

Diplomarbeit

IMPLIZITES LERNEN BEI MAJOR DEPRESSION

Testung mittels probabilistischem Klassifikationstest

eingereicht von

Sedef Güneş

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Psychiatrie und

psychotherapeutische Medizin

unter Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. et scient. med. Anna Holl et

Dr.ⁱⁿ med. univ. Sabrina Mörkl

Graz, am 16.05.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 16.05.2017

Sedef Günes eh

Vorwort

Beim Verfassen der vorliegenden Arbeit wurde durchwegs auf die Einhaltung einer gendergerechten Sprache geachtet. Dabei entschied ich mich für die Nutzung der geschlechtsneutralen Personenbezeichnung.

Danksagung

Mein Dank geht an Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Anna Holl und Dr.ⁱⁿ Sabrina Mörkl für das Ermöglichen dieser Diplomarbeit. Danke Sabrina für die verlässliche Betreuung, die konstruktiven Kritiken und netten Worte beim Erstellen dieser Arbeit.

Mein größter Dank geht an meine Eltern Nazan und Yahya Günes sowie an meine Schwester Sezen Günes für die jahrelange liebevolle Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	iii
Danksagung	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
Zusammenfassung	xii
Abstract	xiii
1 Einführung	1
<i>1.1 Krankheitsbild Depression</i>	1
1.1.1 Symptomatik.....	1
1.1.2 Diagnostik.....	2
1.1.3 Theorien zur Entstehung der Depression.....	5
1.1.4 Strukturelle Veränderungen bei Depression.....	5
<i>1.2 Anatomie und Physiologie der Basalganglien</i>	6
1.2.1 Basalganglien Allgemein.....	6
1.2.2 Anatomie der Basalganglien.....	7
1.2.3 Funktion der Basalganglien.....	7
1.2.4 Physiologie der frontostriatalen Schleife.....	8
1.2.5 Erkrankungen mit Beteiligung der Basalganglien und Depression.....	10
1.2.6 Veränderungen der Basalganglien bei Depression.....	11
<i>1.3 Testung des Striatums mittels impliziter Lerntests</i>	13
1.3.1 Langzeitgedächtnis Allgemein.....	13
1.3.2 Repräsentation der Gedächtnissysteme im Gehirn.....	14
<i>1.4 Zielsetzung und Studienhypothese</i>	14
1.4.1 Begründung der Fallzahl.....	15
1.4.2 Ethische Gesichtspunkte.....	15
2 Material und Methoden	16
<i>2.1 Teilnehmende</i>	16
2.1.1 Untersuchungsgruppe.....	16
2.1.2 Kontrollgruppe.....	16
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
<i>2.2 Methodik</i>	17

2.2.1	Material zur Sicherung der Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.2.1.1	Erfassung der Schwere der Depression.....	17
2.2.1.2	Ausschluss kognitiver Störungen.....	18
2.2.1.3	Erfassung des prämorbidem Intelligenzniveaus.....	18
2.2.1.4	Anamnestisch erhobene Daten.....	19
2.2.2	Weather Prediction Task.....	19
2.2.2.1	Untersuchungsablauf und Rahmenbedingungen.....	19
2.2.2.2	Feedback-Variante.....	20
2.2.2.3	Paired-associate-Variante.....	20
2.2.3	Methodik der Datenanalyse.....	22
3	Ergebnisse.....	23
3.1	<i>Deskriptive Datenanalyse soziodemographischer Daten.....</i>	23
3.2	<i>Weather Prediction Task.....</i>	24
3.2.1	Deskriptive Datenanalyse.....	25
3.2.2	Überprüfung der Voraussetzungen.....	26
3.2.3	Überprüfung der Hypothesen.....	26
3.2.4	Feedback-Variante im Testverlauf.....	27
3.3	<i>Zusatzanalyse: Zusammenhänge zu Hintergrundvariablen.....</i>	28
4	Diskussion.....	29
4.1	<i>Implizites Lernen bei Depression.....</i>	29
4.1.1	Lernen mit Feedback im Testverlauf.....	31
4.1.2	Einfluss kognitiver Funktionen und Motivation.....	32
4.1.3	Zusammenhänge zu Hintergrundvariablen.....	33
4.1.4	Einfluss antidepressiver Medikation.....	34
4.3	<i>Vergleich mit Basalganglienerkrankungen.....</i>	35
4.4	<i>Klinische Relevanz.....</i>	36
4.5	<i>Limitationen.....</i>	38
4.6	<i>Conclusio.....</i>	39
5	Literaturverzeichnis.....	40
6	Anhang.....	52
6.1	<i>Deskriptive Datenanalyse der Testergebnisse.....</i>	52
6.2	<i>Zusatzanalyse: Korrelationen und Unterschiede.....</i>	53
6.3	<i>Materialien.....</i>	54
6.3.1	Anamnesebogen.....	54

6.3.2	BDI-II.....	56
6.3.3	HDRS.....	58
6.3.4	MMST.....	60
6.3.5	MWT-B.....	61

Abkürzungen

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
AD	Antidepressiva
BDI-II	Beck Depression Inventory
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BG	Basalganglien
CiC	Cingulärer Cortex
DARI	Dopaminwiederaufnahmehemmer
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FB	Feedback
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HT	Hypothalamus
ICD-10	Internationale Klassifikation psychischer Erkrankungen
IPT	Interpersonelle Therapie
KS	Kolmogorov-Smirnov
M	Mittelwert
MD	Major Depression
MMST	Mini Mental State Test
MSN	Medium spiny neuron
MTL	Medialer Temporallappen
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
NAc	Nucleus accumbens
NARI	Selektiver Noradrenalinwiederaufnahmehemmer
NC	Nucleus caudatus
NDRI	Selektive Noradrenalin-/Dopaminwiederaufnahmehemmer

NST	Nucleus subthalamicus
OFC	Orbitofrontaler Cortex
PA	Paired associate
PFC	Präfrontaler Cortex
SD	Standardabweichung
smZ	Subkortikale motorische Zentren
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SNRI	Serotonin-/Nordadrenalinwiederaufnahme- hemmer
SRTT	Serial Reaction Time Task
SSRI	Serotoninwiederaufnahmehemmer
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VTA	Ventral tegmental Area
VP	Ventrales Pallidum
WPT	Weather Prediction Task

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Wechselwirkungsmodell zur Entstehung und zum Erhalt der Depression (in Anlehnung an Möller, Laux & Kapfhammer, 2001)	5
Abbildung 1.2: Projektion der Basalkerne (Nuclei basales) auf Hirnoberfläche. Ansicht von links, oben und frontal (Schünke, Schulte, Schumacher, Voll & Wesker, 2009)	6
Abbildung 1.3: Projektionen im frontostriatalen Schaltkreis (in Anlehnung an Marchand, 2010)	9
Abbildung 1.4: Nicht-motorische frontostriatale Schaltkreise nach Alexander et al. (1986)	10
Abbildung 1.5: Multiple Gedächtnissysteme nach Squire (1987)	14
Abbildung 2.1: Screenshot aus der Lernphase der FB-Variante	21
Abbildung 2.2: Screenshot aus der Lernphase der PA-Variante	21
Abbildung 3.1: Mittelwerte und Standardfehler der relativen Anzahl richtiger Antworten bei FB-, und PA-Variante in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe	25
Abbildung 3.2: Testergebnisse der FB-Variante im Testverlauf	28
Abbildung 4.1.: Zwei hypothetische Kategorien (in Anlehnung an Nutt et al., 2007)	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: DSM-IV Klassifikation einer unipolaren Major Depression (American Psychiatric Association, 2000)	2
Tabelle 1.2: Melancholic Features nach DSM-IV Klassifikation (American Psychiatric Association, 2000)	3
Tabelle 1.3: Allgemeine Kriterien für eine depressive Episode (F32) (Dilling et al., 2016)	4
Tabelle 1.4: F32.0 B Kriterien, Hauptsymptome einer depressiven Episode (Dilling et al., 2016)	4
Tabelle 1.5: F32.0 C Kriterien, Nebensymptome (Dilling et al., 2016)	4
Tabelle 3.1: Soziodemographische Daten. Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert	24
Tabelle 6.1: Deskriptive Datenanalyse der Testergebnisse	52
Tabelle 6.2: Zusatzanalyse: Korrelationen und Unterschiede	53

Zusammenfassung

Einleitung: Seit längerem wird ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entstehung von Depressionen und der Funktion der Basalganglien (BG) diskutiert. Studien zeigen, dass die BG bei Personen mit Major Depression (MD) Veränderungen der Größe, der Durchblutung und des dopaminergen Metabolismus zeigen. Dennoch ist die genaue Rolle der BG im Krankheitsgeschehen der Depression weiterhin unklar.

Methoden: Um Näheres über die Beteiligung der BG bei der MD zu erfahren, wurde mittels des Weather Prediction Task (WPT) das implizite Lernen bei Personen mit MD (n = 18) und einer gesunden Kontrollgruppe (n = 18) untersucht. Der WPT besteht aus zwei Varianten. Die Feedback-Variante (FB) dient dabei als Mittel zur Überprüfung striataler Funktion, wohingegen die Paired associate-Variante (PA) mit dem medialen Temporallappen (MTL) assoziiert ist. Auf dieser Basis entstand die Hypothese, dass Personen mit Depression bei der FB-Variante im Vergleich zur PA-Variante schlechtere Ergebnisse erzielen werden. Zudem erwarten wir in der Untersuchungsgruppe verglichen zur Kontrollgruppe ein schlechteres Testergebnis in der FB-Variante, jedoch nicht in der PA-Variante.

Ergebnisse: Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen, ein signifikanter Haupteffekt der Varianten, aber keine signifikante Wechselwirkung zwischen Gruppe und den beiden Varianten. Die Gruppen unterschieden sich somit nicht hinsichtlich der Differenz zwischen FB- und PA-Variante. Der Vergleich zwischen Personen mit Depression im Gegensatz zur Kontrollgruppe in der FB-Variante zeigte keinen Unterschied im Testergebnis.

Schlussfolgerung: Im Mittel erreichten Personen mit MD ein schlechteres Ergebnis in der FB-Variante als gesunde Kontrollen, jedoch konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede gezeigt werden. Weitere, größere Studien sind notwendig um eine mögliche Beteiligung der BG bei Depression unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren wie Motivation festzustellen.

Abstract

Introduction: For some time a possible connection between the pathogenesis of depression and the function of basal ganglia (BG) has been discussed. Several studies demonstrated, that people who suffer from Major Depression (MD) show changes in BG regarding size, blood flow and dopamine-metabolism compared to healthy control groups. Still, the role of BG in depression remains unclear.

Methods: To evaluate the role of BG in the pathophysiology of depression, the weather prediction task (WPT) was used to assess implicit learning function in patients suffering from MD (n = 18) in comparison to a healthy control group (n = 18). The WPT consists of two versions. The feedback-version (FB) was used to examine striatal-function, whereas the paired associate-version (PA) is associated with the function of medial temporal lobe (MTL). We hypothesized, that people with MD score lower on the FB-version of the task than on the PA-version. Also, we expect patients with MD to perform worse on the FB-version than healthy controls, but not in the PA-version.

Results: We found no significant difference between groups, a significant main effect on both versions, but no significant interaction between groups and both versions. Therefore, the groups did not differ in FB- and PA-version. When the FB scores of patients with MD were compared to the scores of the healthy control group, no significant group difference could be found.

Conclusion: Patients with MD averagely achieved lower scores on the FB-version than healthy controls. Still, there was no significant difference between groups. More studies with greater sample sizes are needed to find out more about the role of BG in depression with regard to its influence factors like motivation.

1 Einführung

Ziel dieser Arbeit ist es, Näheres über die Beteiligung der Basalganglien (BG) am Krankheitsgeschehen der unipolaren Major Depression (MD) herauszufinden.

Im Folgenden wird ein Überblick über das Krankheitsbild der Depression sowie der Hypothesen zu ihrer Entstehung geschaffen. Anschließend wird die Anatomie samt grundlegender Physiologie der BG und der bisherige Kenntnisstand über ihre Veränderungen bei Depression dargestellt. In dieser Arbeit soll das implizite Lernen bei MD untersucht werden. Dazu wurde eine Studie an der Universitätsklinik für Psychiatrie durchgeführt, wobei die implizite Lernfunktion von 18 Personen mit MD mit der impliziten Lernfunktion von 18 gesunden Kontrollpersonen verglichen wurde. Hierzu wurde ein computerbasiertes Verfahren, der sogenannte “Weather Prediction Task” (WPT) verwendet. Die Ergebnisse dieser Studie werden vor dem Hintergrund der aktuellen Forschungslage zum impliziten Lernen bei Depression diskutiert.

1.1 Krankheitsbild Depression

1.1.1 Symptomatik

Die unipolare MD ist eine psychische Erkrankung, welche sich durch Störungen der Stimmung, des Antriebs und des Vegetativums kennzeichnet.

Die depressive Stimmung umfasst Gefühle von Trauer, Leere, Wertlosigkeit und Hoffnungslosigkeit (Möller, Laux & Kapfhammer, 2011). Personen mit dieser Erkrankung zeigen eine insgesamt gedrückte Stimmung, die durch äußere Faktoren kaum veränderbar ist, wobei Tagesschwankungen und ein sogenanntes Morgentief häufig auftreten. In der Depression verlieren die Menschen ihr Interesse und ihre Freude an Dingen des Lebens, die ihnen zuvor Freude bereitet haben, sodass es nicht selten zu einem sozialen Rückzug und zum Aufhören der Berufsausübung kommt. Es besteht eine Grübelneigung mit Gedankenkreisen und die Wahrnehmung ist häufig auf negative Inhalte eingengt. Die affektive Schwingungsfähigkeit kann vermindert sein oder gar verloren gehen. Es zeigen sich ein vermindertes Selbstwertgefühl, mangelndes Selbstvertrauen oder Schuldgefühle, welche manchmal wahnhaft verarbeitet werden. Auch andere synthyme Wahnhinhalte

können auftreten, wie z.B. Verschuldung, Verarmung, Versündigung, Nihilismus oder Hypochondrie. Menschen mit Depression haben oft keine oder negative Zukunftsperspektiven. Nicht selten kommen Gedanken an den eigenen Tod und konkrete Pläne zum Suizid bis hin zu Suizidversuchen vor. Die Antriebsminderung zeigt sich in einer allgemeinen Verminderung von Energie. Erkrankte sind erschöpft und können sich nur schwer aufraffen ihren Aktivitäten und Aufgaben nachzugehen. Gerade deshalb gelingt es den Personen nicht oder nur schwer ihren Alltag zu bewältigen. Mimik und Gestik sind reduziert und in schweren Fällen auch erstarrt. Sie zeigen ein verlangsamtes Sprechen mit monotoner Stimmlage und geringer Lautstärke. Die vegetativen Veränderungen zeigen sich häufig durch einen verminderten Appetit, Ein-, oder Durchschlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen, einer verringerten Libido oder Sexualstörungen. Auch Verdauungsbeschwerden, Kopfschmerzen und eine verminderte Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit sind häufige Symptome. Die Symptome der MD werden nach der Internationalen Klassifikation psychischer Erkrankungen (ICD-10) (Dilling, Mombour, Schmidt & Schulte-Markwort, 2016) und nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 2000) klassifiziert. Nach ICD-10 werden die Symptome in Haupt- und Nebensymptome unterteilt, wobei die depressive Stimmung, der Verlust von Interesse und Freude und der verminderte Antrieb die Hauptsymptome bilden.

1.1.2 Diagnostik

Laut DSM-IV lässt sich die unipolare MD diagnostizieren, wenn von den Symptomen aus Tabelle 1.1 mindestens fünf für einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen andauern, worunter die Symptome 1 oder 2 erfüllt sein müssen.

-
- 1 Depressive Verstimmung fast den ganzen Tag
 - 2 Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten fast den ganzen Tag deutlich vermindert
 - 3 Appetit vermindert oder gesteigert oder deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (>5%/Monat)
 - 4 Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf

- 5 Durch andere beobachtbare psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
 - 6 Müdigkeit oder Energieverlust
 - 7 Gefühle von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle
 - 8 Verminderte Denk- oder Konzentrationsfähigkeit oder verminderte Entscheidungsfähigkeit
 - 9 Wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen, genaue Planung eines Suizids oder tatsächlicher Suizidversuch
-

Tabelle 1.1: DSM-IV Klassifikation einer unipolaren MD (American Psychiatric Association, 2000)

Die melancholische Depression bildet einen Subtyp der Depression in der DSM-IV Klassifikation, welche sich durch die zusätzliche Ausprägung der in Tabelle 1.2 zusammengefassten Symptome kennzeichnet.

A. Eines der beiden Kriterien, entweder während der schwersten Periode oder der jetzigen Episode

- 1 Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten fast den ganzen Tag deutlich vermindert
 - 2 Kann keine Freude bei normalerweise positiven Stimuli empfinden
-

B. Mindestens drei der folgenden Kriterien

- 1 Eine unterschiedliche Qualität der depressiven Verstimmung
 - 2 Symptomatik schlimmer am Morgen
 - 3 Fröhmorgendliches Erwachen
 - 4 Deutliche psychomotorische Verlangsamung oder Unruhe
 - 5 Signifikanter Gewichtsverlust
 - 6 Exzessive oder unangemessene Schuldgefühle
-

Tabelle 1.2: Melancholic Features laut DSM-IV Klassifikation (American Psychiatric Association, 2000)

Laut ICD-10 Klassifikation kann die Diagnose einer schweren depressiven Episode gestellt werden, wenn die allgemeinen Kriterien für eine depressive Episode (F32) erfüllt sind (Tabelle 1.3). Zudem sollten alle drei Symptome einer F32.0 B (Tabelle 1.4) und zusätzliche Symptome von F32.0 C (Tabelle 1.5) vorliegen, sodass eine Gesamtzahl von mindestens 8 Symptomen zu finden ist.

-
- G1 Depressive Episode sollte mindestens zwei Wochen andauern
 - G2 In der Anamnese keine manischen oder hypomanischen Symptome, die schwer genug waren, um die Kriterien für eine manische oder hypomanische Episode zu erfüllen
 - G3 Ausschlussvorbehalt: Die Episode ist nicht auf einen Missbrauch psychotroper Substanzen (F1) oder auf eine organische psychische Störung (F0) zurückzuführen
-

Tabelle 1.3: Allgemeine Kriterien für eine depressive Episode F32 (Dilling et al., 2016)

-
- 1 Depressive Stimmung, in einem für die Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß, die meiste Zeit des Tages, fast den ganzen Tag, im Wesentlichen unbeeinflusst von den Umständen und mindestens zwei Wochen anhaltend
 - 2 Interessen- und Freudeverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren
 - 3 Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit
-

Tabelle 1.4: F32.0 B Kriterien, Hauptsymptome (Dilling et al., 2016)

-
- 1 Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühles
 - 2 Unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle
 - 3 Wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid oder suizidales Verhalten
 - 4 Klagen über, oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit
 - 5 Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv)
 - 6 Schlafstörungen jeder Art
 - 7 Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung
-

Tabelle 1.5: F32.0 C Kriterien, Nebensymptome (Dilling et al., 2016)

1.1.3 Theorien zur Entstehung der Depression

Es existieren zahlreiche Erklärungshypothesen zur Entstehung einer Depression. Heute geht man von einem multifaktoriellen Erklärungsmodell aus, wobei eine Depression durch eine Wechselwirkung aus biologischen und psychosozialen Faktoren entsteht. Die Bedeutung der verschiedenen Faktoren kann individuell jedoch sehr variieren (Möller et al., 2011). In Abbildung 1.1 sind verschiedene Aspekte, die zur Entstehung und den Erhalt der Depression beitragen können, zur groben Veranschaulichung zusammengefasst.

