wurde dann der Effekt des vorhergehenden Durchgangs (Trial n-1) auf den aktuellen Durchgang (Trial n) untersucht.

Dazu wurden rERN/Ne und fERN/Ne jeweils in vier verschiedenen Bedingungen untersucht: Fehlerhafter Durchgang nach fehlerhaftem Durchgang (EE = error, error), korrekter Durchgang nach fehlerhaftem Durchgang (EC = error, correct), fehlerhafter Durchgang nach korrektem Durchgang (CE = correct, error) und korrekter Durchgang nach korrektem Durchgang (CC = correct, correct).

II. Material und Methoden

1. Studienteilnehmer

An der Studie nahmen 10 depressive Patienten (9 weiblich) und 10 hinsichtlich Alter, Bildung und Geschlecht passende gesunde Kontrollprobanden teil (9 weiblich).

Zwei der Patienten litten an einer schweren depressiven Episode („Major Depressive Disorder, single episode“; DSM-IV: 296.2x) und acht an einer rezidivierenden schweren depressiven Störung („recurrent Major Depressive Disorder“; DSM-IV: 296.3x; APA 2000).

Die Schwere der Depression wurde anhand der Hamilton Depressionsskala (Hamilton 1960) beurteilt.

Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich über die Studie informiert und unterschrieben freiwillig eine entsprechende Einverständniserklärung. Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission zugelassen.

2. Untersuchungszeitpunkt

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Psychiatrie III der Universität Ulm in stationärer Behandlung. Alle Patienten erhielten Medikamente. Die Medikation war seit mindestens zehn Tagen stabil. Die Patienten waren bei der Durchführung des Experiments psychopathologisch stabil und befanden sich in Remission. In Tabelle 1 sind Medikation, soziodemographische Parameter und psychometrische Befunderhebung von Patienten mit Major Depression und gesunden Kontrollprobanden aufgelistet.

Tabelle 1: Soziodemographische Parameter, Medikation und psychometrische Ratings von Patienten mit Major Depression und gesunden Kontrollprobanden.

Bei den Werten handelt es sich um Mittelwerte \pm Standardabweichungen (SD), Range in Klammern

Tricyclische Antidepressiva: Referenzsubstanz war Imipramin; N bezeichnet die Anzahl der Patienten mit entsprechender Medikation

Benzodiazepine: Referenzsubstanz war Diazepam

HAMD-21: Hamilton Depression Scale, 21 Items (Hamilton 1960)

HAMA: Hamilton Anxiety Scale (Hamilton 1976)

Y-BOCS: Yale-Brown-Obsessive Compulsive Scale (Goodman, Price et al. 1989)

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale (Overall und Gorham 1962)

	Major Depression	Gesunde Kontrollen
N	10	10
Geschlecht (w/m)	9/1	9/1
Alter (Jahre)	37,5 \pm 11,6 (20-60)	33,3 \pm 12,8 (24-61)
Schuljahre (Jahre)	9,6 \pm 0,5 (9-10)	11,0 \pm 2,2 (9-13)
Tricyclische Antidepressiva (mg) (N=10)	281,6 \pm 158,2	
Chlorpromazin (mg) (N=3)	28,1 \pm 49,3	
Benzodiazepin (mg) (N=2)	1,0 \pm 2,1	
HAMD-21	12,8 \pm 6,5 (10-28)	
HAMA	11,9 \pm 6,2 (0-15)	
Y-BOCS	2,4 \pm 1,6 (1-7)	
BPRS	35,1 \pm 8,5 (23-49)	

3. Einschlusskriterien

Wir führten ein psychopathologisches Screening mittels verschiedener standardisierter Tests durch, insbesondere um Patienten mit einer begleitenden Zwangsstörung, Angststörung oder Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis auszuschließen. Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf eine neurologische

oder schwere körperliche Grunderkrankung wurden ebenso von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen wie Probanden mit einem Drogen- oder Medikamentenabusus.

Eine aktuelle TMS- Behandlung stellte ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der aktuellen depressiven Episode der Patienten lag bei 31,4 Tagen (SD = 18,5).

Alle Probanden waren Rechtshänder mit Deutsch als Muttersprache und normalem oder korrigiertem Visus (Kontaktlinsen/ Brille).

Um einem methodischen Fehler durch Einschluss von Patienten mit dementiellen Erkrankungen zu vermeiden, wählten wir nur Studienteilnehmer, die nicht älter als 65 Jahre waren.

4. Tests zur Psychometrie und Händigkeit

Es kamen folgende Tests zur Anwendung: die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall und Gorham 1962), die Hamilton Depression Scale (HAMD-21, Hamilton 1967; Hamilton 1969), die Hamilton Anxiety Scale (HAMA; Hamilton 1969; Hamilton 1976) und die Yale- Brown Obsessiv Compulsive Scale (Y-BOCS; Goodman et al. 1989). Zur Erfassung der Händigkeit wandten wir das Edinburgh Handedness Inventory an (Oldfield 1971) .

4.1. Kurzbeschreibung der Tests

Die *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* stellt die Kurzform zweier wesentlich umfangreicherer Skalen dar: der MSRPP (Multidimensional Scale for Rating Psychiatric Patients) von Lorr et al. (Lorr et al. 1963) und der IMPS (Lorr et al. 1953, deutsche Fassung: Hiller 1986).

Ein etwa 20-minütiges klinisches Interview, das durch gezielte Befragung des Patienten ergänzt werden kann, bildet die Grundlage für die Beurteilung. Die Skala ist geeignet zur Verlaufsbeschreibung.

Zudem ist die BPRS international als Instrument zur Erfassung der Wirksamkeit von Neuroleptika anerkannt (Overall und Gorham 1962).

Bei der *Hamilton Depression Scale (HAMD)* handelt es sich um das am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Bei der Beurteilung dürfen auch Informationen von Angehörigen oder Freunden des Patienten, sowie vom Pflegepersonal verwendet werden. Die HAMD findet hauptsächlich Verwendung, um den Verlauf depressiver Erkrankungen und den Erfolg einer medikamentösen Therapie zu beschreiben. (Hamilton 1969; Hamilton 1967).

Bei der *Hamilton Anxiety Scale (HAMA)* handelt es sich um eine Skala, bei der eine Reihe von psychischen und somatischen Symptomen, die im Zusammenhang mit Angstzuständen zu beobachten sind, beurteilt werden. Anhand der HAMA kann der Schweregrad der Angst eingeschätzt werden. Sie eignet sich auch zur Verlaufsbeschreibung (Hamilton 1969; Hamilton 1976).

Die *Yale- Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)* (Goodman et al. 1989) ist das meistgenutzte Fremdrating zur qualitativen Spezifizierung und Quantifizierung des Schweregrades von Zwangsstörungen. Dabei handelt es sich um ein halbstrukturiertes Interview zur Beurteilung des Schweregrads von Zwangsgedanken und -handlungen (Goodman et al. 1989).

Das *Edinburgh Handedness Inventory* wurde von R.C. Oldfield (1971) zur Bestimmung der Händigkeit eines Probanden entwickelt. Es handelt sich dabei um einen Fragebogen, der aus 10 Items besteht, die Tätigkeiten beschreiben, die vornehmlich mit der rechten Hand ausgeführt werden, z.B. Schreiben, Werfen, Schneiden. Der Befragte muss beantworten, ob er die angegebene Tätigkeit mit der rechten oder linken Hand verrichtet.

5. Gestaltung und Ablauf des Experiments

5.1. Experimentelles Design

Als Paradigma für unsere Studie benutzten wir die Eriksen Flankier Aufgabe (Eriksen und Eriksen 1974), die schon in vielen ERN/Ne Studien herangezogen wurde.

Das Paradigma besteht aus einer Folge von fünf Buchstaben, wobei nur der mittlere, so genannte Zielbuchstabe („target-letter“) für den Probanden relevant ist. Als Stimuli wurden die Buchstaben B, D, U und V verwendet, weil B und D und V und U jeweils ähnlich aussehen und bei rascher Präsentation leicht verwechselt werden können.

Die Buchstabenfolgen („letter strings“) wurden auf einem Computerbildschirm präsentiert. Es gab eine kongruente Bedingung (Buchstabenfolgen BBBBB, DDDDD, UUUUU oder VVVVV) und eine inkongruente Bedingung (BBDBB, DDBDD, UUVUU oder VVUVV). Bei der inkongruenten Bedingung war die Fehlerwahrscheinlichkeit im Vergleich zur kongruenten deutlich erhöht, da die Probanden durch die Präsentation der flankierenden Buchstaben („flankers“) vom Zielbuchstaben abgelenkt wurden. Wir kombinierten die Eriksen Flankier Aufgabe mit einer Go/Nogo Aufgabe. Die Probanden wurden angewiesen, immer nur bei Erscheinen von B oder U in der Mitte der Buchstabenfolge eine vorgegebene Taste zu drücken (Go Trial). Erschien ein D oder V in der Mitte, sollten die Teilnehmer eine Reaktion unterdrücken (Nogo Trial).

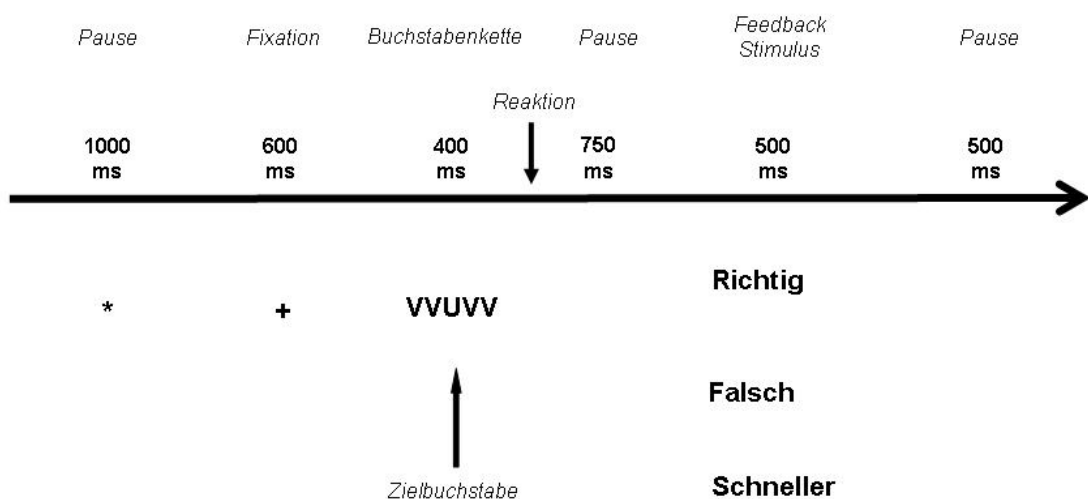


Abbildung 1: Eriksen Flankier Aufgabe. Nach einer Pause von 1000 ms (*) Präsentation des Fixationskreuzes (+) in der Bildschirmmitte, dann Präsentation der Buchstabenkette (VVUVV). Nach der Antwort: Feedback durch die Kommentare „Richtig“, „Falsch“ oder die Aufforderung „Schneller“. Anschließend: nächster Durchgang.