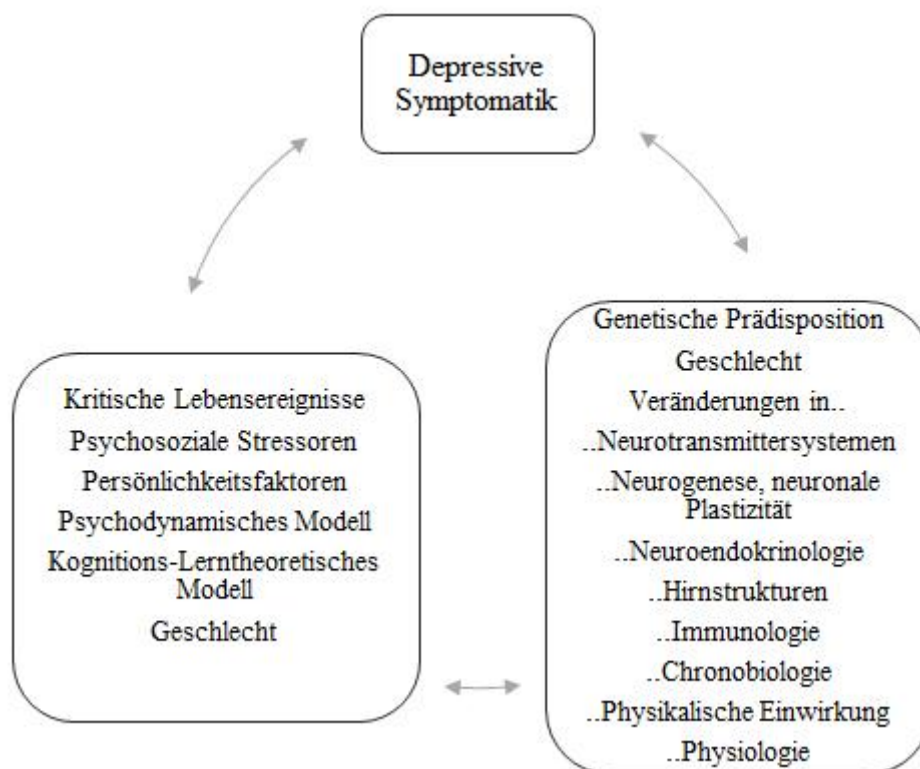


Abbildung 1.1: Wechselwirkungsmodell zur Entstehung und zum Erhalt der Depression. Links: Psychosoziale Faktoren. Rechts: Neurobiologische Faktoren (in Anlehnung an Möller, Laux & Kapfhammer, 2001)

1.1.4 Strukturelle Veränderungen bei Depression

Ein ätiologischer Aspekt wird durch strukturelle Veränderungen im Gehirn dargestellt. Bildgebende Verfahren, sowie post-mortem Studien haben diesbezüglich viele Erkenntnisse erbracht, sodass die Bedeutung neurobiologischer Modelle, bei welchen sowohl strukturelle als auch funktionelle Hirnpathologien eine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen, an Bedeutung gewonnen haben (Drevets, Price & Furey, 2008). Viele Autoren haben auf Basis dieser Veränderungen Modelle entwickelt, welche die

Pathophysiologie der Depression erklären (Drevets et al., 2008; Marchand, 2010; Singh et al., 2013; Phillips, Drevets, Rauch & Lane, 2003).

Inzwischen geht man davon aus, dass kortikale und subkortikale Strukturen in Schleifen (“circuits”) eingebettet und durch diese wie ein Netzwerk verbunden sind (Drevets et al., 2008). Gemeinsam sind sie für die Regulation von Bewegung, Emotion und kognitiven Funktionen zuständig. Ist eine oder mehrere dieser Strukturen oder Verbindungen gestört, führt dies zu einer Dysregulation des gesamten Netzwerks und ihrer Funktion.

Die Anatomie und Physiologie der frontostriatalen Schleife, mit besonderem Augenmerk auf die BG, wird im nächsten Kapitel beschrieben.

1.2 Anatomie und Physiologie der Basalganglien

1.2.1 Basalganglien Allgemein

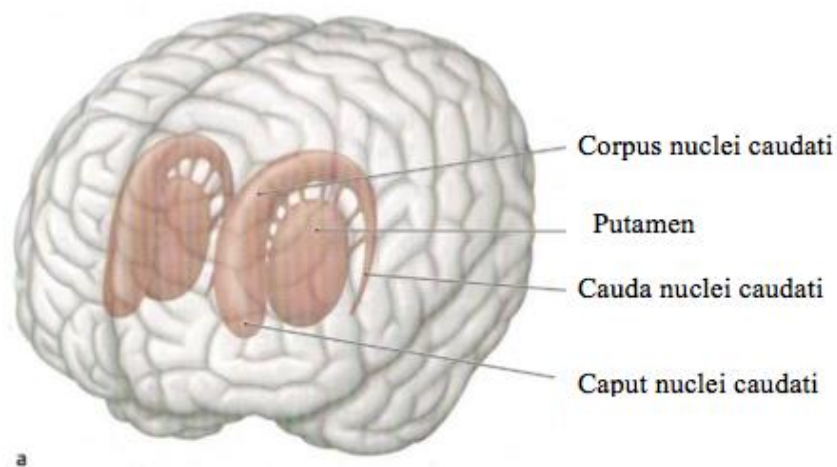


Abbildung 1.2: Projektion der Basalkerne (Nuclei basales) auf Hirnoberfläche. Ansicht von links, oben und frontal. (Schünke, Schulte, Schumacher, Voll & Wesker, 2009)

Die BG sind Kerne mit grauer Substanz im Marklager des Großhirns. Im anatomischen Sinne bestehen sie aus dem Pallidum (=Globus pallidus; GP) und dem Striatum, welches wiederum aus Nucleus caudatus (NC), Putamen und Nucleus accumbens (NAc) besteht (Trepel, 2011). Funktionell betrachtet gehören ebenfalls der im Zwischenhirn liegende Nucleus subthalamicus (NST) und die im Mittelhirn gelegene Substantia nigra (SN) dazu. All diese Kerne sind paarig angelegt.

1.2.2 Anatomie der Basalganglien

An dieser Stelle soll besonders auf das Striatum eingegangen werden. NC und Putamen entstammen einer gemeinsamen Anlage (Trepel, 2011). Sie werden sekundär durch Fasern der Capsula interna unvollständig voneinander getrennt. Der NC wölbt sich etwas medial vom Putamen über diesen und gliedert sich in einen Kopf (Caput nuclei caudati) und einen Schwanz (Cauda nuclei caudati). Der ventrorostral liegende Verschmelzungspunkt beider Anteile wird NAc bezeichnet. Das Striatum lässt sich, wie das Pallidum, in einen dorsalen und ventralen Teil gliedern. Zum dorsalen Striatum gehören die dorsalen Anteile des NC und Putamens, zum ventralen Striatum werden die ventralen Anteile dieser, sowie der NAc gezählt. Diese Gliederung entstand weniger durch anatomisch sichtbare Unterschiede, sondern durch unterschiedliche Neuropeptid- und Neurotransmitterverteilungen, sowie Unterschiede ihrer Efferenzen und Afferenzen, sodass diese Gliederung einen funktionalen Wert hat (Gerfen, 1992; O'Doherty et al., 2004).

1.2.3 Funktion der Basalganglien

Generell lässt sich sagen, dass das Striatum durch seine vielen Afferenzen als zentrale Schaltstelle von Impulsen dient und in zwei funktionale Systeme eingegliedert ist (Förstl, Hauzinger & Roth, 2005). In ein sensomotorisches und exekutives System, das der Vorbereitung und Steuerung von Willkürhandlungen dient, und in ein limbisch-motivationales System, welches eine Handlungsvorbereitung und Auswahl dieser emotional und motivational beeinflusst. Das dorsale Striatum, das dorsale Pallidum und der NST werden dem sensomotorischen, exekutiven System zugesprochen. Diese sind Teil der „dorsalen Schleife“ zwischen den Zentren des Cortex, der BG und des Thalamus, die für die Willkürbewegungen zuständig sind. Das ventrale Striatum und das ventrale Pallidum werden dem limbisch motivationalen System zugesprochen und sind Teil der „ventralen Schleife“, die die Anteile von Cortex, BG und Thalamus verbindet, die für die motivationale emotionale Steuerung der Willkürmotorik zuständig sind. Der im Folgenden beschriebenen frontostriatalen Schleife werden eine Reihe weiterer Funktionen zugeschrieben (Marchand, 2010). Diese beinhalten Kognition, Verarbeitung von Emotionen und Belohnungsempfinden, Lusterleben, sowie Adaptation und Lernen durch Habituation. Auch motorisches Lernen, Enkodierung sensorischer Information, die

Regulation von Schlaf-Wach-Phasen und Nähe- oder Vermeidungsverhalten wurden mit der frontostriatalen Schleife bereits in Verbindung gebracht.

1.2.4 Physiologie der frontostriatalen Schleife

Um die Funktion des Striatums genauer zu verstehen, muss näher auf die zahlreichen Verbindungen des Striatums in der frontostriatalen Schleife eingegangen werden. Exzitatorische glutamaterge Projektionen erreichen das Striatum vom Cortex, Hippocampus, der basolateralen Amygdala und sensorischen Zentren (Pape, Kurtz & Silbernagl, 2014; Marchand, 2010; Förstl et al., 2006). Diese erregen inhibierende GABAerge Neurone des ventralen und dorsalen Striatums, überwiegend sogenannte medium spiny neurons (MSNs). Diese lassen sich im dorsalen Striatum aufgrund ihrer Efferenzen, Dopamin- und Adenosin-Rezeptor Expression und ihrer Neuropeptide in zwei Gruppen unterteilen (Yager, Garcia, Wunsch & Ferguson, 2015). Die inhibierenden GABAergen Projektionen erreichen den Globus pallidus externus (GPe), den Globus pallidus internus und die Substantia nigra pars reticulata (GPi/SNr), sowie die Substantia nigra pars compacta und die ventrale tegmentale Region (SNc/VTA). Eine Voraussetzung für den striatalen Output ist eine dauerhafte kortikale exzitatorische Erregung. Auch Dopamin und striatale Interneurone modulieren den striatalen Output. Ein weiterer Kern in der Schleife ist der NST, welcher seine Afferenzen durch glutamerge Neurone des Cortex aus motorischen, anterioren cingulären, dorsal insulären Cortexarealen und dem präfrontalen Cortex (PFC) erlangt. Weitere Afferenzen bilden die GABAergen Projektionen vom GPe und visuelle Inputs vom Colliculus superius. Der NST sendet glutamaterge Fasern zum GPe, GPi/SNr und SNc und erhöht jeweils die Aktivität dieser Kerne. Die Aktivität vom SNc hat durch die Dopaminausschüttung des SNc eine modulierende Funktion auf das Striatum. Ein Kern der dorsalen frontostriatalen Schleife ist der GPe, welcher durch striatopallidale MSNs des dorsalen Striatums und glutamatergen Fasern des NST innerviert wird. Selbst sendet er GABAerge Fasern zum Striatum, NST, und GPi/SNr, sowohl tonisch als auch als Antwort auf Bewegungen. Der GPe vermittelt den sogenannten „indirekten Weg“. Seine Aktivierung resultiert in einer Hemmung von Bewegung. Der GPi und SNr bekommen inhibierende GABAerge Afferenzen vom dorsalen Striatum und GPe, sowie exzitatorische glutamaterge vom NST. Als Ergebnis kortikaler Erregung des Striatums senden GPi/SNr GABAerge Fasern zu Thalamus und anderen subcorticalen motorischen Zentren (smZ), wie dem Colliculus superior. Der

GPi/SNr ist Teil des sogenannten „direkten Weges“. Seine Aktivierung resultiert letztendlich in einer Aktivierung von Bewegung (Förstl et al., 2006).

Das ventrale Striatum sendet seine Projektionen hauptsächlich an das ventrale Pallidum (VP). Dieses bekommt ebenfalls Inputs von Kernen der Amygdala, thalamischen Kernen, der VTA und dem medialen und ventralen PFC. Das VP sendet Efferenzen zum NST, zur SN, zum frontocingulären Cortex, zur Amygdala und der lateralen Habenula, zu thalamischen Kernen, sowie zum Hypothalamus (HT), zur VTA und pedunculopontinen Nuclei. Der Thalamus bildet durch die GABAerge Projektion aus dem GPi/SNr die letzte subkortikale Struktur der frontostriatalen Schleife und vervollständigt sie durch ihre reziproke Verbindung zum Cortex. Weiters sendet der Thalamus glutamaterge Fasern zum Striatum und NST, sodass er reziproke Verbindungen mit allen Input Strukturen bildet.

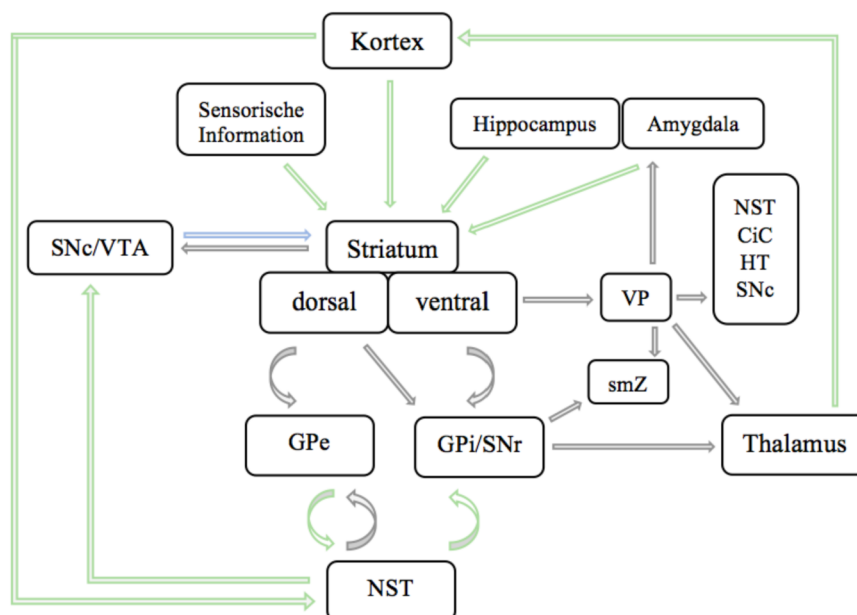


Abbildung 1.3: Projektionen im frontostriatalen Schaltkreis. Grüner Pfeil: glutamaterge Projektionen; blauer Pfeil: dopaminerge Projektionen; grauer Pfeil: GABAerge Projektionen. Abkürzungen: NST Nucleus subthalamicus, GPe Globus pallidus externus, GPi/S SNr Globus pallidus internus/Substantia nigra pars reticulata, SNc/VTA Substantia nigra pars compacta/Ventral tegmental Area, smZ subcorticale motorische Zentren, VP ventrales Pallidum, CiC cingulärer Cortex, HT Hypothalamus (in Anlehnung an Marchand, 2010)

Nach dem Modell von Alexander et al. von 1986 (Alexander, DeLong & Strick, 1986) finden sich fünf voneinander differenzierbare frontostriatale Schleifen. Zwei besitzen motorische und drei nicht-motorische Funktionen. Die drei Letzteren sind in Abbildung 1.4 genauer veranschaulicht.

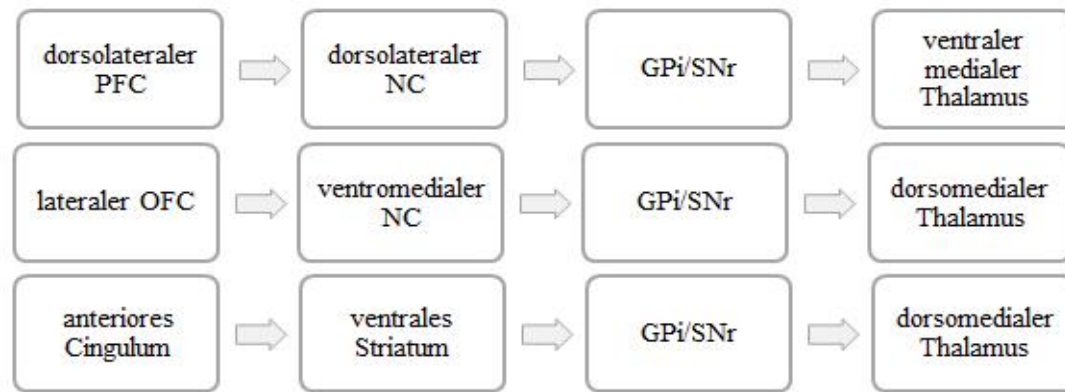


Abbildung 1.4: nicht-motorische frontostriatale Schaltkreise nach Alexander et al. (1986). Von oben nach unten: Schaltkreis 1-3. PFC präfrontaler Cortex, NC Nucleus caudatus, GPi/SNr Globus pallidus internus/Substantia nigra pars reticulata, OFC orbitofrontaler Cortex

Trotz der Segregation in Subcircuits besteht genug Evidenz, dass das Striatum in seiner Einbettung in der frontostriatalen Schleife durch seine zahlreichen Verbindungen eine wichtige integratorische Funktion besitzt (Marchand, 2010). Diese integratorische Funktion des Striatums könnte eine Erklärung dafür sein, dass unterschiedliche Störungen ähnliche Symptome hervorrufen, sowie dass Veränderungen einer Funktion meist auch Veränderungen in einem anderen System auslösen. Als Beispiel sei die psychomotorische Verlangsamung bei Depression genannt.

1.2.5 Erkrankungen mit Beteiligung der Basalganglien und Depression

Das häufige Auftreten affektiver Störungen bei Erkrankungen, die mit einer Schädigung der BG einhergehen, spricht für diesen Zusammenhang. So wurde bei ischämischen Läsionen in Bereichen des GP (Lauterbach, Jackson, Wilson, Dever & Kirsh, 1997) und NC (Narumoto et al., 2005; Kumral, Evyapan & Balkir, 1999) eine sekundäre Entwicklung einer affektiven Störung beschrieben. Das Auftreten von Enthemmung, Apathie, Konzentrations-, und Merkfähigkeitsstörungen korrelierte dabei mit dem Ausmaß der Schädigung (Kumral et al., 1999). Neuere Studien konnten als neuroanatomisches Korrelat lediglich ein erhöhtes Auftreten einer Post-stroke Depression nach einem Infarkt im Medialstromgebiet der linken Hemisphäre finden (Alajbegovic et al., 2014). Es wurde keine Abhängigkeit zur genauen Lokalisation der Läsion entdeckt (Wei et al., 2016, Alajbegovic et al., 2014). Auch Kalzifikationen im Bereich des Striatums (Gluck-Vanlaer, Fallet, Plas & Chevalier, 1996; Martinelli et al., 1993), des GP (Lauterbach et al., 1994;

Martinelli et al., 1993) scheinen gehäuft mit depressiven Symptomen einherzugehen. Ein signifikanter Anteil der Personen mit Chorea Huntington, einer genetisch bedingten neurodegenerativen Erkrankung mit bilateraler Atrophie des Striatums, zeigt neuropsychiatrische Auffälligkeiten mit einer großen phänomenologischen Bandbreite, welche bis zu 20 Jahren vor den neurologischen Symptomen auftreten können (Folstein, Abbott, Chase, Jensen & Folstein, 1983; Paulsen, Ready, Hamilton, Mega & Cummings, 2001). Beschrieben werden Dysphorie, Agitation, Apathie und Ängstlichkeit. An Parkinson erkrankte Personen weisen eine hohe Prävalenz an Depressionen auf (Mindham, 1979). Dies liefert Hinweise, dass ein Mangel dopaminerger Projektionen zu den BG mit der Ausbildung depressiver Symptome assoziiert sein könnte (Drevets et al., 2008). Beim Morbus Wilson, einer Kupferspeichererkrankung mit Akkumulation von Kupfer in multiplen Organsystemen, unter anderem den BG, zeigen 40% der Personen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits eine psychiatrische Symptomatik (Zimbreaan & Schilsky, 2014). Das Auftreten der MD im Rahmen des Morbus Wilson wird sehr unterschiedlich angegeben. Die Zahlen reichen von 4 bis 47%. Die häufigsten Befunde bildgebender Verfahren sind T2 Hyperintensitäten in den BG, sowie Thalamus, Hirnstamm und Cerebellum (Zimbreaan et al., 2014), wobei keine Korrelation zwischen MR-Befunden und spezifischen psychiatrischen Symptomen gefunden wurde.

1.2.6 Veränderungen der Basalganglien bei Depression

Weiters wurden Veränderungen der Volumina von subkortikalen Strukturen beschrieben, wie eine Volumenminderung des Putamens (Parashos, Tupler, Blitchington & Krishnan, 1998), des NC (Krishnan et al., 1992; Krishnan et al., 1993; Parashos et al., 1998) und GPe (Bielau et al., 2005). Gleichzeitig finden sich Studien, die dies nicht replizieren konnten (Lacerda 2003; Lenze & Sheline, 1999; Bremner et al., 2000). Eine dieser Studien fand allerdings eine verringerte Asymmetrie des GP, sowie eine Verringerung der Größe des linken Putamens, welches mit der Dauer der Erkrankung korrelierte. Die Größe des GP korrelierte wiederum direkt mit der Anzahl der durchgemachten depressiven Episoden (Lacerda et al., 2003), sodass auch hier von einem Zusammenhang zwischen Depression und neurodegenerativen Veränderungen in Teilen der BG ausgegangen wurde. Eine weitere Studie fand eine Assoziation zwischen Erkrankungsalter und Volumenminderung des Putamens (Parashos et al., 1998). Eine rechtsseitige Verkleinerung des NC und Putamens wurde bei therapieresistenter MD

beobachtet, die mit der Anzahl der durchgeführten Elektrokrampftherapie korrelierte (Shah, Glabus, Goodwin & Ebmeier, 2002). Das verminderte striatale Volumen wird mit Symptomen wie psychomotorischer Verlangsamung, vermindertem Lustempfinden und verminderter Verarbeitung belohnender Stimuli in Verbindung gebracht (Bora, Harrison, Davey, Yücel & Pantelis, 2012). In einer Studie von 2001 wurden Läsionen in den BG mit der MD in Zusammenhang gebracht. Die Stärke und Intensität der Hyperintensitäten bei depressiven Personen korrelierte dabei mit der Anzahl der Suizidversuche (Ahearn et al., 2001).

Funktionelle Bildgebungen zeigten in den BG generell mehr hypo-, als hyperaktive Areale, besonders bei Personen, die keine Medikamente einnehmen (Diener et al., 2012). Bei der Verarbeitung positiver Stimuli fand sich vor allem eine reduzierte rechtsseitige Aktivierung des NC, dem GPe, sowie des Thalamus, sodass rechtsseitige Strukturen dem Verarbeiten positiver Stimuli zugesprochen werden. Die subkortikalen Kerne der linken Hemisphäre zeigten überwiegend Hyperaktivitäten bei negativen emotionalen Stimuli, sodass die linke Seite für die Verarbeitung negativer Stimuli verantwortlich gemacht wird. Auch der cerebrale Blutfluss in Bereichen der frontostriatalen Schleife scheint verändert. (Chen et al., 2015; Li et al., 2017). In den Strukturen mit volumetrischen Veränderungen wurde ein erhöhter Glucosemetabolismus gemessen. Diese Areale beinhalten den orbitalen PFC, die Amygdala, den cingulären Cortex (CiC) und das ventrale Striatum. Der erhöhte Glucosemetabolismus wird mit erhöhter exzitatorischer glutamaterger Projektion in diese Areale assoziiert und für die Atrophie in diesen Bereichen verantwortlich gemacht. Diese Befunde könnten eine Rolle in der Pathophysiologie der MD spielen (Drevets et al., 2008). Bei nicht-medizierten Personen mit psychomotorischer Verlangsamung wurde eine verringerte präsynaptische Dopaminfunktion im linken NC nachgewiesen (Martinot et al., 2001).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Befunde widersprüchlich bleiben. Sie geben allerdings einen Hinweis darauf, dass sowohl strukturelle als auch funktionelle Defizite im frontostriatalen Schaltkreis mit depressiver Symptomatik assoziiert sind. Dennoch bleibt die tatsächliche Rolle der BG im Krankheitsgeschehen der Depression unklar, sodass weitere neuropsychologische Testungen notwendig sind, um Einblicke in die funktionellen Äquivalente der hirmorphologischen Befunde zu erlangen. Da dem Striatum eine bedeutende Rolle beim impliziten Lernen zugeschrieben wird, ermöglichen implizite Lerntests einen Rückschluss auf die striatale Funktionalität.

1.3 Testung des Striatums mittels impliziter Lerntests

1.3.1 Langzeitgedächtnis Allgemein

Das Langzeitgedächtnis kann nahezu unbegrenzt Information über Jahre hinweg speichern. Dieses lässt sich anhand des Lernprozesses und Inhaltes in das deklarative und in das nicht-deklarative, prozedurale Gedächtnis unterteilen (Squire, 1987; Squire, 2009). Das deklarative Gedächtnis beinhaltet Informationen, die wir bewusst speichern und auf die wir bewusst zugreifen können. Es wird über das explizite Lernen erworben. Diese Inhalte werden, sofern es sich um persönliche Erlebnisse handelt, im episodischen Gedächtnis, oder wenn es sich um das Wissen bewusst erlernter Fakten handelt im semantischen Gedächtnis gespeichert. Nicht-deklarative, prozedurale Gedächtnisinhalte beinhalten all die jene Fertigkeiten, die dem Menschen ohne bewusste Kenntnis ermöglichen, sich an die Umwelt anzupassen. Dabei handelt es sich um das Erlernen motorischer, perzeptueller und kognitiver Fertigkeiten, einfacher Konditionierungsprozesse durch assoziatives Lernen, Priming-Effekte und des nicht-assoziativen Lernens durch Habituation und Gewöhnung. Erworben werden sie über das implizite Lernen.

1.3.2 Repräsentation der Gedächtnissysteme im Gehirn

Knowlton et al. (1996) beobachteten, dass die implizite Lernleistung bei Amnesie mit einer Dysfunktion des medialen Temporallappen (MTL), klinisch gekennzeichnet durch eine Störung der expliziten Gedächtnisleistung, unverändert schien. Parkinson Erkrankte mit striataler Dysfunktion wiesen wiederum eine selektive Störung des impliziten Lernens auf (Knowlton et al., 1996). Folglich hat das Wissen über die Repräsentation des Gedächtnisses und der Gedächtniskonsolidierung im Gehirn eine große klinische Bedeutung. Bei der Überführung expliziter Gedächtnisinhalte vom Kurz- in das Langzeitgedächtnis spielen insbesondere der Hippocampus und die anderen Bestandteile des Papez-Neuronenkreises bestehend aus Fornix, Corpora mammilaria, Fasciculus mammillothalamicus, Thalamus und Gyrus parahippocampalis eine zentrale Rolle (Trepel, 2011). Störungen in den genannten Strukturen haben Defizite in der Merkfähigkeit bei oft unbeeinträchtigtem Kurz- und Langzeitgedächtnis wie unbeeinträchtigter impliziter Lernleistung zur Folge. Repräsentiert wird das deklarative Gedächtnis vermutlich im Assoziationscortex, wobei das episodische Gedächtnis zur emotionalen Verknüpfung

zusätzlich mit limbischen Strukturen verbunden ist. Das implizite Lernen erfolgt über Wechselwirkungen des Striatums mit sensorischen und motorischen Cortexarealen.

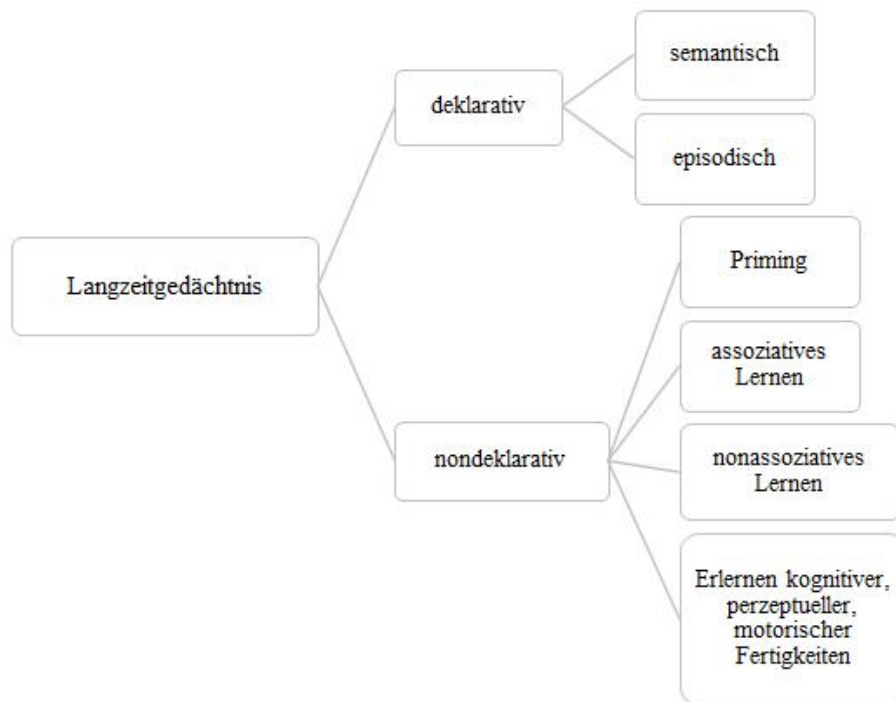


Abbildung 1.5: Multiple Gedächtnissysteme nach Squire (1987)

1.4 Zielsetzung und Studienhypothese

Implizite Gedächtnisleistungen der BG wurden bisher meist im Zusammenhang mit dem Erwerb motorischer, perzeptueller und kognitiver Fertigkeiten bei Parkinson oder Chorea Huntington durchgeführt (Holl, Wilkinson, Tabrizi, Painold & Jahanshahi, 2012; Shohamy et al., 2004a; Joel et al., 2005; Jackson, Jackson, Harrison, Henderson & Kennard, 1995; Westwater, McDowall, Siegert, Mossman & Abernethy, 1998). Sie zeigten überwiegend eine Einschränkung impliziter Lernleistung, welches die striatale Dysfunktion dieser Erkrankungen widerspiegelt. Auf Basis neurobiologischer Modelle der Depression, welche von einer frontostriatalen Dysfunktion ausgehen, ergibt sich die Testung des Striatums mittels impliziter Lerntests. Ein etablierter Test um die striatale Funktion zu testen ist die FB-Variante des WPTs. Die PA-Variante des WPTs wird wiederum über den MTL vermittelt. Auf Basis dieses Wissens entstanden die folgenden Studienhypothesen:

H₁: Personen mit unipolarer MD zeigen bei der FB-Variante des WPTs ein schlechteres Ergebnis als bei der PA-Variante.

H₂: Personen mit unipolarer MD zeigen bei der FB-Variante des WPTs ein schlechteres Ergebnis als gesunde Personen.

1.4.1 Begründung der Fallzahl

Bei der vorliegenden Studie soll der Einfluss der Depression auf das implizite Lernen untersucht werden. Das Instrument zur Testung des impliziten Lernens ist der WPT. Dieser wurde bisher überwiegend bei neurologischen Erkrankungen mit Beteiligung der BG durchgeführt. Zur Untersuchung der Depression gibt es nur eine Vorstudie mit dem WPT, in welcher sowohl FB- als auch PA-Lernen untersucht wurde (Mörkl et al., 2016). Um eine zumindest annähernde Einschätzung der Stichprobengröße gewinnen zu können, wurde einerseits eine Arbeit von Holl et al. (2012), welche Personen mit Chorea Huntington in frühen Stadien der Erkrankung testete, als auch von Mörkl et al. (2016) mit depressiven Patienten zur Fallzahlschätzung herangezogen. Die beiden Studien können am ehesten mit der geplanten Studie verglichen werden. Zusammenfassend aus diesen Daten wurde eine Stichprobengröße von 18 Probanden pro Gruppe für diese Studie beschlossen.

1.4.2 Ethische Gesichtspunkte

Auf die Einhaltung ethischer Aspekte wird während des gesamten Zeitraums der Planung und Durchführung der Studie geachtet. Es handelt sich bei dieser Studie um klinische Forschung, bei der die Teilnehmenden keinen direkten Nutzen von der Studie erfahren. Die Testung sollte auch keine schädliche Nachwirkung, weder körperlich noch psychisch, auf die teilnehmenden Personen der Studie haben. Das lange Blicken auf den Bildschirm könnte lediglich zu Rötung oder Schmerzen der Augen führen. Ärztliches Personal wird während der gesamten Testung anwesend sein. Weiters wird die Einwilligungsfähigkeit der Person geprüft, sowie sichergestellt, dass die Entscheidung zur Teilnahme frei getroffen wird. Es folgt eine Aufklärung über den Ablauf der Studie, sowie über die Möglichkeit die Teilnahme zu jedem Zeitpunkt zu beenden ohne, dass dadurch negative Konsequenzen für die Teilnehmenden entstehen. Das Recht auf Privatsphäre und Vertraulichkeit wird durch die Verschlüsselung der Daten gewahrt.

2 Material und Methoden

Im folgenden Kapitel soll die genaue Durchführung der Testung dargestellt werden.

2.1 *Teilnehmende*

In dieser Studie wurden Daten von Personen mit unipolarer MD und Daten von einer gesunden Kontrollgruppe erhoben. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer: 27-481 ex 14/15).

2.1.1 Untersuchungsgruppe

Die Rekrutierung der Personen mit MD erfolgte an der Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin der Medizinischen Universität Graz. Alle Personen waren zum Zeitpunkt der Testung in stationärer Behandlung. Nach Aufklärung über Ziele und den Inhalt der Studie wurde von den teilnehmenden Personen eine von der Ethikkommission genehmigte Einverständniserklärung unterschrieben. In der Anamnese wurden Merkmale wie das Geschlecht, Alter, die Ausbildungsjahre, der Zeitpunkt der ersten Symptomatik, die Anzahl der bisherigen Episoden sowie die Medikamenteneinnahme erfragt. Die Ausprägung depressiver Symptomatik wurde mittels der Selbstbeurteilungsskala Beck Depression Inventory (BDI-II), und der Fremdbeurteilungsskala Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) erhoben. Weiters wurde auf das Vorliegen von Melancholic Features nach DSM-IV Klassifikation geprüft. Das Vorliegen einer Demenz wurde bei allen Teilnehmenden mittels des Mini Mental State Tests (MMST) ausgeschlossen. Außerdem wurde das prämorbid Intelligenzniveau über den Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests (MWT-B) ermittelt.

2.1.2 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe waren Personen, die hinsichtlich demographischer Kriterien, wie Alter und Geschlecht mit der Untersuchungsgruppe vergleichbar waren. Eine Depression wurde mittels BDI-II und HDRS sowie eine Demenz mit dem MMST

ausgeschlossen. Weiters erfolgte die Ermittlung des prämorbidem Intelligenzniveaus mit dem MWT-B.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Studie definierten sich dadurch, dass es sich um einwilligungsfähige Personen im Alter zwischen 18 bis 80 Jahren handelt, welche die Diagnosekriterien einer unipolaren MD nach ICD-10 und DSM IV-Klassifikation erfüllen.

Ausgeschlossen wurden Personen mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen außer den oben genannten, Personen mit Kopfverletzungen, Trauma, Alkohol- oder Drogenabusus in der Vorgeschichte oder mit akuter Suizidalität.

2.2 Methodik

2.2.1. Material zur Sicherung der Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser Studie kamen folgende Testverfahren und Fragebögen zur Sicherung der Ein- und Ausschlusskriterien zum Einsatz.

2.2.1.1 Erfassung der Schwere der Depression

Eine Depression wurde stationär bereits von fachärztlicher Seite nach den Kriterien der ICD-10 gestellt. Zur Ermittlung der Ausprägung der Symptomatik wurde mit den teilnehmenden Personen der BDI-II (Hautzinger, Keller & Kühner, 2006) und HDRS (Hamilton, 1960) durchgeführt.

Der BDI-II ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, um die Schwere der depressiven Symptomatik zu erfassen. Er besteht aus 21 Items und erfragt mittels eines vierkategorialen Antwortformates folgende Symptome: Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust an Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstkritik, Suizidgedanken, Weinen, Unruhe, Interessensverlust, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit, Energieverlust, Veränderung der Schlafgewohnheiten, Reizbarkeit, Appetitveränderung, Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit und Verlust an sexuellem Interesse. Testpersonen werden gebeten aus den gebotenen vier Antwortmöglichkeiten

diejenige auszuwählen, welche für die letzten zwei Wochen am ehesten zutrifft. Es können mindestens 0 und maximal 63 Punkte erreicht werden. Bei BDI-II Summenwerten über 29 wird die Depression als schwer klassifiziert.