Für jeden Durchgang (Trial) gab es eine Rückmeldung (Feedback). Bei fehlerhaftem Tastendruck erschien das Wort „falsch“ in roter Schrift, bei korrektem Tastendruck erschien das Wort „richtig“ in grüner Schrift. Waren die Probanden zu langsam erschien das Wort „schneller“ in roter Schrift auf dem Computerbildschirm.

Für jeden richtigen Durchgang erhielten sie 5 Eurocent, für falschen oder zu langsamen Tastendruck wurden ihnen 5 Eurocent von einem Anfangsguthaben von insgesamt 10 Euro abgezogen. Gewinne und Verluste wurden über den PC-Bildschirm durch den Hinweis „minus 5 Cent“ bzw. „plus 5 Cent“ mitgeteilt. Den Cutoff legten wir bei einem Minimum von 5 Euro und einem Maximum von 15 Euro fest. Zusätzlich erhielten die Teilnehmer eine Aufwandsentschädigung von 15 Euro, so dass sie insgesamt zwischen 20 und 30 Euro „verdienen“ konnten.

5.2. Versuchsablauf

Der Ablauf eines Durchgangs sah folgendermaßen aus (vergleiche hierzu Abbildung 2): Zunächst erschien in der Mitte des Bildschirms ein Stern (*), der eine Pause von 1000 ms signalisierte. Im Anschluss daran präsentierten wir ein Kreuz (+) für die Dauer von 600 ms, das der Proband aufmerksam fixieren sollte. Dann wurde für 400 ms eine der oben aufgeführten Buchstabenfolgen gezeigt. Bei der Präsentation von BBBB, UUUUU, DDBDD und VVUVV sollte eine Taste gedrückt werden (Go Trial), bei DDDDD, VVVVV, BBDBB und UUVUU sollte ein Tastendruck unterbleiben. Anschließend blieb der Bildschirm für 700 ms schwarz, um dann für 500 ms das jeweilige Feedback („richtig“, „falsch“ oder „schneller“) anzuzeigen. Danach gab es eine erneute Pause von 500 ms bevor der nächste Durchgang startete.

Das Experiment bestand aus insgesamt 600 Durchgängen, unterteilt in fünf Blöcke zu je 120 Durchgängen (300 Go und 300 Nogo Trials). Zwischen den Blöcken gab es Pausen von ca. 5 Minuten. Vor Beginn der eigentlichen Untersuchung wurden zwei Übungsblöcke durchgeführt, um die individuellen Reaktionszeiten der Teilnehmer zu ermitteln. Die mittlere Reaktionszeit aus diesen Übungsblöcken minus 10 Prozent wurde herangezogen, um die Zeitfenster für den Tastendruck zu bestimmen. Diese Zeitfenster variierten zwischen 250 ms und 400 ms. Wurden sie überschritten, gab es „schneller“ als Rückmeldung (siehe Abb.3).

Den Teilnehmern wurde der Versuchsablauf genau erklärt. Sie wurden instruiert, möglichst schnell zu antworten (d. h. innerhalb des individuell ermittelten Zeitfensters). Zur Vermeidung von Artefakten wurden die Probanden aufgefordert, möglichst ruhig zu sitzen, also schlucken, sprechen und blinzeln auf die, in jedem Durchgang vorgesehenen, Pausen (*) zu verlagern.

Nach den Instruktionen wurde bei den Probanden eine Haube für die 64-Kanal EEG-Ableitung angelegt. Die Untersuchung erfolgte in einer abgedunkelten schallisolierten Kabine während die Probanden in einem bequemen Bürostuhl vor dem Computerbildschirm saßen. Ein Mitarbeiter des EEG Labors war während der gesamten Ableitung in der Kabine anwesend, u. a. um darauf zu achten, dass möglichst wenige Bewegungsartefakte auftreten und um eventuelle technische Schwierigkeiten (z. B. Zunahme der Impedanzen) unmittelbar beheben zu können. Die Gesamtdauer der jeweiligen Untersuchung belief sich vom Eintreffen des Patienten, bis zum Entfernen der Elektroden auf etwa zweieinhalb Stunden. Das Experiment selbst dauerte in Abhängigkeit von den Pausen zwischen 50 und 55 Minuten.

6. Die EEG- Ableitung und Analyse der EEG-Daten

6.1 EEG-Ableitung

Es wurde eine 64-Kanal EEG-Ableitung durchgeführt. Zur standardisierten Positionierung der einzelnen Elektroden auf der Kopfoberfläche, benutzten wir elastische Hauben der Firma Easy-cap®, die uns in verschiedenen Größen zur Verfügung standen. Die Elektroden wurden äquidistant platziert. Die elektrische Leitfähigkeit wurde mit Hilfe eines Elektrodengels gewährleistet. Die Kappe wurde in anatomischer Beziehung zum Vertex und Nasion angebracht.

Alle Elektroden wurden gegen eine Referenzelektrode zwischen Cz und FCz abgeleitet, und dann off-line gegen die Durchschnittsreferenz („average reference“) re-referenziert. Augenbewegungen wurden mittels vertikalem und horizontalem Elektrokulogramm (EOG) registriert und mit Hilfe der Korrekturfunktion für Augenartefakte von Gratton und Coles (1983) bearbeitet.

Die Elektrodenimpedanzen wurden unter 5 k Ω gehalten. Das EEG wurde mit Hilfe von Verstärkern der Firma Neuroscan aufgezeichnet (Bandbreite DC-50 Hz; 50 Hz

Notch Filter) und mit einer Abtastrate von 250 Hz A/D konvertiert. Das EEG wurde digital gefiltert (Tiefpassfilter: 16 Hz und Hochpassfilter: 0,10 Hz).

6.2 Datenanalyse

Für die Analyse der rERN/Ne und fERN/Ne Komponente wurde zwischen -150 ms und 0 ms vor dem Beginn der Response eine Korrektur zur Baseline durchgeführt.

Die rERN/Ne wird üblicher Weise zwischen 100 und 150 ms nach der Reaktion untersucht (Gehring et al. 1993), die fERN/Ne hingegen zwischen 200 und 300 ms nach der Fehlerrückmeldung (Miltner et al. 1997).

Artefaktfreie EEG- Segmente mit einer Dauer von 650 ms wurden verwendet um die ereigniskorrelierten Potentiale zu berechnen.

Wir analysierten folgende vier Bedingungen:

- EE = error, error, d. h., auf einen fehlerhafter Durchgang folgt ein fehlerhafter Durchgang
- EC = error, correct, d. h., auf einen fehlerhaften Durchgang folgt ein korrekter Durchgang
- CE = correct, error, d. h., auf einen korrekten Durchgang folgt ein fehlerhafter Durchgang
- CC = correct, correct, d. h., auf einen korrekten Durchgang folgt ein korrekter Durchgang

In der Patientengruppe entsprachen 15.5% der artefaktfreien EEG-Segmente Bedingung EE, 22.2% EC, 25.9% CE und 36.3% CC. In der Kontrollgruppe war die Verteilung folgendermaßen: EE: 11.8%, EC: 24.9%, CE: 27.7% und CC: 35.6%.

Für die statistische Analyse wurden Elektroden aus zwei verschiedenen Regionen ausgewählt: eine frontale Elektrodengruppe bestand aus den Mittellinienelektroden FPz, AFz und Fz und den lateralen Elektrodenpaaren AF3/AF4 und F1/F2. Eine zentro-parietale Elektrodengruppe schloss die Mittellinienelektroden FCz, Cz und CPz und die lateralen Elektrodenpaare C1/C2 und CP1/CP2 ein.

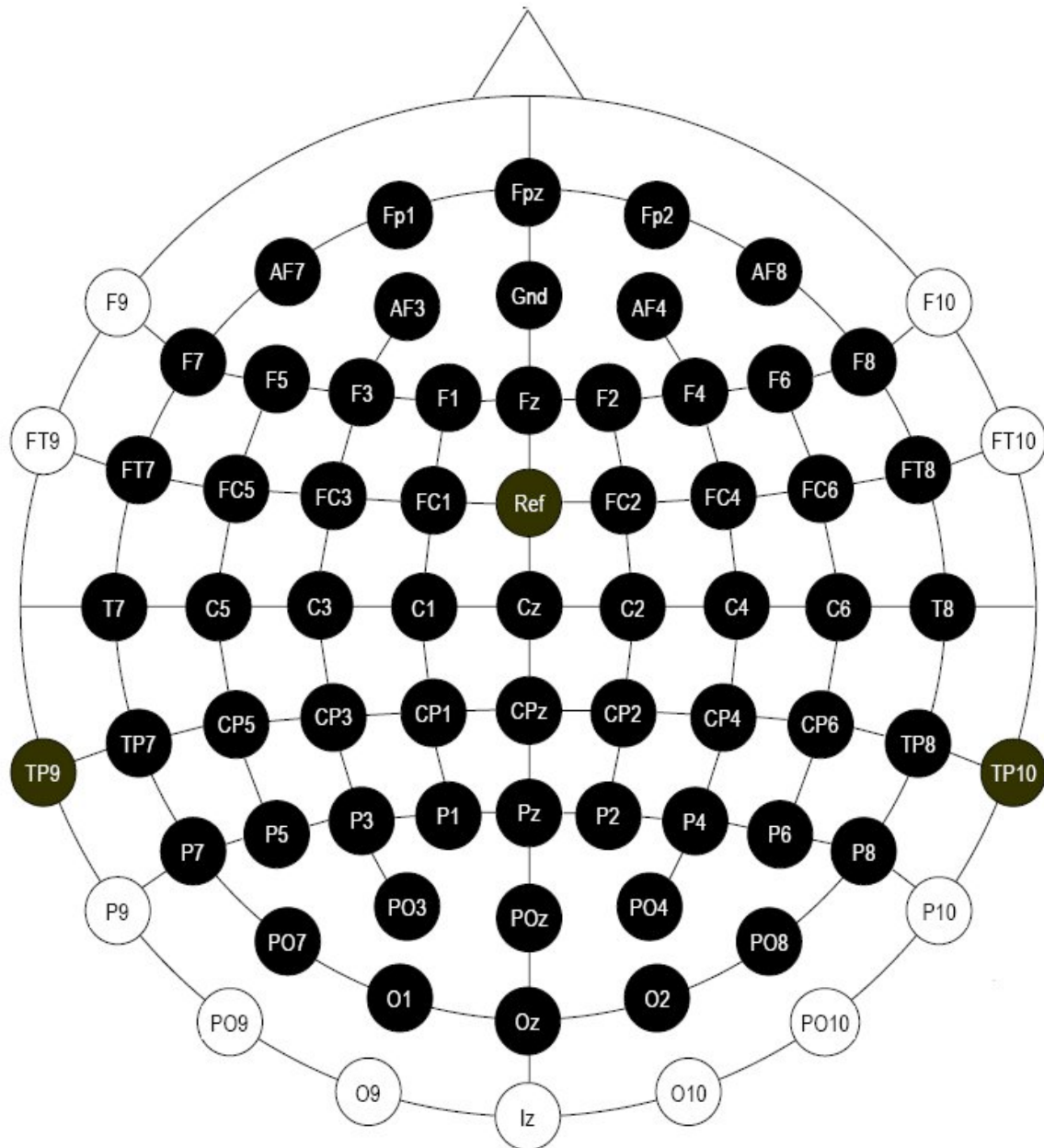


Abbildung 2: Schematische Abbildung der Elektrodenpositionen bei der 64-Kanal EEG-Ableitung (Easy-cap®)

Linke Kopfhälfte: gerade Ziffern, rechte Kopfhälfte: ungerade Ziffern.