Die HDRS ist ein Fremdbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere der depressiven Symptomatik. Wir nutzten die Skala bestehend aus 17 Items. Die Schwere der depressiven Symptomatik wird in Form eines unstrukturierten Interviews erfragt und mittels eines mehrkategorialen Antwortformates notiert. Es werden Stimmungslage, Schuldgefühle, Suizidgedanken, Schlafstörungen, Interessens- und Energieverlust, Ängstlichkeit, das Vorliegen körperlicher Symptome, Verlust an sexuellem Interesse und Hypochondrie erfragt. Weiters wird von der untersuchenden Person die psychomotorische Verlangsamung, Anspannung und die Krankheitseinsicht bewertet. Es können mindestens 0 und maximal 53 Punkte erreicht werden. Bei Werten über 20 spricht man von einem Vorliegen einer Depression.

2.2.1.2 Ausschluss kognitiver Störungen

Zum Ausschluss eines demenziellen Syndroms wurde an allen Teilnehmenden der MMST (Folstein, Folstein & McHugh, 1990) durchgeführt. Dieses ist ein Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Störungen. Mittels 11 Items werden zentrale kognitive Fähigkeiten geprüft und bewertet. Diese umfassen Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechnen, Gedächtnis, Sprache, Ausführung einer Anweisung, Lesen, Schreiben und Zeichnen. Es können mindestens 0 und maximal 30 Punkte erreicht werden. Werte unter 24 Punkten weisen auf das Vorliegen eines leichten demenziellen Syndroms hin.

2.2.1.3 Erfassung des prämorbidem Intelligenzniveaus

Zur Erfassung des prämorbidem Intelligenzniveaus wurde bei den Teilnehmenden der MWT-B (Lehrl, 1995) durchgeführt. Dieser Test ermittelt das allgemeine Intelligenzniveau und wird durch derzeit bestehende psychische Störungen kaum beeinflusst. Der Test besteht aus 37 Items in Form von Wortzeilen. Diese Zeilen bestehen aus einem bekannten Wort, welches zwischen vier sinnlose Nichtwörter gestellt wird. Aufgabe der Teilnehmenden ist das bekannte Wort zu markieren. Die richtig markierten

Worte ergeben jeweils einen Punkt. Der Summenwert der addierten Punkte lässt auf das prämorbid Intelligenzniveau schließen. Somit können mindestens 0 und maximal 37 Punkte erreicht werden. Summenwerte unter 21 spiegeln ein niedriges Intelligenzniveau wieder.

2.2.1.4 Anamnestisch erhobene Daten

In der Anamnese wurden Merkmale wie Geschlecht, Alter, Ausbildungsjahre, Zeitpunkt der ersten Symptomatik, Anzahl der bisherigen Episoden sowie Medikamenteneinnahme erfragt. Weiters erfolgte die Befragung nach dem Vorliegen weiterer neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen, sowie Kopfverletzungen, Traumata und Alkohol- oder Drogenabusus in der Vorgeschichte. Diese Daten wurden auf einem Anamnesebogen dokumentiert.

2.2.2 Weather Prediction Task

Der WPT (Knowlton et al., 1994) ist ein zweigeteilter Test zur Ermittlung deklarativer und nondeklarativer Gedächtnisvorgänge. Ziel beider Varianten ist es, mithilfe der präsentierten Karten das Wetter vorherzusagen. Die Karten sind allerdings nur mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit an ein Outcome gebunden, sodass keine hundertprozentige Aussage getroffen werden kann. Dies verhindert, dass die Person explizites Wissen erlangt und unterstützt das Erlernen des Outcomes mittels impliziter Gedächtnisvorgänge.

2.2.2.1 Untersuchungsablauf und Rahmenbedingungen

Der Test erfolgt am Computer in einem ruhigen Raum. Alle Teilnehmenden führen beide Varianten durch, wobei 50% mit der FB-Variante und 50% mit der PA-Variante beginnen. Anfangs erhalten die Teilnehmenden eine Anweisung in englischer Sprache auf dem Bildschirm, eine deutsche Anleitung auf einem beiliegenden Blatt und bei Bedarf eine weitere Erläuterung durch die leitende Untersucherin. Diese könnte folgendermaßen lauten: “Es folgt zunächst eine Lernphase, in welcher Ihnen in 150 Durchgängen Kartenkombinationen präsentiert werden. Sie sollen nun ein Gefühl dafür bekommen,

welche Kartenkombination welches Wetter vorhersagt. Anschließend folgt eine Testphase mit 50 Durchgängen, in welcher das zuvor Erlernete erfragt wird.”.

2.2.2.2 Feedback-Variante

Hierbei werden den Teilnehmenden eine bis vier Karten mit jeweils unterschiedlichem Mustern in horizontaler Anordnung in der Mitte des Bildschirms präsentiert. Teilnehmende müssen nun bereits in der Lernphase anhand der Karten vorhersagen, ob das Wetter schön (“fine”) oder regnerisch (“rainy”) wird. Je nach Antwort erscheint bei Richtigkeit ein Feedback mittels “Daumen hoch” und “Daumen runter”, wenn die Wahl falsch getroffen wurde. Während der Übungsphase werden in dieser Form 150 Durchgänge durchlaufen. Anschließend folgt eine Testphase mit 50 Durchgängen ohne Feedback. Für jeden Probanden wurde daraufhin ein FB-Testwert ermittelt, der den relativen Anteil richtiger Antworten angibt. Der FB-Testwert kann daher zwischen 0 und 1 variieren

2.2.2.3 Paired-associate-Variante

Den teilnehmenden Personen werden erneut in einer Lernphase mit 150 Durchgängen Kombinationen aus 4 verschiedenen Karten präsentiert. Bei dieser Variante soll weder das Wetter erraten werden, noch bekommt die Person dadurch ein Feedback, da das Outcome gleichzeitig mit den Karten erscheint. Allein durch Observation soll die Assoziation zwischen zuvor nicht assoziierten Stimuli erlernt werden. Es folgt eine Testphase mit 50 Durchgängen. Auch für die PA-Variante wurde ein Testwert ermittelt, indem der relative Anteil richtiger Antworten berechnet wurde. Auch dieser kann zwischen 0 und 1 variieren.



Abbildung 2.1: Screenshot aus der Lernphase der FB-Variante

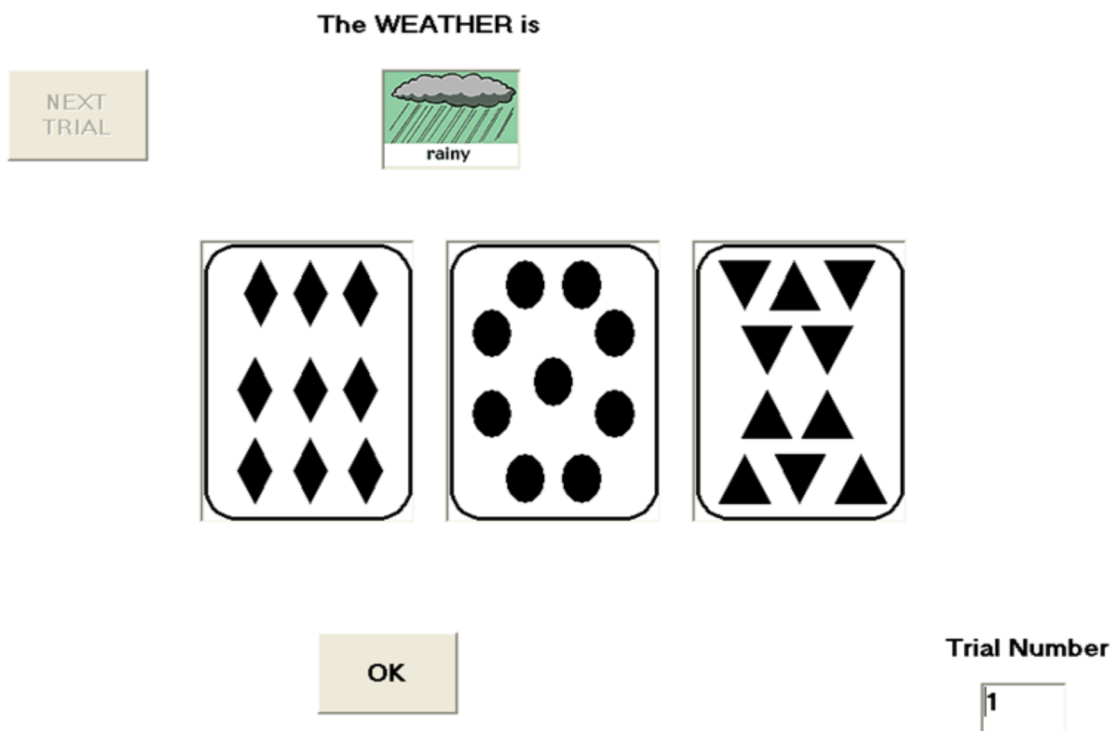


Abbildung 2.2: Screenshot aus der Lernphase der PA-Variante

2.2.3 Methodik der Datenanalyse

Alle Analysen werden mit SPSS Version 23 durchgeführt. Zunächst erfolgt eine deskriptive Datenanalyse der soziodemographischen Daten. Dabei sollen Mittelwerte und Standardabweichung für die Untersuchungsgruppe und Kontrollgruppe einzeln betrachtet und ihre p-Werte mittels t-Test oder Chi²-Test ermittelt werden, um die Vergleichbarkeit beider Gruppen zu prüfen. Auch die Testergebnisse beider Varianten des WPTs werden deskriptiv analysiert. Es folgt die Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests als Voraussetzungsprüfung für eine ANOVA. Weiters wird mit dem Levene-Test die Varianzhomogenität geprüft. Anschließend soll eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt werden, bei welcher die Untersuchungsgruppen (Depression und Kontrolle) die Zwischensubjektkontraste und die beiden Varianten des WPTs (FB und PA) die Innersubjektkontraste bilden. Für die Einzelkontraste wird der t-Test angewandt. Zuletzt sollen Korrelationen zwischen den Ergebnissen und den Merkmalen ermittelt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse soziodemographischer Daten

In die Studie wurden insgesamt 36 Personen eingeschlossen. Davon waren jeweils 18 (6 männlich, 12 weiblich) Personen der Kontrollgruppe und 18 der Untersuchungsgruppe (11 männlich, 7 weiblich) zugeordnet. Hinsichtlich des Alters und prämorbidem Intelligenzniveaus unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander, wobei das Alter der Untersuchungsgruppe im Mittel höher lag (siehe Tabelle 3.1). Personen mit Depression hatten im Schnitt signifikant weniger Ausbildungsjahre als die Kontrollpersonen. Auch beim MMST wiesen depressive Personen einen signifikant schlechteren Testscore verglichen zur Kontrollgruppe auf. Das Vorliegen kognitiver Defizite kann allerdings ausgeschlossen werden, da keine der Teilnehmenden beim MMST einen Wert unter 27 aufwies. Wie zu erwarten, war die Ausprägung depressiver Symptomatik bei Depressiven, gemessen mittels BDI-II und HDRS, signifikant höher. Sechs der 18 Personen erreichten beim BDI-II Werte über 29. Zwölf Personen erreichten beim HDRS Werte über 20. Alle bis auf eine Person erkrankten vor ihrem 50. Lebensjahr und erfüllen somit die Kriterien einer early-onset Depression. Neun der 18 Depressiven erfüllten die Kriterien einer melancholischen Depression. Alle Personen der Depressionsgruppe nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung Antidepressiva (AD) ein. Diese umfassten Medikamente aus den Gruppen der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), selektiven Nordadrenalinwiederaufnahmehemmer (NARI), trizyklischen Antidepressiva (TZA), Noradrenalin-/Dopaminwiederaufnahmehemmer (NDRI) und selektiven Serotonin-/Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI).

	Depression (n = 18)	Kontrolle (n = 18)	p
Merkmale	M ± SD (Range) oder %	M ± SD (Range) oder %	t-Test oder Chi ²
Alter (Jahre)	40,89 ± 11,62 (20-65)	35,61 ± 11,77 (24-54)	0,19
Geschlecht (weiblich)	38,9%	66,7%	0,095
Ausbildungsjahre	14,61 ± 2,35 (12-21)	17,17 ± 3,24 (12-21)	0,01
MMST (0-30)	29,17 ± 0,92 (27-30)	29,78 ± 0,43 (29-30)	0,018
MWT-B (0-37)	29,28 ± 4,11 (23-36)	31,65 ± 3,22 (26-37)	0,068
BDI-II (0-63)	22,33 ± 10,15 (11-45)	2,00 ± 2,50 (0-8)	<0,001*
HRDS (0-53)	20,56 ± 6,78 (9-32)	1,61 ± 1,69 (0-5)	< 0,001*
Erkrankungsalter	30,72 ± 12,48 (10-53)	-	-
Anzahl der Episoden	4,06 ± 5,29 (1-20)	-	-
Melancholic Features (0-8)	4,39 ± 1,75 (2-7)	-	-

Tabelle 3.1 soziodemographische Daten. Mittelwerte (M), Standardabweichung (SD), Spannweite (Range) oder %, und p-Werte

3.2 *Weather Prediction Task*

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Testergebnisse der PA-, sowie der FB-Variante der Depressions- und Kontrollgruppe in den Fokus genommen.

3.2.1 Deskriptive Datenanalyse

Betrachtet man die Ergebnisse zunächst deskriptiv, zeigt sich, dass in der Untersuchungsgruppe bei der FB-Variante der Mittelwert für die relative Anzahl richtiger Antworten bei 0,76 (SD = 0,19) liegt. Das bedeutet, dass die Gruppe der Depressiven für die FB-Variante im Durchschnitt 76% richtige Antworten erlangte. In der PA-Variante wurden im Mittel 85% richtige Antworten erreicht (SD = 0,08). In der Kontrollgruppe finden sich in der FB-Variante Mittelwerte von 0,80 (SD = 0,13) und in der PA-Variante 0,87 (SD = 0,71). Die graphische Darstellung dieser Werte in Graphik 3.1 macht deutlich, dass Personen mit Depression gemäß der Hypothese 1 in der FB-Variante schlechtere Werte erlangten als in der PA-Variante. Auch verglichen zur Kontrollgruppe wies die Untersuchungsgruppe in der FB-Variante deskriptiv schlechtere Ergebnisse auf, welches die Hypothese 2 bestätigen würde. Allerdings scheint dies ebenfalls entgegen unserer Erwartungen für die PA-Variante zuzutreffen. Auch die Untersuchungsgruppe zeigt einen Unterschied zwischen der FB- und PA-Variante.

Die in der Stichprobe gefundenen Mittelwertsunterschiede zwischen den beiden Gruppen werden in den folgenden Unterkapiteln gemäß der unter Kapitel 1.4 beschriebenen Hypothesen inferenzstatistisch geprüft. Im Folgenden wird zunächst die Prüfung der Voraussetzungen für die folgenden Analysen vorgenommen.

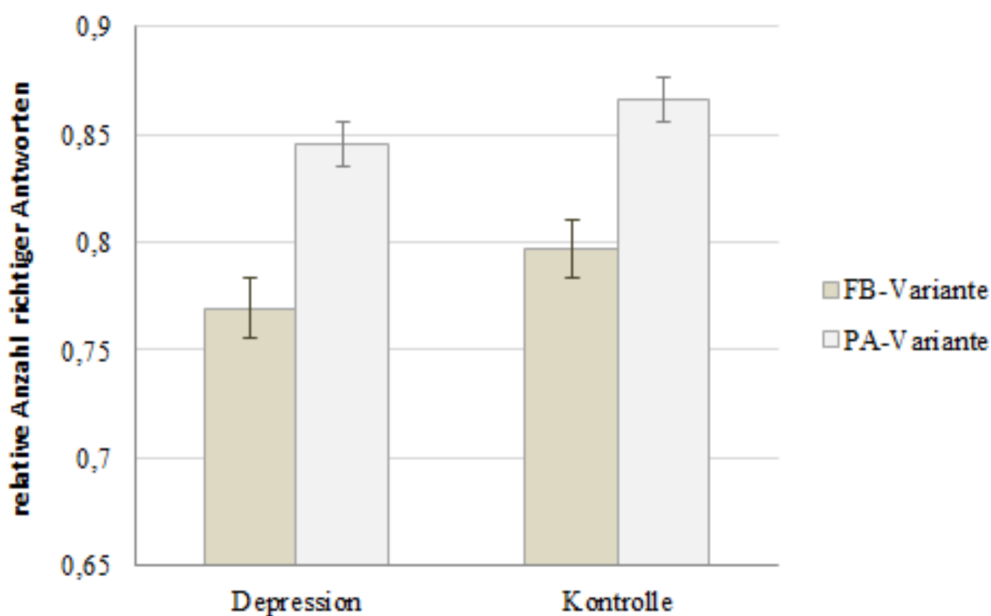


Abbildung 3.1: Mittelwerte und Standardfehler der relativen Anzahl richtiger Antworten je bei FB-, PA-Variante in der Untersuchungs- und Kontrollgruppe

3.2.2 Überprüfung der Voraussetzungen

Die Betrachtung der Verteilungen beider Gruppen in beiden Varianten des WPTs zeigen, dass vor allem in der Depressionsgruppe für die FB-Variante eine deutliche Abweichung von der Normalverteilung zu erkennen ist (siehe Anhang 6.1). Um sich an die Normalverteilung zu nähern wurde der Ausreißerwert von 0,31 auf den letzten noch in der Spannweite vorkommenden Wert von 0,42 korrigiert. Dies erschien notwendig, um die Person nicht gänzlich aus der Untersuchung herauszunehmen und die kleine Stichprobe weiter zu reduzieren. Ähnliches fand sich bei der PA-Variante der Kontrollgruppe. Auch hier wurden die Werte 0,39 und 0,56 auf 0,72 korrigiert. Dies war der niedrigste der erreichten Werte der Gesamtstichprobe, welche innerhalb der Spannweite des Box-Whisker-Plots lagen. Damit wurden Verbesserungen des Kolmogorov-Smirnov Wertes (KS), der Schiefe und der Kurtosis erlangt. Im Anhang finden sich die Werte nach Korrektur. Die deskriptiven Werte haben sich nun hinsichtlich Schiefe und Kurtosis gemäß der Einteilung von Miles und Shevlin (2009) verbessert. Der KS-Wert blieb bei beiden Varianten der Kontrollgruppe weiterhin signifikant. Da es sich bei varianzanalytischen Verfahren um robuste statistische Analysemethoden handelt, kann die Abweichung der Normalverteilung innerhalb der Kontrollgruppe vernachlässigt werden. Der Levene-Test zeigt, dass die Varianzhomogenität, sowohl bei der FB- als auch PA-Variante gegeben ist.

3.2.3 Überprüfung der Hypothesen

Wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben, wurde für die inferenzstatistische Überprüfung der Hypothesen eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt, bei welcher die Gruppen (Depression und Kontrolle) die Zwischensubjektfaktoren und die beiden Varianten des WPTs (FB und PA) die Innersubjektfaktoren bildeten. Anschließend wurden Einzelvergleiche mithilfe des t-Tests überprüft.

Die ANOVA zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F_1 = 0,02$; $p = 0,90$), einen signifikanten Haupteffekt der Varianten ($F_1 = 8,21$; $p = 0,01$) aber keine signifikante Wechselwirkung zwischen Gruppe und den beiden Varianten ($F_1 = 0,55$; $p = 0,46$). Das bedeutet, dass sich die Depressions- und Kontrollgruppe nicht hinsichtlich der Differenz zwischen FB- und PA-Variante unterscheidet. Der Unterschied zwischen der FB- und PA-Variante fällt in den beiden Gruppen Depression und Kontrolle in gleicher Weise aus. Hinsichtlich des Unterschiedes des Ergebnisses in der FB- und PA innerhalb der

Depressionsgruppe zeigte der t-Test für abhängige Stichproben keinen signifikanten Unterschied ($t_{17} = -1,77$; $p = 0,10$), auch wenn die deskriptive Betrachtung einen leichten Vorteil der PA- gegenüber der FB- Variante zeigte.

Bezüglich Hypothese 2 zeigte der mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersuchte Vergleich zwischen Personen mit Depression im Gegensatz zur Kontrollgruppe in der FB-Variante keinen signifikanten Unterschied im Testergebnis ($t_{34} = -0,52$; $p = 0,60$), wengleich die Gruppe der Depressiven deskriptiv betrachtet etwas schlechtere Ergebnisse in der FB-Variante aufwies als die Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse zeigen, dass daher beide Hypothesen als nicht bestätigt angesehen werden müssen.

3.2.4 Feedback-Variante im Testverlauf

In Graphik 3.2 sind die Mittelwerte der relativen Anzahl richtiger Antworten im Verlauf der Durchgänge dargestellt. Die Blöcke 1-50, 51-100, 101-150 geben die 150 Durchgänge während der FB-Lernphase wieder. Die ANOVA, bei welcher die drei Blöcke die Innersubjektfaktoren und die Gruppen die Zwischensubjektfaktoren bildeten, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F_1 = 1,38$; $p = 0,25$). Allerdings wird der Haupteffekt Lernphase mit einem F_2 -Wert von 4,44 ($p = 0,02$) signifikant. Das heißt, die Teilnehmenden wiesen über den Zeitverlauf hinweg veränderte Testergebnisse unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit auf. Weiters konnte keine Wechselwirkung zwischen der Gruppe und dem Lernverlauf festgestellt werden ($F_2 = 0,98$; $p = 0,38$). Das heißt die Lernverläufe der Gruppe mit und ohne Depression glichen sich weitestgehend. Die t-Tests zwischen den zwei Gruppen in den einzelnen Blöcken ergaben für keinen der drei Blöcke einen signifikanten Unterschied.

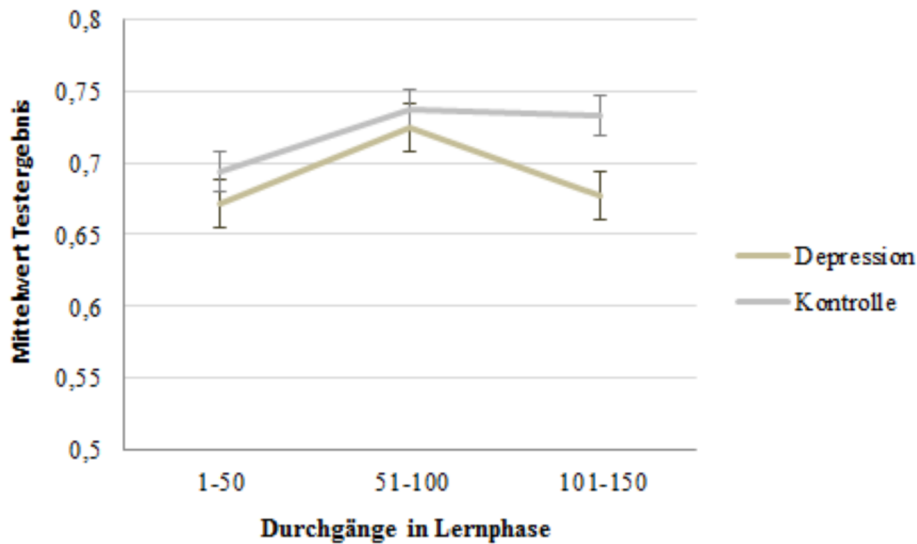


Abbildung 3.2: Mittelwerte und Standardfehler der relativen Anzahl richtiger Antworten von Untersuchungs-, und Kontrollgruppe innerhalb der einzelnen Blöcke der Lernphase

3.3 Zusatzanalyse: Zusammenhänge zu Hintergrundvariablen

Um etwaige Assoziationen zwischen dem Testergebnis und den Hintergrundvariablen zu untersuchen, wurde das Testergebnis beider Varianten auf Korrelationen oder Unterschiede zu den soziodemographischen Daten (Alter, Geschlecht, Ausbildungsjahre, MMST, MWT-B, HDRS, BDI-II, Erkrankungsalter, Anzahl bisheriger Episoden, Melancholic Features) geprüft. Die einzelnen Werte finden sich im Anhang 6.2. Eine signifikante Korrelation fand sich lediglich zwischen der PA-Variante und dem MWT-B ($r = 0,338$; $p = 0,047$) sowie dem Geschlecht ($t_{34} = -2,04$; $p = 0,049$). Das bedeutet, dass ein höheres prämorbid intelligentes Niveau mit höheren Werten in der PA-Variante assoziiert war. Außerdem schnitten männliche Teilnehmer in der PA-Variante besser ab, als die weiblichen Teilnehmerinnen. Gewisse Zusammenhänge konnten dennoch mit dem Testergebnis der FB-Variante beobachtet werden. Personen mit einem höheren Wert im HDRS, höheren Erkrankungsalter und niedrigeren MMST erreichten tendenziell geringere Werte in der FB-Variante.

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit lag darin, den Einfluss einer Depression auf das striatumabhängige Lernen zu erforschen, um Einblicke in die Rolle der BG bei Depression zu erlangen. In der FB-Variante erfolgt das Lernen durch Feedback und wird über das Striatum verarbeitet. Erlernen von Assoziation von zuvor nicht verbundenen Stimuli durch Observation erfolgt in der PA-Variante und wird über den MTL vermittelt. Eine im Vergleich zur PA-Variante eingeschränkte Lernfähigkeit in der FB-Variante des WPTs könnte somit Hinweise auf eine veränderte striatale Funktionalität bei MD liefern. Dazu führten 18 Personen mit MD und 18 gesunde Personen sowohl die FB-, als auch die PA-Variante des WPTs durch.

4.1 Implizites Lernen bei Depression

Die Untersuchungsgruppe zeigte in der FB-Variante im Vergleich zur PA-Variante gemäß unserer Hypothese 1 ein schlechteres Testergebnis. Dieses Ergebnis fand sich allerdings entgegen unserer Erwartung auch in unserer Kontrollgruppe, sodass sich der Unterschied in der FB-Variante zwischen den Gruppen entgegen unserer Hypothese 2 nicht statistisch signifikant absichern ließ. Es konnte keine Wechselwirkung zwischen den beiden Varianten des WPTs und den beiden Gruppen gefunden werden. Diese Wechselwirkung zeigte sich allerdings bei einer gleich aufgebauten Studie mit einer Stichprobe von 40 Personen pro Gruppe (Mörkl, Blesl, Jahanshahi, Painold & Holl, 2016). Personen mit melancholischer MD wiesen im WPT eine selektive Schädigung des impliziten Lernens in der FB-Variante verglichen zur PA-Variante auf. In der Untersuchungsgruppe unterschieden sich die Personen im Vergleich zu unserer Studie hinsichtlich der Schwere der Depression und alle Personen erfüllten die Kriterien einer melancholischen MD. Die erhöhte Schwere der Depression und das Vorliegen von Melancholic Features könnte somit eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse sein. Auch eine weitere Studie fand eine Assoziation zwischen dem Subtyp der melancholischen MD und einer gestörten impliziten Lernleistung (Exner, Lange & Irle, 2009), welche nicht durch eine erhöhte Schwere der Erkrankung oder erhöhter psychomotorischer Verlangsamung erklärt werden konnte. Zuvor wurden bereits Veränderungen bei melancholischer MD beschrieben, welche verglichen zur MD ohne Melancholic Features

nicht vorlagen. Diese waren beispielsweise das Vorliegen einer Hypercortisolämie, ein besseres Ansprechen auf Elektrokrampftherapie und TZA sowie schlechteres Abschneiden bei unterschiedlichen Aufgaben (Taylor & Fink, 2008). Diese Befunde bekräftigen die Theorie, dass der melancholischen MD ein anderer Pathomechanismus zugrunde liegen könnte. Eine weitere Studie konnte keine Korrelation zwischen dem Vorliegen von Melancholic Features und gestörter impliziter Lernleistung nachweisen (Naismith et al., 2005). Dies könnte jedoch daran liegen, dass weniger als sechs von den insgesamt 21 Personen mit unipolarer moderater bis schwerer Depression Melancholic Features aufwiesen. Auch in unserer Studie fanden wir keine solche Korrelation, welche ebenfalls durch die geringe Anzahl von neun Personen mit Melancholic Features begründet sein könnte.

In der Studie von Mörkl et al. erreichte die Kontrollgruppe entgegen unserer Ergebnisse in der PA-Variante höhere Werte als in der FB-Variante. Dieses Ergebnis für die Kontrollgruppe gleicht dem einer weiteren Studie (Holl et al., 2012). In beiden Studien war der Stichprobenumfang größer gewählt und die Kontrollpersonen hatten im Schnitt ein höheres Alter und weniger Ausbildungsjahre. Die größere Stichprobe kann als großer Einflussfaktor für die unterschiedlichen Ergebnisse sowohl in der Untersuchungs- als auch in der Kontrollgruppe angesehen werden.

Auch wenn sich unsere Ergebnisse nicht statistisch signifikant absichern ließen, kann die Tendenz beobachtet werden, dass Personen mit Depression größere Schwierigkeiten beim Lösen der FB-Variante verglichen zur PA-Variante und zur Kontrollgruppe aufwiesen. Die FB-Variante des WPTs untersucht das implizite Lernen durch FB, also das Lernen durch positive und negative Stimuli. Gesunde Personen lernen beim WPT am besten, wenn der erwartete Wert des Stimulus hoch ist und das erwartete Outcome mit einem positiven Kontext verbunden ist (Lam et al., 2016). Beim Lernen durch Belohnung zeigten Personen mit Depression entsprechend unserer Ergebnisse eine reduzierte Sensitivität auf positives Feedback (Pizzagalli, Iosifescu, Hallett, Ratner & Fava, 2008), welche mit der Stärke der Anhedonie korrelierte (Pizzagalli, Jahn & O'Shea, 2005). Mittels funktioneller Bildgebung konnte nachgewiesen werden, dass mitunter das ventrale Striatum bei der Verarbeitung belohnender und bestrafender Stimuli aktiviert wird (Drevets et al., 2004). Dabei vermindert sich die striatale synaptische Dopamin-Rezeptor Verfügbarkeit im rechten ventralen Striatum, was auf die Rolle dopaminergere Projektionen zum Striatum beim Lösen der FB-Variante hindeutet (Wilkinson et al., 2014). Dopaminerge Projektionen von SNc/VTA zum ventralen Striatum stellen den

mesolimbischen Weg, einen der vier dopaminergen Wege im Gehirn, dar. Sie tragen eine stimulus-spezifische und belohnungs-assoziierte Information und jene Information, welche die verstärkenden Eigenschaften von Essen, Sex, sozialen Interaktionen und beispielsweise Drogen mediiert (Nestler & Carlezon, 2006; Shohamy et al., 2004a). Diese modifizieren die Antwort auf zukünftige Situationen mit gleichem Stimulus und führen somit zum Lernen durch Feedback.

Es finden sich weitere Studien, welche mittels unterschiedlicher Verfahren Testungen des impliziten Lernens bei Depression durchführten. Aufgrund eines unterschiedlichen Testaufbaues sind diese Ergebnisse jedoch nur teilweise mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Bei Testung des Erwerbs motorischer Fertigkeiten im Serial Reaction Time Task (SRTT) (Aizenstein et al., 2005) wies die Kontrollgruppe ebenfalls im Vergleich zum expliziten Teil des Tests im impliziten Teil ein schlechteres Ergebnis auf, sodass keine Wechselwirkung ermittelt werden konnte. Hier ging man davon aus, dass auch bei Gesunden das hohe Alter ($M = 68,7$) zu einer verminderten striatalen Funktion führt. Weitere Studien fanden bei einem Kartenspiel (Joel et al., 2005) und beim WPT (Elderkin-Thompson, Moody, Knowlton, Helleman & Kumar, 2011) keinen Unterschied des impliziten Lernens zur Kontrollgruppe. Dies könnte einerseits auch hier am höheren Alter der Kontrollgruppe ($M = 71,0$) (Elderkin-Thompson et al., 2011), der schwachen Ausprägung depressiver Symptomatik (Elderkin-Thompson et al., 2011) oder der kleinen Stichprobe von 14 Personen liegen (Joel et al., 2005). Andererseits konnten zwei weitere Studien bei MD eine verminderte Leistung beim SRTT zeigen (Exner et al., 2009; Naismith, Hickie, Ward, Scott & Little, 2005), wobei eine dieser Studien dieses Ergebnis nur bei der melancholischen MD fand (Exner et al., 2009). Eine ältere Studie aus dem Jahr 1992 mit 10 Personen in der Untersuchungsgruppe fand ebenfalls sowohl implizite, als auch explizite Lerndefizite bei Personen mit Depression (Elliot & Greene, 1992).

4.1.1 Lernen mit Feedback im Testverlauf

In den Durchgängen 101-150 der Lernphase zeigte die gesunde Kontrollgruppe keine weitere Verbesserung der Lernleistung. Die Untersuchungsgruppe zeigte hingegen eine Verschlechterung der Werte im Vergleich zu den zwei vorherigen Blöcken. Ähnliches fand sich bei Mörkl et al. (2016). Eine weitere Studie konnte eine Einschränkung des Lernens in den ersten 50 Durchgängen bei Personen mit bilateraler hypoxischer Schädigung des Hippocampus zeigen (Hopkins, Myers, Shohamy, Grossman & Gluck,

2004). Dies spricht dafür, dass das MTL medierte deklarative Gedächtnis initial beansprucht wird, wohingegen das striatumabhängige Lernen im Verlauf wichtig wird. Mittels funktioneller Bildgebung konnte die initiale Aktivität des MTLs und während des Testverlaufes zunehmende Einbeziehung des Striatums und Aktivitätsabnahme im MTL gezeigt werden (Poldrack et al., 2001). Die Aktivitätsmuster der beiden Regionen scheinen dabei negativ zu korrelieren. Die bei unseren Ergebnissen zu findende Verschlechterung der Werte im Testverlauf kann somit als verminderte striatale Funktionalität gewertet werden. Auch bei an Parkinson Erkrankten fanden Shohamy und Myers (2004b) ein erst im Verlauf schlechter werdendes Testergebnis. Gluck und Shohamy fanden heraus, dass es zur Lösung des WPTs drei verschiedene Strategien gibt. Bei der "singleton Strategie" werden nur die vier Kombinationen erlernt, die eine einzelne Karte zeigen. Bei der "one-cue Strategie" basiert die Antwort auf das Vorhandensein oder Fehlen einer bestimmten Karte ohne Beachtung der anderen. Für die Vorhersage erfolgreichste Strategie ist die "multi-cue Strategie", bei welcher alle Karten und ihre Assoziationen mit den Outcomes in die Entscheidung einbezogen werden. Scheinbar beginnen die meisten gesunden Personen mit der "singleton" Strategie und wechseln im Verlauf zur "multi-cue" Strategie, was sich durch eine Besserung der Testergebnisse widerspiegelt (Gluck et al., 2002). Parkinson Erkrankte wechselten verglichen zu Gesunden im Testverlauf nicht zur optimalen "multi-cue" Strategie, sondern verharrten bei der "singleton" Strategie (Shohamy et al., 2004b). Passend zu dieser Beobachtung zeigten sie initial beim Lernen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe, sondern unterschieden sich erst in einer späteren Lernphase von der Kontrollgruppe. Die "singleton" und "one-cue" Strategie sind verbalisierbar. Die Teilnehmenden können die Auswahl des Outcomes erklären. Die "multi-cue" Strategie hingegen ist schwerer verbalisierbar, sodass angenommen werden kann, dass frühes Lernen mit explizitem und spätes Lernen mit implizitem Gedächtnis assoziiert ist. Dieses Verharren in der „singleton“ Strategie könnte auch bei Depression Ausdruck striataler Dysfunktion und Ursache für die Verschlechterung im Testverlauf sein.

4.1.2 Einfluss kognitiver Funktionen und Motivation

Auch in der PA-Variante erreichte die Untersuchungsgruppe im Mittel schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe. Defizite in Aufmerksamkeit, Konzentration und Merkfähigkeit sind häufige Symptome bei Depression und sind vor allem auf Störungen im anterioren cingulären Cortex (ACC), PFC und Hippocampus zurückzuführen (Konrad,

Losekam & Zavorotnyy, 2015). Diese spiegelten sich auch bei uns in dem Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigem MMST-Score wieder. Dieser sollte folglich nicht als Zeichen kognitiver Dysfunktion als Folge einer demenziellen Entwicklung, sondern im Rahmen der Depression betrachtet werden. Weiters wies die Untersuchungsgruppe signifikant weniger Ausbildungsjahre auf. Allerdings wurde keine Korrelation zwischen den Ausbildungsjahren und dem Abschneiden in beiden Varianten gefunden, sodass dieses Merkmal als Einflussgröße auf die schlechteren Ergebnisse in der Depressionsgruppe ausgeschlossen werden kann. Wir fanden allerdings eine positive Korrelation zwischen dem erreichten MWT-B Wert und Ergebnis in der PA-Variante. Personen mit niedrigerem prämorbidem Intelligenzniveau hatten somit größere Schwierigkeiten eine deklarative Gedächtnisaufgabe zu lösen. Auch die FB-Variante wird durch Einschränkungen kognitiver Funktionen negativ beeinflusst. Höhere Leistungen exekutiver Funktionen führten zu besseren Testergebnissen im WPT (Knowlton et al., 1996), wohingegen gleichzeitige Aufgaben, welche die Aufmerksamkeit beanspruchen, zu schlechteren Testergebnissen führten (Foerde, Knowlton & Poldrack, 2006; Foerde, Poldrack & Knowlton, 2007).