A= anterior, C= zentral, F= frontal, I= Inion, O= okzipital, P= parietal, p=polar, T= temporal, z= zentral, Gnd= Ground (Erdung), Ref= Referenz.

6.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung unserer Ergebnisse wurden mehrfaktorielle Varianzanalysen (ANOVAs: analyses of variance) durchgeführt.

Mit einer Varianzanalyse soll die Frage untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß eine oder mehrere unabhängige Variablen einen Einfluss auf eine oder mehrere abhängige Variablen haben. Je nach Zahl der unabhängigen und abhängigen Variablen werden verschiedene Formen von Varianzanalysen unterschieden: Bei der einfaktoriellen Varianzanalyse (one-way ANOVA) werden eine unabhängige und eine abhängige Variable betrachtet, bei der mehrfaktoriellen Varianzanalyse (mehrfaktorielle ANOVA) mindestens zwei unabhängige und eine abhängige Variable. Von einer mehrdimensionalen oder multivariaten Varianzanalyse spricht man, wenn der Einfluss von unabhängigen Variablen auf mehrere abhängige Variablen in derselben Varianzanalyse gleichzeitig untersucht wird. Solche multivariaten Analysen sind den univariaten Einzelanalysen nur dann vorzuziehen, wenn die abhängigen Variablen nicht unabhängig voneinander sind, sondern miteinander interagieren (Wittenberg und Cramer 2003).

Wir berechneten daher in den hier berichteten Analysen mehrfaktorielle Varianzanalysen, zur Erhöhung der Präzision und Power, mit Messwiederholungen. Falls erforderlich, wurden die Freiheitsgrade nach der Methode von Greenhouse-Geisser angepasst. Im Text werden die korrigierten p-Werte, sowie das ε nach Greenhouse-Geisser angegeben.

Für laterale Elektroden rechneten wir Varianzanalysen mit den Messwiederholungsfaktoren: 2 (Gruppe) x 2 (Hemisphäre) x 2 (Region) x 4 (Bedingung). Für Mittellinienelektroden rechneten wir Varianzanalysen mit den Messwiederholungsfaktoren: 2 (Gruppe) x 2 (Region) x 4 (Bedingung).

Ist eine Varianzanalyse signifikant, so weiß man zunächst nur, dass sich die einzelnen Gruppen signifikant unterscheiden. Welche Gruppen sich voneinander unterscheiden, wurde in der vorliegenden Arbeit mit einem Post-hoc Test (Fischer's Least Significance Difference (LSD)) berechnet.

III. Ergebnisse

1. Reaktionszeiten und Fehlerraten

Die mittlere Reaktionszeit auf die Buchstabenfolgen betrug für alle Bedingungen und alle Versuchspersonen 237 ms (SD = 26).

Die ANOVA mit den Faktoren Gruppe (Patientengruppe/Kontrollgruppe) und Bedingung (EE/EC/CE/CC) zeigte einen Haupteffekt für Bedingung ($F(3,54) = 4,70$; $\epsilon = 0,44$; $p = 0,03$). Post-hoc Tests zeigten, dass die Reaktionszeiten in den Bedingungen EE und CE signifikant kürzer waren, als die Reaktionszeiten in den Bedingungen CC und EC (alle p-Werte $< 0,05$).

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Reaktionszeiten ($F(3,54) = 0,03$; $p = 0,99$). Die mittleren Reaktionszeiten für beide Gruppen aufgeschlüsselt nach den vier Bedingungen waren wie folgt: EE: 225 ms (SD = 28), EC: 245 ms (SD = 28), CE: 232 ms (SD = 18) und CC: 245 ms (SD = 23).

Die ANOVA mit den Faktoren Gruppe und Bedingung (EE/CE) zeigte keine signifikanten Gruppe x Bedingungen Interaktionen im Hinblick auf die Fehlerrate ($F(1,18) = 0,01$; $p = 0,94$).

2. Peak-Analyse der rERN/Ne und fERN/Ne Komponente

Basierend auf Peak-Analysen bestimmten wir zwei Zeitfenster, in denen wir die rERN/Ne und die fERN/Ne Komponente analysierten. Die Peak-Analysen führten wir an sogenannten Differenzwellen („difference waves“) durch, die wir errechneten, indem wir die ereigniskorrelierten Potentiale für korrekte Trials von denen für inkorrekte Trials subtrahierten (Bedingung E minus C).

Die rERN/Ne Komponente wies einen Peak bei Elektrode FPz mit einer Durchschnittslatenz von 56 ms (SD = 33,3) nach Tastendruck auf. Für die rERN/Ne-Analyse wählten wir dann ein Zeitfenster zwischen -20 ms und 140 ms (d. h. 56 ± 80 ms; aufgerundet).

Die fERN/Ne Komponente zeigte einen Peak bei Elektrode FPz mit einer Durchschnittslatenz von 250 ms (SD = 28,1) nach dem Darbieten der Fehlerrückmeldung. Hier wählten wir für die Analyse dann ein etwas größeres

Zeitfenster von 0 - 300 ms, um die frühen Anteile der fERN/Ne Komponente ebenfalls analysieren zu können.

3. Die rERN/Ne und die fERN/Ne Komponente, ohne Berücksichtigung des vorhergehenden Trials

Hinsichtlich der rERN/Ne Komponente (Zeitfenster: -20 bis 140 ms) fanden wir einen signifikanten Bedingungseffekt ($F(1,18) = 23,14$; $p < 0,01$) im Bereich frontaler Mittellinienelektroden.

Im Bereich fronto-lateraler und fronto-medialer Elektroden zeigte sich eine signifikante Interaktion Elektrode x Bedingung (lateral: $F(1,18) = 47,43$; $p < 0,01$; Mittellinie: $F(2,36) = 64,74$; $\epsilon = 0,60$; $p < 0,01$). Post-hoc Tests zeigten, dass die EKPs an den Elektroden AF3/AF4 bei fehlerhaften Trials signifikant stärker positiv waren (Bedingung E), als bei korrekten Trials (Bedingung C). Die EKPs im Bereich der Elektroden F1/F2 waren signifikant stärker negativ bei fehlerhaften Trials als bei korrekten Trials (alle p-Werte $< 0,05$). Die Potentiale im Bereich der Elektroden FPz und AFz hingegen waren stärker positiv für fehlerhafte Trials als für korrekte Trials (alle p-Werte $< 0,01$).

Sowohl im Bereich lateraler als auch medialer centro-parietaler Elektroden fanden wir ebenfalls einen signifikanten Bedingungseffekt (lateral: $F(1,18) = 90,84$; $p < 0,01$; Mittellinie: $F(1,18) = 83,74$; $p < 0,01$). EKPs waren signifikant stärker negativ bei fehlerhaften Trials als bei korrekten Trials.

Des Weiteren fanden wir eine signifikante Interaktion Elektrode x Bedingung an lateralen und medialen centro-parietalen Elektroden (lateral: $F(1,18) = 11,12$; $p < 0,01$; Mittellinie: $F(2,36) = 6,36$; $\epsilon = 0,57$; $p < 0,01$). Post-hoc Tests zeigten, dass die Bedingung E stärker negativ ausfiel als Bedingung C und zwar an allen Elektrodenpositionen (alle p-Werte $< 0,01$).