Zu berücksichtigen ist ebenfalls der Einfluss der Motivation. Diese kann sich sowohl auf explizite, als auch implizite Gedächtnisleistungen auswirken. Da die Motivationslosigkeit ein häufiges zentrales Symptom der Depression ist, ist davon auszugehen, dass dies einen Einflussfaktor auf das Testergebnis beider Varianten darstellt. Beim WPT wird angenommen, dass bei Testergebnissen unter 60% die Motivation bezüglich der Testung nicht ausreichend vorhanden war (Holl et al. 2012; Shohamy et al., 2004b; Wilkinson, Lagnado, Quallo & Jahanshahi, 2008). Es werden somit keine höheren Werte erreicht als durch das Auswählen der Outcomes über das Zufallsprinzip. Drei Personen der Untersuchungsgruppe lagen mit ihrem Testergebnis in der FB-Variante auch nach Korrektur unter 60%.

4.1.3 Zusammenhänge zu Hintergrundvariablen

Bei Mörkl et al. (2016) fand sich eine stärkere Beeinträchtigung des impliziten Lernens bei frühem Erkrankungsalter. Diese sei mit Veränderungen im kortikostriatalen System assoziiert. Unsere Studie konnte dies nicht bestätigen. Wir fanden keine Korrelation zwischen dem Erkrankungsalter und dem Testergebnis. Eine positive Korrelation fand sich zwischen der PA-Variante und dem MWT-B. Es scheint jedoch, dass das explizite deklarative Gedächtnissystem in unserer Untersuchungsgruppe mit dem

Intelligenzniveau zusammenhängt. Der MTL wird zwar nicht direkt mit Intelligenz in Verbindung gebracht, er spielt allerdings eine zentrale Rolle für das Arbeitsgedächtnis und das Lernen. Ältere Personen mit höherem Intelligenzquotienten zeigten allerdings keine vermehrte Aktivität im MTL beim Lösen einer deklarativen Aufgabe (Yousem et al., 2009).

4.1.4 Einfluss antidepressiver Medikation

Alle Personen der Untersuchungsgruppe nahmen zum Zeitpunkt der Testung antidepressive Medikation ein. Diese führte bei den Meisten bereits zu einer Besserung der depressiven Symptome. Dies kann als Zeichen einer Veränderung der von uns zu testenden Pathomechanismen gewertet werden und somit zu einer Abschwächung der Unterschiede zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe geführt haben. Folgende zuvor durchgeführte Studien bekräftigen diese Theorie: Eine medikamentöse antidepressive Therapie wurde mit einer Zunahme des Volumens grauer Substanz im dorsolateralen PFC (Smith, Chen, Baxter, Fort & Lane, 2013), orbitofrontalen Cortex (OFC) und ACC (Bora et al., 2012) und dem Hirnstamm (Han et al., 2017) assoziiert, welche mit einer Verbesserung der depressiven Symptomatik korrelierte. Für die volumetrischen Veränderungen wird mitunter die durch Stress ausgelöste verminderte Expression des brain-derived neurotrophic factor (BDNF) verantwortlich gemacht. AD scheinen diesen Prozess rückgängig zu machen, sodass es zu einer vermehrten Expression des BDNFs kommt (Duman & Monteggia, 2006). Eine weitere Studie verglich metabolische Veränderungen an PFC, NC, Thalamus und MTL bei MD nach Paroxetin-Therapie und nach interpersoneller Therapie (IPT). Diese Veränderungen normalisierten sich in beiden Gruppen (Brody et al., 2001). Auch durch die Einnahme von Venlafloxin und nach Behandlung mit IPT wurde eine Steigerung des Blutflusses in den BG gemessen (Martin, Martin, Rai, Richardson & Royall, 2001). Zudem führte die Einnahme von SSRIs bei MD bei Personen mit verbesserter Symptomatik zu einer Erhöhung der Dopamin-Rezeptoren im Striatum (Klimke et al., 1996). Bezüglich der Ergebnisse im WPT wirkte sich die Einnahme von AD bei Personen mit einer Zwangserkrankung positiv auf das Testergebnis im WPT aus (Kelmendi et al., 2016). Personen, welche AD einnahmen, wiesen gleiche Werte wie die Kontrollgruppe auf. Die medikamentennaive Untersuchungsgruppe hingegen erreichte signifikant schlechtere Ergebniswerte. Man kann davon ausgehen, dass ähnliches auf die Einnahme von AD bei Depression zutrifft, weswegen Testungen bei medikamentennaiven

Personen zu reliableren Ergebnissen führen würden, diese jedoch aufgrund ethischer Überlegungen besonders bei schwer depressiven Teilnehmenden nicht vertretbar sind.

4.3 Vergleich mit Basalganglienerkrankungen

Zahlreiche Studien an Personen mit Parkinson fanden eine verminderte implizite Lernleistung (Knowlton et al., 1996; Shohamy et al., 2004a; Joel et al., 2005; Jackson et al., 1994; Westwater et al., 1998; Witt & Nuhsman & Deuschl, 2002), wohingegen andere keine Störung des impliziten Lernens finden konnten (Moody, Bookheimer, Vanek & Knowlton, 2004; Wilkinson et al., 2008). In der funktionellen Bildgebung wiesen sie bei Lösung des WPTs verglichen zur Kontrollgruppe eine verminderte Aktivität im Striatum und occipitalen Cortex und eine verstärkte Aktivität im MTL auf (Moody et al., 2004). Dies scheint ein Kompensationsmechanismus für die verminderte striatale Aktivität zu sein. Da die tiefe Hirnstimulation der SN bei Parkinson Erkrankten während der Lösung des WPTs eine Verbesserung des Lernens der impliziten Assoziationen hervorbrachte, kann angenommen werden, dass die vermehrte Aktivität der BG das implizite Lernen verbesserte (Wilkinson et al., 2011). Interessanterweise zeigten Parkinson Erkrankte bei Einnahme von L-DOPA niedrigere Werte als Personen mit Parkinson ohne Medikamente (Jahanshahi, Wilkinson, Gahir, Dharminda & Lagnado, 2010). L-DOPA verbessert zwar die motorischen Symptome, überlagert aber die phasische Ausschüttung von Dopamin, welches für das implizite Lernen mittels Feedback notwendig erscheint. Da die meisten Testungen an medizierten Personen erfolgten, könnte auch dies die Ursache für die niedrigeren Werte sein. Die Veränderung im Striatum wird bei Parkinson durch die Degeneration dopaminerger Neurone in der SNc mit konsekutivem Dopaminmangel im dorsalen Putamen hervorgerufen.

Im Vergleich dazu zeigen sich bei Chorea Huntington die frühesten neuronalen degenerativen Veränderungen bereits präklinisch am medialen Caudatuskopf, dem Caudatusschwanz und am dorsalen Putamen. Da unerwartete belohnende Stimuli besonders ventrostriatal verarbeitet werden, hat die Testung von unmedizierten Personen mit Chorea Huntington in frühen Stadien mittels WPT eine starke Aussagekraft. Hier zeigte sich eine selektive Einschränkung des impliziten Lernens in der FB-Variante verglichen zum expliziten Lernen in der PA-Variante (Holl et al., 2012).

4.4 *Klinische Relevanz*

Der Mangel dopaminerger Transmission zum ventralen Striatum wird für die gestörte Verarbeitung von FB und somit für das schlechtere Abschneiden in der FB-Variante des WPTs bei Depression verantwortlich gemacht. Das mesolimbische dopaminerge System wird sowohl mit der Beurteilung von Belohnung als auch mit Motivation und Hedonismus in Zusammenhang gebracht (Argyropoulos & Nutt, 2013; Förstl et al., 2006), weshalb ein Dopaminmangel im ventralen Striatum als Ursache der Anhedonie angesehen wird. Dadurch ergibt sich ein pharmakologischer Ansatzpunkt für die Therapie der Anhedonie, einem zentralen Symptom der Depression. Generell beschreibt die Diagnose Depression eine heterogene Gruppe von Symptomen, sodass das Bilden von Untergruppen hinsichtlich der vorherrschenden Symptomatik notwendig erscheint. Beispielsweise veränderte die Manipulation der dopaminergen Transmission bei gesunden Personen das Belohnungsgefühl, führte allerdings zu keiner Veränderung der Stimmungslage (McCabe, Huber, Harmer & Cowen, 2011), welches darauf hin deutet, dass der Anhedonie bei Depression ein anderer Pathomechanismus zugrunde liegt, als der veränderten Stimmungslage. Bisherige Therapieveruche mit Dopamin-Agonisten zeigten positive Ergebnisse. Eine zusätzlich zur Standardtherapie mit AD angewandte Augmentation mit Dopamin-Agonisten, wie Pramipexol, führte sowohl bei therapieresistenter Depression (Inoue et al., 2010; Fawcett et al., 2016; Stewart et al., 2014) als auch bei an Parkinson Erkrankten (Barone et al., 2010) zu einer Besserung depressiver Symptomatik. Bei Augmentation mit Aripiprazol, einem partiellen Dopamin-Agonisten, wurde mittels funktioneller Bildgebung eine vermehrte Aufnahme von Dopamin in den NC gemessen, welche auf eine vermehrte Nutzung von Dopamin im NC hinweist. Zuvor wurde bei MD mit psychomotorischer Verlangsamung ohne Medikation eine verringerte präsynaptische Dopaminfunktion im linken NC nachgewiesen (Martinot et al., 2001).

Sollte die first-line Therapie mit SSRI nicht zu einer Remission der Depression führen, könnte der Mangel dopaminerger Wirkung am Striatum für die zahlreichen Symptome, wie Motivationslosigkeit, Appetit- und Libidoverlust oder den sozialen Rückzug verantwortlich sein. Dies sollte die Indikationsstellung der unterschiedlichen AD beeinflussen. Die vorliegende depressive Symptomatik könnte für die Auswahl des AD laut Nutt et al. (2007) in zwei Kategorien unterteilt werden. Eine beinhaltet Symptome wie Ängstlichkeit, Sorge, Schuldgefühle, Irritabilität und somatische Symptomatik. Diese

Symptome werden auf eine Störung im serotonergen System zurückgeführt, weshalb diese besonders gut auf AD wie SSRIs ansprechen. Die zweite Kategorie umfasst Symptome wie Anhedonie, reduzierte Motivation und Energieverlust. Diese scheinen mehr durch eine Störung im dopaminergen System verursacht zu sein, wodurch eine Monotherapie oder Augmentation mit einem Dopamin-Agonisten in Erwägung gezogen werden könnte. Grob veranschaulicht werden diese zwei Kategorien in Abbildung 4.1.

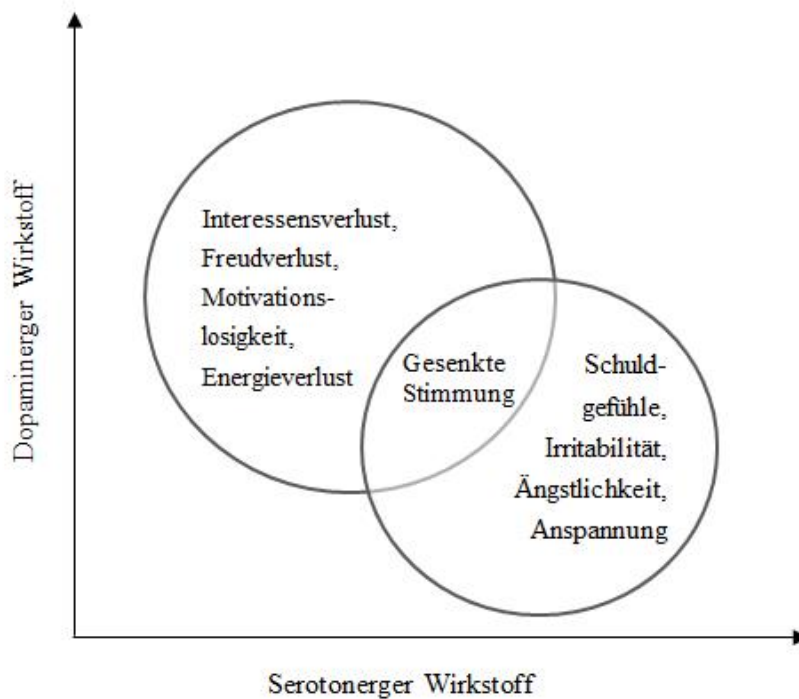


Abbildung 4.1: Zwei hypothetische Kategorien. Bei Symptomen der Kategorie rechts Einsatz eines serotonergen Wirkstoffes, bei Symptomen der Kategorie links Einsatz eines dopaminergen Wirkstoffes (in Anlehnung an Nutt et al., 2007)

Die Inhalte dieser Studie lassen sich ebenfalls auf die Verhaltenstherapie übertragen. In der Verhaltenstherapie werden positive und negative Verstärker als therapeutische Mittel genutzt (Linden & Hautzinger, 2011). Ein Verstärker ist dabei ein Reiz oder Ereignis, welches einem Verhalten folgt und dadurch die Häufigkeit seines Auftretens beeinflusst. Ein positiver Verstärker ist dabei die unmittelbar nach dem Verhalten folgende Darbietung eines Stimulus, welche dazu führt, dass die Frequenz dieser Verhaltensweise ansteigt. Führt die Beendigung oder Entfernung eines Stimulus zu einer Zunahme einer Verhaltensweise, so spricht man von einem negativen Verstärker. Beide Verstärker können sozialer Natur sein, wie Lob, Aufmerksamkeit oder Zuwendung. Süßigkeiten wären ein materieller Verstärker und eine attraktive Tätigkeit stellt eine positiv verstärkende Aktivität dar.

Wir konnten zeigen, dass Depressive eine verminderte Reaktion auf FB zeigen und dies den Erfolg beim Lernen durch FB negativ beeinflusst. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass operante Verfahren in der Verhaltenstherapie gerade bei schwer ausgeprägter, melancholischer Depression nur eine begrenzte Wirksamkeit aufweisen und eine Kombination von Verhaltenstherapie und medikamentöser Therapie zu einem schnelleren Ansprechen führt (Thase et al., 1997; Friedman, 2004; Guidi, Fava, Fava & Papakostas, 2011).

4.5 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die folgenden Limitationen zu berücksichtigen. Es könnte sein, dass der Stichprobenumfang zu niedrig gewählt war und somit die Hypothesen nicht bestätigt werden konnten. Dadurch beeinflusst war die Normalverteilung als Voraussetzung für die Durchführung der ANOVA nicht zur Gänze gegeben. Weitere größere Studien sind notwendig um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, jedoch war es aufgrund des zeitlichen Rahmens der Diplomarbeit nicht möglich die Stichprobengröße zu maximieren. Alle Personen der Untersuchungsgruppe nahmen zum Zeitpunkt der Testung eine antidepressive Medikation ein, welche bereits zur Linderung der Symptomatik führte. Jedoch ist eine Testung an medikamentennaiven Personen bei ausgeprägter Depression aus ethischen Gründen nicht vertretbar, da dies zu einer Vorenthaltung einer wirksamen state-of-the-art Therapie führen würde. Weiters bilden Personen mit der Diagnose Depression eine sehr heterogene Gruppe. Die Ausprägung einzelner Symptome kann bei unterschiedlichen Personen sehr stark variieren. Das Bilden von Subgruppen anhand der vorherrschenden Symptomatik ist bei der Untersuchung der BG im Zusammenhang mit Depression sinnvoll. Die Unterteilung in Subgruppen ließ die geringe Stichprobenzahl jedoch nicht zu. Drei Personen der Untersuchungsgruppe lagen mit ihrem Testergebnis in der FB-Variante auch nach Korrektur unter 60%. Auch wenn der WPT eine etablierte Methode darstellt um striatale Funktion zu messen, zeigt bereits die initiale Aktivität des MTLs, dass explizite Gedächtnisvorgänge beim Lösen der Aufgabe involviert sind (Poldrack et al, 2001). Es kann nicht immer eindeutig vorhergesagt werden, welches Gedächtnissystem in den Lernprozess miteinbezogen wird. Mehrere Faktoren scheinen dies zu beeinflussen.

4.6 *Conclusio*

Diese Studie wurde ausgeführt um Auskünfte über die Rolle der BG im Krankheitsgeschehen der Depression zu erhalten. Bezüglich der in dieser Diplomarbeit vorgestellten Ergebnisse lässt sich folgendes zusammenfassen: Auf Basis neurobiologischer Modelle der Depression, welche von einer frontostriatalen Dysfunktion ausgehen, ergibt sich die Testung des Striatums mit einem impliziten Lerntest. Ein etablierter Test um die striatale Funktion zu testen ist die FB-Variante des WPTs. Die PA-Variante wird wiederum über den MTL vermittelt. Somit gingen wir davon aus, dass Personen mit unipolarer MD bei der FB-Variante des WPTs ein schlechteres Ergebnis zeigen als bei der PA-Variante. Zudem erwarteten wir, dass Personen mit unipolarer MD bei der FB-Variante des WPTs verglichen zu gesunden Kontrollpersonen ein schlechteres Ergebnis aufweisen. Es könnte sein, dass der Stichprobenumfang zu niedrig gewählt war und somit die Hypothesen nicht bestätigt werden konnten. Zukünftige Studien sollten mit einer größeren Stichprobe durchgeführt werden. Dennoch erreichten Personen mit Depression in der FB-Variante verglichen zur PA-Variante und verglichen zu gesunden Personen in der FB-Variante im Mittel einen niedrigeren Testscore. Dieser Befund sowie die bisherige Datenlage geben Hinweise darauf, dass bei Depression FB anders verarbeitet wird als bei Gesunden. Dies scheint mit einer Störung im dopaminergen System des Striatums assoziiert zu sein. Weitere Studien sind notwendig, um die genaue Rolle der BG im Krankheitsgeschehen der Depression und die Rolle dieser in den einzelnen Symptomen wie der Anhedonie zu erforschen.

5 Literaturverzeichnis

Ahearn, E. P., Jamison, K. R., Steffens, D. C., Cassidy, F., Provenzale, J. M., Lehman, A., Weisler, R. H., Carroll, B. J. and Krishnan, K. R. R. (2001) 'MRI correlates of suicide attempt history in unipolar depression', *Biological psychiatry*, 50(4), pp. 266–270.

Aizenstein, H. J., Butters, M. A., Figurski, J. L., Stenger, V. A., Reynolds, C. F. and Carter, C. S. (2005) 'Prefrontal and Striatal Activation During Sequence Learning in Geriatric Depression', *Biological Psychiatry*, 58(4), pp. 290–296.

Alajbegovic, A., DjelilovicVranic, J., Alajbegovic, S., Nakicevic, A., Todorovic, L. and TircCampara, M. (2014) 'Post Stroke Depression', *Medical Archives*, 68(1), p. 47.

Alexander, G. E., DeLong, M. R. and Strick, P. L. (1986) 'Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex', *Annual review of neuroscience*, 9(1), pp. 357–381.

American Psychiatric Association (2000) 'Diagnostic and Statistical manual of mental disorders: DSM-IV', Washington DC: American Psychiatric Association.

Argyropoulos, S. V. and Nutt, D. J. (2013) 'Anhedonia revisited: Is there a role for dopamine-targeting drugs for depression?', *Journal of Psychopharmacology*, 27(10), pp. 869–877.

Barone, P., Poewe, W., Albrecht, S., Debieuvre, C., Massey, D., Rascol, O., Tolosa, E. and Weintraub, D. (2010) 'Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial', *The Lancet Neurology*, 9(6), pp. 573–580.

Bielau, H., Trübner, K., Krell, D., Agelink, M. W., Bernstein, H. –G., Stauch, R., Mawrin, C., Danos, P., Gerhard, L., Bogerts, B. and Baumann, B. (2005) 'Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders: A postmortem study', *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(6), pp. 401–412.

Bora, E., Harrison, B. J., Davey, C. G., Yücel, M. and Pantelis, C. (2012) 'Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder', *Psychological Medicine*, 42(04), pp. 671–681.

Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L. and Charney, D. S. (2000) 'Hippocampal volume reduction in major depression', *The American Journal of Psychiatry*, 157(1), pp. 115-117.

Brody, A.L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L.A., Fairbanks, L. A., Alborzian, S., Phelps, M. E., Huang, S. C., Wu, H. M., Ho, M. L., Ho, M. K., Au, S. C., Maidment, K., and Baxter, L. R. (2001) 'Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy', *Archives of general psychiatry*, 58(7), pp. 631-640.

Chen, Z.-Q., Du, M.-Y., Zhao, Y.-J., Huang, X.-Q., Li, J., Lui, S., Hu, J.-M., Sun, H.-Q., Liu, J., Kemp, G. J. and Gong, Q.-Y. (2015) 'Voxel-wise meta-analyses of brain blood flow and local synchrony abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder', *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 40(6), pp. 401–411.

Diener, C., Kuehner, C., Brusniak, W., Ubl, B., Wessa, M. and Flor, H. (2012) 'A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression', *NeuroImage*, 61(3), pp. 677–685.

Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. H. und Schulte-Markwort, E. (2016) 'WHO, Internationale Klassifikation psychischer Störungen', Göttingen: hogrefe Verlag.

Drevets, W. C., Price, J. L. and Furey, M. L. (2008) 'Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression', *Brain Structure and Function*, 213(1-2), pp. 93–118.

Duman, R. S. and Monteggia, L. M. (2006) 'A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders', *Biological Psychiatry*, 59(12), pp. 1116–1127.

Elderkin-Thompson, V., Moody, T., Knowlton, B., Helleman, G. and Kumar, A. (2011) 'Explicit and Implicit Memory in Late-Life Depression', *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(4), pp. 364–373.

Exner, C., Lange, C. and Irle, E. (2009) 'Impaired implicit learning and reduced pre-supplementary motor cortex size in early-onset major depression with melancholic features', *Journal of Affective Disorders*, 119(1-3), pp. 156–162.

Fawcett, J., Rush, A. J., Vukelich, J., Diaz, S. H., Dunklee, L., Romo, P., Yarns, B. C. and Escalona, R. (2016) 'Clinical experience with high-dosage pramipexole in patients with treatment-resistant depressive episodes in unipolar and bipolar depression', *American Journal of Psychiatry*, 173(2), pp. 107–111.

Foerde, K., Knowlton, B. J. and Poldrack, R. A. (2006) 'Modulation of competing memory systems by distraction', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(31), pp. 11778–11783.

Foerde, K., Poldrack, R. A. and Knowlton, B. J. (2007) 'Secondary-task effects on classification learning', *Memory & Cognition*, 35(5), pp. 864–874.

Folstein, S. E., Abbott, M. H., Chase, G. A., Jensen, B. A., and Folstein, M. F. (1983) 'The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families', *Psychological Medicine*, 13(03), pp. 537-542.

Folstein, M. F., Folstein, S. E. and McHugh, P. R. (1990) 'Mini-Mental-Status-Test, MMST', Weinheim: Beltz Test GmbH.

Förstl, H., Hauzinger, M. und Roth, H. (2006) 'Neurobiologie psychischer Störungen', Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Friedman, M. A. (2004) 'Combined Psychotherapy and Pharmacotherapy for the Treatment of Major Depressive Disorder', *Clinical Psychology: Science and Practice*, 11(1), pp. 47–68.

Gerfen, C. R. (1992) 'The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia', *Annual review of neuroscience*, 15(1), pp. 285–320.

Gluck, M. A. (2002) 'How do People Solve the "Weather Prediction" Task?: Individual Variability in Strategies for Probabilistic Category Learning', *Learning & Memory*, 9(6), pp. 408–418.

Gluck-Vanlaer, N., Fallet, A., Plas, J. et Chevalier, J. F. (1996) 'Dépression et calcifications des noyaux gris centraux: a propos d'un cas', *L'Encéphale*, 22(2), pp. 127–131.

Guidi, J., Fava, G. A., Fava, M. and Papakostas, G. I. (2011) 'Efficacy of the sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: a preliminary meta-analysis', *Psychological Medicine*, Cambridge University Press, 41(2), pp. 321–331.

Han, K.-M., Kim, D., Sim, Y., Kang, J., Kim, A., Won, E., Tae, W.-S. and Ham, B.-J. (2017) 'Alterations in the brainstem volume of patients with major depressive disorder and their relationship with antidepressant treatment', *Journal of Affective Disorders*, 208, pp. 68–75.

Hamilton, M. (1960) 'A rating scale for depression', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), pp. 56-62.

Hautzinger, M., Keller, F., und Kühner, C. (2006) '*Beck depressions-inventar (BDI-II)*', Frankfurt: Harcourt Test Services.

Holl, A. K., Wilkinson, L., Tabrizi, S. J., Painold, A. and Jahanshahi, M. (2012) 'Probabilistic classification learning with corrective feedback is selectively impaired in early Huntington's disease—Evidence for the role of the striatum in learning with feedback', *Neuropsychologia*, 50(9), pp. 2176–2186.

Hopkins, R. (2004) 'Impaired probabilistic category learning in hypoxic subjects with hippocampal damage', *Neuropsychologia*, 42(4), pp. 524–535.

Inoue, T., Kitaichi, Y., Masui, T., Nakagawa, S., Boku, S., Tanaka, T., Suzuki, K., Nakato, Y., Usui, R. and Koyama, T. (2010) 'Pramipexole for stage 2 treatment-resistant major depression: An open study', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(8), pp. 1446–1449.

Jackson, G. M., Jackson, S. R., Harrison, J., Henderson, L., and Kennard, C. (1995) 'Serial reaction time learning and parkinson's disease: evidence for a procedural learning deficit', *Neuropsychologia*, 33, pp. 577-593.

Jahanshahi, M., Wilkinson, L., Gahir, H., Dharminda, A. and Lagnado, D. A. (2010) 'Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease', *Neuropsychologia*, 48(4), pp. 1096–1103.

Joel, D., Zohar, O., Afek, M., Hermesh, H., Lerner, L., Kuperman, R., Grossisseroff, R., Weizman, A. and Inzelberg, R. (2005) 'Impaired procedural learning in obsessive? compulsive disorder and Parkinson's disease, but not in major depressive disorder', *Behavioural Brain Research*, 157(2), pp. 253–263.

Karnath, H. O. und Thier, P. (2006) 'Neuropsychologie', Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Kelmendi, B., Adams, T., Jakubovski, E., Hawkins, K. A., Coric, V. and Pittenger, C. (2016) 'Probing implicit learning in obsessive-compulsive disorder: Moderating role of medication on the weather prediction task', *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, 9, pp. 90–95.

Klimke, A., Larisch, R., Löffler, S., Vosberg, H., Müller-Gärtner, H. W. and Gaebel, W. (1996) 'D2 dopamine receptor binding before and after treatment of major depression measured by single photon emission computed tomography', *European Psychiatry*, 11, pp. 261.

Knowlton, B. J., Squire, L. R. and Gluck, M. A. (1994) 'Probabilistic classification learning in amnesia', *Learning and Memory*, 1(2), pp. 106-120.

Knowlton, B. J., Mangels, J. A. and Squire, L. R. (1996) 'A neostriatal habit learning system in humans', *Science*, 273 (5280), pp. 1399-1402.

Konrad, C., Losekam, S. und Zavorotnyy, M. (2015) 'Kognitive Störungen bei unipolarer Depression', *Der Nervenarzt*, 86(1), pp. 99–115.

Krishnan, K. R., McDonald, W. M., Escalona, P. R., Doraiswamy, P. M., Na, C., Husain, M. M., Figiel, G. S., Boyko, O. B., Ellinwood, E. H. and Nemeroff, C. B. (1992) 'Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations', *Archives of general psychiatry*, 49(7), pp. 553–557.

Krishnan K. R., McDonald, W. M., Doraiswamy, P. M., Tupler, L. A., Husain, M., Boyko, O. B., Figiel, G. S. and Ellinwood, E. H. (1993) 'Neuroanatomical substrates of depression in the elderly', *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 243(1), pp. 41-46.

Kumral, E., Evyapan, D. and Balkir, K. (1999) 'Acute caudate vascular lesions', *Stroke*, 30(1), pp. 100–108.

Lauterbach, E. C., Spears, T. E., Prewett, M. J, Price, S. T., Jackson, J. G. and Kirsh, A. D. (1994) 'Neuropsychiatric disorders, myoclonus, and dystonia in calcification of basal ganglia pathways', *Biological psychiatry*, 35(5), pp. 345–351.

Lauterbach, E. C., Jackson, J.G., Wilson, A. N., Dever, G. E and Kirsh, A. D. (1997) 'Major depression after left posterior globus pallidus lesions', *Cognitive and Behavioral Neurology*, 10(1), pp. 9–16.

Lacerda, A. L. T., Nicoletti, M. A., Brambilla, P., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., Kupfer, D. J., Keshavan, M. S. and Soares, J. C. (2003) 'Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder', *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 124(3), pp. 129–140.

Lam, J. M., Globas, C., Hosp, J. A., Karnath, H.-O., Wächter, T. and Luft, A. R. (2016) 'Impaired implicit learning and feedback processing after stroke', *Neuroscience*, 314, pp. 116–124.

Lenze, E. J and Sheline, Y. I. (1999) 'Absence of striatal volume differences between depressed subjects with no comorbid medical illness and matched comparison subjects', *American Journal of Psychiatry*, 156(12), pp. 1989-1991.

Li, W., Chen, Z., Wu, M., Zhu, H., Gu, L., Zhao, Y., Kuang, W., Bi, F., Kemp, G. J. and Gong, Q. (2017) 'Characterization of brain blood flow and the amplitude of low-frequency fluctuations in major depressive disorder: A multimodal meta-analysis', *Journal of Affective Disorders*, 210, pp. 303–311.

Linden, M. und Hautzinger, M. (2011) 'Verhaltenstherapiemanual', Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.

Marchand, W. R. (2010) 'Cortico-basal ganglia circuitry: a review of key research and implications for functional connectivity studies of mood and anxiety disorders', *Brain Structure and Function*, 215(2), pp. 73–96.

Martin, S. D., Martin, E., Rai, S. S., Richardson, M. A. and Royall, R. (2001) 'Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: Preliminary findings', *Archives of General Psychiatry*, 58(7), pp. 641–648.

Martinelli, P., Giuliani, S., Ippoliti, M., Martinelli, A., Sforza, A. and Ferrari, S. (1993) 'Familial idiopathic strio-pallido-dentate calcifications with late onset extrapyramidal syndrome', *Movement Disorders*, 8, pp. 220–222.

Martinot, M. P., Bragulat, V., Artiges, E., Dollé, F., Hinnen, F., Jouvent, R. and Martinot, J. (2001) 'Decreased presynaptic dopamine function in the left caudate of depressed patients with affective flattening and psychomotor retardation', *The American Journal of Psychiatry*, 158(2), pp. 314-316.

McCabe, C., Huber, A., Harmer, C. J. and Cowen, P. J. (2011) 'The D2 antagonist sulpiride modulates the neural processing of both rewarding and aversive stimuli in healthy volunteers', *Psychopharmacology*, 217(2), pp. 271–278.

Mendez, M. F., Adams, N. L., and Lewandowski, K. S. (1989) 'Neurobehavioral changes associated with caudate lesions', *Neurology*, 39(3), pp. 349-349.

Mindham, R. H. (1970) 'Psychiatric symptoms in Parkinsonism', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 33(2), pp. 188-191.

Mitani, H., Shirayama, Y., Yamada, T. and Kawahara, R. (2006) 'Plasma levels of homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol, and serotonin turnover in depressed patients', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(3), pp. 531–534.

Moody, T. D., Bookheimer, S. Y., Vanek, Z. and Knowlton, B. J. (2004) 'An Implicit Learning Task Activates Medial Temporal Lobe in Patients With Parkinson's Disease.', *Behavioral Neuroscience*, 118(2), pp. 438–442.

Miles, J. and Shevlin, M. (2001) 'Applying Regression & Correlation – A Guide for Students and Researchers', London: SAGE Publications.

Möller, H.-J., Laux, G. und Kapfhammer, H.-P. (2011) 'Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie', Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Mörkl, S., Blesl, C., Jahanshahi, M., Painold, A. and Holl, A. K. (2016) 'Impaired probabilistic classification learning with feedback in patients with major depression', *Neurobiology of Learning and Memory*, 127, pp. 48–55.

Naismith, S. L., Hickie, I. B., Ward, P. B., Scott, E. and Little, C. (2005) 'Impaired implicit sequence learning in depression: a probe for frontostriatal dysfunction?', *Psychological Medicine*, 36(03), p. 313.

Narumoto, J., Matsushima, N., Oka, S., Shimizu, H., Kooguchi, Y., Kitabayashi, Y., Kunizawa, M., Ueda, H. and Fukui, K. (2005) 'Neurobehavioral changes associated with bilateral caudate nucleus infarctions', *Psychiatry and clinical neurosciences*, 59(1), pp. 109–110.

Nestler, E. J. and Carlezon, W. A. (2006) 'The mesolimbic dopamine reward circuit in depression', *Biological psychiatry*, 59(12), pp. 1151–1159.

Nutt, D., Demyttenaere, K., Janka, Z., Aarre, T., Bourin, M., Canonico, P. L., Carrasco, J. L. and Stahl, S. (2007) 'The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure', *Journal of Psychopharmacology*, 21(5), pp. 461–471.

O'Doherty, J., Dayan, P., Schultz, J., Deichmann, R., Friston, K. and Dolan, R. J. (2004) 'Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning', *science*, 304(5669), pp. 452–454.

Pape, H. C., Kurtz, A. und Silbernagl, S. (2014) 'Physiologie', Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Parashos, I. A., Tupler, L. A., Blitchington, T. and Krishnan, K. R. (1998) 'Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression', *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 84(1), pp. 7–15.

Paulsen, J. S., Ready, R. E., Hamilton, J. M., Mega, M. S. and Cummings, J. L. (2001) 'Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(3), pp. 310–314.

Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L. and Lane, R. (2003) 'Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders', *Biological Psychiatry*, 54(5), pp. 515–528.

Pizzagalli, D. A., Iosifescu, D., Hallett, L. A., Ratner, K. G. and Fava, M. (2008) 'Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: Evidence from a probabilistic reward task', *Journal of Psychiatric Research*, 43(1), pp. 76–87.

Pizzagalli, D. A., Jahn, A. L. and O'Shea, J. P. (2005) 'Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: A signal-detection approach', *Biological Psychiatry*, 57(4), pp. 319–327.

Poldrack, R. A., Prabhakaran, V., Seger, C. A. and Gabrieli, J. D. (1999) 'Striatal activation during acquisition of a cognitive skill.', *Neuropsychology*, 13(4), p. 564.

Poldrack, R. A., Clark, J., Paré-Blagoev, E. J., Shohamy, D., Moyano, J. C., Myers, C. & Gluck, M. A. (2001) 'Interactive memory systems in the human brain', *Nature*, 414(6863), pp. 564-550.

Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M. und Wesker, K. (2009) 'Prometheus LernAtlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie', Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Shah, P. J., Glabus, M. F., Goodwin, G. M. and Ebmeier, K. P. (2002) 'Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy', *The British Journal of Psychiatry*, 180(5), pp. 434–440.

Shohamy, D. (2004a) 'Cortico-striatal contributions to feedback-based learning: converging data from neuroimaging and neuropsychology', *Brain*, 127(4), pp. 851–859.

Shohamy, D., Myers, C. E., Onlaor, S. and Gluck, M. A. (2004b) 'Role of the Basal Ganglia in Category Learning: How Do Patients With Parkinson's Disease Learn?', *Behavioral Neuroscience*, 118(4), pp. 676–686.

Siegfried, L. (1995) 'MWT-B', Erlangen: PERIMED-Spitta Verlag; medizinische Verlagsgesellschaft mbH.

Singh, M. K., Kesler, S. R., Hadi Hosseini, S. M., Kelley, R. G., Amatya, D., Hamilton, J. P., Chen, M. C. and Gotlib, I. H. (2013) 'Anomalous Gray Matter Structural Networks in Major Depressive Disorder', *Biological Psychiatry*, 74(10), pp. 777–785.

Smith, R., Chen, K., Baxter, L., Fort, C. and Lane, R. D. (2013) 'Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex', *Journal of Affective Disorders*, 146(3), pp. 414–419.

Squire, L. R. (1987) 'Memory and Brain', New York: Oxford University Press.

Squire, L. R. (2009) 'Memory and Brain Systems: 1969-2009', *Journal of Neuroscience*, 29(41), pp. 12711–12716.

Stewart, T. D., Hatch, A., Largay, K., Sheehan, J. J., Marler, S. V., Berman, R. M. and Nelson, J. C. (2014) 'Effect of symptom severity on efficacy and safety of aripiprazole adjunctive to antidepressant monotherapy in major depressive disorder: A pooled analysis', *Journal of Affective Disorders*, 162, pp. 20–25.

Talati, A., Pantazatos, S. P., Hirsch, J. and Schneier, F. (2015) 'A pilot study of gray matter volume changes associated with paroxetine treatment and response in social anxiety disorder', *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 231(3), pp. 279–285.

Taylor, M. A. and Fink, M. (2008) 'Restoring melancholia in the classification of mood disorders', *Journal of Affective Disorders*, 105(1-3), pp. 1–14.