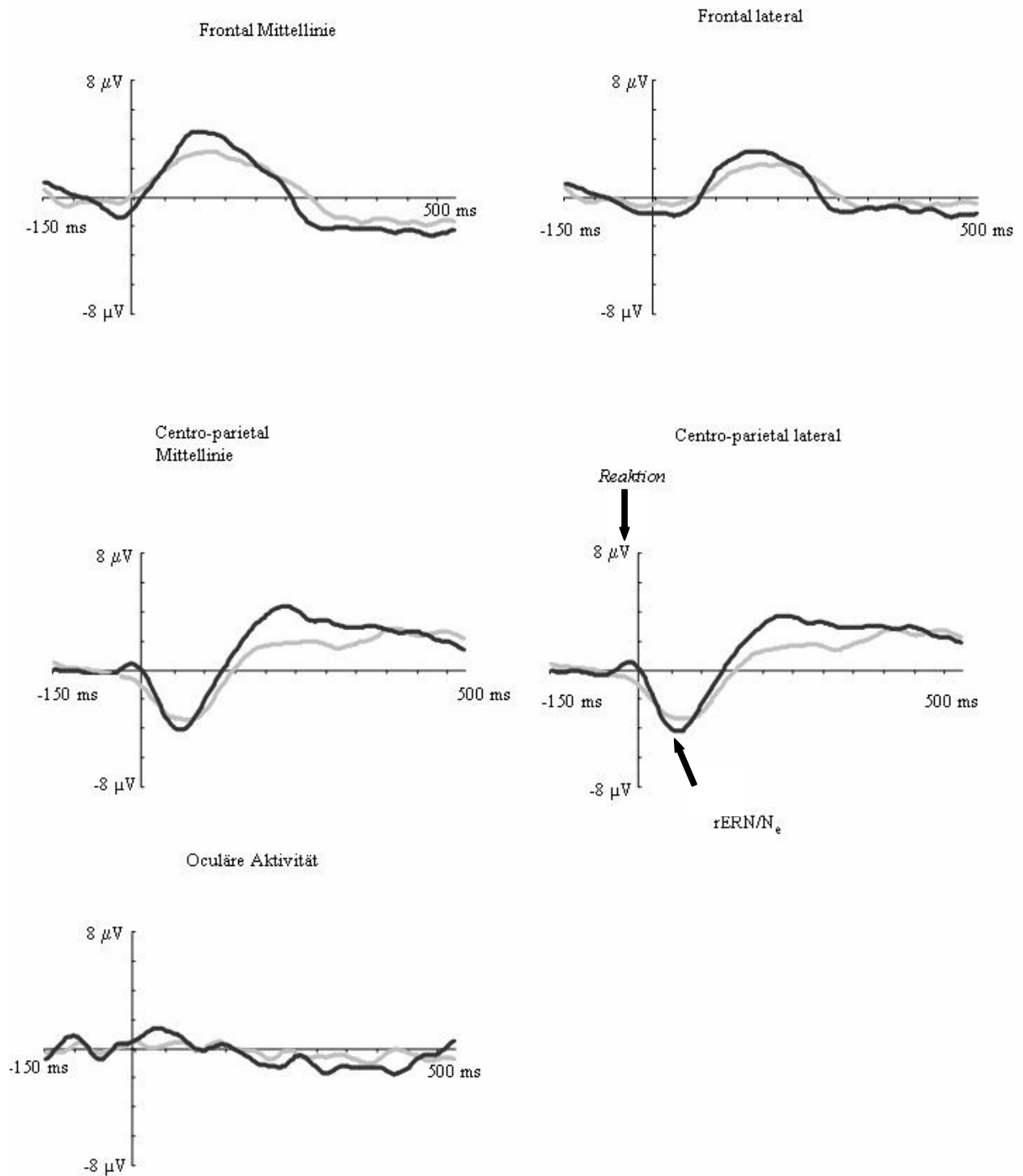


Abbildung 3: Error related negativity direkt nach fehlerhaftem Tastendruck (rERN/Ne), ohne Berücksichtigung des vorhergehenden Trials. Schwarze Linie: rERN bei Kontrollen, graue Linie: rERN bei depressiven Patienten.

Hinsichtlich der fERN/Ne Komponente (Zeitfenster: 0 bis 300 ms nach Beginn des Feedback Stimulus) wurde ein signifikanter Haupteffekt für Bedingung für fronto-laterale und fronto-mediale Elektroden gefunden (lateral: $F(1,18) = 11,41$; $p < 0,01$; Mittellinie: $F(1,18) = 5,45$; $p < 0,05$). EKPs waren signifikant negativer bei fehlerhaften Trials als bei korrekten Trials.

Für frontale Mittellinienelektroden fanden wir eine signifikante Interaktion Elektrode x Bedingung x Gruppe ($F(2,36) = 5,48$; $\epsilon = 0,54$; $p < 0,01$). Post-hoc Tests zeigten, dass depressive Patienten im Bereich der Elektrode Fz signifikant negativere Potentiale in Bedingung E hatten als in Bedingung C (alle p-Werte $< 0,05$) wohingegen gesunden Kontrollprobanden im Bereich der Elektroden AFz und Fz signifikant negativere Potentiale für Bedingung E im Vergleich zu Bedingung C hatten (alle p-Werte $< 0,01$).

Weiterhin fand sich eine signifikante Interaktion Hemisphäre x Bedingung ($F(1,18) = 8,73$; $p < 0,01$) nachweisen. Post-hoc Tests zeigten, dass dieser Effekt darauf zurückzuführen war, dass im Bereich beider Hemisphären Bedingung E deutlicher negativ war als Bedingung C (alle p-Werte $< 0,01$).

Zudem fand sich eine signifikante Interaktion Elektrode x Bedingung ($F(1,18) = 11,40$; $p < 0,01$). Mit Hilfe von Post-hoc Tests konnte nachgewiesen werden, dass Bedingung E negativer war als Bedingung C, und zwar an allen Elektroden (alle p-Werte $< 0,05$).

Sowohl für laterale als auch mediale centro-parietale Elektroden, fanden wir eine signifikante Interaktion Elektrode x Bedingung (lateral: $F(1,18) = 11,21$; $p < 0,01$; Mittellinie: $F(2,36) = 7,84$; $\epsilon = 0,57$; $p < 0,01$). Post-hoc Tests veranschaulichten, dass Bedingung E an allen Elektroden deutlicher negativ war als Bedingung C (alle p-Werte $< 0,01$).

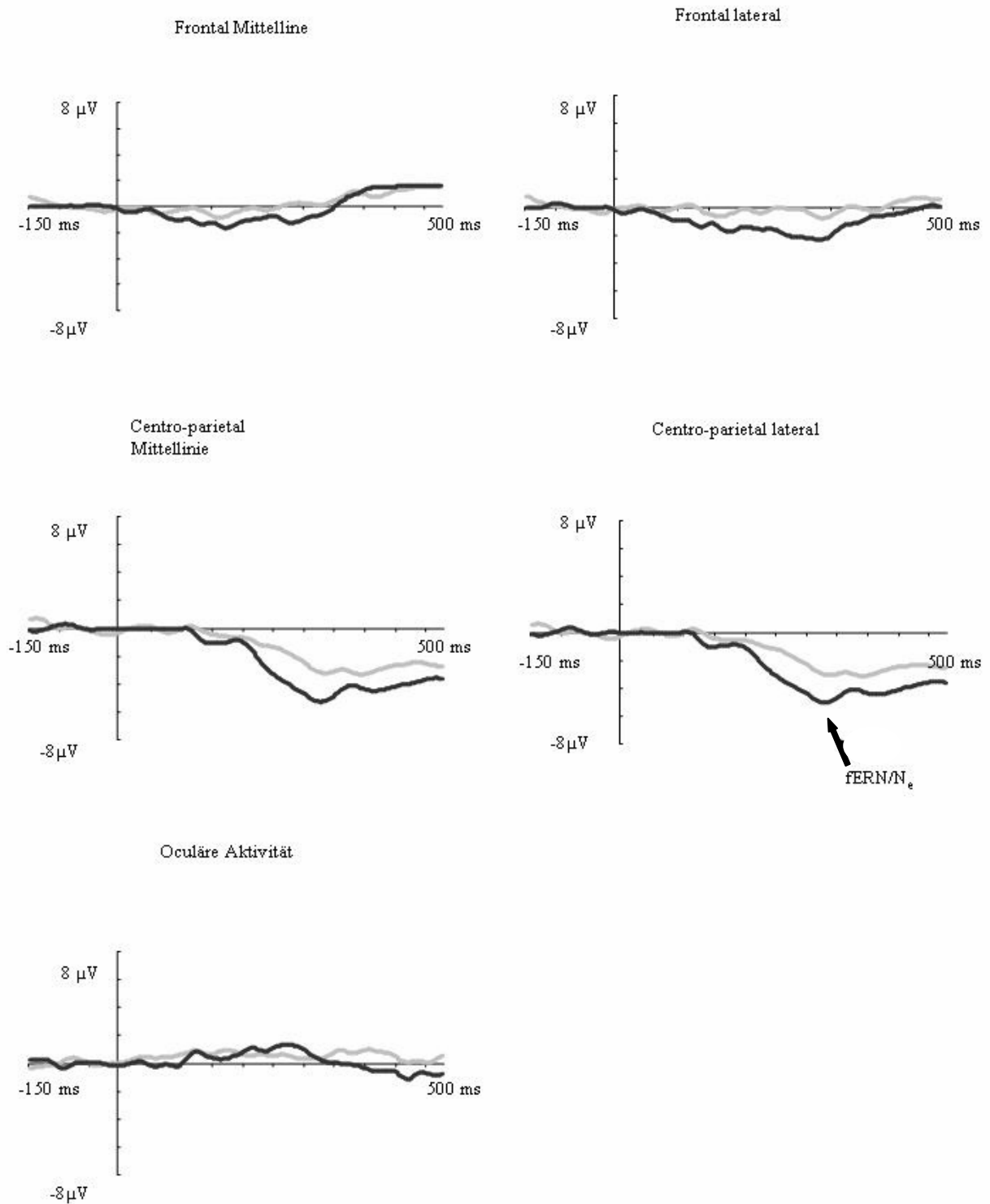


Abbildung 4: Error related negativity nach Fehlerrückmeldung (fERN/Ne) ohne Berücksichtigung des vorhergehenden Trials. Schwarze Linie: fERN bei Kontrollen. Graue Linie: fERN bei depressiven Patienten.

4. Die fERN/Ne Komponente als Funktion des vorhergehenden Trials

Für die fERN/Ne Komponente fanden wir sowohl im Bereich frontal lateraler als auch im Bereich frontaler Mittellinienelektroden eine signifikante Interaktion Elektrode x Bedingung (lateral: $F(3,54) = 6,81$; $\varepsilon = 0,67$; $p < 0,05$; Mittellinie: $F(6,108) = 5,54$; $\varepsilon = 0,37$; $p < 0,01$). Post-hoc Tests veranschaulichten, dass beim Elektrodenpaar F1/F2 und bei den Mittellinienelektroden AFz und Fz die Bedingungen EE und CE deutlicher negativ waren als die Bedingungen EC und CC (alle p-Werte $< 0,05$).

Bei fronto-lateralen Elektroden zeigte sich eine signifikante Interaktion Hemisphäre x Bedingung ($F(3,54) = 4,19$; $\varepsilon = 0,56$; $p < 0,05$). Mit Hilfe von Post-hoc Tests wurde deutlich, dass bei Elektroden der linken Hemisphäre die Bedingungen EE und CE deutlicher negativ waren als die Bedingungen EC und CC (alle p-Werte $< 0,01$), was aber nicht für die Elektroden der rechten Hemisphäre zutrifft (alle p-Werte $> 0,08$).

Im Bereich centro-parietaler lateraler und medialer Elektroden fanden wir einen signifikanten Bedingungseffekt (lateral: $F(3,54) = 15,95$; $\varepsilon = 0,78$; $p < 0,01$; Mittellinie: $F(3,54) = 13,79$; $\varepsilon = 0,77$; $p < 0,01$) und eine signifikante Interaktion Bedingung x Gruppe (lateral: $F(3,54) = 4,14$; $\varepsilon = 0,78$; $p < 0,05$; Mittellinie: $F(3,54) = 3,31$; $\varepsilon = 0,77$; $p < 0,05$), die für die vorliegende Arbeit von besonderem Interesse ist. Für centro-parietale laterale und mediale Elektroden zeigten die Post-hoc Tests, dass die Bedingung EE in der Kontrollgruppe signifikant negativer war als für Bedingung EC (alle p-Werte $< 0,01$). Dies trifft jedoch nicht für die Patientengruppe zu (alle p-Werte $> 0,24$).

Die Bedingung CE unterscheidet sich in beiden Gruppen nicht signifikant von der Bedingung CC (alle p-Werte $> 0,11$).

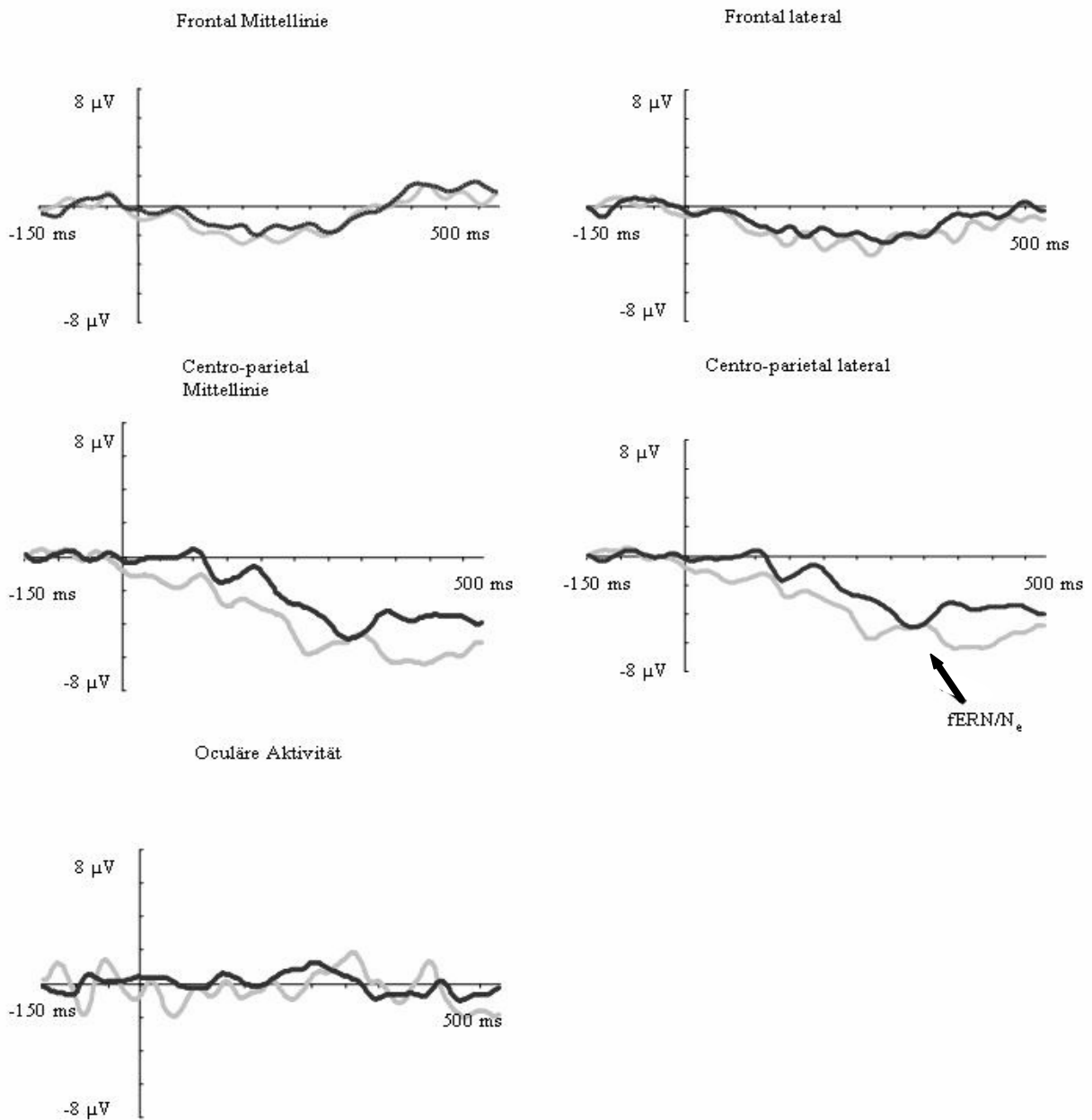


Abbildung 5: Error related negativity nach Fehlerrückmeldung (fERN/Ne) bei Kontrollen unter Berücksichtigung des vorhergehenden Trials. Schwarze Linie: Bedingung CE (fehlerhafter Trial nach korrektem Trial) minus CC (korrekter Trial nach korrektem Trial). Graue Linie: Bedingung EE (fehlerhafter Trial nach fehlerhaftem Trial) minus EC (korrekter Trial nach fehlerhaftem Trial).

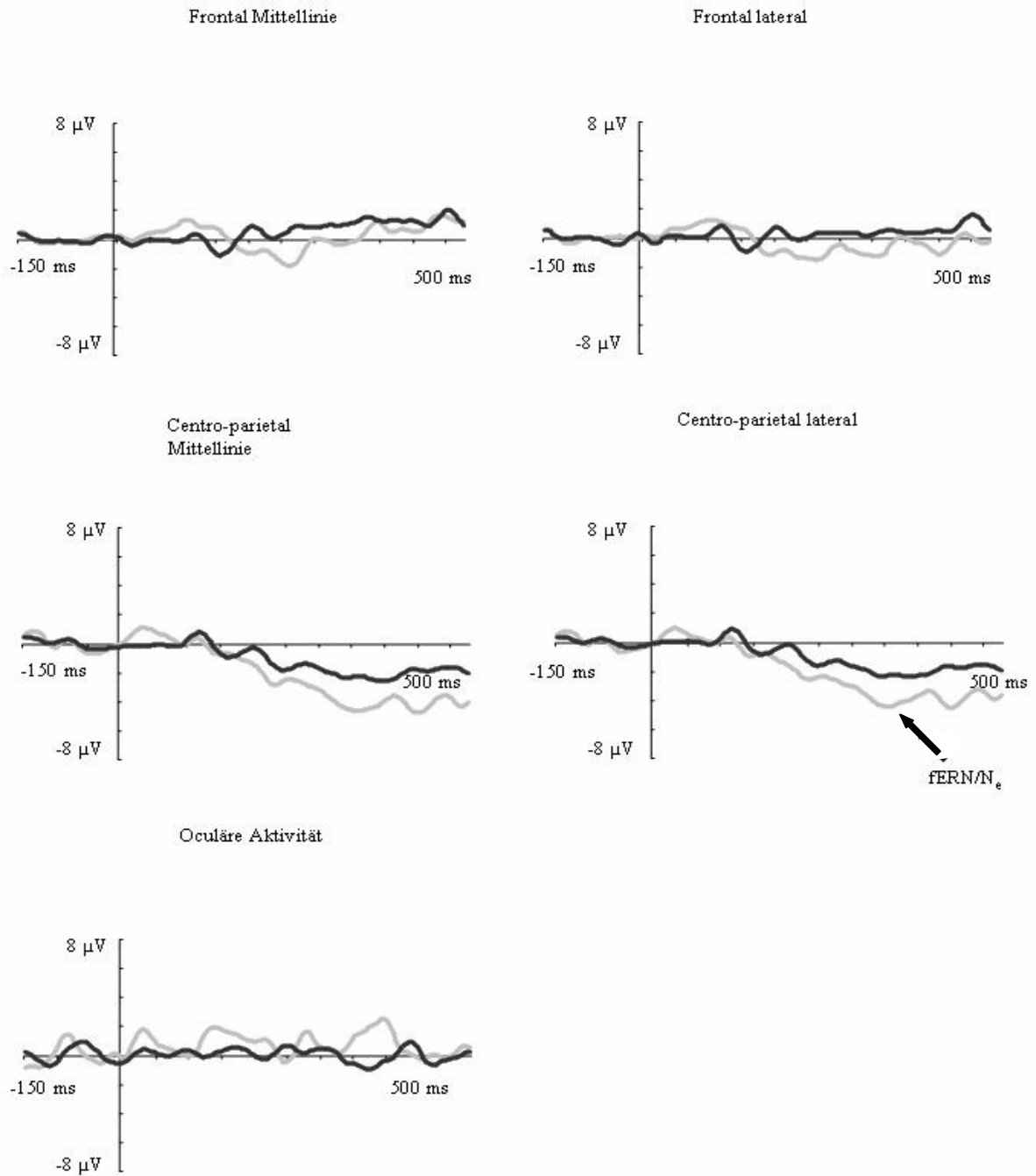


Abbildung 6: Error related negativity nach Fehlerrückmeldung (fERN/Ne) bei Patienten unter Berücksichtigung des vorhergehenden Trials. Schwarze Linie: Bedingung CE (fehlerhafter Trial nach korrektem Trial) minus CC (korrekter Trial nach korrektem Trial); graue Linie: Bedingung EE (fehlerhafter Trial nach fehlerhaftem Trial) minus EC (korrekter Trial nach fehlerhaftem Trial)

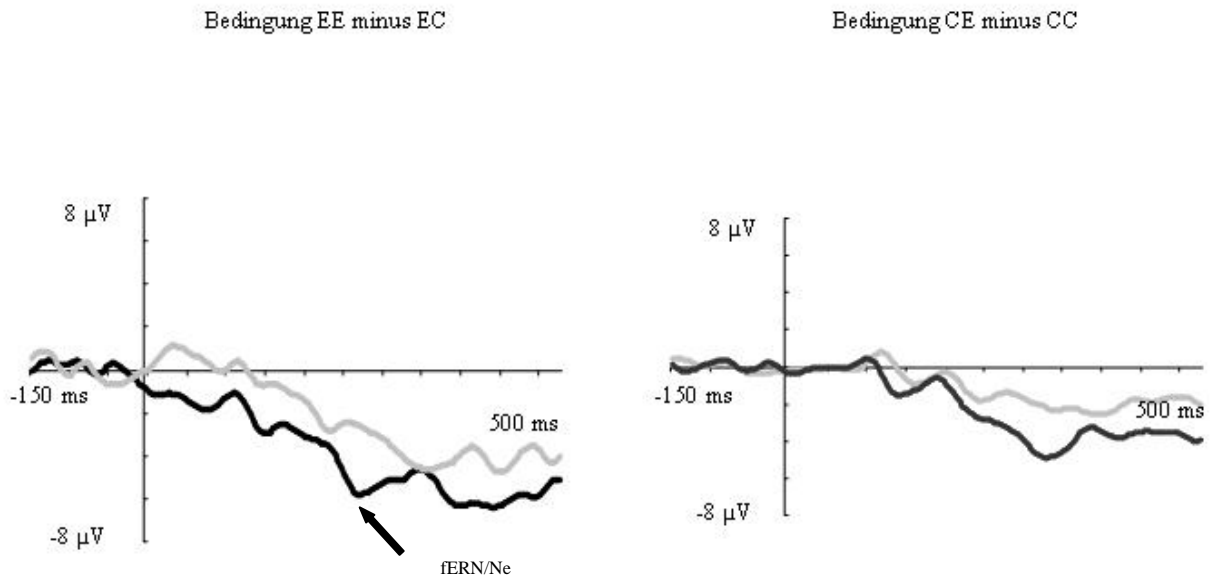


Abbildung 7: Error related negativity nach Fehlerrückmeldung (fERN/Ne) unter Berücksichtigung des vorhergehenden Trials. Links: für die Bedingungen EE (fehlerhafter Trial nach fehlerhaftem Trial) minus EC (korrekter Trial nach fehlerhaftem Trial). Rechts: Bedingung CE (fehlerhafter Trial nach korrektem Trial) minus CC (korrekter Trial nach korrektem Trial). Schwarze Linie: Kontrollprobanden, graue Linie: depressive Patienten.

Um die Komplexität der vorliegenden Arbeit nicht unnötig zu erhöhen wird im Ergebnisteil nicht über die rERN/Ne als Funktion des vorhergehenden Durchgangs berichtet. Eine Analyse dieser Daten ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede, so dass von einer ausführlichen Darstellung und Diskussion abgesehen wird.

IV. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir fehlerkorrelierte Potentiale bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Als Paradigma verwendeten wir eine modifizierte Go/Nogo Aufgabe.

Fehlerrate und Reaktionszeiten

Übereinstimmend mit früheren Untersuchungen, hatten alle Teilnehmer schnellere Reaktionszeiten bei fehlerhaften Durchgängen als bei korrekten Durchgängen (Pailing et al. 2002; Dikman und Allen 2000), was wahrscheinlich auf verfrühte, überstürzte und unüberlegte Antworten zurückzuführen ist (sogenannte „slips“ im Unterschied zu „mistakes“; Scheffers und Coles 2000).

Abgesehen davon, ließen sich keine Unterschiede bezüglich der Fehlerrate und der Reaktionszeiten zwischen den beiden Teilnehmergruppen nachweisen. Insofern sind Medikamenteneffekte als Ursache der im Folgenden zu beschreibenden Gruppenunterschiede eher unwahrscheinlich, da sich diese vor allem in längeren Reaktionszeiten bemerkbar machen müssten.

Die fERN als Funktion des vorhergehenden Trials bei Depressiven

Wir untersuchten zunächst die rERN/Ne und die fERN/Ne Komponente ohne Beachtung des vorhergehenden Durchgangs.

Die Patientengruppe und die Kontrollgruppe unterschieden sich im Hinblick auf diese Komponenten nicht.

Genauso wie in einer vorhergehenden Studie von Ruchsow und Mitarbeitern (2004) untersuchten wir dann den Effekt des vorhergehenden Durchgangs (Trial n-1) auf die fERN/Ne Komponente des aktuellen Durchgangs (Trial n). Dieser Ansatz wurde durch Studien von Elliott und Mitarbeitern (z.B. Elliott et al. 1997) inspiriert, die bei Patienten mit einer schweren Depression von einem „katastrophalen“ Effekt auf die Leistung des folgenden Durchgangs nach negativer Rückmeldung berichteten.

EKP Wellen wurden für vier verschiedene Bedingungen berechnet: Fehlerhafter Durchgang nach fehlerhaftem Durchgang (EE), korrekter Durchgang nach

fehlerhaftem Durchgang (EC), fehlerhafter Durchgang nach korrektem Durchgang (CE) und korrekter Durchgang nach korrektem Durchgang (CC).

Bei fehlerhaften Durchgängen, die fehlerhaften Durchgängen folgten (Bedingung EE), so genannten Doppelfehlern, fanden wir erneut (vgl. Ruchow et al. 2004) eine signifikant flachere, also negativere fERN/Ne Komponente bei Patienten mit einer schweren Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Eine mögliche Erklärung für diesen Befund ist, dass depressive Patienten Schwierigkeiten bei der Bewertung von negativem Feedback haben. Die kleinere ERN/Ne Amplitude scheint eine veränderte bzw. verminderte Verarbeitung von Fehlerrückmeldungen widerzuspiegeln. Diese Aktivierungsverminderung könnte mit einer reduzierten Aktivität im Bereich des zentralen Belohnungssystems und/oder mit einem Defizit strategischer Prozesse zusammenhängen und sich somit in einer verminderten Aktivierung im anterioren cingulären Kortex und präfrontalen Kortex bei Depressiven niederschlagen.

Betrachtet man fehlerhafte Durchgänge, die auf korrekte Durchgänge folgen (Bedingung CE), so lassen sich keine Unterschiede der fERN/Ne Komponente zwischen den Teilnehmergruppen finden.

Die vorliegenden Daten stimmen grundsätzlich mit den Untersuchungen von Beats et al. (1996) und Elliott et al. (1997) überein, wenn auch die angewandten Untersuchungsmethoden sehr unterschiedlich waren. Wir konnten zeigen, dass sich ein negatives Feedback im vorangehenden Durchgang elektrophysiologisch messbar im aktuellen Durchgang niederschlägt. Anders als Elliott et al. (1997) fanden wir bei unseren Patienten keine Beeinträchtigung der Reaktionszeiten nach vorangehendem negativem Feedback, was vielleicht damit zusammenhängt, dass sich alle unsere Patienten zum Untersuchungszeitpunkt in Remission befanden. Eine stärker ausgeprägte depressive Symptomatik hätte u. U. auch zu einem Nachlassen der Testleistung nach negativem Feedback (d. h. längere Reaktionszeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe) geführt. Andererseits ist die Untersuchbarkeit von schwerer erkrankten psychiatrischen Patienten deutlich eingeschränkt, so dass wir uns nach Abwägen aller Möglichkeiten dafür entschieden, nur Patienten mit weniger stark ausgeprägter depressiver Symptomatik in unsere Studie einzuschließen.

In Übereinstimmung mit der Studie von Ruchow et al. (2004) lassen die aktuellen Daten vermuten, dass eine Häufung von fehlerhaften Durchgängen einen strategischen (u. U. präfrontal und anterior cingulär lokalisierten) Mechanismus

aktivieren, der über die Dauer eines einzelnen Durchgangs hinausgeht und in einer höheren (deutlicher negativeren) Amplitude der fERN/Ne bei gesunden Probanden resultiert.

Da bei Vorliegen einer Major Depression eine verminderte Aktivität in präfrontalen und anterior cingulären Hirnregionen nachgewiesen wurde, kann vermutet werden, dass bei depressiven Patienten eben dieser Mechanismus nicht zum Tragen kommt, und die ERN/Ne deshalb eine niedrigere Amplitude hat. Die größten Unterschiede zwischen depressiven und gesunden Personen zeigten sich im Bereich der kognitiven Flexibilität und Umstellfähigkeit, sowie bei der Handlungskontrolle.

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Arbeit allerdings besteht in dem Nachweis, dass signifikante Gruppenunterschiede nur bei fehlerhaften Trials, die auf fehlerhafte Durchgänge folgten, gefunden wurden, und nicht bei fehlerhaften Durchgängen, die auf korrekte Durchgänge folgen.

Dies könnte ein Hinweis auf eine Einschränkung präfrontaler Funktionen bei depressiven Patienten sein, die zu einer Beeinträchtigung von zielgerichtetem Verhalten, strategischem Denken, oder der Ausübung kognitiver Kontrolle führen können (Davidson et al. 2002; Wolford et al. 2000; Carter et al. 1998). Dies deckt sich auch mit Befunden, die Veiel in einer meta-analytischen Auswertung von 13 Studien mit Patienten, die an einer „Major Depression“ litten, darstellte. Die Ergebnisse erbrachten einen engen Zusammenhang neuropsychologischer Defizite mit einer umfassenden Beeinträchtigung der Funktionen des Frontallappens (Veiel 1997).

Des Weiteren lässt sich die Erkenntnis, dass die fERN/Ne bei Doppelfehlern bei Depressiven verändert ist mit der beschriebenen Psychopathologie (ICD-10, Dilling et al. 2000) in Einklang bringen. Depressive Patienten leiden unter einem verminderten Selbstwertgefühl, Gefühl der Wertlosigkeit und geringem Selbstvertrauen, woraus sich schließen lässt, dass sie sehr rasch zu entmutigen sind, sofort das Vertrauen in sich und ihre Leistungen verlieren und aufgeben. Die Tatsache, dass die ERN/Ne bei Depressiven bei Doppelfehlern weniger stark negativ ausfällt als bei Gesunden deckt sich in Bezug auf die Psychopathologie mit der häufig zu beobachtenden Interesse- und Freudlosigkeit und dem oft beklagten Gefühl der Gleichgültigkeit (ICD-10, Dilling et al. 2000).

Auch im Hinblick auf die lerntheoretischen Modelle (Beck et al. 1992) stehen die Ergebnisse unserer Untersuchung in Einklang. So wird davon ausgegangen, dass

bei depressiven Patienten das Fehlen positiver Rückmeldungen zu einem zunehmenden Aktivitätsverlust führt. Hinzu kommt eine negative Wahrnehmung der eigenen Person, Depressive beurteilen sich selbst als unzulänglich und fehlerhaft. Eine solche Sichtweise wirkt entmutigend, lässt resignieren, führt zu Rückzug. Dies könnte sich bei Depressiven in einer weniger negativ ausgeprägten fERN/Ne-Amplitude nach einem Doppelfehler widerspiegeln.

Vergleich der Lokalisation der ERN mit Ergebnissen aus der Bildgebung

Die von uns erhobenen Daten stehen in Einklang mit mehreren funktionellen Bildgebungsstudien (fMRT, PET), die eine verminderte Aktivität sowohl im anterioren cingulären Kortex (Bench et al. 1992; Drevets et al. 1997; Beauregard et al. 1998), als auch im dorsolateralen und dorsomedialen präfrontalen Kortex (Drevets 1998) bei depressiven Patienten nachwiesen.

Mit Hilfe von BESA (Brain Electric Source Analysis; Scherg und Berg 1990) konnte im Rahmen von Quellenanalysen gezeigt werden, dass die ERN/Ne im Bereich des ACC und PFC generiert wird (Dehaene et al. 1994; Ruchow et al. 2002).

Dieses Ergebnis wurde durch mehrere fMRT Studien bestätigt (Carter et al. 1998; Kiehl et al. 2000). Insofern ist es naheliegend, dass sich eine Hypoaktivität im Bereich der, für die Entstehung der ERN/Ne relevanten Hirnareale in einer Veränderung dieser EKP Komponente niederschlägt. Eine Hypoaktivität im ACC geht mit einer Beeinträchtigung auf den Gebieten der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen, der Entscheidungsfindung und einer verminderten Fähigkeit mit Situationen umzugehen, die unsicher und konflikthaft sind, einher.

Somit legen diese Befunde nahe, dass Störungen im Bereich des ACC zu einer Beeinträchtigung von Fehlerverarbeitungsprozessen bei depressiven Patienten führen. Eine Hypoaktivität im präfrontalen Kortex wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (Drevets et al. 1998; Kennedy et al. 2001). Davidson und Mitarbeitern berichten, dass linksseitige Areale des PFC vorwiegend für appetitive Ziele zuständig sind, die mit Annäherungsverhalten verbunden sind. Sie müssen Handlungen über auf ein übergeordnetes Ziel hin planen. Hierfür ist die Lenkung der Aufmerksamkeit auf relevante Informationen erforderlich. Eine verminderte Aktivität im präfrontalen Kortex führt also zu einer reduzierten Fähigkeit, positive Anreize zu antizipieren und zielgerichtet zu handeln (Davidson et al. 2002).

ERN bei „errors of choice“ und „errors of commission“

In der ERN/Ne Literatur wird zwischen fehlerhafter Tastenwahl (errors of choice) in einer Eriksen Flankier Aufgabe und fälschlichem Tastendruck in einer Go/Nogo Aufgabe (errors of commission) unterschieden. Dabei geht man davon aus, dass die beiden Paradigmen unterschiedliche Frontallappenfunktionen überprüfen.

Eine Frage der vorliegenden Arbeit war, ob sich die beiden Fehlertypen „errors of choice“ und „errors of commission“, also Störungen der Response-Inhibition und der Response-Selektion unterscheiden, sprich auf unterschiedliche Weise die ERN/Ne Komponente beeinflussen.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer schweren Depression flachere ERN/Ne Amplituden nicht nur bei einer Eriksen Flankier Aufgabe auftreten können, sondern auch bei einer Go/Nogo Aufgabe.

Dieses Ergebnis bestätigt mehrere Studien (z. B. Scheffers et al. 1996), in denen sich auch keine Unterschiede der ERN/Ne Amplitude zwischen „errors of choice“ (falsche Taste gewählt) und „errors of commission“ (Taste gedrückt als es unterbleiben sollte oder umgekehrt) fanden.

Im Unterschied zu den Arbeiten von Holroyd und Coles (2002), sowie Nieuwenhuis und Mitarbeitern (2002) gab es in unserer Untersuchung keine Variation in der Kontingenz der Verstärkung. Unsere Probanden erhielten nach jedem Fehler negatives Feedback und nach jedem richtigen Durchgang positives Feedback. Verändert man aber den Verstärkerplan im Sinne eines Zufallslernens mit nur unregelmäßigem Feedback („probabilistic learning task; Holroyd und Coles 2002), dann kommt dem Feedback insgesamt eine größere Bedeutung zu. Elektrophysiologisch zeigt sich das daran, dass die fERN/Ne dann eine grundsätzlich höhere durchschnittliche Amplitude hat als die rERN/Ne (Holroyd und Coles 2002). In der vorliegenden Studie wurde die Kontingenz der Verstärkung nicht systematisch manipuliert; wir nahmen damit insgesamt flachere fERN/Ne Amplituden in Kauf.

Die vorliegende Studie repliziert und erweitert die Arbeit von Ruchow und Mitarbeitern (2004), die bereits anhand einer Eriksen Flankier Aufgabe nachwies, dass negatives Feedback im vorhergehenden Durchgang bei depressiven Patienten zu einer Abnahme der fERN/Ne im aktuellen Durchgang führt. Dieser Effekt zeigt sich also nicht nur bei „errors of choice“, sondern auch bei „errors of commission“. Dies lässt in Anbetracht dieser beiden Studien die Annahme zu, dass bei

Depressiven zum einen die Response-Selektion gestört ist, und zum anderen auch die Response-Inhibition.

Ob unsere Ergebnisse spezifisch sind für Patienten mit einer schweren Depression, oder generell auch bei anderen psychiatrischen Störungen auftreten, bleibt offen und scheint ein geeignetes Ziel für zukünftig Studien zu sein.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie analysierten wir Fehlerverarbeitungsprozesse bei Patienten mit „Major Depression“ und einer gesunden Kontrollgruppe. Alle Probanden wurden mit Hilfe einer modifizierten Go/Nogo Aufgabe untersucht, während der ein 64-Kanal Elektroenzephalogramm abgeleitet wurde. Von besonderem Interesse war der Einfluss von negativer Rückmeldung (Feedback) im vorhergehenden Durchgang (Trial n-1) auf den aktuellen Durchgang (Trial n). Folglich untersuchten wir vier verschiedene Bedingungen: fehlerhafter Durchgang nach fehlerhaftem Durchgang (EE), korrekter Durchgang nach fehlerhaftem Durchgang (EC), fehlerhafter Durchgang nach korrektem Durchgang (CE) und korrekter Durchgang nach korrektem Durchgang (CC).

Untersuchungen mit Brain Electric Source Analysis (BESA) und funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie Studien konnten zeigen, dass die ERN/Ne (Error related negativity/ Error negativity) Komponenten im Bereich des anterioren cingulären Kortex und präfrontalen Kortex generiert werden. Insbesondere Positronen-Emissions-Tomographie Studien wiesen bei depressiven Patienten eine Hypoaktivität in diesen Hirnregionen nach, so dass eine Veränderung der ERN/Ne Komponenten bei „Major Depression“ durchaus plausibel ist.

Vorhersagegemäß fand sich in der Patientengruppe eine flachere Feedback relatierte ERN/Ne für Bedingung EE. Hinsichtlich der anderen Bedingungen, Reaktionszeiten und Fehlerraten fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Das vorliegende Ergebnis lässt auf Schwierigkeiten Depressiver bei der Bewertung negativer Rückmeldungen schließen. Die verminderte Amplitude der fERN/Ne spiegelt die abnormale Reaktion Depressiver auf ein negatives Feedback wider.

Die vorliegende Arbeit repliziert und erweitert die Ergebnisse der Studie von Ruchow und Mitarbeitern, die bei einer Eriksen Flankier Aufgabe ebenfalls eine flachere fERN/Ne für Bedingung EE bei Patienten mit Major Depression fanden. Flachere fERN/Ne Amplituden fanden sich somit sowohl für „errors of choice“ als auch für „errors of commission“.

Literaturverzeichnis

- Altshuler L L, Bauer M, Frye M A, Gitlin M J, Mintz J, Szuba M P, Leight K L, Whybrow P C: Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and Meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 158: 1617-1622 (2001)
- Angst J: The epidemiology of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 5: 95-98 (1995)
- Angst J, Angst F, Stassen H: Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 57-62 (1999)
- Austin M P, Mitchell P, Goodwin G M: Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 178: 200-206 (2001)
- Beats B, Sahakian B, Levy R: Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med* 26: 591-603 (1996)
- Beauregard M, Leroux J M, Bergman S, Arzoumanian Y, Beaudoin G, Bourgouin P, Stip E: The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 9: 3253-8 (1998)
- Beck A T, Rush J, Shaw B, Emery G: *Kognitive Therapie der Depression*. Psychologie Verlags Union Weinheim, S. 41-51 (1992)
- Bench C, Friston K, Brown R, Scott L, Frackowiak R, Dolan R: The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 22: 607-615 (1992)
- Bench C J, Frackowiak R S, Dolan R J: Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 25: 247-261 (1995)
- Botvinick M M, Braver T S, Barch D M, Carter C S, Cohen J D: Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev* 108: 624-52 (2001)
- Braver T S, Cohen J D: On the control of control: the role of dopamine in regulating prefrontal function and working memory. In: Monsell S, Driver J (Hrsg) *Control of Cognitive Processes*, A Bradford Book The MIT Press Cambridge MA London England, S. 713-737 (2000)
- Brody A L, Saxena S, Silverman D H, Alborzian S, Fairbanks L A: Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res* 91: 127-139 (1999)

- Brown G, Harris T: Social Origins of Depression: a reply. *Psychol Med* 8: 577-588 (1978)
- Carter C, Braver T, Barch D, Botvinick M, Noll D, Cohen J: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280: 747-749 (1998)
- Carter C S, MacDonald A M, Botvinick M, Ross L L, Stenger V A, Noll D, Cohen J D: Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proc Nat Acad Sci U S A* 97: 1944-1948 (2000)
- Coffey C E, Wilkinson W E, Weiner R D, Parashos I A, Djang W T: Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 50: 7-16 (1993)
- Coles M G H, Scheffers M K, Holroyd C B: Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representations, stimulus-related components, and the theory of error-processing. *Biol Psychol* 56: 173-189 (2001)
- Cooke J D, Diggle V A: Rapid error correction during human arm movements: evidence for central monitoring. *J Mot Behav* 16: 348-363 (1984)
- Curran S M, Murray C M, Van Beck M, Dougall N, O'Carroll R E: A single photon emission computerised tomography study of regional brain function in elderly patients with major depression and with Alzheimer-type dementia. *Br J Psychiatry* 163: 155-165 (1993)
- Davidson R J, Pizzagalli D, Nitschke J B, Putnam: Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 53: 545-74 (2002)
- Dehaene S, Posner M, Tucker D: Commentary: localization of a neural system for error detection and compensation. *Psychol Med* 5: 303-305 (1994)
- Devinsky O, Morrell M, Vogt B: Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain* 118: 279-306 (1995)
- Dikman Z, Allen J: Error monitoring during reward and avoidance learning in high- and low-socialized individuals. *Psychophysiology* 37: 43-54 (2000)
- Dilling H, Mombour W, Schmidt M H: Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. Hans Huber Bern Göttingen Toronto, S. 129-153 (2000)
- Drevets W C, Price J L, Simpson J R, Jr., Todd R D, Reich T, Vannier M, Raichle M E: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386: 824-827 (1997)

- Drevets W C: Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 49: 341-361 (1998)
- Duncan J, Owen A: Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23: 475-483 (2000)
- Elliott R, Sahakian B J, McKay A P, Herrod J J, Robbins T W, Paykel E S: Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med* 26: 975-989 (1996)
- Elliott R, Frith C, Dolan R: Differential neural response to positive and negative feedback in planning and guessing tasks. *Neuropsychologia* 35: 1395-1404 (1997)
- Elliott R, Sahakian B J, Herrod J J, Robbins T W, Paykel E S: Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 74-82 (1997)
- Eriksen B, Eriksen C: Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Percept Psychophys* 16: 143-149 (1974)
- Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J: Event-related potential correlates of errors in reaction tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 44: 287-296 (1995)
- Fuster J M: Frontal lobe and cognitive development. *Neurocytol* 31:378-385 (2002)
- Gehring W J, Coles M G H, Meyer D E, Donchin E: The error-related negativity: An event-related brain potential accompanying errors. *Psychophysiology* 27: 34 (1990)
- Gehring W, Goss B, Coles M, Meyer D, Donchin E: A neural system for error detection and compensation. *Psychological Science* 4: 385-390 (1993)
- Goldman-Rakic P S: Architecture of the prefrontal cortex. In: Grafman K J H, Boller F (Hrsg) *Structure and function of the human prefrontal cortex*, New York Academy of Sciences New York, S. 71-83 (1995)
- Goodman W K, Price L H, Rasmussen S A, Mazure C, Fleischmann R L, Hill C L, Heninger G R, Charney D S: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1006-1011 (1989)
- Goschke T, Kuhl J: Remembering what to do: Explicit and implicit memory for intentions. In: Brandimonte G E, McDaniel M (Hrsg) *Prospective memory: Theory and applications*, Erlbaum Hillsdale NJ, S. 53-91 (1996)

- Gratton G, Coles M G, Donchin E: A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55: 468-484 (1983)
- Gratton G, Coles M G, Sirevaag EJ, Eriksen C W, Donchin E: Pre- and poststimulus activation of response channels: a psychophysiological analysis. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 14: 331-344 (1988)
- Haffen E, Sechter D: The neurobiology of depression. *Rev Prat* 49: 707-712 (1999)
- Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62 (1960)
- Hamilton M: Development of a rating scale for primary depressive illness. *The Br J Soc Clin Psychol* 6: 278-296 (1967)
- Hamilton M: Diagnosis and rating of anxiety. *Studies on anxiety. Br J Psychiatry* 3: 76-79 (1969)
- Hamilton M: HAMA. The Hamilton Anxiety Scale. In: Guy W (Hrsg) *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*, U S Department of Health and Service Rockville Maryland, S. 194-198 (1976)
- Hautzinger M: Kognitive Verhaltenstherapie bei psychischen Störungen. *Psychologie Verlags Union, Verlagsgruppe Beltz Weinheim*, S. 3, S. 7-9 (2000)
- Hiller W: IMPS: eine multidimensionale Skala zur systematischen Erfassung des psychopathologischen Befundes. *Beltz Test, Weinheim*, S.1-84 (1986)
- Hohnsbein J, Falkenstein M, Hoorman J: Error processing in visual and auditory choice reaction time tasks. *Int J Psychophysiol* 3: 32 (1989)
- Holroyd C B, Coles M G: The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev* 109: 679-709 (2002)
- Ito H, Kawashima R, Awata S, Ono S, Sato K, Goto R, Koyama M, Sato M, Fukuda H: Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *Eur J Nucl Med* 37: 410-414 (1996)
- Kasper S, Möller H-J, Müller-Spahn F: Depression, Diagnose und Pharmakotherapie. *Georg Thieme, Stuttgart*, S. 3-7, S. 25-27, S. 33-34 (2002)
- Keller M B: Depression: a long-term illness. *Br J Psychiatry* 26: 9-15 (1994)
- Kennedy S H, Evans K R, Kruger S, Mayberg H S, Meyer J H: Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 158: 899-905 (2001)

- Kiehl K A, Liddle P F, Hopfinger J B: Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study. *Psychophysiology* 37: 216-223 (2000)
- Kugler J: *Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, S. 7-9 (1981)
- Lorr M, Jenkins R L, Holsopple J Q: Multidimensional Scale for Ratin Psychiatric Patients. *Tech Bull* 10: 507-535 (1953)
- Lorr M, Klett C J, Mcnair D M, Lasky J J: Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale-20 Beurteilungs- und Auswertebogen. Hogrefe, Freiburg/Schweiz, S. 1-40 (1963)
- Lyon G R, Krasnegor N A: Attention, memory, and executive function. Paul H. Brookes Publishing Co., Baltimore Maryland, S. 216-231 (1996)
- MacDonald A, Cohen J, Stenger V, Carter C: Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288: 1835-1838 (2000)
- Mayberg H: Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6: 428-442 (1994)
- Mayberg H S, Liotti M, Brannan S K, McGinnis S, Mahurin R K: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156: 675-682 (1999)
- Miller E: The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat Rev Neurosci* 1: 59-65 (2000)
- Miller E, Cohen J D: An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24: 167-202 (2001)
- Miltner W, Braun C, Coles M: Event-related brain potentials following incorrect feedback in a time-estimation task: evidence for a generic neural system for error detection. *J Cogn Neurosci* 9: 788-798 (1997)
- Mirowsky J, Ross C: Age and effect of economic hardship on depression. *J Health Soc Behav* 42: 132-150 (2001)
- Monsell S: Control of mental processes. In: Bruce V (Hrsg) *Unsolved mysteries of the mind*, Erlbaum Hove, S. 93-148 (1996)
- Nieuwenhuis S, Ridderinkhof K R, Talsma D, Coles M G, Holroyd C B, Kok A, van der Molen M W: A computational account of altered error processing in older age: dopamine and the error-related negativity. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2: 19-36 (2002)

- Oldfield R C: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113 (1971)
- Ostler K, Thompson C, Kinmonth A-L K, Peveler C, Stevens L, Stevens A: Influence of socio-economic deprivation on the prevalence and outcome of depression in primary care. *Br J Psychiatry* 178: 12-17 (2001)
- Overall J E, Gorham D R: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10: 799-812 (1962)
- Pailing P E, Segalowitz S J, Dywan J, Davies P L: Error negativity and response control. *Psychophysiology* 39: 198-206 (2002)
- Posner M I, DiGirolamo G J: Executive attention: conflict, target detection, and cognitive control. In: Parasuraman R (Hrsg) *The Attentive Brain*, A Bradford Book The MIT Press London Cambridge MA, S. 402-423 (1998)
- Puca R M, Langens T A: Motivation, Volition und Emotion. In: Müsseler J, Prinz W (Hrsg) *Allgemeine Psychologie*, Spektrum Heidelberg Berlin, S. 226-384 (2002)
- Rösler F, Pütz P, Friederici A, Hahne A: Event-related brain potentials while encountering semantic and syntactic constraint violations. *J Cogn Neurosci* 5: 345-362 (1993)
- Ruchow M, Grothe J, Spitzer M, Kiefer M: Human anterior cingulate cortex is activated by negative feedback: evidence from event-related potentials in a guessing task. *Neurosci Lett* 325: 203-206 (2002)
- Ruchow M, Herrnberger B, Wiesend C, Grön G, Spitzer M, Kiefer M: The effect of erroneous responses on response monitoring in patients with major depressive disorder: a study with event related potentials. *Psychophysiology* 41: 833-840 (2004)
- Rybakowski J K, Twardowska K: The dexamethasone/ corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 33: 363-370 (1999)
- Scheffers M K, Coles M G, Bernstein P, Gehring W J, Donchin E: Event-related brain potentials and error-related processing: an analysis of incorrect responses to go and no-go stimuli. *Psychophysiology* 33: 42-53 (1996)
- Scheffers M K, Coles M G: Performance monitoring in a confusing world: error-related brain activity, judgments of response accuracy, and types of errors. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26: 141-151 (2000)

- Sher L: Thyroid hormones and seasonal mood change. *Am J Psychol* 158: 323 (2001)
- Smith E E, Jonides J: Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283: 1657-1661 (1999)
- Solomon D A, Keller M B, Leon A C, Mueller T I, Lavori P W, Shea M T, Coryell W, Warshaw M, Turvey C, Maser J D, Endicott J: Multiple Recurrences of Major Depression Disorder. *Am J Psychiatry* 157: 229-233 (2000)
- Veiel H O: Preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 19: 587-603 (1997)
- Vinokur A, Price R, Caplan R: Hard times and hurtful partners: how financial strain affects depression and relationship satisfaction of unemployed persons and their spouses. *J Pers Soc Psychol* 71: 166-179 (1996)
- Wacker H, Müllejjans R, Klein K, Battegay R: Identification of cases of anxiety disorders and affective disorders in community according to ICD-10 by using the Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2: 91-100 (1992)
- Wacker H R: Epidemiology and comorbidity of depressive disorders. *Ther Umsch* 57: 53-58 (2000)
- Wittenberg R, Cramer H: Datenanalyse mit SPSS für Windows. UTB, Stuttgart, S. 17-32, S. 56-104 (2003)
- Wittchen H-U, Essau C A, von Zerssen D, Krieg J, Zaudig M: Lifetime and six-month prevalence of mental disorder in the Munich Follow-Up-Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241: 247-258 (1992)
- Wittchen H-U, Knauper B, Kessler R C: Lifetime risk of depression. *Br J Psychiatry* 26: 16-22 (1994)
- Wittchen H-U, Krause P, Hofler M, Pittrow D, Winter S, Spiegel B, Hajak G, Riemann D, Steiger A, Pfister H: Screening study for insomnia in general practice. Diagnostic error in every second patient? *MMW Fortschr Med* 143: 43-44 (2001)
- Wolford G, Miller M B, Gazzaniga M: The left hemisphere's role in hypothesis formation. *J Neurosci* 20: 64-65 (2000)
- Wu J, Buschbaum M S, Gillin J C, Tang C, Cadwell S: Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 156:1149-1158 (1999)

Zschocke E: Klinische Enzephalographie. Springer, Berlin Heidelberg New York, S.
3-61 (2002)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bedanken bei...

Herrn Prof. Dr. Dr. Manfred Spitzer, der mein Interesse an der Psychiatrie weckte, und der als Leiter der Psychiatrie III der Universität Ulm die Rahmenbedingungen für die Forschung schuf.

Herrn Dr. Martin Ruchsow, der diese Arbeit betreute, mich in allen Phasen unterstützte, und nie die Geduld verlor.

Frau Sabine Günther und dem EEG-Team, die mir immer tatkräftig zur Seite standen, für ihre Unterstützung und Hilfestellung.

Roland Holzer und Dr. Axel Riecker die mir halfen meine PC-Kenntnisse auf den aktuellen Stand zu bringen, damit ich dieser Arbeit die gewünschte Form geben konnte.

Den Depressions-Patienten der Universität Ulm und den Teilnehmern der Kontrollgruppe, die mir ihre Zeit schenkten, und ohne deren Mitarbeit diese Studie nicht durchführbar gewesen wäre.