Thase, M. E., Greenhouse, J. B., Frank, E., Reynolds, C. F., Pilkonis, P. A., Hurley, K., Grochocinski, V. and Kupfer, D. J. (1997) 'Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations', *Archives of General Psychiatry*, 54(11), pp. 1009–1015.

Trepel, M. (2011) 'Neuroanatomie', Struktur und Funktion. München: Urban & Fischer in Elsevier.

Wei, C., Zhang, F., Chen, L., Ma, X., Zhang, N. and Hao, J. (2016) 'Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles', *Journal of neurology*, 263(2), pp. 269–276.

Westwater, H., McDowall, J., Abernethy, D., Mossman, S. and Siegert, R. (1998) 'Implicit Learning in Parkinson's Disease: Evidence from a Verbal Version of the Serial Reaction Time Task', *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, 20(3), pp. 413–418.

Wilkinson, L., Lagnado, D. A., Quallo, M. and Jahanshahi, M. (2008) 'The effect of feedback on non-motor probabilistic classification learning in Parkinson's disease', *Neuropsychologia*, 46(11), pp. 2683–2695.

Wilkinson, L., Beigi, M., Lagnado, D. A. and Jahanshahi, M. (2011) 'Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus selectively improves learning of weakly associated cue combinations during probabilistic classification learning in Parkinson's disease.', *Neuropsychology*, 25(3), pp. 286–294.

Wilkinson, L., Tai, Y. F., Lin, C. S., Lagnado, D. A., Brooks, D. J., Piccini, P. and Jahanshahi, M. (2014) 'Probabilistic classification learning with corrective feedback is associated with in vivo striatal dopamine release in the ventral striatum, while learning without feedback is not: Dopamine Release in Feedback-Based Learning', *Human Brain Mapping*, 35(10), pp. 5106–5115.

Witt, K., Nuhsman, A. and Deuschl, G. (2002) 'Dissociation of habit-learning in Parkinson's and cerebellar disease', *Journal of cognitive neuroscience*, 14(3), pp. 493–499.

Yager, L. M., Garcia, A. F., Wunsch, A. M. and Ferguson, S. M. (2015) 'The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction', *Neuroscience*, 301, pp. 529–541.

Zimbrea, P. C. and Schilsky, M. L. (2014) 'Psychiatric aspects of Wilson disease: a review', *General Hospital Psychiatry*, 36(1), pp. 53–62.

6 Anhang

6.1 Deskriptive Datenanalyse der Testergebnisse

	FB-Variante		PA-Variante	
	Depression	Kontrolle	Depression	Kontrolle
N	18	18	18	18
KS	0,202	0,22	0,186	0,242
p	0,051	0,022	0,101	0,006
Levene Test				
F	0,764		0,596	
p	0,388		0,445	
Schiefe	-0,873	-0,06	0,229	-0,897
Kurtosis	-0,171	-1,721	-0,773	0,137

Tabelle 6.1: Deskriptive Datenanalyse der Testergebnisse.

6.2 Zusatzanalyse: Korrelationen und Unterschiede

	Korrelation (p), oder Unterschied	
	FB-Variante	PA-Variante
Alter	-0,146 (0,396)	0,074 (0,668)
Geschlecht	$t_{34} = -0,004$ $p = 0,997$	$t_{34} = -2,038$ $p = 0,049$ *
Ausbildungsjahre	-0,227 (0,183)	-0,102 (0,553)
MMST	0,222 (0,193)	0,015 (0,932)
MWT-B	0,273 (0,112)	0,338 (0,047) *
BDI-II	-0,112 (0,517)	-0,056 (0,748)
HDRS	-0,2 (0,242)	-0,077 (0,654)
Erkrankungsalter	-0,213 (0,396)	-0,244 (0,329)
Anzahl der Episoden	-0,038 (0,89)	0,205 (0,446)
Melancholic Features	-0,167 (0,33)	-0,176 (0,305)

Tabelle 6.2: Zusatzanalyse: Korrelationen und Unterschiede. Mit „*“ markierte Werte zeigen signifikante Korrelationen oder Unterschiede.

6.3 Materialien

6.3.1 Anamnesebogen

CRF Version 1
CASE REPORT FORM (CRF) zur Studie

Seite 1

**CASE REPORT FORM:
PILOTSTUDIE IMPLIZITES LERNEN BEI SCHIZOPHRENIE UND
DEPRESSION (ILSD-STUDIE)**

Patienteninformation			
Patienten- ID	Familienname	Vorname	Geburtsdatum
Demographische Daten			
Datum der Untersuchung MM/DD/YYYY	Diagnose: <input type="checkbox"/> Major Depression <input type="checkbox"/> Schizophrenie <input type="checkbox"/> gesunde Kontrollperson	Alter	Krankheitsverlauf (1= Erstmanifestation, 2= intermittierend, 3= progredient, 4= chronisch)
	Geschlecht <input type="checkbox"/> Männlich <input type="checkbox"/> Weiblich	Beruf	
	Familienstand <input type="checkbox"/> verheiratet <input type="checkbox"/> ledig <input type="checkbox"/> geschieden <input type="checkbox"/> sonstige (bitte spezifizieren _____)	Ausbildungsjahre	MMST-Score:
	MRT-vorliegend? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Tardive Dyskinesie?	MWT-B-Score:
	EEG? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Parkinsonoid?	Händigkeit:
	Stuhlprobe abgegeben? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Anzahl Stationärer Aufenthalte	Weather Prediction Task <input type="checkbox"/> FB <input type="checkbox"/> PA
	Blutabnahme durchgeführt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Anzahl der Episoden	SRTT
		Krankheitsdauer	IGT
		Age at onset	
Major Depression	Schizophrenie		
BDI	PANSS-Score		
HAMD			
Melancholic features?			

Aktuelle Medikation und Medikamentenanamnese	Medikament	Indikation	Tagesdosis	Therapiebeginn
Begleitmedikation der letzten 4 Wochen:				
Ja <input type="radio"/> Nein <input type="radio"/>				

Größe

Gewicht

Bristol Stool Scale

6.3.2 BDI-II

BDI

Name: _____ Geschlecht: _____

Geb.-Datum: _____ Ausfülldatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in der Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

<p>A</p> <ol style="list-style-type: none">0 Ich bin nicht traurig.1 Ich bin traurig.2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage. <p>B</p> <ol style="list-style-type: none">0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und das die Situation nicht besser werden kann. <p>C</p> <ol style="list-style-type: none">0 Ich fühle mich nicht als Versager.1 Ich habe das Gefühl öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein. <p>D</p> <ol style="list-style-type: none">0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt. <p>E</p> <ol style="list-style-type: none">0 Ich habe keine Schuldgefühle.1 Ich habe häufig Schuldgefühle.2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.3 Ich habe immer Schuldgefühle.	<p>F</p> <ol style="list-style-type: none">0 Ich habe nicht das Gefühl gestraft zu sein.1 Ich habe das Gefühl vielleicht bestraft zu werden.2 Ich erwarte, bestraft zu werden.3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein. <p>G</p> <ol style="list-style-type: none">0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.1 Ich bin von mir enttäuscht.2 Ich finde mich fürchterlich.3 Ich hasse mich. <p>H</p> <ol style="list-style-type: none">0 Ich habe nicht das Gefühl schlechter zu sein als alle anderen.1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.3 Ich gebe mir für alles die Schuld was Schief geht. <p>I</p> <ol style="list-style-type: none">0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte. <p>J</p> <ol style="list-style-type: none">0 Ich weine nicht öfter als früher.1 Ich weine jetzt mehr als früher.2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.3 Früher konnte ich weinen, jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.
--	--

Wi/Ar (E+T) 2004Fortsetzung auf der Rückseite

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizter als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie immer.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mich jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mich einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wach 1 bis 2 Std. früher auf als sonst und es fällt mir schwer wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
 - 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
 - 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
 - 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.
- Ich esse absichtlich weniger um abzunehmen.

Ja Nein

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme (Schmerzen, Magenbeschwerden, Verstopfung)
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex als früher.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

_____ Summe Seite 2

+ _____ Summe Seite 1

= _____ Summe Gesamt

6.3.3 HDRS

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

Reference: Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56–62

Rating Clinician-rated

Administration time 20–30 minutes

Main purpose To assess severity of, and change in, depressive symptoms

Population Adults

Commentary

The HDRS (also known as the Ham-D) is the most widely used clinician-administered depression assessment scale. The original version contains 17 items (HDRS₁₇) pertaining to symptoms of depression experienced over the past week. Although the scale was designed for completion after an unstructured clinical interview, there are now semi-structured interview guides available. The HDRS was originally developed for hospital inpatients, thus the emphasis on melancholic and physical symptoms of depression. A later 21-item version (HDRS₂₁) included 4 items intended to subtype the depression, but which are sometimes, incorrectly, used to rate severity. A limitation of the HDRS is that atypical symptoms of depression (e.g., hypersomnia, hyperphagia) are not assessed (see SIGH-SAD, page 55).

Scoring

Method for scoring varies by version. For the HDRS₁₇, a score of 0–7 is generally accepted to be within the normal

range (or in clinical remission), while a score of 20 or higher (indicating at least moderate severity) is usually required for entry into a clinical trial.

Versions

The scale has been translated into a number of languages including French, German, Italian, Thai, and Turkish. As well, there is an Interactive Voice Response version (IVR), a Seasonal Affective Disorder version (SIGH-SAD, see page 55), and a Structured Interview Version (HDS-SIV). Numerous versions with varying lengths include the HDRS17, HDRS21, HDRS29, HDRS8, HDRS6, HDRS24, and HDRS7 (see page 30).

Additional references

Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6(4):278–96.

Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(8):742–7.

Address for correspondence

The HDRS is in the public domain.

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

PLEASE COMPLETE THE SCALE BASED ON A STRUCTURED INTERVIEW

Instructions: for each item select the one "cue" which best characterizes the patient. Be sure to record the answers in the appropriate spaces (positions 0 through 4).

1 DEPRESSED MOOD (sadness, hopelessness, helplessness, worthlessness)

- 0 Absent.
- 1 These feeling states indicated only on questioning.
- 2 These feeling states spontaneously reported verbally.
- 3 Communicates feeling states non-verbally, i.e. through facial expression, posture, voice and tendency to weep.
- 4 Patient reports virtually only these feeling states in his/her spontaneous verbal and non-verbal communication.

2 FEELINGS OF GUILT

- 0 Absent.
- 1 Self reproach, feels he/she has let people down.
- 2 Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds.
- 3 Present illness is a punishment. Delusions of guilt.
- 4 Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations.

3 SUICIDE

- 0 Absent.
- 1 Feels life is not worth living.
- 2 Wishes he/she were dead or any thoughts of possible death to self.
- 3 Ideas or gestures of suicide.
- 4 Attempts at suicide (any serious attempt rate 4).

4 INSOMNIA: EARLY IN THE NIGHT

- 0 No difficulty falling asleep.
- 1 Complains of occasional difficulty falling asleep, i.e. more than 1/2 hour.
- 2 Complains of nightly difficulty falling asleep.

5 INSOMNIA: MIDDLE OF THE NIGHT

- 0 No difficulty.
- 1 Patient complains of being restless and disturbed during the night.
- 2 Waking during the night - any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding).

6 INSOMNIA: EARLY HOURS OF THE MORNING

- 0 No difficulty.
- 1 Waking in early hours of the morning but goes back to sleep.
- 2 Unable to fall asleep again if he/she gets out of bed.

7 WORK AND ACTIVITIES

- 0 No difficulty.
- 1 Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities, work or hobbies.
- 2 Loss of interest in activity, hobbies or work - either directly reported by the patient or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he/she has to push self to work or activities).
- 3 Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity. Rate 3 if the patient does not spend at least three hours a day in activities (job or hobbies) excluding routine chores.
- 4 Stopped working because of present illness. Rate 4 if patient engages in no activities except routine chores, or if patient fails to perform routine chores unassisted.

8 RETARDATION (slowness of thought and speech, impaired ability to concentrate, decreased motor activity)

- 0 Normal speech and thought.
- 1 Slight retardation during the interview.
- 2 Obvious retardation during the interview.
- 3 Interview difficult.
- 4 Complete stupor.

9 AGITATION

- 0 None.
- 1 Fidgetiness.
- 2 Playing with hands, hair, etc.
- 3 Moving about, can't sit still.
- 4 Hand wringing, nail biting, hair-pulling, biting of lips.

10 ANXIETY PSYCHIC

- 0 No difficulty.
- 1 Subjective tension and irritability.
- 2 Worrying about minor matters.
- 3 Apprehensive attitude apparent in face or speech.
- 4 Fears expressed without questioning.

11 ANXIETY SOMATIC (physiological concomitants of anxiety) such as:

- gastro-intestinal - dry mouth, wind, indigestion, diarrhea, cramps, belching
- cardio-vascular - palpitations, headaches
- respiratory - hyperventilation, sighing
- urinary frequency
- sweating

- 0 Absent.
- 1 Mild.
- 2 Moderate.
- 3 Severe.
- 4 Incapacitating.

12 SOMATIC SYMPTOMS GASTRO-INTESTINAL

- 0 None.
- 1 Loss of appetite but eating without staff encouragement. Heavy feelings in abdomen.
- 2 Difficulty eating without staff urging. Requests or requires laxatives or medication for bowels or medication for gastro-intestinal symptoms.

13 GENERAL SOMATIC SYMPTOMS

- 0 None.
- 1 Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headaches, muscle aches. Loss of energy and fatigability.
- 2 Any clear-cut symptom rates 2.

14 GENITAL SYMPTOMS (symptoms such as loss of libido, menstrual disturbances)

- 0 Absent.
- 1 Mild.
- 2 Severe.

15 HYPOCHONDRIASIS

- 0 Not present.
- 1 Self-absorption (bodily).
- 2 Preoccupation with health.
- 3 Frequent complaints, requests for help, etc.
- 4 Hypochondriacal delusions.

16 LOSS OF WEIGHT (RATE EITHER a OR b)

- | | |
|--|---|
| a) According to the patient: | b) According to weekly measurements: |
| 0 <input type="checkbox"/> No weight loss. | 0 <input type="checkbox"/> Less than 1 lb weight loss in week. |
| 1 <input type="checkbox"/> Probable weight loss associated with present illness. | 1 <input type="checkbox"/> Greater than 1 lb weight loss in week. |
| 2 <input type="checkbox"/> Definite (according to patient) weight loss. | 2 <input type="checkbox"/> Greater than 2 lb weight loss in week. |
| 3 <input type="checkbox"/> Not assessed. | 3 <input type="checkbox"/> Not assessed. |

17 INSIGHT

- 0 Acknowledges being depressed and ill.
- 1 Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.
- 2 Denies being ill at all.

Total score:

This scale is in the public domain.

6.3.4 MMST

Mini-Mental Status-Test (MMST)

.....

Name und Vorname des Patienten Datum

1. Orientierung

In welchem Jahr leben wir?

Welche Jahreszeit ist jetzt?

Welches Datum haben wir heute?

Welchen Monat haben wir?

In welchem Bundesland sind wir hier?

In welchem Land?

In welcher Ortschaft?

Wo sind wir (in welcher Praxis / Altenheim)?

Auf welchem Stockwerk?

2. Merkfähigkeit

Fragen Sie den Patienten, ob Sie sein Gedächtnis prüfen dürfen. Nennen Sie dann drei verschiedenartige Dinge klar und langsam (ca 1 pro sec) "Zitrone, Schlüssel, Ball". Nachdem Sie alle drei Worte ausgesprochen haben, soll der Patient sie wiederholen. Die erste Wiederholung bestimmt die Wertung (vergeben Sie für jedes wiederholte Wort einen Punkt), doch wiederholen Sie den Versuch, bis der Patient alle drei Wörter nachsprechen kann. Maximal gibt es 5 Versuche. Wenn ein Patient nicht alle drei Wörter lernt, kann das Erinnern nicht sinnvoll geprüft werden.

Punkte 0-3

3. Aufmerksamkeit und Rechnen

Bitten Sie den Patienten, bei 100 beginnend in 7er Schritten rückwärts zu zählen. Halten Sie nach 5 Subtraktionen (93, 86, 79, 72, 65) an und zählen Sie die in der richtigen Reihenfolge gegebenen Antworten. Bitten Sie daraufhin das Wort "Preis" rückwärts zu buchstabieren. Die Wertung entspricht der Anzahl von Buchstaben in der richtigen Reihenfolge (z.B. SIERP=5, SIREP=3). Die höhere der beiden Wertungen wird gezählt.

Punkte 0-5

4. Erinnern

Fragen Sie den Patienten, ob er die Wörter noch weiß, die er vorher auswendig lernen sollte. Geben Sie einen Punkt für jedes richtige Wort.

Punkte 0-3

5. Benennen

Zeigen Sie dem Patienten eine Armbanduhr und fragen Sie ihn was das ist. Wiederholen Sie die Aufgabe mit einem Bleistift. Geben Sie einen Punkt für jeden erfüllten Aufgabenteil.

Punkte 0-3

6. Wiederholen

Bitten Sie den Patienten, den Ausdruck "Kein Wenn und Aber" nachzusprechen. Nur ein Versuch ist erlaubt.

Punkte 0-1

7. Dreiteiliger Befehl

Lassen Sie den Patienten den folgenden Befehl ausführen. * Nehmen Sie ein Blatt in die Hand, falten Sie es in der Mitte und legen Sie es auf den Boden.* Geben Sie einen richtigen Punkt für jeden richtig ausgeführten Befehl.

Punkte 0-3

8. Reagieren

Schreiben Sie auf ein weißes Blatt in grossen Buchstaben: "Schließen Sie die Augen". Der Patient soll den Text lesen und ausführen. Geben Sie einen Punkt, wenn der Patient die Augen schließt.

Punkte 0-1


9. Schreiben

Geben Sie dem Patienten ein weißes Blatt, auf dem er für Sie einen Satz schreiben soll. Diktieren Sie den Satz nicht, er soll spontan geschrieben werden. Der Satz muß ein Subjekt und ein Verb enthalten und einen Sinn ergeben. Konkrete Grammatik und Interpunktion werden nicht verlangt.

Punkte 0-1

10. Abzeichnen

Zeichnen Sie auf ein weißes Blatt zwei sich überschneidene Fünfecke und bitten Sie den Patienten, die Figur genau abzuzeichnen. Alle 10 Ecken müssen vorhanden sein und 2 müssen sich überschneiden, um als ein Punkt zu zählen. Zittern und Verdrehen der Figur sind nicht wesentlich.



Punkte 0-1

Summe der Punkte

6.3.5 MWT-B

MWT-B

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht höchstens ein Wort, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahm – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Streck – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesock – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium
15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schalieren – waschieren – wakieren – schakieren – kaschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz
20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio

21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure
22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch
23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor
24. Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl
25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte
26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte
27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta
28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin
29. beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen
30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran
31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber
32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane
33. Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint
34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus
35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped
36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar
37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria