

Diplomarbeit

**FEEDBACK-LERNEN BEI MAJOR DEPRESSION
– Untersuchungen mit dem Iowa Gambling Task**

eingereicht von

Franziska Schmiedhofer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorⁱⁿ der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Univ.Klinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin
Graz**

unter der Anleitung von

Priv.-Doz.ⁱⁿ DDr.ⁱⁿ Sabrina Mörkl

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

Graz, am 28.8.2019

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 28.8.2019

Franziska Schmiedhofer eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich auf unterschiedliche Art und Weise während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt zunächst meiner Betreuerin Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ DDr.ⁱⁿ Sabrina Mörkl für ihre unermüdliche Unterstützung. Sie ermöglichte es mir über ein Thema zu schreiben, welchem immer schon mein Interesse gehörte. Jederzeit stand sie mir mit ihrem fachlichen Rat und ihren kritischen Anregungen zur Seite. Das habe ich nie als selbstverständlich gesehen.

Im Weiteren danke ich meiner Zweitbetreuerin Frau Priv.-Doz.ⁱⁿ DDr.ⁱⁿ Anna Holl für ihre Hilfe in der Erstellung dieser Arbeit sowie der Unterstützung in der Organisation und Durchführung der Studie.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Ehemann Joachim für seine Geduld und Nerven während der Erstellung dieser Arbeit. Ohne ihn wäre mein Studium und damit diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso danke ich meinem Bruder Bernhard für seine Hilfe. Er stand mir immer wieder mit Rat zur Seite und spornte mich beim Schreiben dieser Arbeit an.

Meinen Eltern gilt ganz besonderer Dank. Sie unterstützten mich in all meinen Entscheidungen und machten mir in schwierigen Zeiten Mut. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

Zusammenfassung

Einleitung: Das Krankheitsbild der Major Depression (MD) ist mit morphologischen und funktionellen Veränderungen der Basalganglien (BG) assoziiert. Um Rückschlüsse auf die Rolle der BG in der Pathogenese der MD ziehen zu können, untersucht die vorliegende Arbeit mittels Iowa Gambling Task (IGT) das implizite Feedback (FB)-Lernen und Decision-making (DM) bei MD. Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchungen soll beantwortet werden, ob die eingeschränkte Lernleistung im IGT besser durch Selbst- oder Fremdbeurteilung der depressiven Symptome erfasst wird.

Methoden: Im Rahmen einer explorativen Studie wurden 33 an MD erkrankte Personen und 30 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Die depressive Symptomatik wurde mittels Beck-Depressionsinventar-II (BDI-II) und Hamilton-Depressionsskala (HAMD) erhoben. Das implizite FB-Lernen und DM unter Ambiguität wurden durch die computerisierte Version des IGT untersucht.

Ergebnisse: Depressive StudienteilnehmerInnen erbrachten deutlich schlechtere IGT-Gesamtscores als gesunde Kontrollpersonen ($U(33,30) = 595.5, p < .001$). Die Korrelationsanalyse zeigte sowohl für das BDI-II ($r = -.493, p < .001$) als auch die HAMD ($r = -.486, p < .001$) eine hochsignifikante mittelstarke inverse Korrelation mit den IGT-Gesamtscores. Der IGT-Subscore „*proportion of advantageous deck selections*“ (PADS) korrelierte signifikant mit den Ergebnissen des BDI-II ($r = -.496, p < .001$) sowie der HAMD ($r = -.489, p < .001$). Der IGT-Subscore „*improvement score*“ (IS) korrelierte ebenfalls signifikant mit den Ergebnissen des BDI-II ($r = -.296, p = .024$) und der HAMD ($r = -.285, p = .030$).

Diskussion: DM und FB-Lernen bei MD werden durch das Zusammenspiel von neuropsychologischen Beeinträchtigungen, Veränderungen in der FB-Sensitivität, dysfunktionaler Affektlage und Moderatorvariablen beeinflusst. Mit zunehmendem Schweregrad beeinflussen Depressionen sowohl FB-Lernen als auch DM. Dies kann sich negativ auf den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen auswirken. Zur Erhöhung der Therapie-Ansprechrates sollten verhaltenstherapeutische Ansätze und pharmakologische Therapien individuell kombiniert werden.

Abstract

Introduction: Functional and structural abnormalities of the basal ganglia (BG) are associated with major depressive disorder (MD). To draw conclusions about the involvement of the BG in the pathogenesis of MD the present thesis evaluates implicit feedback (FB)-learning and decision-making (DM) under ambiguity by the Iowa gambling task (IGT). Based on the results of this study it should be answered, whether self- or external assessment of depressive symptoms is more suitable to capture learning performance on the IGT.

Methods: To provide necessary data, 33 depressive participants and 30 healthy participants were examined. Depressive symptoms were investigated with Beck-Depression-Inventory-II (BDI-II) and Hamilton-Depression-Rating-Scale (HAMD). Implicit FB-learning and DM under ambiguity were tested by a computerized version of IGT.

Results: Depressed participants showed impaired performance on the IGT compared to healthy controls ($U(33,30) = 595.5, p < .001$). Correlation coefficient analysis indicated a moderate significant inverse relationship between IGT-performance and BDI-II-scores ($r = -.493, p < .001$) such as HAMD-scores ($r = -.486, p < .001$). The IGT-subscore „*proportion of advantageous deck selections*“(PADS) correlated with BDI-II-scores ($r = -.496, p < .001$) and HAMD-scores ($r = -.489, p < .001$) significantly. Also the IGT-subscore „*improvement score*“(IS) had a significant correlation with the scores of BDI-II ($r = -.296, p = .024$) and HAMD ($r = -.285, p = .030$).

Conclusion: DM and FB-learning in MD are influenced by the interaction of neuro-physiological impairments, altered sensitivity to FB, dysfunctional affective states and moderating variables. With increasing severity, MD takes influence on FB-learning as well as decision-making. This has negative effects on disease progression and therapy response. To increase the therapeutic response approaches of behavioral-therapy approaches and pharmacological treatment should be adapted to the individual patient.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	II
Zusammenfassung.....	III
Abstract.....	IV
Inhaltsverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Historie.....	1
1.2 Major Depression.....	3
1.2.1 Verlauf.....	3
1.2.2 Symptomatik.....	4
1.2.3 Komorbiditäten.....	6
1.2.4 Suizidrisiko.....	6
1.2.5 Ätiopathogenese.....	6
1.2.6 Das Neuroanatomische Modell der Stimmungsregulation.....	10
1.2.7 Diagnostik.....	10
1.3 Basalganglien (Stammganglien, Nuclei basales).....	13
1.3.1 Das Striatum.....	14
1.3.2 Frontostriatales Schleifensystem.....	15
1.4 Decision-making.....	18
1.4.1 Entscheidungen unter Ambiguität.....	18
1.4.2 Hypothese der somatischen Marker.....	19
1.4.3 Basalganglien und implizites Lernen.....	19
1.4.4 Implizites Lernen durch Feedback.....	20
1.4.5 Netzwerkmodell nach Frank und Claus.....	21
1.5 Morphologische und funktionelle Veränderungen.....	23
1.5.1 Volumetrische Veränderungen.....	23
1.5.2 Konnektivitätsstudien.....	24
1.5.3 Metabolische Veränderungen.....	24
1.5.4 Belohnungslernen in der funktionellen Bildgebung.....	25
1.6 Zielsetzung und Studienhypothese.....	26
1.6.1 Ethische Aspekte.....	27
2 Material und Methoden.....	28
2.1 StudienteilnehmerInnen.....	28
2.1.1 Untersuchungsgruppe.....	28
2.1.2 Kontrollgruppe.....	28
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
2.2 Methodik.....	29
2.2.1 Anamnese.....	30
2.2.2 Neuropsychologische Testungen.....	30
2.2.3 Iowa Gambling Task.....	32
2.2.4 Methodik der Datenanalyse.....	34
3 Ergebnisse.....	36

3.1 Deskriptive Datenanalyse.....	36
3.1.1 Prüfung auf Zusammenhänge der IGT-Gesamtscores.....	40
3.2 Hypothesenüberprüfung.....	44
3.2.1 Überprüfung der Voraussetzungen.....	44
3.2.2 Überprüfung Hypothese 1.....	45
3.2.3 Überprüfung Hypothese 2.....	47
4 Diskussion.....	51
4.1 IGT-Gesamtscores bei Major Depression.....	51
4.2 Depressionsschwere und IGT-Leistungen.....	52
4.3 IGT-Subscores.....	53
4.4 Suboptimales Decision-making und Feedback-Lernen.....	55
4.4.1 Defizite im emotionalen Decision-making.....	55
4.4.2 Veränderungen der dopaminergen Aktivität.....	56
4.4.3 Anhedonie und Feedback-Lernen.....	57
4.4.4 Emotionale Reaktivität.....	57
4.4.5 Moderatorvariablen.....	58
4.5 Klinische Relevanz und Implikationen für die Praxis.....	64
4.6 Limitationen.....	66
4.7 Conclusio.....	68
5 Literaturverzeichnis.....	69

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
APA	American Psychiatric Association
BDI-II	Beck-Depressionsinventar-II
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BG	Basalganglien
BIP	Bipolare Störung
BNST	bed nucleus of the stria terminalis
cCT	Kraniale Computertomografie
cMRT	Kraniale Magnetresonanztomografie
CRP	C-reaktives Protein
DA	Dopamin
DIPS	Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DM	decision-making
DMTS	delayed-matching-to-sample-test
DSM-5	Diagnostisches und statistisches Manual Psychischer Störungen-5
DSTR	Dorsales Striatum
ECI	Emotion Context Insensitivity
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EPMS	Extrapyramidalmotorische Störung
FB	Feedback
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GP	Globus pallidus
GP lat.	Globus pallidus lateralis
GP med.	Globus pallidus medialis
HAMD	Hamilton-Depressionsskala
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

5-HT	Fünf-Hydroxytryptophan, Serotonin
5-HTT	Serotonintransporter
5-HTTLPR	Serotonin-Transporter Promotor Polymorphismus
ICD	International Classification of Diseases
IGT	Iowa Gambling Task
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-2
IS	Improvement Score
IQ	Intelligenzquotient
L-DOPA	Levodopa
M	Mittelwert
MAO	Monoaminoxidase
MD	Major Depression
MMSE	Mini-Mental-Status Examination
MP	Morbus Parkinson
MWT-B	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest- Version B
NA	Nucleus accumbens
NARI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme- Hemmer
NASSA	Noradrenalin- und Serotonin-spezifische Antidepressiva
NC	Nucleus caudatus
NST	Nucleus subthalamicus
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PADS	Proportion of advantageous deck selection
PFC	Präfrontaler Kortex
PUT	Putamen
REM	rapid-eye-movement
SD	Standardabweichung
SKID-I	Strukturiertes klinisches Interview-I
SM	Somatische Marker
SMH	Somatische Marker Hypothese
SN	Substantia nigra

SNe	Substantia nigra pars compacta
SP	Sekretärinnen-Problem
SNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SORKC	Stimulus-Organismusvariable-Reaktion-Kontingenz-Konsequenz
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
SRT	Serial Reaction Task
TNF	Tumornekrosefaktor
TO	Tuberculum olfactorium
TOF	Tower of London Task
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TZA	Trizyklische Antidepressiva
VMPFC	Ventromedialer präfrontaler Kortex
VSTR	Ventrales Striatum
VTA	Area tegmentalis ventralis
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stress-Vulnerabilitätsmodell nach Wittchen und Hoyer (2011).....	7
Abbildung 2: BG im Frontalschnitt (aus Schünke, Schulte, Schumacher, Voll, Wesker. Prometheus: Kopf, Hals und Neuroanatomie, Thieme, 2014).....	14
Abbildung 3: IGT-Screen Shot. Erhalt von positivem FB nach Kartenzug aus Deck A (Bull et al., 2015).....	33
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung melancholischer Zusatzsymptome („ <i>melancholic features</i> “) in der depressiven Untersuchungsgruppe.....	38
Abbildung 5: Korrelation zwischen Alter und IGT-Gesamtscores.....	40
Abbildung 6: Korrelation zwischen Ausbildungsjahre und IGT-Gesamtscores.....	40
Abbildung 7: Korrelation zwischen MWT-B-Ergebnissen und IGT-Gesamtscores.....	41
Abbildung 8: Vergleich der IGT-Gesamtscores zwischen depressiven TeilnehmerInnen mit und ohne melancholischen Zusatzsymptomen („ <i>melancholic features</i> “).....	42
Abbildung 9: Korrelation zwischen Krankheitsdauer und IGT-Gesamtscores.....	42
Abbildung 10: Korrelation zwischen der Anzahl der Vorepisoden und den IGT-Gesamtscores.....	43
Abbildung 11: Vergleich der IGT-Gesamtscores zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmern.....	44
Abbildung 12: IGT-Gesamtscores im Gruppenvergleich.....	45
Abbildung 13: PADS im Gruppenvergleich.....	46
Abbildung 14: IS im Gruppenvergleich.....	46
Abbildung 15: Korrelation zwischen BDI-II-Ergebnissen und IGT-Gesamtscores.....	47
Abbildung 16: Korrelationen zwischen HAMD-Ergebnissen und IGT-Gesamtscores.....	48
Abbildung 17: Korrelation zwischen PADS und BDI-II-Ergebnissen.....	48
Abbildung 18: Korrelationen zwischen PADS und HAMD-Ergebnissen.....	49
Abbildung 19: Korrelation zwischen IS und BDI-II-Ergebnissen.....	50
Abbildung 20: Korrelation zwischen IS und HAMD-Ergebnissen.....	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Daten im Gruppenvergleich. Mittelwerte (M), Standardabweichungen (SD), Prozentanteile (%) und p -Werte.....	39
--	----

1 Einleitung

1.1 Historie

Der Begriff Depression (lateinisch: *deprimere*: herunter-, niederdrücken) als symptomorientierter Oberbegriff in der Medizin ist noch relativ jung. Lange wurde dieser Begriff unspezifisch verwendet und stand in Konkurrenz mit dem Begriff Melancholie.

Früheste schriftliche Erwähnung fand der Begriff Melancholie durch Hippokrates von Kós, dem Begründer der humoral-pathologischen Lehre („*Vier-Säfte-Lehre*“). In seinem „*Corpus hippocraticum*“ (500 v.Chr.) beschrieb er die Melancholie („*Schwarzgalligkeit*“) als mutlos-traurigen Geistes- oder Gemütszustand, dessen Ursprung in einem Ungleichgewicht der Körpersäfte lag (1,2). Bis in das 19. Jahrhundert hinein bildete seine Lehre zusammen mit der von Galenos von Pergamon (130–200 v.Chr.) stammenden Temperamentslehre die Grundlage des medizinischen Verständnisses und medizinischer Therapien.

Im Mittelalter und in der Neuzeit erfuhr der Begriff Melancholie eine religiöse Prägung und wurde mit Besessenheit und Dämonenwahn verbunden (1,2). Dies bedeutete einen Stillstand in der Medizin und einen Verlust der in der Antike gewonnenen Erkenntnisse.

Mit dem Zeitalter der Aufklärung lösten Erkenntnisse der damals jungen Naturwissenschaft religiöse Auffassungen in der Medizin ab. 1784 bereitete William Cullen mit seinem Modell der Nervenmechanik den Weg des Depressionsbegriffs in die medizinische Literatur. Zur weiteren Verbreitung des Depressionsbegriffs trug die deutsche Übersetzung seiner Arbeit durch Johann Christian August Heinroth (1773–1843) im ersten Band seines Buches „*Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörungen und ihrer Behandlung*“ bei (3–5).

In der Folge wurden beide Begriffe, Melancholie und Depression, nebeneinander verwendet, ohne synonym zu sein. Melancholie stand für die Erkrankung des Gemüts selbst, während Depression ihr Symptom war und sich als gedrückte, deprimierte Stim-

mung zeigte. Zur Auflösung der begrifflichen Trennung beider Begriffe trug vor allem die Neuordnung der psychiatrischen Klassifikation und Terminologie durch Emil Kraepelin bei, welche er über mehrere Jahre immer wieder neu überarbeitete. Dies führte dazu, dass Kraepelin zu Beginn des 20. Jahrhunderts den Begriff Melancholie aus der psychiatrischen Nomenklatur strich und die Depression als Ausprägung des „*manisch-depressiven Irreseins*“ definierte (6,7). Kraepelin beschrieb durch den Begriff Depression melancholische Zustände mit trauriger oder ängstlicher Verstimmung sowie einer Erschwerung des Denkens und Handelns (2).

In den nachfolgenden Jahrzehnten konnte sich Kraepelins Krankheitsbild des „*manisch-depressiven Irreseins*“ als Einheitskonzept halten und wurde von E. Bleuler und K. Schneider vertreten (7). Gegen das Einheitskonzept sprachen die Ergebnisse genetischer und klinischer Untersuchungen von J. Angst und C. Perris in den 1960er Jahren, wodurch sich das mono- und bipolare Modell der Psychosenlehre durchsetzen konnte (7–9). In diesem Modell stand die Depression als monopolare Erkrankung der bipolaren Erkrankung gegenüber. Trotz der Bestrebungen nach einer einheitlichen Klassifikation und Nomenklatur setzte sich der Depressionsbegriff nur langsam im 20. Jahrhundert durch, zumal es an einer einheitlichen Definition fehlte. Es waren die Definitionen von K. Jaspers und E. Bleuler, welche einen großen Beitrag zur einheitlichen Begriffsdefinition der Depression beitrugen. Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieb K. Jaspers eine „*tiefe Traurigkeit*“ und die „*Hemmung allen seelischen Geschehens*“ als Kernsymptome der Depression (7). Diese Symptome waren auch in der „*depressiven Trias*“ (1916) von E. Bleuler enthalten, welche die depressive Verstimmung, die Hemmung des Gedankenganges und der zentrifugalen Funktionen des Entschließens und Handelns sowie die psychischen Teile der Motilität umfasste (2,7).

Das in den 1960er Jahren von Kielholz entwickelte Schema („*Kielholz-Schema*“) unterteilte die Depression nach ihren genetisch-biologischen und psychischen Ursachen in psychogene (reaktiv, neurotische), endogene (anlagebedingte) und somatogene (organisch-körperlich bedingte) Unterformen (7,10). Bis in die 1990er Jahre war dieses Schema die Grundlage der Therapien und hatte ihren festen Platz im klinischen Alltag, musste jedoch neuen Klassifikationssystemen weichen (2,7,10).

Forschungsergebnisse wie auch Erkenntnisse aus der Psychoanalyse, Philosophie und Soziologie konnten schließlich die multikausale Genese der Depression belegen. Dia-

gnostik, Therapie und Forschung orientierten sich ab den 1990er Jahren nach den internationalen Klassifikationssystemen „*International Classification of Diseases*“ (ICD) der World Health Organisation (WHO) und „*Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen*“ (DSM) der American Psychiatric Association (APA) (2,11,12). Die Einführung dieser Systeme markierte den Wandel von der nosologischen zur phänomenologisch-syndromatologischen Betrachtungsweise der Depression (1). Ihre Diagnostik wurde operationalisiert nach Symptomen, Schweregrad und Verlauf – individuelle Aspekte gerieten dabei zunehmend in den Hintergrund (1). Trotz dieser Entwicklung in der Diagnostik erfuhr die Therapie neue Impulse und integrierte verschiedene Verfahren, die sich nach den Bedürfnissen der Erkrankten orientieren.

1.2 Major Depression

Depressive Erkrankungen zählen zur Gruppe der affektiven Störungen. Kennzeichnend für diese Gruppe sind Veränderungen der Stimmung, des Antriebs und der Denkinhalte. Weltweit zählt die Depression zu den häufigsten psychischen Störungen. In Österreich beträgt die 12-Monatsprävalenz der ärztlich diagnostizierten Depressionen 5,7% (13,14).

Nach dem „*Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen-5*“ (DSM-5) wird das Störungsbild der unipolaren depressiven Episode auch als Major Depression (MD) bezeichnet (12). Ihr klinisches Bild und ihr Verlauf weisen eine hohe interindividuelle Variabilität auf und stellen damit in der Diagnostik und Therapie besondere Herausforderungen dar. Die PatientInnen leiden dabei unter psychischen, psychomotorischen und physischen Symptomen, die zu Beeinträchtigungen in allen Lebensbereichen führen.

1.2.1 Verlauf

Typisch für die MD ist der meist episodenhafte Verlauf. Die meisten PatientInnen erkranken zwischen dem 30. und 49. Lebensjahr an einer Depression. Bei 20% der Bevölkerung tritt mindestens eine depressive Episode im Laufe ihres Lebens auf.

Der Beginn einer depressiven Episode kann akut oder schleichend stattfinden und beträgt ohne Therapie im Durchschnitt sechs bis zwölf Monate (15,16). Nach einer ersten de-

pressiven Episode treten bei 50–80% der PatientInnen weitere depressive Episoden im Laufe ihres Lebens auf. Bei 15–30% der PatientInnen entwickelt sich aus der ersten depressiven Episode eine chronische Verlaufsform.

Zwischen den einzelnen Episoden liegen Monate bis Jahre, in welchen sich die Symptome vollständig zurückbilden können. Eine solche vollständige Remission liegt bei 75% der Fälle vor, während bei 25% nur eine Teilremission eintritt (15,16). Je häufiger depressive Episoden auftreten, desto länger bestehen diese und umso kürzer werden die Phasen der Remission („*kindling-Effekt*“) (17).

Als Risikofaktoren für ein Rezidiv gelten unter anderem belastende Lebensereignisse („*life events*“), Zahl früherer Episoden, Episodendauer, Komorbiditäten, Ersterkrankungsalter („*age of onset*“), familiäre Häufung, Substanzabhängigkeit, fehlende soziale Unterstützung und Residualsymptome (15).

Frauen erkranken doppelt so häufig an einer MD als Männer und weisen ein höheres Risiko für Rezidive auf (15). Neben biologischen Ursachen werden für diesen geschlechtsspezifischen Unterschied soziale, kulturelle und gesellschaftliche Faktoren angenommen (2,15,18–20).

Als Risikofaktoren der MD gelten eine positive Familienanamnese, belastende Lebensereignisse, weibliches Geschlecht, chronische Erkrankungen und ein alleinstehender Lebensstatus (15).

1.2.2 Symptomatik

Die MD weist eine interindividuelle Varianz in der affektiven, psychomotorischen und kognitiven Symptomatik wie auch in ihrem Verlauf auf. Dabei werden die depressive Herabgestimmtheit, Antriebshemmung und Anhedonie (Interessen- und Freudlosigkeit) als depressive Kernsymptome definiert (2).

Im Vordergrund der MD steht die von äußeren Einflüssen unabhängige persistierende depressive Herabgestimmtheit. Diese kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein und von einer leichten Bedrücktheit bis zur quälenden Schwermut oder dem „*Gefühl der Gefühllosigkeit*“ reichen (17). Der Großteil der PatientInnen zeigt ein stark ausgeprägtes Morgentief der Stimmung, das sogenannte Morgenpessimum. Auch können Freude und Genuss nicht mehr empfunden werden (2,15,17).

Der Antrieb ist meist gehemmt und mit einer leichten bis raschen Erschöpfbarkeit und Energielosigkeit verbunden. Im Rahmen des verminderten Antriebs kann es zu einer psychomotorischen Verlangsamung kommen, die sich durch langsame, träge Bewegungen, reduzierte Mimik, Verarmung der Sprache, Unfähigkeit Aktivitäten zu setzen oder – in schweren Fällen – durch einen Stupor zeigen kann. Kommt es zu einer inneren und äußeren psychomotorischen quälenden Unruhe, so spricht man von einer agitierten Depression (1,17). Ein weiteres Symptom der MD ist die Interessenlosigkeit an Dingen, die früher Freude bereiteten.

Der Leidensdruck wird durch kognitive Störungen verstärkt. Es zeigen sich Denkstörungen, welche meist als Denkhemmung oder -verlangsamung, Gedankenarmut, depressives Grübeln und Gedankenkreisen auftreten (1). Inhaltlich beschäftigen sich die Gedanken meist mit der eigenen Wertlosigkeit, Eigenschuld und dem Versagen. Die eigene Person wird als negativ bewertet und die Welt in „schwarz-weiß“ eingeteilt (2,15,17). Schwere Krankheitsverläufe können zudem psychotische Symptome zeigen. Hierbei handelt es sich meist um stimmungskongruente akustische Halluzinationen und wahnhaftige Denkinhalte in Form eines Schuld-, Verarmungs- oder Versündigungswahns. (2,15,17).

Im Rahmen einer MD treten nicht nur psychische Symptome auf. Häufig verschleiern Somatisierungssymptome eine depressive Störung. Dies führt dazu, dass ein großer Teil der an einer MD leidenden PatientInnen in der allgemeinmedizinischen Versorgung nicht diagnostiziert oder unzureichend therapiert wird (2,16). Zu den typischen somatischen Symptomen gehören Appetitveränderungen und die damit einhergehenden Gewichtsveränderungen, Kopf- und Rückenschmerzen, Verdauungsstörungen sowie Atem- und Herzbeschwerden (2).

Schlafstörungen in Form von Ein- und Durchschlafstörungen oder frühmorgendlichen Erwachen finden sich bei nahezu allen PatientInnen. Der Schlaf ist unruhig und nicht mehr erholsam, weshalb es vermehrt zu einer Tagesmüdigkeit kommt. Im Schlaf-Elektroenzephalogramm (EEG) zeigen sich bei MD charakteristische Veränderungen wie verlängerte Einschlafzeiten und eine verkürzte rapid-eye-movement-(REM)-Latenz (15).

1.2.3 Komorbiditäten

Eine MD wird häufig von somatischen und psychischen Komorbiditäten begleitet. 75–90% der PatientInnen weisen psychiatrische Komorbiditäten auf (19,21–23). Besonders häufig stehen Angst- und Panikstörungen im Zusammenhang mit einer MD. So findet sich eine generalisierte Angststörung bei über 50% der an einer MD erkrankten PatientInnen. Zwangsstörungen, Substanzmissbrauch, Angsterkrankungen sowie Ess- und Persönlichkeitsstörungen sind ebenfalls häufige Nebendiagnosen (21,24,25). Komorbiditäten haben negativen Einfluss auf den Therapieerfolg und tragen zu einem erhöhten Suizidrisiko bei (15).

1.2.4 Suizidrisiko

Die MD weist das höchste Suizidrisiko unter den psychischen Erkrankungen auf. Das Suizidrisiko ist um das 30-fache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (21). 2/3 aller Suizide stehen im Zusammenhang mit einer depressiven Störung. Der Großteil der Suizide wird durch Männer begangen. Während einer depressiven Episode bestehen bei 60–70% der PatientInnen Suizidgedanken infolge der subjektiv empfundenen Unveränderlichkeit ihrer Situation und Hoffnungslosigkeit (15,26). 15% der PatientInnen, die unter einer schweren rezidivierenden MD leiden, versterben durch Suizid (15,26).

Eine subjektiv schwer erlebte Depression, stark ausgeprägte Insuffizienz- und Schuldgefühle, Hoffnungslosigkeit, psychotische Symptome und psychomotorische Unruhe im Rahmen einer agitierten Depression erhöhen die Gefahr eines Suizids, aber auch das männliche Geschlecht, höheres Lebensalter und vorhergegangene Suizidversuche gelten als Risikofaktoren (15).

1.2.5 Ätiopathogenese

Die Entwicklung einer MD wird auf ein multifaktorielles Geschehen zurückgeführt. Zur Beschreibung der Krankheitsentwicklung dient das „*Vulnerabilitäts-Stress-Modell*“ (15). In diesem integrativen, dynamischen Modell interagieren biologische, psychische und soziale Faktoren unter dem Einfluss entwicklungsbiologischer Aspekte miteinander. Eine grafische Darstellung dieses multifaktoriellen Geschehens ist in Abbildung 1 dargestellt.

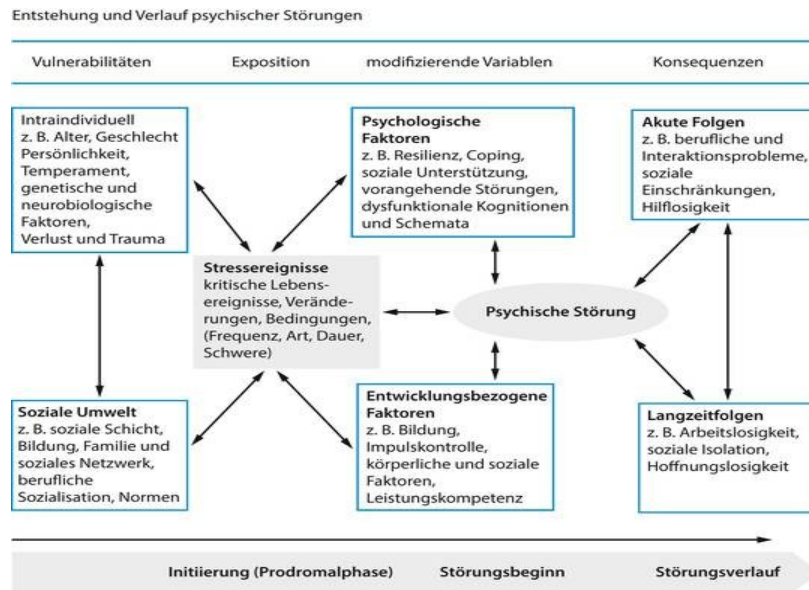


Abbildung 1. Stress-Vulnerabilitäts-Modell nach Wittchen und Hoyer (2011) (19).

Die Vulnerabilität stellt die individuelle Verletzbarkeit und Disposition zur MD dar. Sie ist das Ergebnis der biografischen Entwicklung und steht im Wechselspiel mit der biologischen Veranlagung, dem sozialen Umfeld und den psychischen Ressourcen. Eine MD kann bei erhöhter Vulnerabilität und geringer Resilienz sowie mangelnden Copingstrategien durch akuten oder chronischen Stress („*life events*“) ausgelöst werden. Der weitere Verlauf der Erkrankung wird durch anlagebedingte Schutz- und Risikofaktoren beeinflusst (15).

Genetik

Bereits in den 1960er Jahren begann die Depressionsforschung durch Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien die genetische Disposition für depressive Erkrankungen zu untersuchen. Eine Vielzahl von Studien konnte bei Verwandten depressiver PatientInnen ein deutlich erhöhtes Lebenszeitrisiko für eine MD zeigen (15,27).

Die MD wird heute der Gruppe komplexer genetischer Störungen zugeordnet. Molekulargenetische Untersuchungen befassen sich mit polygenetischen Veränderungen wie Gen-Gen-Interaktionen und Gen-Umwelt-Wechselbeziehungen und deren Einfluss auf die Funktion neuronaler Regelkreise bei MD (28).

Caspi und Kollegen konnten in ihrer Studie anhand der von ihnen untersuchten Serotonintransporter (5-HTT) -genpolymorphismen zeigen, dass genetische Polymorphismen

für eine erhöhte Vulnerabilität verantwortlich sind und in Verbindung mit kritischen Lebensereignissen eine depressive Episode auslösen können (29). Ergebnisse nachfolgender Studien konnten eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos durch 5HTT-Promotor-Polymorphismen (5-HTTLPR) ebenfalls belegen (30,31).

Neurotransmitter

Mit Einführung der ersten antidepressiv wirksamen Medikamente, Imipramin und Iproniazid, erfuhr die Depressionsforschung vor mehr als 40 Jahren eine neue Richtung. Basierend auf der Wirksamkeit von Antidepressiva und der depressionsauslösenden Wirkung des Alkaloids Reserpin entstanden die ersten Monoamindefizit-Hypothesen von Schildkraut (Noradrenalinmangel-Hypothese, 1965) und Coppen (Serotoninmangel-Hypothese, 1967) (32,33). Hinweise auf Mitbeteiligung der dopaminergen, glutamatergen Systeme sowie der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) führten schließlich zur Erweiterung der Monoamindefizit-Hypothesen und zur Hypothese der Neurotransmitterdysbalance (15,17).

Studien konnten die Entstehung der MD mit einem Ungleichgewicht zwischen den einzelnen Neurotransmittersystemen und den daraus resultierenden komplexen Veränderungen in der neuronalen Signaltransduktion in Verbindung bringen (28,34). Nachfolgend werden die wichtigsten Hypothesen in Kürze erörtert:

Noradrenalinmangel-Hypothese

Die von Schildkraut aufgestellte Hypothese geht von einer noradrenergen Hypoaktivität aus. Diese wird für depressive Symptome wie Interessenverlust, Beeinträchtigungen der Entscheidungsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit, Antriebslosigkeit und apathische Stimmungslage verantwortlich gemacht (32,35).

Serotoninmangel-Hypothese

Störungen in der Serotoninsynthese und dem Serotoninstoffwechsel sowie Veränderungen in der Expression und Affinität der Serotoninrezeptoren führen zu einer Aktivitätsabnahme im serotonergen Neurotransmittersystem bei MD. Diese auf Coppen zurückgehende Hypothese bildet die Grundlage zahlreicher Studien (33). Das Defizit von Serotonin (5-HT) wird für Beeinträchtigungen in der Affektkontrolle, Schlafstörungen, Introversion, Angstgefühle, Appetitlosigkeit und Antriebsmangel verantwortlich gemacht (35).

Dopaminmangel-Hypothese

Hinweise für die Beteiligung des dopaminergen Systems an der Entstehung der MD lieferten Studien zum Morbus Parkinson (MP) sowie die durch Neuroleptika verursachten Nebenwirkungen Anhedonie und Depression. Auch ist das dopaminerge System für Motivation, Konzentration, Psychomotorik und Belohnungserleben von Bedeutung (17,35,36).

Neurogenese

In den letzten Jahren beschäftigte sich die Depressionsforschung vermehrt mit der Neurogenesehypothese. Entsprechend dieser Hypothese liegt bei der MD eine Störung der Neuroplastizität vor, welche zu einer verminderten synaptischen und neuronalen Anpassungsfähigkeit des Gehirns an die Umwelt führt. Dieser Hypothese nach bewirken Antidepressiva eine Normalisierung der gestörten Hirnfunktionssysteme, wodurch sich ihr verzögerter Wirkungseintritt erklären ließe. Der neuroprotektiv wirksame Brain-Derived-Neurotrophic-Factor (BDNF) stimuliert morphologische Anpassungsvorgänge der Neurone und synaptische Neuerschaltungen (15,28,37).

Hypercortisolismus

Laborchemische Untersuchungen konnten bei einem hohen Anteil der klinisch depressiven PatientInnen einen Hypercortisolismus als Ausdruck einer Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) nachweisen. Häufig ist diese Veränderung mit frühkindlichen Traumata oder chronischem Stress verbunden. Hinweis auf eine Dysregulation der HPA lieferten pathologische Dexamethasonhemmtest-Ergebnisse, welche bei 40–70% der PatientInnen nachgewiesen wurden (15).

Neben den katabolen Stoffwechseleffekten und Auswirkungen auf das Immunsystem führt die Erhöhung des Cortisolspiegels zur Steigerung des oxidativen Stresses und folglich zu neurotoxischen Effekten (38). Mehrere Studien konnten eine Normalisierung des Cortisolspiegels durch die Einnahme von Antidepressiva zeigen, weshalb die klinische Bedeutung des Cortisolspiegels als Indikator für ein medikamentöses Therapieansprechen diskutiert wird. Auch könnte der bei depressiven PatientInnen vorliegende Hypercortisolismus als prognostischer Parameter für Rezidive eine Rolle spielen (15,38).

Immunsystem

In einer Studie konnte der Einfluss des Hypercortisolismus auf das Immunsystem und das Neurotransmittersystem gezeigt werden. So führt ein hoher Cortisolplasmaspiegel durch eine Erhöhung von Interleukin-6 (IL-6) zu einer verminderten Serotoninsynthese (39).

PatientInnen mit MD weisen häufig eine Erhöhung der Entzündungsparameter Tumornekrosefaktor (TNF), c-reaktives Protein (CRP), Interleukin-1 (IL-1) und IL-6 auf. Lanquillon und Kollegen konnten beispielsweise nachweisen, dass ein signifikant erhöhter CRP-Plasmaspiegel bei Vorliegen einer schweren Depression unter medikamentöser Therapie sinkt (40).

1.2.6 Das Neuroanatomische Modell der Stimmungsregulation

Das neuroanatomische Modell der Stimmungsregulation nach Soares und Mann (1997) und Drevets (1992) leistet einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der depressiven Symptomatik (41,42).

Dieses Modell basiert auf der Annahme von Dysfunktionen innerhalb neuronaler Schaltkreise, welche mit depressiven Störungen in Verbindung gebracht werden. Die Schaltkreise werden von Soares und Mann als limbisch-thalamisch-kortikaler Schaltkreis und limbisch-striataler-pallidaler-thalamischer-kortikaler Schaltkreis bezeichnet. Sie verlaufen unabhängig voneinander, jedoch besteht zwischen ihnen Interaktion. Die durch diese Schaltkreise verbundenen kortikalen und subkortikalen Strukturen beinhalten unter anderem die BG, die Amygdala, den präfrontalen Kortex (PFC), den orbitofrontalen Kortex (OFC) und den Thalamus. Strukturelle und funktionelle Veränderungen in diesen Bereichen konnten im Rahmen von bildgebenden und neuropathologischen Untersuchungen nachgewiesen werden (41,43).

1.2.7 Diagnostik

Die Diagnose einer MD wird klinisch anhand des psychopathologischen Befundes und nach den diagnostischen Kriterien der klinisch-diagnostischen Leitlinien ICD-10 beziehungsweise DSM-5 gestellt.

Dem diagnostischen Interview kommt eine große Bedeutung in der Diagnostik, der Therapieplanung und der Prognose zu. Es umfasst das sorgfältige Erheben der aktuellen Symptome und die Anamnese, welche die Biografie, Komorbiditäten, Medikamentenanamnese sowie die Familien- und Sozialanamnese enthält. Um eine hohe Reliabilität zu erzielen, kann die Gesprächsführung mittels eines standardisierten beziehungsweise strukturierten Interviews erfolgen, wie dem „*Diagnostischen Interview bei psychischen Störungen*“ (DIPS) oder dem „*Strukturierten klinischen Interview-1*“ (SKID-I), welche auf der überarbeiteten dritten Auflage des DSM beruhen (15).

Screeningfragen in Form des WHO-5-Fragebogens, gezielte Explorationsfragen sowie die Verhaltensbeobachtung sind weitere wichtige Instrumente um ein vollständiges Bild der Symptome zu erhalten und diese einzuschätzen (15,21,44).

Testpsychologische Untersuchungen liefern zusätzliche quantitative und qualitative Informationen über die kognitive Leistungsfähigkeit und den affektiven Zustand und ergänzen die durch ein diagnostisches Interview und klinische Untersuchungen gewonnenen Befunde. Sie sind ein wichtiges Hilfsmittel in der Diagnostik und Differentialdiagnostik geworden (44). Die zur Verfügung stehenden Testverfahren werden in zwei große Gruppen eingeteilt (45):

- Leistungstests dienen der Erfassung kognitiver Funktionen wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Intelligenz und Exekutivfunktionen (45).
- Persönlichkeitstests dienen als psychometrische Persönlichkeitstests der Erfassung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale, psychopathologischer Merkmale, bestimmter Verhaltensweisen und der Differentialdiagnostik. In der Tiefenpsychologie haben Persönlichkeitstests als projektive Verfahren Anwendung gefunden (45).

Die beiden standardisierten Beurteilungsskalen das Beck-Depressionsinventar (BDI-II) und die Hamilton-Depressionsskala (HAMD) werden häufig in der Diagnostik und klinischen Verlaufskontrolle zur Beurteilung der Depressionsschwere eingesetzt (44,45).

Differentialdiagnostik

Zum Ausschluss somatischer, substanzinduzierter oder hirnerkranklicher Ursachen der vorliegenden Symptome werden in der Erstdiagnostik neben neurologischen und internistischen körperlichen Untersuchungen auch ein EEG, ein Elektrokardiogramm (EKG), ein Labor (Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP, Leber- und Nierenparameter, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Nüchternblutzucker) und eine kraniale Magnetresonanztomografie (MRT) beziehungsweise kraniale Computertomografie (cCT) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind nicht nur für die differentialdiagnostische Abklärung von Interesse, sondern auch für das Erkennen von Kontraindikationen und möglicher Nebenwirkungen medikamentöser Therapien (15).

Wichtige Differentialdiagnosen sind (15):

- Bipolare Störung
- Schizoaffektive Störung
- Postschizophrene Depression
- Anpassungsstörungen
- Angsterkrankungen
- Somatoforme Störung
- Demenz

Die Diagnosestellung erfolgt schließlich nach den Ein- und Ausschlusskriterien der beiden international anerkannten Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-5. Beiden Systemen ist eine deskriptive und operationalisierte Diagnostik gemeinsam, wodurch eine rein deskriptive Diagnosestellung unter Berücksichtigung spezifischer Symptome sowie Zeit- und Verlaufskriterien erfolgt (15,21).

Die ICD-10 ordnet depressive Störungen den affektiven Störungen im Kapitel V (F) unter, deren gemeinsame Merkmale Veränderungen des Affekts und Aktivitätsniveaus sind. Werden die Ein- und Ausschlusskriterien für eine depressive Episode entsprechend der ICD-10 erfüllt, folgt eine weitere Differenzierung nach Schweregrad, Dauer und Verlauf. Somatische oder psychotische Symptome dienen der Subtypisierung einer depressiven Störung. Als einzig chronische Verlaufsform enthält die ICD-10 die Dysthymie, welche jedoch nicht dem Vollbild einer depressiven Episode entspricht (11,15).

1.3 Basalganglien (Stammganglien, Nuclei basales)

Die Basalganglien (BG) spielen eine zentrale Rolle in motorischen, kognitiven, motivationalen, assoziativen und emotionalen Prozessen (46). Symptome affektiver Störungen wie verminderter Appetit, Anhedonie, gedämpfter Affekt oder Antriebsarmut können auf Dysfunktionen in diesen Hirnstrukturen zurückgeführt werden (47).

Hinweise auf die Bedeutung der BG und ihrer neuronalen Vernetzungen lieferten klinische Untersuchungen. So sind depressive Symptome als Folge traumatischer oder ischämischer Läsionen im Bereich der BG, des Thalamus und des PFC schon lange bekannt (48–50).

Wichtige Beiträge zur Depressionsforschung lieferten Studien zur Erforschung des MP. Diese Erkrankung wird auf neurodegenerative Veränderungen in den Kerngebieten der BG zurückgeführt, welche die charakteristischen motorischen, kognitiven und affektiven Symptome dieser Erkrankung bedingen. Hierbei werden degenerative Veränderungen des dopaminergen nigrostriatalen Systems für die hohe Prävalenz von depressiven Störungen bei PatientInnen mit MP verantwortlich gemacht, welche sich auf das subkortikale dopaminerge Belohnungssystem auswirken (51–53).

Eine Vielzahl von psychiatrischen Erkrankungen wie bipolare Störung (BIP), Angst-erkrankungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) und Zwangs- und Suchterkrankungen gehen mit depressiven Störungen einher. Diesen Erkrankungen konnten ebenfalls Veränderungen in den Kerngebieten der BG nachgewiesen werden (54,55).

Die anatomische Definition der BG orientiert sich nach der entwicklungsgeschichtlichen Abstammung der Kerngebiete. So werden als BG jene Kerngebiete zusammengefasst, welche aus dem Ganglienhügel des Telencephalonbläschens hervorgehen. Zu diesen zählen der Nucleus caudatus (NC), das Putamen (PUT), der Globus pallidus lateralis (GP lat.), das Corpus amygdaloideum und das Claustrum (56). Sie liegen bilateral in der Tiefe des weißen Marks im Telencephalon. Berücksichtigt man die Funktionen der BG, so gehören auch die im Diencephalon liegenden Strukturen, Nucleus subthalamicus (NST) und Globus pallidus medialis (GP med.), sowie der Nucleus ruber und die Substantia nigra (SN) des Mesencephalons zu den BG (56). Zur anatomisch-topografischen Ansicht der BG siehe Abbildung 2.

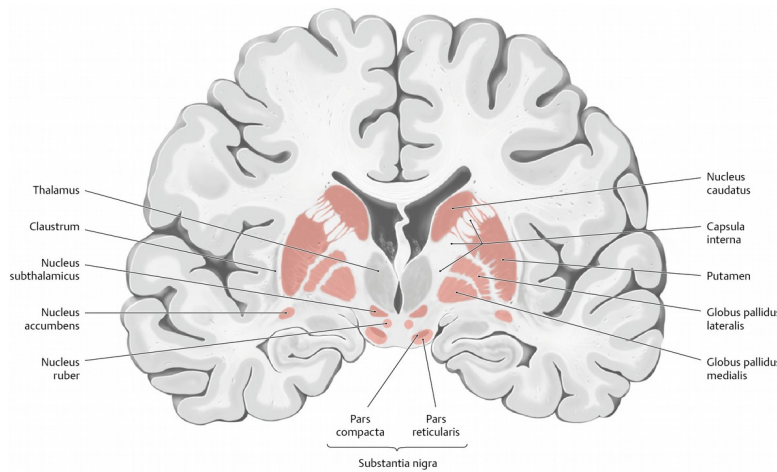


Abbildung 2. BG im Frontalschnitt (aus Schünke, Schulte, Schumacher, Voll, Wesker. Prometheus: Kopf, Hals und Neuroanatomie, Thieme, 2014) (57).

1.3.1 Das Striatum

Afferente exzitatorische glutamaterge Projektionen des Kortex und des Thalamus sowie inhibitorische dopaminerge Afferenzen aus der SN gelangen über das Striatum in die Kerngebiete der BG. Das Striatum stellt den Eingang in die Kerngebiete der BG dar. Es wird aus dem PUT, NC, Nucleus accumbens (NA) und der Pars striata des Tuberculum olfactorium (TO) gebildet (56).

Nach funktionellen und anatomischen Aspekten wird das Striatum in das ventrale Striatum (VSTR) und das dorsale Striatum (DSTR) unterteilt. Diese Anteile weisen unterschiedliche Neurotransmitter- und Neuropeptidverteilungen wie auch unterschiedliche Afferenzen und Efferenzen auf. Als Teil des Belohnungssystems sind das Striatum und der NA für das belohnungsassoziierte Lernen von Bedeutung (58).

Ventrales Striatum und Nucleus accumbens

Das VSTR wird aus den ventralen und medialen Anteilen des NC und PUT gebildet. Aufgrund seiner engen Beziehung zu den BG wird auch der NA von einigen AutorInnen zum VSTR gezählt. Der NA mit seinen engen neuronalen Verknüpfungen zum limbischen System bildet den limbischen Anteil des Striatums. Emotionale und motivationale Funktionen werden diesen Strukturen des Striatums zugeordnet (58,59).

Das VSTR erhält seine kortikalen Afferenzen aus dem limbischen Kortex, dem Hippocampus, dem Nucleus striae terminalis („*bed nucleus of the stria terminalis*“, BNST), der Amygdala und, wie auch das dorsale Striatum (DSTR), aus den Mittellinienkernen, dem Thalamus, der Area tegmentalis ventralis (VTA), SN, dem Raphe-Kern und dem pedunkulopontinen Kern. Efferente Verbindungen des VSTR ziehen zum ventralen Anteil des Globus pallidus (GP), den dorsalen Anteilen der SN und VTA und zum zentralen Höhlengrau (58).

Dorsales Striatum

Das DSTR wird aus den dorsalen und dorsolateralen Anteilen des NC und PUT gebildet. Es erfüllt sensomotorische und exekutive Funktionen. Seine Afferenzen stammen vorwiegend aus den motorischen (motorische, prä- und supplementärmotorische und somatosensible Areale), sensorischen, kognitiven und exekutiven Kortexarealen sowie aus der basolateralen Amygdala. Seine Efferenzen ziehen zum dorsalen PAL, zur SN und zu den motorischen, prä- und supplementärmotorischen Kortexarealen (58,59).

Das DSTR zeigt als zytoarchitektonische Besonderheit eine Kompartimentierung in Striosomen („*patches*“) und Matrix auf, welche sich immunhistologisch und histochemisch unterscheiden. Diese Kompartimentierung fehlt im VSTR (58).

1.3.2 Frontostriatales Schleifensystem

Die überwiegend von der ipsilateralen Hemisphäre stammenden afferenten exzitatorischen glutamatergen Projektionen des Kortex und des Thalamus sowie inhibitorische dopaminerge Afferenzen aus der SN gelangen über das Striatum in die Kerngebiete der BG. Bevor die aus dem Kortex stammenden Projektionen über die SN und den GP die BG verlassen,

um über den Thalamus zum Kortex zurückzugelangen, werden diese modifiziert. Dies geschieht durch inhibitorische und exzitatorische Rückkopplungsschleifen innerhalb der BG (61).

Die Arbeit von Alexander und Kollegen (1986) legte den Grundstein für das heutige Verständnis über das komplexe System der neuronalen Verschaltungen zwischen den kortikalen und subkortikalen Strukturen und deren Funktionen (61). Weitere Arbeiten von Alexander und Crutcher (1990), Masterman und Cummings (1997), Draganski und Kollegen (2008) und Redgrave und Kollegen (2010) folgten und führten zum heutigen Konzept der neuronalen Schaltkreise zwischen Kortex, BG und Thalamus (62–65).

Die aus dem Frontalkortex stammenden assoziativen, sensomotorischen und limbischen glutamatergen Afferenzen gelangen über topografisch und funktionell getrennte Schaltkreise („*loops*“, „*circuits*“) zu den subkortikal gelegenen BG. Die Trennung dieser Schleifen bleibt auch im weiteren Verlauf innerhalb der BG-Kerne und beim Verlassen der BG über den Thalamus erhalten (54,62). Insgesamt werden fünf frontostriatale Schaltkreise entsprechend ihrer Funktionen und ihrer Zugehörigkeit zu den frontalkortikalen Arealen unterschieden (54,62):

1. motorischer Schaltkreis
2. okulomotorischer Schaltkreis
3. dorsolateraler präfrontaler Schaltkreis (DLPFC-Schleife)
4. lateraler orbitofrontaler Schaltkreis (anteriore cinguläre Kortex (ACC)-Schleife)
5. mediofrontaler limbischer Schaltkreis (OFC-Schleife)

Die BG werden nach ihren Funktionen in ein motorisch-exekutives und ein limbisch-motivationale System unterteilt. Diese Systeme stehen vor allem indirekt durch die SN und das VTA in Verbindung. Dementsprechend werden die oben genannten kortikostriatalen Schaltkreise den beiden funktionellen Systemen zugeordnet (58,65).

Die drei erstgenannten Schleifen (1., 2. und 3.) bilden gemeinsam die dorsale Schleife des exekutiv-motorischen Systems, welche die dorsalen BG-Anteile (DSTR, dorsales PAL und NST) mit dem Thalamus und den kortikalen Arealen für handlungsvorbereitende (exekutive) und motorische Funktionen verbindet. Auch ist das Handlungsgedächtnis dem dorsalen Anteil der BG zugeordnet (58,61–65).

Die laterale orbitofrontale (4.) und die mediofrontale limbische Schleife (5.) bilden zusammen die ventrale Schleife des limbisch-motivationalen Systems (58,61–65). Diesem System gehören die ventral liegenden BG-Anteile (VSTR, NA und ventrales PAL) an. Die ventrale Schleife hat ihren Ursprung im medialen und orbitofrontalen Kortex sowie im cingulären und inferioren temporalen Kortex (58). Die Bewertung von Handlungsfolgen, die Fehlerkontrolle und die Verhaltensanpassung an den sozialen Kontext findet in diesem funktionellen System der BG statt. Auch sind die ventralen BG-Anteile mit ihren Verbindungen zum mesolimbischen System für das implizite Lernen von Bedeutung (58,61–65).

Neurotransmitter der Basalganglienschleifen

Innerhalb der BG-Schleifen werden die aus dem Kortex stammenden Projektionen auf jeder Ebene der Schaltkreise durch exzitatorische und inhibitorische Neurotransmitter gefördert oder gehemmt. Dies geschieht durch das Zusammenspiel der Neurotransmitter Dopamin (DA), GABA, Glutamat und Acetylcholin. Die sich daraus ergebende Filterfunktion der BG-Schleifen dient zur Verarbeitung parallel stattfindender Projektionen, um motorische, kognitive und emotionale Prozesse zu vermitteln und zu regulieren (65,66).

Über- oder Unterfunktionen einzelner Schleifen infolge von Neurotransmitterveränderungen führen zu charakteristischen Symptomen. So können sich Unterfunktionen im Bereich der ventralen Schleife als Anhedonie oder Depression zeigen, eine Überfunktion hingegen in Form einer Manie oder Impulskontrollstörung (54).

Dopamin

In den letzten Jahren hat das Interesse an der Beteiligung des Neurotransmitters DA an der Entstehung depressiver Störungen zugenommen. Der vorwiegend im VTA und in der SN des Mittelhirns gebildete Neurotransmitter ist an einer Vielzahl von kognitiven, emotionalen und motorischen Prozessen beteiligt, welche bei MD beeinträchtigt sind. Bereits vor mehr als 50 Jahren konnten Olds und Milner die Bedeutung von DA im belohnungssuchenden Verhalten experimentell belegen (67). Seither befassten sich mehrere Studien mit der Rolle von DA im belohnungsassoziierten Lernen.

DA wird für die durch Belohnung ausgelösten positiven Emotionen wie Vergnügen und Freude verantwortlich gemacht. Belohnungen und auch belohnungsassoziierte Stimuli wirken über die Aktivierung dopaminerger Neurone im mesokortikolimbischen System an-

triebsfördernd und motivierend, um das Verhalten auf den Belohnungserhalt auszurichten. Diese Funktion des DA wird als „*wanting*“ bezeichnet (68,69).

Dysfunktionen im dopaminergen System werden mit dem klinischen Erscheinungsbild der MD in Verbindung gebracht. So werden psychomotorische Hemmung, Konzentrationsstörungen und Beeinträchtigungen der Planungs- und Entscheidungsfähigkeit mit einer dopaminergen Dysbalance in den nigro- und mesostriatalen Verschaltungen in Verbindung gebracht. Die Abnahme der dopaminergen Aktivität in den mesolimbischen Bahnen des Belohnungssystems haben Anhedonie, reduzierten Antrieb, Motivationsmangel und Störungen in der Belohnungsverarbeitung zur Folge und betreffen VTA, Striatum, Amygdala und Hippocampus (58,70–72).

1.4 Decision-making

Das Ziel unserer alltäglichen Handlungen ist es, für uns vorteilhafte, angenehme Konsequenzen zu erreichen. Dabei steht vor jeder Handlung ein bewusster oder unbewusster Entscheidungsprozess, welcher interagierende kognitive und emotionale Prozesse beinhaltet. Bechara und Kollegen bezeichnen diesen vor dem Handlungsakt stattfindenden Entscheidungsprozess als „*decision-making*“ (DM). Das DM umfasst unter anderem die Integration von Vorerfahrungen sowie eine Kosten-Nutzen-Analyse über Handlungsmöglichkeiten und deren Konsequenzen (73–75).

Das Treffen von Entscheidungen wird den exekutiven Funktionen zugerechnet, deren neuronales Korrelat der PFC ist (76). Exekutive Funktionen beinhalten die Steuerung der Aufmerksamkeit, Planung, Initiierung, Überwachung und Anpassung von zielorientierten Handlungen, sowie die Fähigkeit des Problemlösens und die Kodierung von Informationen im Arbeitsgedächtnis (77,78). Damit sind exekutive Funktionen die Voraussetzung eines aktiven selbstständigen Lebens (79).

1.4.1 Entscheidungen unter Ambiguität

Sind die Eintrittswahrscheinlichkeiten und Konsequenzen von Handlungsalternativen unbekannt, so spricht man von ambigen Entscheidungen. Diese unter Unsicherheit getroffenen Entscheidungen sind nicht nur Ergebnis kognitiver Prozesse, sondern stehen auch un-

ter dem Einfluss emotionaler Faktoren (69,75). Der Iowa Gambling Task (IGT) erlaubt die neurophysiologische Untersuchung solcher Entscheidungssituationen im Labor (69).

1.4.2 Hypothese der somatischen Marker

Mit der „*Hypothese der somatischen Marker*“ (SMH) schuf Antonio Damasio ein weit bekanntes Modell zur Erklärung des Entscheidungsverhaltens (80). Dieses Modell führt das Entscheidungsverhalten auf die Interaktion von kognitiven und emotionalen Prozessen zurück, wodurch ein rasches Entscheiden zwischen verschiedenen Handlungsalternativen und ihren Konsequenzen ermöglicht wird (80).

Die Basis der SMH bilden durch Stimuli oder Vorstellungen ausgelöste Emotionen, welche Damasio als angeborene und erworbene objektive Veränderungen des körperlichen Zustandes definiert (73,80). Diese Emotionen werden als Gefühle wahrgenommen und als somatische Marker (SM) bezeichnet (73,80). Übertragen auf den Alltag bedeutet dies, dass Entscheidungssituationen mit emotional bedeutsamen Konsequenzen durch Gefühle als positiv oder negativ bewertet und markiert werden. Tritt eine Entscheidungssituation erneut ein, so beeinflusst diese Markierung durch Reaktivierung der SM das Entscheidungsverhalten. Die Reaktivierung der SM findet im OFC statt. Durch die Beteiligung der BG, der Amygdala, des Hypothalamus und des Hirnstamms werden bei Reaktivierung der SM zugehörige physiologische Veränderungen über sogenannte Loops („*body loop*“ und „*as-if-loop*“) ausgelöst. Als sogenannte „*Bias-Signale*“ führen SM in unbewussten Entscheidungsprozessen zur Tendenz sich für eine bestimmte Handlung zu entscheiden (73,80).

1.4.3 Basalganglien und implizites Lernen

Die BG nehmen eine zentrale Stellung in impliziten Lernprozessen ein. Ihre engen neuronalen Verknüpfungen mit kortikalen und subkortikalen Strukturen ermöglichen die Verarbeitung von unbewusst erkannten komplexen Mustern und Handlungsabläufen, wodurch Häufigkeits- und Wahrscheinlichkeitszusammenhänge erlernt und Lernprozesse automatisiert werden (69,81–83). Dies führt im Alltag zu intuitiv angewandtem Wissen über Regelmäßigkeiten und sensomotorischen Fertigkeiten, deren zugrunde liegenden Regeln nicht verbalisierbar sind (69,81–83).

Speicherort des impliziten Gedächtnisses sind die BG und das Cerebellum (69,82). Die im impliziten Lernprozess erworbenen Erfahrungen und das damit verbundene Wissen werden durch BG und Cerebellum enkodiert, gespeichert und abgerufen (69,82). Damit bildet das implizite Gedächtnis die Grundlage des FB-Lernens und DM.

1.4.4 Implizites Lernen durch Feedback

Der Erwerb von Wissen und Fähigkeiten wird als Lernen bezeichnet. Erlerntes wird durch das Gedächtnis kodiert, gespeichert und abgerufen, wodurch es bei Bedarf zur Verfügung gestellt wird. Damit sind Lernen und Gedächtnis eng miteinander verbunden. Erfolgt ein Lernprozess unabhängig von einem Reiz, so bezeichnet man diesen Lerntyp als nicht-assoziatives Lernen. Diesem Lerntyp steht das assoziative Lernen gegenüber, zu welchem die klassische wie auch operante (instrumentelle) Konditionierung zählen (81,82).

Bewusst gelernte Fakten und wahrgenommene Ereignisse werden im deklarativen, expliziten Langzeitgedächtnis gespeichert und können aktiv abgerufen werden. Werden motorische oder kognitive Fertigkeiten und die damit verbundenen Verhaltensweisen unbewusst erlernt, so findet dies zusammen mit dem impliziten Langzeitgedächtnis statt. Der Zugriff auf implizit Erlerntes erfolgt intuitiv, ohne aktive Erinnerungsbemühungen (81,82).

Der während des IGT stattfindende implizite Lernprozess beruht auf dem Prinzip der operanten (instrumentellen) Konditionierung. Darin führen die durch einen Reiz ausgelösten Verhaltensweisen zu positiven oder negativen Verhaltenskonsequenzen. Diese Verhaltenskonsequenzen nehmen Einfluss auf das weitere Verhalten im IGT. Positive angenehme Konsequenzen verstärken das Auftreten von gewünschtem Verhalten, während negative bestrafende Konsequenzen zur Vermeidung von bestimmtem Verhalten führen. Gewünschtes, zielgerichtetes Verhalten wird also durch positive Konsequenzen erlernt. Diese Form des Lernens wird auch als belohnungsassoziiertes Lernen oder Feedback (FB)-Lernen bezeichnet (69,81,82).

Antizipation und Prediction-Error

Während des impliziten FB-Lernens entwickelt sich die Fähigkeit Hinweisreize unbewusst wahrzunehmen, welche eine belohnende Konsequenz für ein bestimmtes Verhalten vorherzusagen. Die daraus entstehende Belohnungserwartung wird als Antizipation bezeichnet (84).

Das neurochemische Korrelat der Belohnungsvorhersage ist die phasische Erhöhung der dopaminergen Aktivität in den Strukturen des Belohnungssystems, vor allem im VTA und in der SN (72,85–87). Während des Lernprozesses findet eine Verschiebung der phasischen dopaminergen Aktivität vom Zeitpunkt des Eintritts einer unerwarteten Belohnung zum Zeitpunkt des Hinweisreizes statt (85–87). Die Diskrepanz zwischen erwarteter und tatsächlich erhaltener Belohnung wird als Vorhersagefehler („*prediction error*“) bezeichnet (72,84–87).

Übertrifft der Wert einer Belohnung die Erwartung oder tritt diese überraschend ein, so spricht man vom positiven Vorhersagefehler, welcher mit einer Erhöhung der phasischen dopaminergen Aktivität einhergeht und die Anreizmotivation des Lernens bildet. Bleibt jedoch eine erwartete Belohnung aus, so folgt eine Abnahme der phasischen dopaminergen Aktivität und ein negativer Vorhersagefehler tritt ein. Diese phasischen DA-Aktivierungsmuster vermitteln das Erlernen von Reiz-Reaktions-Mustern wie es beim FB-Lernen der Fall ist (84–87).

Striatum und Feedback-Lernen

Striatum und NA werden dem dopaminergen Belohnungssystem zugerechnet, welchem im weiteren Hypothalamus, Thalamus, mediales Vorderhirnbündel, PFC, Amygdala, VTA und SN angehören (88). Bildgebende Untersuchungen konnten neuronale Aktivitätsveränderungen während des FB-Lernens in den BG, insbesondere in VSTR und NA, nachweisen. Diese Veränderungen zeigten sich bei Antizipation und Auftreten von Hinweisreizen als neuronale Aktivitätssteigerungen (84,89–91).

1.4.5 Netzwerkmodell nach Frank und Claus

Frank und Claus (2006) untersuchten die am DM und FB-Lernen beteiligten Strukturen und konnten dem BG-DA-System und dem OFC eine zentrale Rolle darin nachweisen. Aus ihren Untersuchungen entwickelten sie das erweiterte Netzwerkmodell des BG-DA-OFC-Systems, welches die neuronalen Prozesse vom DM bis zur Ausführung von zielgerichteten Verhalten umfasst (92).

Als übergeordnete Instanz kontrolliert der OFC die BG in ihrer Verhaltensauswahl und stellt die dafür benötigten, kognitiven und limbischen Informationen aus dem Arbeits-

gedächtnis zur Verfügung. Diese kontrollierende Funktion erfüllt der OFC durch dopaminerge Signale, welche als „*Bias-Signale*“ auf das Striatum wirken. Zusätzlich erhält das Striatum modulierende dopaminerge Signale aus der SN (87,92–94).

Während des FB-Lernens integrieren die BG sowohl die positiven als auch negativen Verhaltenskonsequenzen, wobei Verhalten mit positiven Konsequenzen gefördert und jenes mit negativen Konsequenzen gehemmt wird. Das Striatum stellt die Schlüsselstelle in der Verhaltensaushwahl dar und steuert über zwei dopaminerge Signalwege die Verhaltensaushwahl. Hierfür erhält es kontinuierlich Informationen über den aktuellen Belohnungswert aus dem Arbeitsgedächtnis des OFC. Dieses Zusammenspiel von OFC und BG über dopaminerge Signalwege gewährleistet das implizite Lernen aus Konsequenzen während des FB-Lernens (87,92,94).

Entsprechend dem Modell nach Frank und Claus steuern dopaminerge Signale über kortiko-striato-thalamo-kortikale Schleifen zielgerichtetes Verhalten im DM und FB-Lernen. Darin nimmt das Striatum über einen direkten Weg exzitatorischen Einfluss auf den Thalamus und initiiert gewünschtes Verhalten („*GO*“). Die Aktivierung dieses Weges geschieht durch den medialen OFC als Reaktion auf positives FB, unerwartete oder neue Belohnungen. Fördernden Einfluss auf den direkten Weg haben phasische dopaminerge Signale der Substantia nigra pars compacta (SN pc). Die Speicherung eines durch Reiz ausgelösten Verhaltens und der daraus folgenden belohnenden Konsequenz geschieht im PFC (99,102,105). Hemmende Wirkung auf den Thalamus besitzt das Striatum über einen indirekten dopaminergen Signalweg, wodurch es zur Unterdrückung von inadäquaten Verhaltens kommt („*NO-GO*“). Negative, bestrafende Verhaltenskonsequenzen führen über den lateralen OFC zur Aktivierung dieses Signalweges (87,92,95).

Orbitofrontaler Kortex

Durch seine neuronalen Vernetzungen zu kortikalen und subkortikalen Regionen nimmt der OFC eine zentrale Stellung im belohnungsassoziierten Lernen ein. Zum besseren Verständnis des DM und FB-Lernens werden die wichtigsten Funktionen des OFC nachfolgend zusammengefasst.

Der OFC ist Teil des rostral der prämotorischen Rinde liegenden PFC, welcher weiters den DLPFC und den ventromedialen Kortex (VMPFC) umfasst (69,82). An dieser Stelle sei erwähnt, dass in der Literatur Uneinigkeit über die neuroanatomische Einteilung

des PFC sowie über die Verwendung des Begriffs OFC besteht. Während in einigen Arbeiten zwischen OFC und VMPFC differenziert wird, ist ihr synonyme Gebrauch in wissenschaftlichen Arbeiten ebenfalls gebräuchlich. Auch in dieser Arbeit wird OFC als Synonym für VMPFC verwendet.

Im OFC findet die Interaktion von emotionalen, motivationalen und kognitiven Prozessen statt. Dabei stellt er die kontrollierende Instanz zur Steuerung des emotionalen, motivationalen und sozialen Verhaltens dar (69,82).

Die aus der Umwelt stammenden sensorischen wie auch die aus dem Körperinneren stammenden somatosensorischen Reize werden im OFC wahrgenommen, miteinander abgeglichen und entsprechend ihrer relativen Belohnungs- beziehungsweise Bestrafungswerte beurteilt. Dabei werden Vorerfahrungen aus ähnlichen Situationen, Vorwissen und motivationale Informationen miteinbezogen, wodurch eine Selektion zwischen alternativen Verhaltensmöglichkeiten entsprechend ihrer Konsequenzen ermöglicht wird. Auch das rasche flexible Umlernen von Reiz-Verhalten-Konsequenz-Kontingenzen („*reversal learning*“) findet durch den OFC statt (69,82,92–96).

1.5 Morphologische und funktionelle Veränderungen

Trotz neuer Methoden in der Bildgebung und der großen Anzahl an durchgeführten Studien konnte kein einheitliches Bild über die morphologischen und funktionellen Veränderungen bei MD gewonnen werden. Kessler und Kollegen (2011) führten die heterogene Befundlage auf die Interaktion neurobiologischer Prozesse, neurale Prädisposition für bestimmte Aktivitätsmuster, Kompensationsmechanismen, pathologische Modifikationsprozesse, unterschiedliche Untersuchungsbedingungen und den Einfluss der heterogenen depressiven Symptome zurück (97).

1.5.1 Volumetrische Veränderungen

Eine Abnahme des kortikalen Volumens im Bereich des PFC konnte durch mehrere Studien belegt werden. Diese Veränderung betrifft vor allem den prägenualen und subgenualen ACC und steht mit familiärer Disposition und genetisch veränderten 5-HTT in Verbindung

(29,98). Weitere Untersuchungen konnten zudem eine Reduktion des Volumens im OFC zeigen (99).

Um Aufschluss über die Beteiligung des Hippocampus und der Amygdala an der Entstehung depressiver Störungen zu erlangen, wurden diese Hirnregionen und ihre morphologischen Veränderungen im Rahmen mehrerer Studien untersucht (47). Die daraus stammenden Befunde lieferten jedoch ein uneinheitliches Bild. In den Metaanalysen von Videbech und Ravnkilde sowie von Campbell und Kollegen wurden die Ergebnisse mehrerer Studien miteinander verglichen und ausgewertet. Die Ergebnisse ihrer Analysen ergaben eine Abnahme des Hippocampusvolumens bei MD (100,101). Bezüglich der Amygdala zeigten mehrere Studien sowohl eine Zunahme als auch eine Abnahme ihres Volumens bei MD (102,103). Die Volumenabnahmen der untersuchten zerebralen Strukturen konnten auf eine Verminderung in der Dichte und Anzahl der Neurone und Gliazellen zurückgeführt werden (47,104,105).

Bisherige Studien konnten im Bereich der BG ebenfalls kein einheitliches Ergebnis erzielen. Einige Studien konnten im Bereich der BG keine Volumenänderungen zeigen (106–108). Diesen Befunden stehen Studienergebnisse gegenüber, welche eine Abnahme der Volumina im PUT, NC und GP mit der MD in Verbindung bringen konnten (109–112). Die heterogene Befundlage könnte durch den Einfluss der Medikation, des Ersterkrankungsalters, des Geschlechts, der Krankheitsdauer, der Anzahl depressiver Episoden und dem Schweregrad der MD auf die Morphologie der BG erklärt werden (110,113,114).

1.5.2 Konnektivitätsstudien

Dysfunktionen in kortikalen und subkortikalen Strukturen und ihrer neuronalen Verschaltungen werden für Störungen der Stimmungs- und Affektregulation, Kognition, Motivation und Psychomotorik bei MD verantwortlich gemacht. Mittels funktioneller Bildgebung konnte eine Dysbalance in den Aktivitäten zwischen den limbischen und den kortikalen Strukturen nachgewiesen werden. Basierend auf diesem Ungleichgewicht entwickelte Helen Mayberg das Modell der kortiko-limbischen Dysbalance, welches auf nachfolgende Arbeiten großen Einfluss hatte (43,115).

1.5.3 Metabolische Veränderungen

Anhand funktioneller bildgebender Verfahren konnten Veränderungen im zerebralen Glukosemetabolismus und in der zerebralen Durchblutung bei MD festgestellt werden. Als belegt gilt eine Abnahme des Glukosemetabolismus und der zerebralen Durchblutung im medialen PFC, ACC, OFC und DLPFC. Eine Steigerung des Metabolismus findet sich im ventralen PFC und den limbischen Arealen wie auch im subgenualen ACC. Diese Hirnregionen zeigen unter erfolgreicher medikamentöser Therapie eine Normalisierung der Stoffwechselaktivität (116–118).

1.5.4 Belohnungslernen in der funktionellen Bildgebung

Die funktionellen bildgebenden Verfahren bieten eine weitere Möglichkeit die Beteiligung der BG am FB-Lernen zu untersuchen. Mehrere Studien erfassten die neuronalen Aktivierungsmuster in kortikalen und subkortikalen Regionen, während Lern- und Entscheidungsprozesse stattfanden. So konnte durch die funktionelle Bildgebung gezeigt werden, dass die Präsentation von belohnenden Stimuli zu einer vermehrten Aktivität im NC, OFC, ACC, VTA und der Amygdala führt. Einen Aktivitätsanstieg im VSTR und NA geht mit der Vorhersage einer Belohnung einher. Tritt ein positiver Vorhersagefehler ein, so ist dies mit einem deutlichen Aktivitätsanstieg im VSTR und OFC verbunden. Bleibt eine erwartete Belohnung im Sinne des negativen Vorhersagefehlers jedoch aus, sinkt die Aktivität in diesen Strukturen (84,89,90,119–120). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die striatale Aktivität auf Vorhersagefehler eng mit der gezeigten Lernleistung verbunden ist. Bei erfolgreichem FB-Lernen und dem damit erlernten Verhalten liegt eine robuste Aktivierung des Striatums auf Vorhersagefehler vor, welche bei Ausbleiben eines Lernerfolgs fehlt (84,91).

Die Auswirkungen der dopaminergen Modulation der striatalen Aktivität auf das Auftreten eines Vorhersagefehlers und den Lernerfolg untersuchten Pessiglione und Kollegen (2006). Ihre Untersuchungen zeigten eine gesteigerte dopaminerge Aktivität im Belohnungssystem und signifikante Zunahme des belohnungsassoziierten Verhaltens durch die Gabe von Levodopa (L-DOPA). Diese Zunahme des belohnungsassoziierten Verhaltens fehlte bei Gabe des DA-Antagonisten Haloperidol (121).

Im Rahmen weiterer bildgebender Untersuchungen des Lern- und Belohnungssystems konnte bei MD eine Dysfunktionalität des Belohnungssystems dargestellt werden, welche sich in einer verminderten striatalen Aktivierung auf unterschiedliche Formen des positiven FB zeigte (122,123).

1.6 Zielsetzung und Studienhypothese

Die Beteiligung der BG an der Entstehung depressiver Störungen gilt als belegt. Vor allem die Erforschung neurodegenerativer BG-Erkrankungen wie MP und Chorea Huntington konnten wichtige Erkenntnisse über die Beteiligung der BG an depressiven Störungen erbringen (124–126). Weitere Beiträge für den Zusammenhang zwischen BG-Läsionen und depressiven Störungen lieferten Studien, welche sich mit traumatischen und ischämischen Veränderungen der BG befassten (23,48–50). Unterstützt wurden diese Studienergebnisse durch den Nachweis morphologischer und funktioneller Veränderungen in den Kerngebieten der BG (109–112,116–118). Die daraus resultierenden Beeinträchtigungen wurden durch verschiedene neuropsychologische Testverfahren erfasst und konnten der klinischen Symptomatik depressiver Störungen zugeordnet werden.

Verminderte Leistungen im DM und FB-Lernen bei MD konnten in mehreren Studien festgestellt werden (127–130). Doch widmete sich bisher keine Studie der Frage, ob sich diese Leistungsbeeinträchtigungen besser durch Selbst- oder Fremdrating der depressiven Symptomatik beurteilen lassen. Um diese Frage zu beantworten, führten wir eine explorative Pilotstudie zur Erhebung der hierfür notwendigen Daten mittels Fragebögen und neuropsychologischen Tests an TeilnehmerInnen mit MD und gesunden Kontrollpersonen durch.

Ziel dieser Studie war es, durch Beantwortung der Forschungsfragen neue Erkenntnisse über die Beteiligung der BG an der Entstehung der MD zu erlangen und einen Beitrag zur Grundlagenforschung zu leisten, welche für die Entwicklung neuer medikamentöser Therapien und psychotherapeutischer Vorgehensweisen von Bedeutung ist.

Aus den Studienergebnissen vorangegangener Arbeiten, den Kenntnissen über die BG-Funktionen und die kognitiven Veränderungen bei MD leiteten sich folgende Hypothesen für diese Arbeit ab:

1. PatientInnen mit Depression zeigen deutlich schlechtere IGT-Leistungen als gesunde Kontrollpersonen (erfasst durch IGT-Gesamtscores und seinen Subscores).
2. Die IGT-Subscores korrelieren mit der erreichten Punktzahl im Selbst- und Fremdrating depressiver Symptome (erfasst durch BDI-II und HAMD).

1.6.1 Ethische Aspekte

Im Rahmen der von uns durchgeführten Studie wurden Daten von an MD erkrankten PatientInnen sowie von gesunden Kontrollpersonen erhoben. Die zur Durchführung dieser Studie notwendige Genehmigung durch die Ethikkommission der medizinischen Universität Graz war gegeben (EK-Nummer: 27-481 ex 14/15).

Die Teilnahme an dieser klinischen Studie erfolgte freiwillig und konnte jederzeit widerrufen werden. Alle StudienteilnehmerInnen wurden über den Studienablauf, die Studienziele sowie die Ein- und Ausschlusskriterien aufgeklärt. Die Zustimmung zur Teilnahme wurde schriftlich durch die von der Ethikkommission genehmigten Einverständniserklärung gegeben. Weiters wurden die aus der Studie gewonnenen Daten mittels ID-Nummern gemäß dem Datenschutz anonymisiert und es galt die ärztliche Schweigepflicht.

2 Material und Methoden

2.1 StudienteilnehmerInnen

Für diese Studie wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren rekrutiert, welche zwei Vergleichsgruppen (depressive Untersuchungsgruppe und gesunde Kontrollgruppe) bildeten.

2.1.1 Untersuchungsgruppe

Die Rekrutierung der an MD erkrankten StudienteilnehmerInnen erfolgte während ihres stationären Aufenthaltes an der Universitätsklinik für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin der medizinischen Universitätsklinik Graz unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien. Die Aufklärung über den Ablauf und die Ziele der Studie erfolgte in einem Gespräch wie auch schriftlich. Durch Unterschreiben der von der Ethikkommission genehmigten Einverständniserklärung stimmten die Studienteilnehmer der freiwilligen Teilnahme zu.

2.1.2 Kontrollgruppe

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollpersonen erfolgte im persönlichen Umfeld der StudienmitarbeiterInnen. Dabei wurde auf die Vergleichbarkeit der Kontrollpersonen hinsichtlich der soziodemografischen Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand, höchstem Schulabschluss, beruflichem Status wie auch des Intelligenzquotienten und des Mini-Mental-Scores geachtet.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Einwilligungsfähige PatientInnen im Alter zwischen 18 und 80 Jahren
- Diagnose der MD laut DSM-IV

Ausschlusskriterien:

- Neurologische oder psychiatrische Komorbiditäten
- Schädelverletzungen
- Traumata
- Alkohol- oder Drogenabusus in der Vorgeschichte
- Akute Suizidalität

2.2 Methodik

Alle StudienteilnehmerInnen durchliefen die gleichen Untersuchungen, deren Ergebnisse anhand von Case-Report-Forms dokumentiert wurden. Die Untersuchungsergebnisse dienten der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wie auch der Erfassung kognitiver Leistungen und der Vergleichbarkeit der beiden Gruppen.

Die Durchführung der Testungen fand unter ärztlicher Betreuung in ruhiger, ablenkungsarmer Umgebung statt. Da die neurokognitiven Testungen insbesondere für TeilnehmerInnen mit MD mit großer kognitiver Anstrengung verbunden waren, wurden die Testungen auf zwei Untersuchungsböcke an zwei unterschiedlichen Tagen aufgeteilt. Zudem hatten die TeilnehmerInnen die Möglichkeit die Untersuchungen jederzeit zu unterbrechen oder abubrechen.

Im Nachfolgenden wird auf die einzelnen Untersuchungen eingegangen, deren Ergebnisse Gegenstand der Forschungsfragen waren.

2.2.1 Anamnese

Zu Beginn der Untersuchungen stand die Erhebung und Dokumentation der Anamnese. Diese diente der Erfassung der soziodemografischen Merkmale wie Alter, Geschlecht, Familienstand, höchstem Schulabschluss und beruflichem Status. Auch wurde neben der Erhebung der aktuellen Medikation nach aktuellen und vergangenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen gefragt, welche in Hinblick auf die Ein- und Ausschlusskriterien von Bedeutung waren. Bei Vorliegen einer MD wurde der Krankheitsverlauf anhand des Ersterkrankungsalters („*age of onset*“), der Krankheitsdauer, der Anzahl depressiver Episoden sowie der Anzahl der Hospitalisationen erhoben.

2.2.2 Neuropsychologische Testungen

Alle StudienteilnehmerInnen wurden einer neuropsychologischen Testung unterzogen. Diese Tests dienten der objektiven und quantitativen Erfassung des kognitiven Status (Mini-Mental State Examination; MMSE), des prämorbidem Intelligenzniveaus (Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest-Version B; MWT-B) und der Schwere der depressiven Symptomatik (HAMD, BDI-II). Zusätzlich wurde das Vorliegen melancholischer Zusatzsymptome („*melancholic features*“) nach DSM-5 berücksichtigt, welche nachfolgend erörtert werden.

Hamilton-Depressionsskala

Im Rahmen des diagnostischen Interviews wird die vorliegende depressive Symptomatik anhand der HAMD durch die untersuchende Person beurteilt (131). Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Schlafstörungen, Veränderungen in der Psychomotorik, Beeinträchtigungen im Alltag, Ängste, Zwänge und somatische Symptome werden hierbei durch 17 Items erfasst. Die in der Auswertung des Beurteilungsbogens errechneten Summenscores geben durch Abgleich mit Cut-off-Werten Auskunft über die Schwere der Depression (131).

Die für die HAMD gültigen Cut-off-Werte wurden aus der S3-Leitlinie/ Nationale Versorgungsleitlinie unipolarer Depressionen entnommen (21):

- 0-8: Keine Depression beziehungsweise klinisch unauffällige Depression
- 9-16: Leichte Depression
- 17-24: Mittelschwere Depression
- ≥ 25: Schwere Depression

Beck-Depressionsinventar-II

Die Selbstbeurteilung der depressiven Symptomatik und ihrer Schwere erfolgt durch das BDI-II (132,133). In Form von 21 Items werden depressive Symptome aus dem affektiven, kognitiven, somatischen und verhaltensmäßigen Bereich erfragt und anhand der nach Schweregrad abgestuften Antwortmöglichkeiten beantwortet. Durch Addition der einzelnen Antworten wird der Summenscore errechnet. Bei Vorliegen von Mehrfachantworten wird die Antwort mit der höchsten Punktezahl herangezogen. Der Schweregrad der depressiven Symptomatik wird durch den Vergleich des ermittelten Summenscores mit vorgegebenen Cut-off-Werten ermittelt (132,133).

Folgende Cut-off-Werte wurden zur Beurteilung des Schweregrades der depressiven Symptomatik herangezogen (21):

- 0-12: Keine Depression beziehungsweise klinisch unauffällig oder remittiert
- 13-19: Leichtes depressives Syndrom
- 20-28: Mittelschweres depressives Syndrom
- ≥ 29: Schweres depressives Syndrom

Melancholische Zusatzsymptome

Leicht- und mittelgradige unipolare depressive Episoden können bei Vorliegen bestimmter Zusatzsymptome nach DSM-5 als melancholische Depression subtypisiert werden (12). Dieser Subtyp entspricht dem somatischen Syndrom bei leichter beziehungsweise mittelgradiger depressiver Episode im ICD-10 (11,12).

Im Rahmen des Anamnesegesprächs wurde auf das Vorhandensein melancholischer Zusatzsymptome geachtet wie auch gezielt danach gefragt.

Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

Zur Abschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus wird der MWT-B nach Lehrl durchgeführt (134). Dieser erfasst die durch Lernen und Erfahrungen erworbene kristalline Intelligenz, welche durch depressive Störungen unbeeinflusst bleibt. Dafür müssen real existierende Wörter aus sinnlosen Wortalternativen durch die StudienteilnehmerInnen erkannt und markiert werden. Insgesamt besteht der Test aus 37 im aufsteigenden Schwierigkeitsgrad angeordneten Wortzeilen. Die Anzahl der richtig erkannten Wörter ergibt einen Rohwert, welcher mit den Werten einer repräsentativen Stichprobe von 20–65-jährigen deutschsprachigen Erwachsenen ($n = 1952$) verglichen wird (134). Dies erlaubt die Einschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus. So entspricht eine MWT-B-Gesamtpunktzahl von 21 bis 30 Punkten einer durchschnittlichen Intelligenzstufe mit einem Intelligenzquotienten (IQ) von 91 bis 109.

Mini-Mental-State Examination

Auch wurde der aus der Demenzdiagnostik stammende MMSE durchgeführt. Dieser Screening-Test erlaubt eine rasche und einfache Testung der kognitiven Leistungsfähigkeit und Beurteilung möglicher kognitiver Defizite nach ihrem Schweregrad. 30 Items umfassen Fragen und Aufgaben zur Überprüfung von Orientierungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Rechenfähigkeit und Sprache. Insgesamt können 30 Punkte erreicht werden. Werte unter 26 Punkten werden als Hinweis auf das Vorliegen kognitiver Störungen betrachtet (135,136).

2.2.3 Iowa Gambling Task

Zur Erfassung des Entscheidungsverhaltens und der damit verbundenen impliziten Lernleistung wurde der IGT in der klassischen „ABCD“-Variante an allen StudienteilnehmerInnen durchgeführt.

Bechara, Damasio, Damasio und Anderson (1994) entwickelten zur Überprüfung der SMH dieses experimentelle Paradigma in Form eines am Computer durchgeführten Kartenspiels (73,80). Dieser Test ermöglicht die Simulation von alltagsnahen Entscheidungs-

tuationen, wodurch Rückschlüsse auf kognitive wie auch emotionale Prozesse und den daran beteiligten Hirnstrukturen gezogen werden können (73,80).

Ablauf

Die Bearbeitung des IGT erfolgt am Computer. Die Aufgabe der StudienteilnehmerInnen ist es, in dieser Glücksspielaufgabe so viel Geld wie möglich zu gewinnen, um ihr virtuelles Startkapital von 2000 Pfund zu maximieren. Dafür müssen sie nacheinander Karten von vier Kartendecks (A, B, C, D) ziehen, ohne zu wissen, welches Deck auf lange Sicht vorteilhaft zur Maximierung ihres Startkapitals ist. Auch erhalten die StudienteilnehmerInnen keine Information über die Zahl der zu ziehenden Karten und die Häufigkeit und Frequenz der Gewinne und Verluste.

Entscheiden sich die TeilnehmerInnen für Karten der Decks A und B, erhalten sie aus diesen zwar hohe Gewinne, jedoch führen diese Decks auch zu hohen Verlusten. Damit weisen diese unvorteilhaften Decks langfristig höhere Verluste als Gewinne auf und vermindern das Startkapital. Wählen die TeilnehmerInnen trotz geringerer Gewinne die Karten der Decks C und D, so können sie ihr Startkapital bis zum Ende des Spiels deutlich erhöhen, da die Verluste in diesen Decks geringer als die Gewinne sind. Jede getroffene Entscheidung wird zusätzlich durch ein visuelles und ein akustisches Signal markiert. Insgesamt müssen die TeilnehmerInnen einhundert Karten aus den vier Decks ziehen, um den IGT zu beenden (siehe Abbildung 3).



Abbildung 3. IGT-Screen Shot. Erhalt von positiven FB nach Kartenzug aus Deck A (Bull et al., 2015) (137).

Durch das Ziehen der Karten und den daraus folgenden Konsequenzen – Gewinne und Verluste – sollen die StudienteilnehmerInnen intuitiv vorteilhafte Decks erkennen lernen und sich für diese entscheiden. Die aus diesem Test ermittelten Scores geben Auskunft über das Entscheidungsverhalten unter Unsicherheit und dem daraus verbundenen Lernen aus Konsequenzen.

Auswertung

In der IGT-Auswertung werden die insgesamt 100 Kartenzüge in fünf Blöcken zu je 20 Kartenzügen unterteilt. Jeder dieser Blöcke wird hinsichtlich der gezogenen Karten und der daraus folgenden Geldgewinne und -verluste sowie der benötigten Zeit analysiert, woraus sich die entsprechenden „*net scores*“ errechnen.

Das DM wird durch den Nettowert aus den vorteilhaften Kartenzügen (Deck C und D) abzüglich der unvorteilhaften Kartenzüge (Deck A und B) wiedergegeben. Dabei zeigt sich, dass hohe Nettowerte für ein vorteilhaftes DM stehen, während niedrige Nettowerte mit unvorteilhaftem DM verbunden sind. Eine Lernkurve stellt den Einfluss von FB auf das DM grafisch dar.

Die im Zusammenhang mit dem DM stehenden effektiven Denkstrategien werden anhand dreier Kennwerte beschrieben. Neben dem IGT-Gesamtscore („*IGT total net score*“) sind dies seine Subscores „*proportion of advantageous deck selections*“ (PADS) und „*improvement score*“ (IS). Die Berechnung des PADS erfolgt durch die Anzahl der vorteilhaften Kartenzüge geteilt durch die Gesamtanzahl der Kartenzüge. Der IS wird durch Block 5 IGT net score minus Block1 IGT net score berechnet (138,139).

2.2.4 Methodik der Datenanalyse

Die statistische Auswertung der aus den Untersuchungen gewonnenen Daten und deren grafische Darstellung erfolgte mittels Microsoft EXCEL und IBM SPSS, Version 25. Die über die Meta-Datenbank Pubmed recherchierten relevanten wissenschaftlichen Publikationen wurden mittels Zotero (Version 5.0.66) verwaltet.

Zur Beantwortung der Forschungsfragen stand zu Beginn die Formulierung der zweiseitigen Hypothesen und die Festlegung der Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) $\alpha \leq 0.05$. Als Hauptzielgröße leiteten sich der IGT-Gesamtscore und die IGT-Subscores PADS und IS ab. Die Ergebnisse aus BDI-II und HAMD stellten die Nebenzielgrößen dar.

Die Daten wurden mittels Fragebögen und Computertesting in beiden Untersuchungsgruppen erhoben und zur Auswertung in einer Microsoft EXCEL Tabelle gesammelt.

Da die zu vergleichenden Gruppen nach Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren gematcht wurden, mussten Tests zur Überprüfung der Strukturgleichheit bezüglich dieser Merkmale durchgeführt werden. Für die quantitativen Merkmale Alter und Ausbildungsjahre wurde nach Überprüfung der Voraussetzungen der zweiseitige t-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Der Chi-Quadrat-Test prüfte die Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich der Geschlechtsverteilung.

Im Rahmen der deskriptiven Datenanalyse wurden die soziodemografischen Daten und Untersuchungsergebnisse durch Berechnung der statistischen Kenngrößen Mittelwert (M), Median (Mdn) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Zur Überprüfung der Hypothesen wurden der Mann-Whitney-U-Test und die Korrelationsanalyse nach Spearman als nichtparametrische Verfahren gewählt, da mittels Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung der zu analysierenden Daten nachgewiesen werden konnte.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse

Insgesamt nahmen 63 Personen an der Studie teil, welche entsprechend der Auswahlkriterien den zwei zu untersuchenden Vergleichsgruppen zugeteilt wurden. Die Untersuchungsgruppe umfasste 33 an MD erkrankte PatientInnen (18 männlich, 15 weiblich). Die Kontrollgruppe bestand aus 30 gesunden Personen (12 männlich, 18 weiblich). Sowohl in den Stichprobengrößen als auch in der Geschlechterverteilung zeigten die zu vergleichenden Gruppen keinen signifikanten Unterschied, Chi-Quadrat (1, $N = 63$) = 1.33, $p = .248$.

Alter

Das Alter der an MD erkrankten TeilnehmerInnen lag zwischen 20 und 65 Jahren, woraus sich ein Durchschnittsalter von 40.69 Jahren ($SD \pm 11.70$) ergab. In der Kontrollgruppe waren die Personen zwischen 19 und 62 Jahre alt. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 35.83 Jahre ($SD \pm 12.87$). Laut Kolmogorov-Smirnov-Test lag in der Untersuchungsgruppe eine Normalverteilung vor, während diese in der Kontrollgruppe nicht gegeben war. Ein signifikanter Altersunterschied konnte zwischen den beiden Gruppen nicht nachgewiesen werden ($U(33,30) = 383$, $p = .122$).

Ausbildungsjahre

Die in der Forschungsfrage zu berücksichtigenden Ausbildungsjahre schlossen die gesamten Schuljahre, die nachfolgenden universitären und beruflichen Ausbildungen sowie berufliche Fortbildungen ein.

Die Untersuchungsgruppe wies eine durchschnittliche Ausbildungsdauer von 15.09 Jahren ($SD \pm 3.25$) auf. Ähnlich verhielt es sich in der Kontrollgruppe mit einer durchschnittlichen Ausbildungsdauer von 16.58 Ausbildungsjahren ($SD \pm 3.19$).

Der Kolmogorov-Smirnov-Test konnte keine Normalverteilung in den Gruppen nachweisen. Bezüglich der Ausbildungsjahre lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($U(33,30) = 624.50$, $p = .073$).

Prämorbides Intelligenzniveau

Das prämorbid Intelligenzniveau wurde anhand des MWT-B erhoben. Die depressive Untersuchungsgruppe erreichte einen Durchschnittswert von 28.15 Punkten ($SD \pm 6.18$). Der Durchschnittswert der MWT-B-Ergebnisse der Kontrollgruppe betrug 31.34 Punkte ($SD \pm 3.17$). Während die MWT-B-Ergebnisse in der Kontrollgruppe normal verteilt waren, fehlte die Normalverteilung in der Untersuchungsgruppe. Der folglich angewandte Mann-Whitney-U-Test konnte einen signifikanten Unterschied zwischen den MWT-B-Ergebnissen der beiden Gruppen zeigen ($U(33,30) = 623, p = .021$).

MMSE

Die Untersuchungsgruppe erreichte im MMSE einen Durchschnittswert von 28.84 Punkten ($SD \pm 1.17$). Das durchschnittliche Ergebnis der Kontrollgruppe betrug 29.53 Punkte ($SD \pm .73$). Die MMSE-Ergebnisse zeigten in beiden Gruppen keine Normalverteilung. Der Vergleich der MMSE-Ergebnisse zwischen den Gruppen ergab signifikant schlechtere MMSE Leistungen in der depressiven Untersuchungsgruppe ($U(33,30) = 676, p = .007$).

Schweregrad der depressiven Symptomatik

Der Schweregrad der depressiven Symptomatik wurde mittels BDI-II und HAMD erhoben. Die Untersuchungsgruppe erreichte im Mittel einen BDI-II-Wert von 22.60 Punkten ($SD \pm 8.70$), welcher einer mittelgradig schweren depressiven Symptomatik entsprach. Diesem Ergebnis entsprach auch das Mittel der HAMD-Ergebnisse von 19.96 Punkten ($SD \pm 6.95$). Die Kontrollgruppe wies im Mittel einen BDI-II-Wert von 2.43 Punkten ($SD \pm 2.38$) sowie einen durchschnittlichen HAMD-Wert von 1.70 Punkten ($SD \pm 2.27$) auf.

Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurde auf Normalverteilung geprüft. Eine Normalverteilung der BDI-II-Ergebnisse konnte in der Untersuchungsgruppe nachgewiesen werden ($p = .200$), jedoch bestand diese nicht in der Kontrollgruppe ($p = .015$). Auch lag eine Normalverteilung der HAMD-Ergebnisse in der Untersuchungsgruppe vor ($p = .200$), welche in der Kontrollgruppe fehlte ($p < .001$). Wie zu erwarten ergab der Mann-Whitney-U-Test signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der depressiven Untersuchungsgruppe bezüglich der BDI-II-Ergebnisse ($U(33,30) = 1.50, p < .001$) und der HAMD-Ergebnisse ($U(33,30) = 3.50, p < .001$).

Melancholische Zusatzsymptome

Bezüglich der melancholischen Zusatzsymptome („*melancholic features*“) bestand wie erwartet ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($U(33,30) = 32.00$, $p < .001$). Während in der Kontrollgruppe keine melancholischen Zusatzsymptome erhoben werden konnten, betrug die Anzahl der melancholischen Zusatzsymptome in der Untersuchungsgruppe durchschnittlich 4.03 ($SD \pm 2.02$).

Insgesamt erfüllten 20 an MD erkrankte TeilnehmerInnen die DSM-5 Kriterien für das Vorliegen einer melancholischen Depression (siehe Abbildung 4).

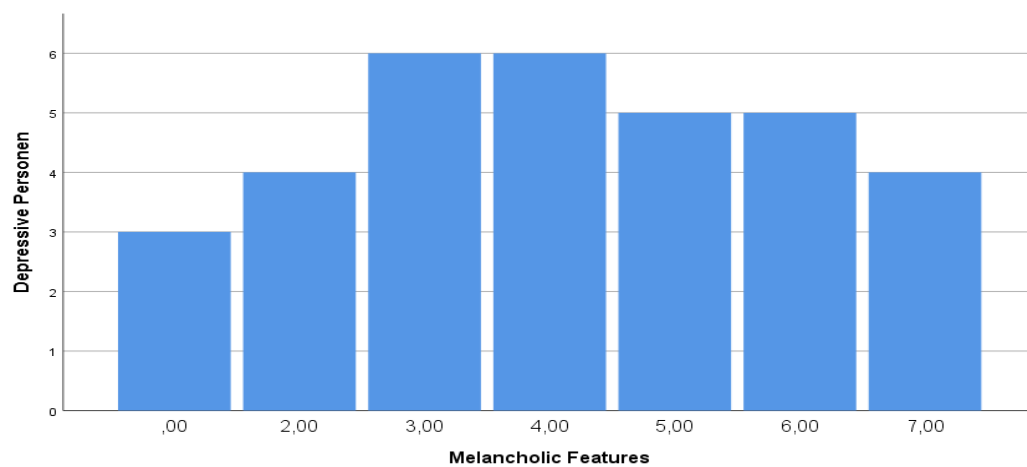


Abbildung 4. Häufigkeitsverteilung melancholischer Zusatzsymptome („*melancholic features*“) in der depressiven Untersuchungsgruppe (n = 33).

Krankheitsverlauf

Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der MD („*age of onset*“) betrug 30.75 Jahre ($SD \pm 12.16$). Daraus errechnete sich eine durchschnittliche Gesamtkrankheitsdauer von 57.28 Monaten ($SD \pm 105.35$). Vor der aktuell bestehenden Episode traten durchschnittlich 2.56 ($SD \pm 2.74$) depressive Episoden auf. Das Mittel der stationären Voraufenthalte betrug 1.90 ($SD \pm 2.08$).

Eine Zusammenfassung sowie ein Gruppenvergleich der erhobenen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1.

Erhobene Daten im Gruppenvergleich. Mittelwerte (*M*), Standardabweichung (*SD*), Prozentanteile (%) und *p*-Werte.

	Depression (n=33)	Kontrolle (n=30)	p-Wert
	<i>M</i> ± <i>SD</i> oder %	<i>M</i> ± <i>SD</i> oder %	<i>t</i> -Test oder U- Test
Alter (Jahre)	40.69 ± 11.70	35.83 ± 12.87	.122
Geschlecht (weiblich)	46 %	60 %	.248
Ausbildungsjahre	15.09 ± 3.25	16.58 ± 3.19	.073
MMSE (0-30)	28.84 ± 1.17	29.53 ± 0.73	.007**
MWT-B (0-37)	28.15 ± 6.18	31.34 ± 3.17	.021*
BDI-II (0-63)	22.60 ± 8.70	2.43 ± 2.38	<0.001***
HAMD (0-53)	19.96 ± 6.95	1.70 ± 2.27	<0.001***
Melancholic Features (0-8)	4.03 ± 2.02		< 0.001***
Age of onset	30.75 ± 12.16		
Anzahl der Episoden	2.56 ± 2.74		
Krankheitsdauer (Monate)	57.28 ± 105.35		
Anzahl stationärer Voraufenthalte	1.90 ± 2.08		

Anmerkung. **p* < .05. ***p* < .01. ****p* < .001.

3.1.1 Prüfung auf Zusammenhänge der IGT-Gesamtscores

Alter und IGT-Gesamtscores

Die Korrelationsanalyse nach Spearman ergab einen nicht signifikanten negativen Zusammenhang von geringer Stärke zwischen dem Alter der StudienteilnehmerInnen und den

IGT-Gesamtscores („*IGT total net scores*“) ($r = -.100, p = .457$) (siehe Abbildung 5).

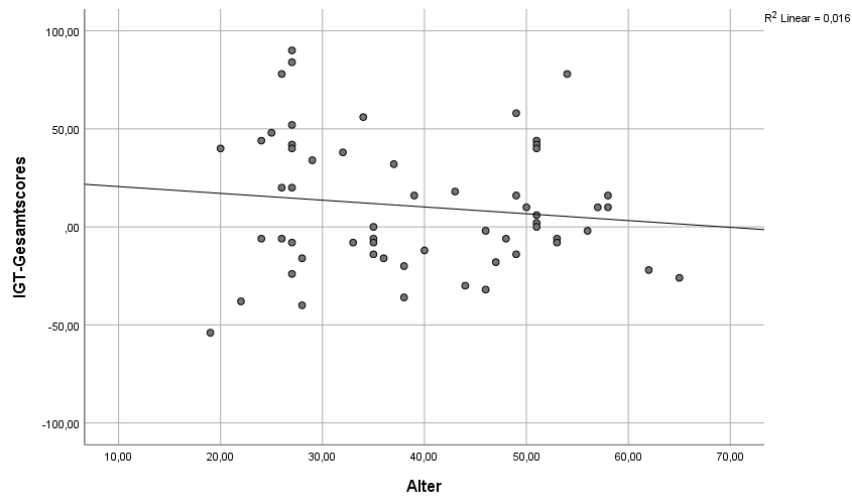


Abbildung 5. Korrelation zwischen Alter und IGT-Gesamtscores.

Ausbildungsjahre und IGT-Gesamtscores

Entsprechend dem Spearman-Korrelationskoeffizienten lag ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den Ausbildungsjahren und den IGT-Gesamtscores vor ($r = .469, p < .01$) (siehe Abbildung 6).

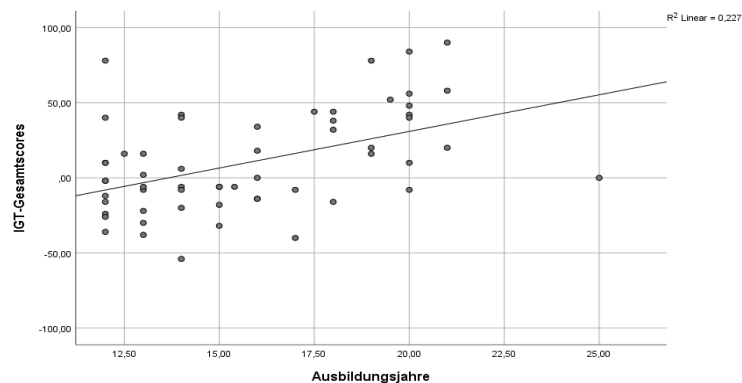


Abbildung 6. Korrelation zwischen Ausbildungsjahre und IGT-Gesamtscores.

MWT-B-Ergebnisse und IGT-Gesamtscores

Die Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte einen signifikanten positiven Zusammenhang von geringer Stärke zwischen den IGT-Gesamtscores und den MWT-B-Ergebnissen ($r = .336, p \leq .05$) (siehe Abbildung 7).

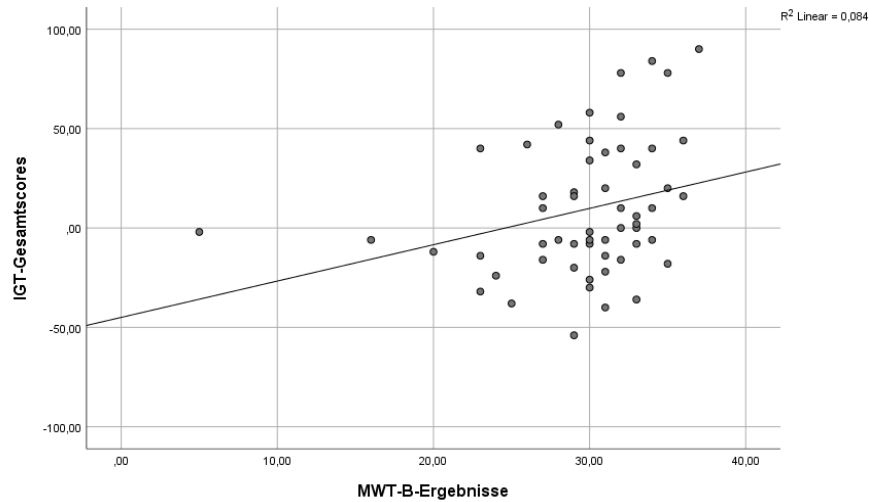


Abbildung 7. Korrelation zwischen MWT-B-Ergebnissen und IGT-Gesamtscores .

Melancholische Zusatzsymptome und IGT-Gesamtscores

Die IGT-Gesamtscores zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den TeilnehmerInnen mit melancholischen Zusatzsymptomen („*melancholic features*“)(*Mdn* = -6.00) und den depressiven TeilnehmerInnen ohne melancholischen Zusatzsymptomen (*Mdn* = -11.00) ($U(20,13) = 90.00, p = .445$) (siehe Abbildung 8).

Anzahl der Vorepisoden und IGT-Gesamtscores

Die IGT-Gesamtscores und die Anzahl der Vorepisoden zeigten eine positive Korrelation von geringer Stärke, welche nicht signifikant war ($r = 0.071$, $p = .759$) (siehe Abbildung 10).

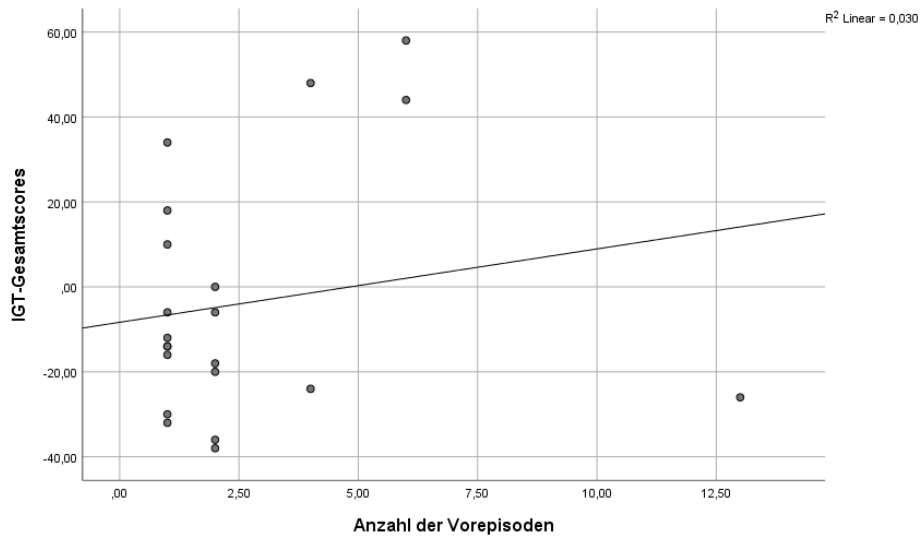


Abbildung 10. Korrelation zwischen der Anzahl der Vorepisoden und den IGT-Gesamtscores.

Geschlecht und IGT-Gesamtscores

Die IGT-Gesamtscores der weiblichen Teilnehmer wiesen ein Mittel von 10.90 ($SD \pm 37.45$) auf, während die IGT-Gesamtscores der männlichen Teilnehmer ein Mittel von 9.92 ($SD \pm 28.81$) ergaben.

Bezüglich der IGT-Gesamtscores bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den männlichen ($Mdn = 0.00$) und den weiblichen Studienteilnehmer ($Mdn = 10.00$) ($U(33,30) = 418.00$, $p = .994$) (siehe Abbildung 11).

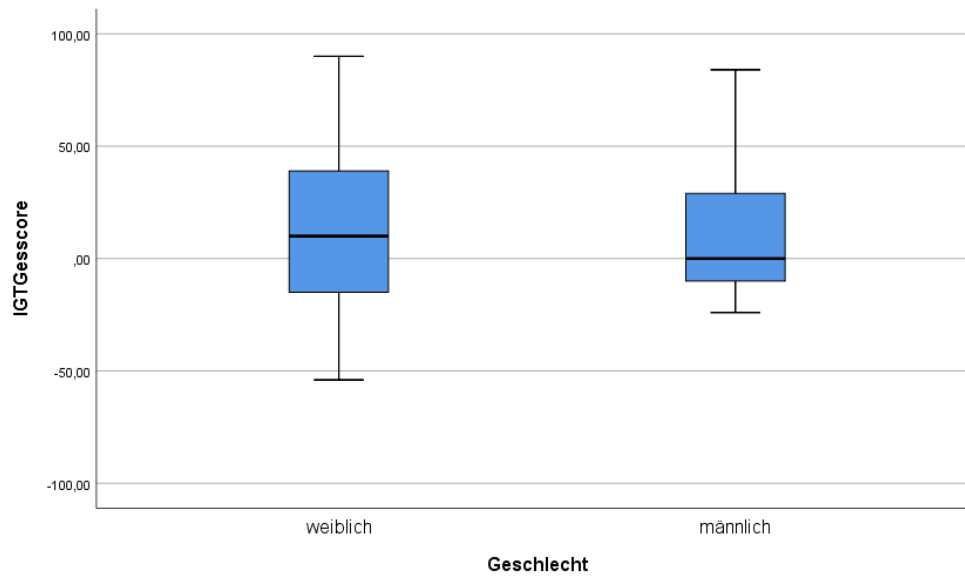


Abbildung 11. Vergleich der IGT-Gesamtscores zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmern.

3.2 Hypothesenüberprüfung

3.2.1 Überprüfung der Voraussetzungen

Zur Auswertung der IGT-Leistungen wurden die IGT-Gesamtscores und die Subscores PADS und IS herangezogen.

Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test konnte keine Normalverteilung der IGT-Gesamtscores in der Untersuchungsgruppe nachgewiesen werden, hingegen zeigte sich eine Normalverteilung in der Kontrollgruppe ($p < .05$). Folglich wurde zur weiteren Analyse der IGT-Gesamtscores der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test herangezogen.

3.2.2 Überprüfung Hypothese 1

Hypothese 1: PatientInnen mit Depression zeigen deutlich schlechtere IGT-Leistungen als gesunde Kontrollpersonen (erfasst durch IGT-Gesamtscores und seinen Subscores).

IGT-Gesamtscores im Gruppenvergleich

Hinsichtlich der IGT-Gesamtscores („*IGT total net score*“) zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Kontrollgruppe ($Mdn = 26$) wies signifikant höhere IGT-Gesamtscores als die depressive Untersuchungsgruppe ($Mdn = -7$) auf ($U(33,30) = 595.5, p < .001$) (siehe Abbildung 12).

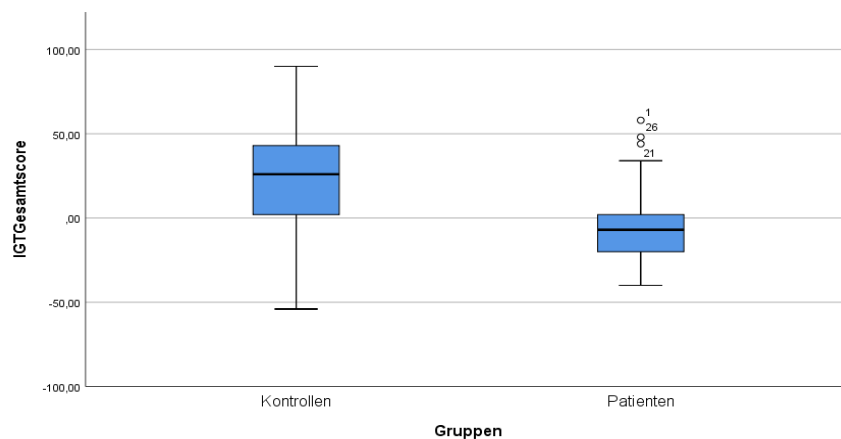


Abbildung 12. IGT-Gesamtscores im Gruppenvergleich.

IGT-Subscores im Gruppenvergleich

Proportion of Advantageous Deck Selections

In der Untersuchungsgruppe ($Mdn = 11.00$) betrug der Mittelwert für den Subscore PADS 10.86 ($SD \pm 3.30$). Für die Kontrollgruppe ($Mdn = 13.00$) errechnete sich hierfür ein Mittelwert von 12.86 ($SD \pm 3.60$). Zudem unterschied sich der PADS signifikant zwischen den beiden Gruppen ($U(33,30) = 285.50, p < .05$) (siehe Abbildung 13).

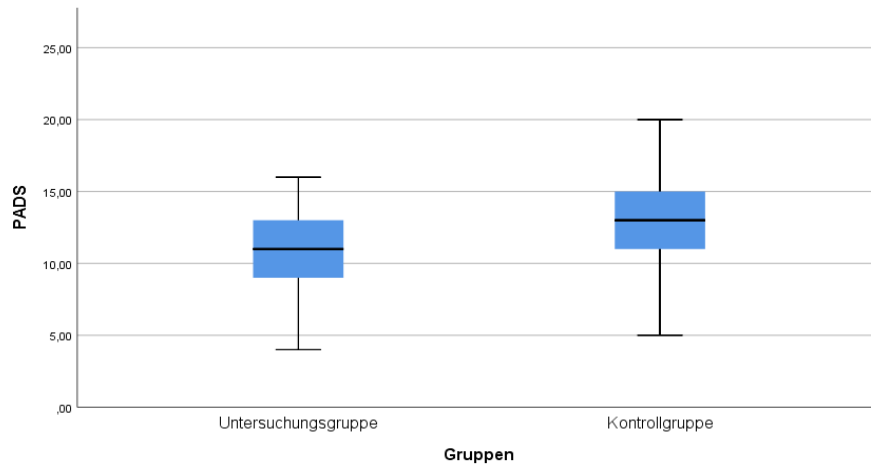


Abbildung 13. PADS im Gruppenvergleich.

Improvement Score

Für den IS der Untersuchungsgruppe errechnete sich ein Mittelwert von 3.20 ($SD \pm 10.26$). Der Mittelwert des IS betrug für die Kontrollgruppe 9.35 ($SD \pm 11.12$). Die IS unterschieden sich signifikant zwischen der Untersuchungsgruppe ($Mdn = 2.00$) und der Kontrollgruppe ($Mdn = 10.00$) ($U(33,30) = 236.50$, $p < .05$) (siehe Abbildung 14).

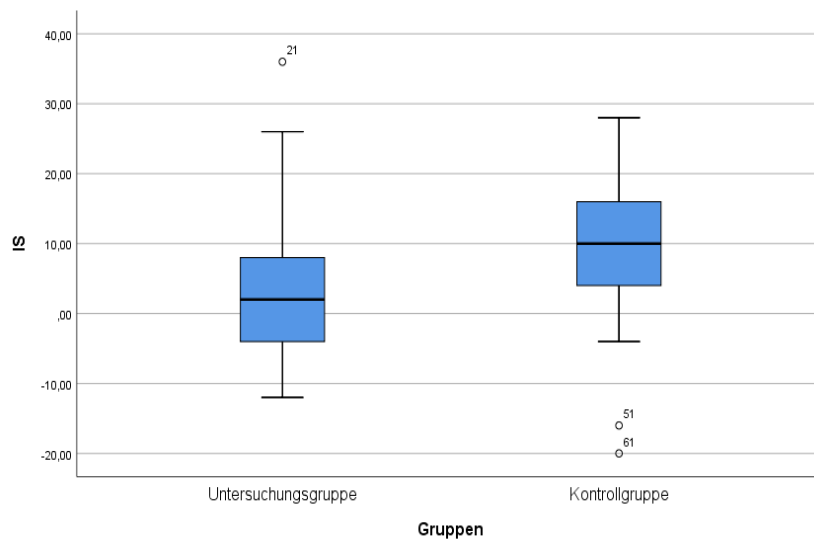


Abbildung 14. IS im Gruppenvergleich.

3.2.3 Überprüfung Hypothese 2

Hypothese 2: Die IGT-Subscores korrelieren mit der erreichten Punktzahl im Selbst- und Fremdrating depressiver Symptome (gemessen mittels BDI-II und HAMD).

Korrelationen der IGT-Gesamtscores

BDI-II

Zur Feststellung der Korrelationen zwischen den IGT-Gesamtscores und den BDI-II-Ergebnissen wurde der nichtparametrische Korrelationstest nach Spearman herangezogen. Hier zeigte sich eine hochsignifikante negative Korrelation von mittlerer Stärke zwischen den BDI-II-Ergebnissen und den IGT-Gesamtscores ($r = - .493, p < .01$) (siehe Abbildung 15).

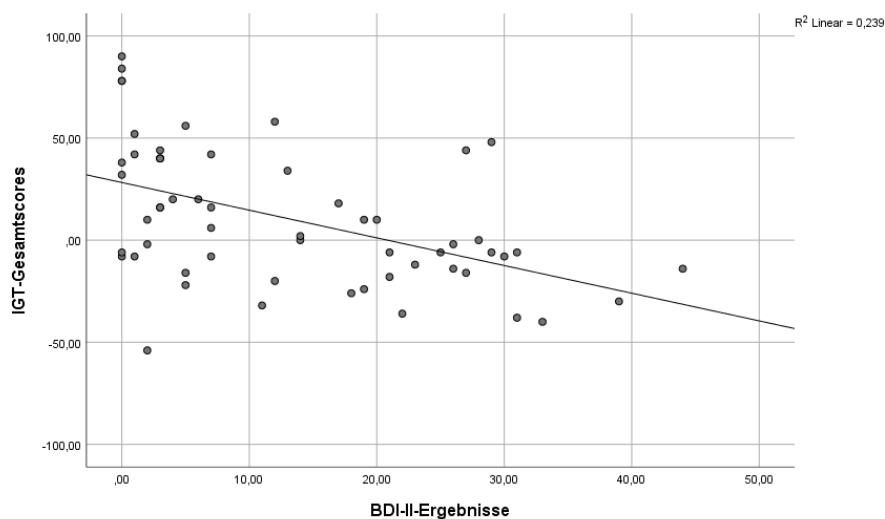


Abbildung 15. Korrelation zwischen BDI-II-Ergebnissen und IGT-Gesamtscores.

HAMD

Zwischen den HAMD-Ergebnissen und den IGT-Gesamtscores konnte eine hochsignifikante negative Korrelation nach Spearman von mittlerer Stärke nachgewiesen werden ($r = - .486, p < .01$) (siehe Abbildung 16).

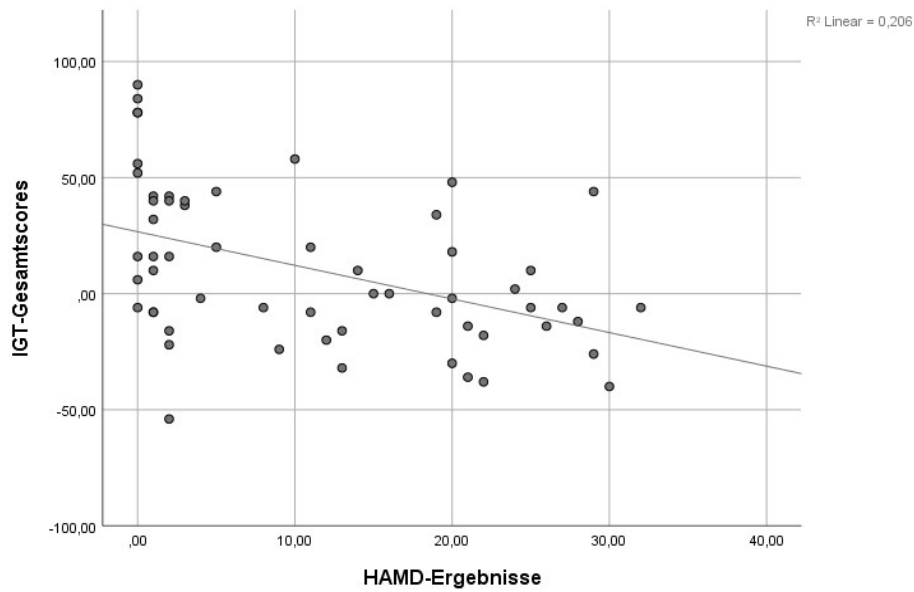


Abbildung 16. Korrelation zwischen HAMD-Ergebnissen und IGT-Gesamtscores.

Korrelationen der Proportion of Advantageous Deck Selections

BDI-II

Der Spearman-Korrelationskoeffizient ergab eine hochsignifikante negative Korrelation von geringer Stärke zwischen den BDI-II-Ergebnissen und den PADS ($r = - .396, p < .01$) (siehe Abbildung 17).

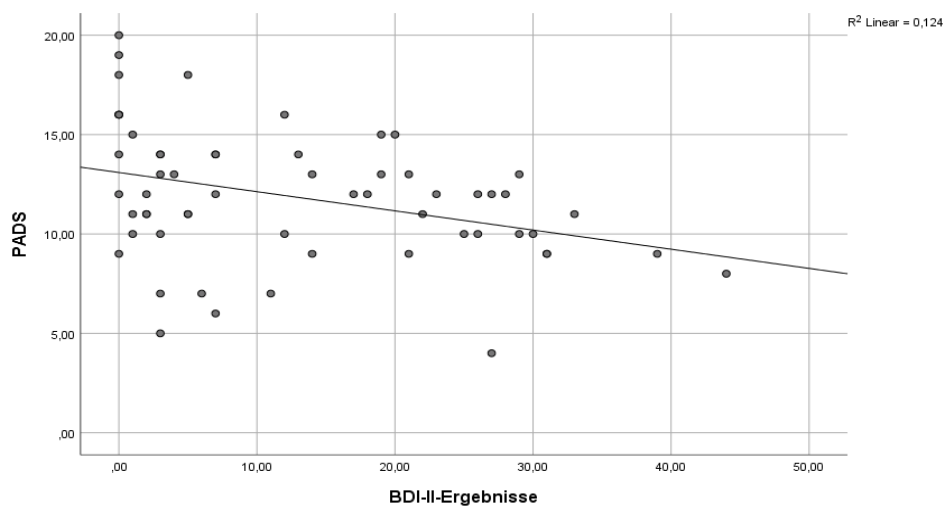


Abbildung 17. Korrelation zwischen PADS und BDI-II-Ergebnissen.

HAMD

Der Spearman-Korrelationskoeffizient ergab eine hochsignifikante negative Korrelation von geringer Stärke zwischen den HAMD-Ergebnissen und den PADS ($r = - .400, p < .01$) (siehe Abbildung 18).

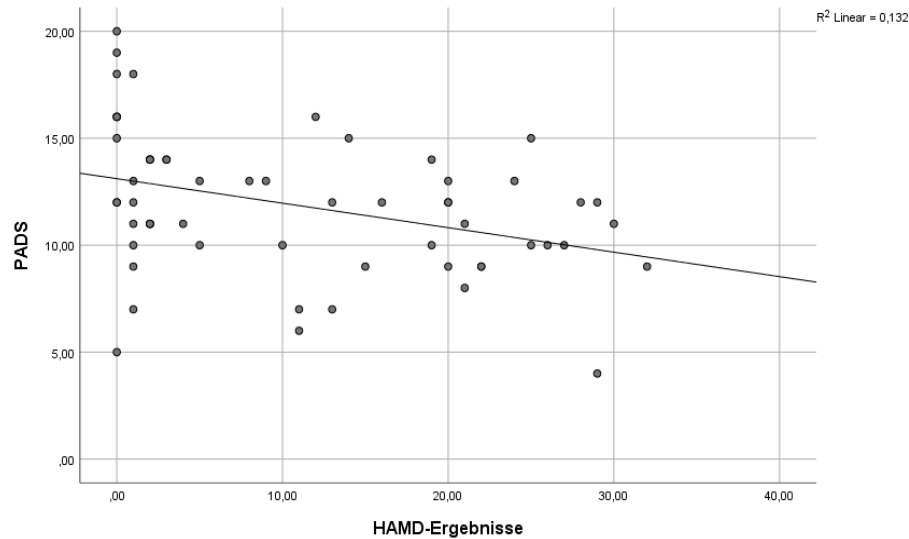


Abbildung 18. Korrelation zwischen PADS und HAMD-Ergebnissen.

Korrelationen der Improvement Scores

BDI-II

Es konnte eine schwache negative Korrelation zwischen den BDI-II-Ergebnissen und den IS nachgewiesen werden, welche statistisch signifikant war ($r = - .0296, p < .05$) (siehe Abbildung 19).

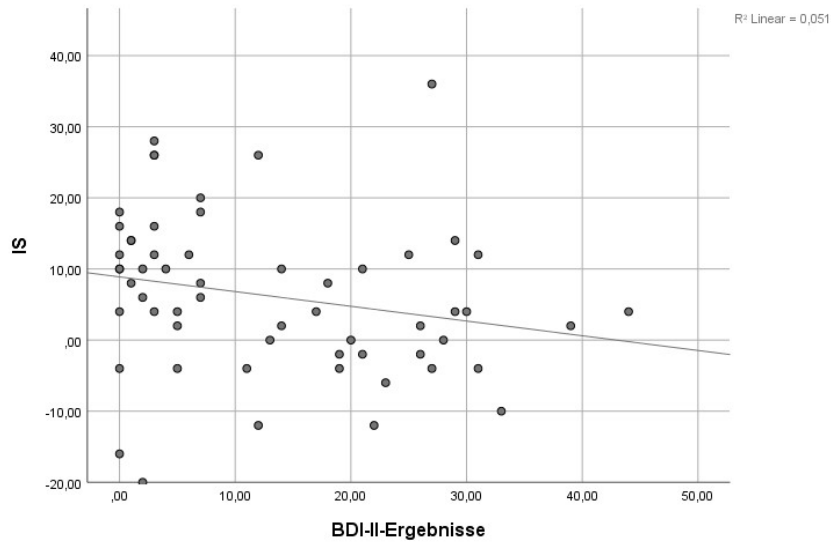


Abbildung 19. Korrelation zwischen IS und BDI-II-Ergebnissen.

HAMD

Die Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten ergab zwischen den HAMD-Ergebnissen und den IS eine signifikante negative Korrelation von geringer Stärke ($r = - .285, p < .05$) (siehe Abbildung 20).

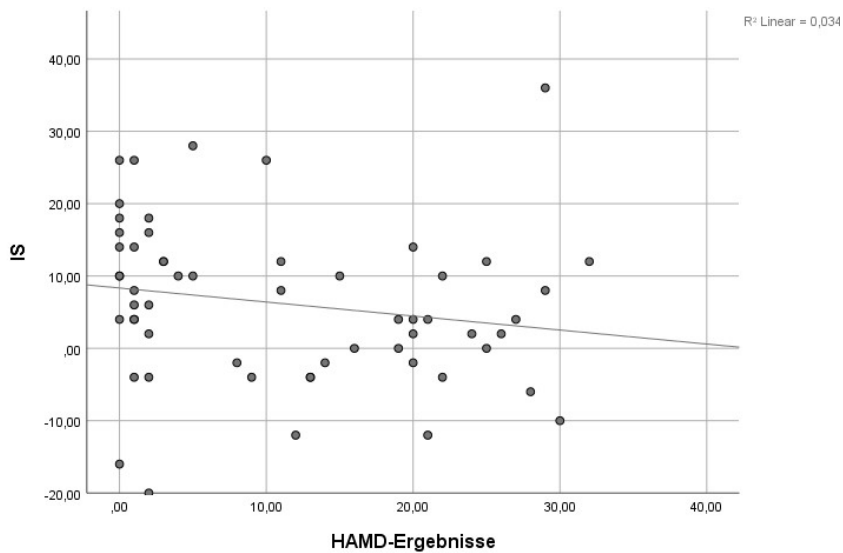


Abbildung 20. Korrelation zwischen IS und HAMD-Ergebnissen.

4 Diskussion

Durch ihre zahlreichen neuronalen Verbindungen zu kortikalen und subkortikalen Strukturen stellen die BG das Bindeglied zwischen emotionalen und kognitiven Funktionen dar. Beide dieser Funktionsbereiche sind bei depressiven Störungen beeinträchtigt.

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurden mittels IGT die kognitiven Leistungen im DM und FB-Lernen von depressiven TeilnehmerInnen und gesunden Kontrollpersonen erfasst und ausgewertet. Ziel dieser Arbeit ist es, zum besseren Verständnis über die BG-Beteiligung an der Entstehung der MD beizutragen.

4.1 IGT-Gesamtscores bei Major Depression

Entsprechend unserer ersten Hypothese wiesen die TeilnehmerInnen mit MD eine höhere Anzahl von ungünstigen Entscheidungen im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen auf. Dieses unvorteilhafte DM führte zu den deutlich schlechteren IGT-Gesamtscores in der depressiven Untersuchungsgruppe.

Die Bevorzugung der ungünstigen Decks könnte auf eine Hypersensitivität für belohnendes FB zurückgeführt werden. Demnach trafen die depressiven TeilnehmerInnen ihre Entscheidungen nach der Frequenz der fiktiven Geldgewinne, trotz der damit einhergehenden hohen Verluste und der langfristigen Abnahme des IGT-Gesamtgewinns. Eine Hypersensitivität für bestrafendes FB könnte dieses Verhalten zusätzlich verstärkt haben.

Neben den Veränderungen in der FB-Sensitivität und FB-Verarbeitung könnten Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität und der Informationsverarbeitung bestanden haben. Diese Beeinträchtigungen werden für den fehlenden Strategiewechsel im DM nach Erhalt von negativem FB verantwortlich gemacht (128–130,140).

Wie auch in unseren IGT-Untersuchungen zeigten depressive TeilnehmerInnen in der von Must und Kollegen (2006) durchgeführten Studie ein unvorteilhaftes DM (128). Anhand zweier IGT-Varianten („*ABCD*“ und „*EFGH*“) und dem Wisconsin Card Sorting Test (WCST) untersuchten Must und Kollegen Veränderungen im Umgang mit FB und den damit einhergehenden Beeinträchtigungen im DM bei depressiven TeilnehmerInnen. Dabei

zeigte sich in der auch von uns eingesetzten klassischen IGT-Variante („*ABCD*“) ein schlechteres IGT-Gesamtergebnis bei MD im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Eine Beeinträchtigung im FB-Lernen und DM konnten Must und Kollegen in der für negatives FB sensitiven „*EFGH*“-Variante nicht beobachten.

Auch die IGT-Studien von Cella und Kollegen (2010) sowie Han und Kollegen (2012) zeigten ein unvorteilhaftes DM bei MD (129,130). Zudem konnten Cella und Kollegen durch die „*contingency shifting variant*“ des IGT Einschränkungen der kognitiven Flexibilität im DM bei MD erfassen (129).

Nicht alle IGT-Studien unterstützen die Ergebnisse unserer Studie. In der von Smoski und Kollegen (2008) durchgeführten IGT-Studie wiesen depressive TeilnehmerInnen ein deutlich vorteilhafteres DM im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf (141). Dies führten Smoski und Kollegen auf eine Hypersensitivität für bestrafendes FB bei MD zurück, wodurch ungünstige Decks rasch vermieden wurden (141). Die IGT-Untersuchungen von Byrne und Kollegen (2016) unterstützten diesen Befund (142).

Der Vergleich unserer IGT-Ergebnisse mit den Ergebnissen bisheriger Studien wurde durch die heterogene Befundlage erschwert. Die uneinheitlichen IGT-Studienergebnisse können auf mehrere Faktoren zurückgeführt werden, die das Ergebnis einer IGT-Untersuchung beeinflussen. Dazu gehören die Rahmenbedingungen der IGT-Untersuchungen, die eingesetzten IGT-Varianten, die Depressionsschwere, der Depressionssubtyp, der Krankheitsverlauf und die auf das Ergebnis Einfluss nehmenden Moderatorvariablen.

4.2 Depressionsschwere und IGT-Leistungen

Zur Bestimmung der vorliegenden Depressionsschwere wurden die beiden standardisierten Fragebögen BDI-II und HAMD herangezogen. Die Anwendung beider Fragebögen erlaubte eine subjektive und objektive Erfassung der depressiven Symptomatik. In der Auswertung der Fragebögen zeigte sich eine Übereinstimmung in der subjektiven und objektiven Beurteilung der Depressionsschwere. Sowohl in der Selbstbeurteilung als auch in der Fremdbeurteilung bestand eine mittelgradige Ausprägung der depressiven Symptomatik in der Untersuchungsgruppe. Des Weiteren konnte zwischen den IGT-Gesamtscores und den Ergebnissen aus BDI-II wie auch HAMD eine signifikante inverse Korrelation von mittlerer Stärke gefunden werden. Jedoch waren die berechneten Korrelationen zwischen den

Fragebögen und den IGT-Gesamtscores nicht ausreichend stark genug, um die aus den Fragebögen berechneten Scores als verlässliche Indikatoren für die IGT-Leistungen heranziehen zu können. Auch konnten wir aufgrund dieser Ergebnisse nicht ableiten, ob die durch das BDI-II erhobene Selbstbeurteilung oder die durch die HAMD erfasste Fremdbeurteilung den besseren Indikator für die IGT-Leistungen darstellt.

Bisher befasste sich keine Studie mit der Anwendbarkeit von BDI-II und HAMD als Indikatoren für DM und FB-Lernen im IGT. Aus diesem Grund war ein direkter Vergleich unserer Ergebnisse mit Befunden aus weiteren Studien nicht möglich.

In den letzten Jahren wurde der Einfluss der Depressionsschwere auf das DM und FB-Lernen in einer Vielzahl von Studien mittels unterschiedlicher neuropsychologischer Testverfahren wie dem WCST, Weather Prediction Task (WPT), Serial Reaction Time Task (SRT) und Sekretärinnen-Problem (SP) untersucht. Als Fragebögen zur Erhebung der depressiven Symptomatik wurden vorwiegend das BDI und die HAMD eingesetzt. Dabei beschränkte sich der Einsatz dieser Fragebögen meist auf den Nachweis einer depressiven Symptomatik. Nur wenige Studien betrachteten den Einfluss der Depressionsschwere auf die IGT-Leistungen ausführlich und stellten einen Zusammenhang fest (142–144).

Owen und Kollegen konnten einen Einfluss der Depressionsschwere auf das DM und die „*decision-making capacity*“ in ihren auf Interviews basierenden Untersuchungen zeigen (144). TeilnehmerInnen ihrer Studie wiesen bei starker Ausprägung der depressiven Symptomatik ein deutlich schlechteres DM als jene mit mittelschwerer oder leichter Ausprägung auf. Ein negativer Einfluss der Depressionsschwere auf das DM konnte in dieser Studie anhand der inversen Korrelationen zwischen den IGT-Gesamtscores und der durch BDI-II und HAMD erhobenen Depressionsschwere vorgefunden werden (144).

4.3 IGT-Subscores

Zur Beantwortung der Hypothese 2 wurde die depressive Symptomatik anhand des BDI-II zur Selbstbeurteilung und der HAMD zur Fremdbeurteilung erhoben und auf Zusammenhänge mit dem IGT-Gesamtscore und seinen Subscores untersucht. Als Subscores wurden der PADS und der IS gewählt, welche gemeinsam mit dem IGT-Gesamtscore das effektive strategische Denken im DM erfassen (138,139). Da der IGT-Gesamtscore bereits im Rah-

men der Hypothese 1 ausgewertet und diskutiert wurde, wird nachfolgend auf die Subscores, PADS und IS, eingegangen.

Improvement Score

Wie erwartet erreichte die an MD erkrankte Untersuchungsgruppe einen deutlich geringeren IS als die gesunde Kontrollgruppe. Diesen Gruppenunterschied führten wir auf ein beeinträchtigtes implizites FB-Lernen zurück. Demnach waren die depressive TeilnehmerInnen nicht in der Lage Vorerfahrungen mit FB in künftige Entscheidungssituationen zu integrieren, weshalb die Entwicklung erfolgreicher Strategien im DM nicht möglich war. Dieses Versagen im impliziten FB-Lernen wird auf Veränderungen der emotionalen Reaktivität und Einschränkungen in der kognitiven Flexibilität zurückgeführt, welche konsistente Befunde der MD darstellten.

In der weiteren statistischen Auswertung zeigte sich weder für das BDI-II noch für die HAMD ein ausreichend starker Zusammenhang mit dem IS. Die Leistungsfähigkeit im IGT wurde daher nur unzureichend durch das BDI-II und die HAMD abgebildet. Zwar erfassen beide Fragebögen die Schwere der depressiven Symptomatik, doch geben sie keine Auskunft über die individuelle Ausprägung der kognitiven und emotionalen Beeinträchtigungen, das Vorliegen von Persönlichkeitsmerkmalen, die Tagesverfassung, Testvorerfahrungen und den Einfluss der antidepressiven Medikamente auf kognitive und emotionale Funktionen. Daher eignen sich BDI-II und HAMD nicht als Indikatoren für den IS und müssen durch weitere neuropsychologische Testverfahren ergänzt werden.

Proportion of Advantageous Deck Selections

Wie erwartet ging das unvorteilhafte DM depressiver TeilnehmerInnen mit einem geringeren PADS einher. Im Gegensatz zum IS lag zwischen dem Anteil der vorteilhaft gewählten Kartenzüge, PADS, und der durch BDI-II und HAMD ermittelten Depressionsschwere eine mittelstarke Korrelation vor.

Trotz der unterschiedlichen Korrelationsstärken erfassten IS und PADS das Fehlen eines Strategiewechsels im DM. Die unterschiedlichen Korrelationsstärken der beiden Subscores führten wir auf die Ermittlung der Subscores zurück.

4.4 Suboptimales Decision-making und Feedback-Lernen

Der nachfolgende Abschnitt setzt sich mit kognitiven und emotionalen Dysfunktionen auseinander, welche für Veränderungen im FB-Lernen und DM verantwortlich gemacht werden.

4.4.1 Defizite im emotionalen Decision-making

Anhand unserer IGT-Ergebnisse lässt sich der beeinträchtigte Umgang mit positivem, belohnendem und negativem, bestrafendem FB bei MD erkennen, welches seinen Ausdruck in einem unvoreilhaften DM findet. In unseren IGT-Untersuchungen entschieden sich die an MD erkrankten TeilnehmerInnen bevorzugt für die unvoreilhaften Decks A und B. Karten dieser Decks erbrachten regelmäßig sofortige Gewinne, jedoch führten sie auch zu hohen unregelmäßigen Verlusten, wodurch langfristig eine Abnahme des IGT-Gesamtgewinns die Folge war.

Im Sinne der SMH kann dieses Verhalten auf eine Störung in der Ausbildung der SM bei MD zurückgeführt werden. Gesunde Personen entwickeln während der ersten Phase des IGT ein „*Bauchgefühl*“ für vorteilhafte und unvoreilhafte Decks. Dieses implizit erworbene „*Bauchgefühl*“ entspricht den SM und ermöglicht das intuitive, rasche DM im IGT durch antizipatorische Markierungen der Decks. Dabei wirken SM als Warnsignale vor ungünstigen Entscheidungen und beeinflussen folglich im weiteren IGT-Verlauf die Wahl der Decks vorteilhaft. Das in unseren IGT-Untersuchungen gezeigte DM bei den an MD erkrankten TeilnehmerInnen lässt uns auf eine fehlende Ausbildung der SM schließen. Entsprechend der Arbeit von Bechara und Kollegen (1994) waren die TeilnehmerInnen mit MD nicht in der Lage bereits erlebte Handlungskonsequenzen und die damit verbundenen emotionalen Erfahrungen in zukünftige Entscheidungssituationen zu integrieren (73,145). Folglich konnten sie nach Auftreten hoher Verluste ihre Strategie im IGT nicht wechseln, um langfristig den Gesamtgewinn zu erhöhen. Ihr DM orientierte sich nach den regelmäßig auftretenden sofortigen Gewinnen, welches als Hypersensitivität für belohnendes FB interpretiert werden kann.

Ein vergleichbares Verhalten im DM konnten Bechara und Kollegen (1994) in ihren IGT-Untersuchungen an PatientInnen mit beidseitigen Läsionen des VMPFC/OFC beob-

achten, welches sie als „*myopia for the future*“ beschrieben (146). Als den BG übergeordnete Struktur steht der VMPFC/OFC über das frontostriatale Schleifensystem in enger Verbindung mit dem Striatum. Zusammen sind diese Hirnstrukturen Teil des Belohnungssystems und Basis des DM und FB-Lernens. Mehrere bildgebende Studien konnten bei TeilnehmerInnen mit MD morphologische und funktionelle Veränderungen dieser Strukturen mit Verarbeitungsstörungen der Antizipation und Vorhersage von Belohnungen sowie Beeinträchtigungen im motivationalen Verhalten und der hedonistischen Reaktionen auf Belohnungserhalt belegen. So konnte eine verringerte Aktivierung im Striatum während der Antizipation von Belohnungen bei MD in mehreren bildgebenden Studien festgestellt werden (123,147,148).

4.4.2 Veränderungen der dopaminergen Aktivität

Die dopaminerge striatale Aktivität vermittelt nicht nur Antizipation und Vorhersage von Belohnungen, sondern auch die motivationalen, emotionalen und hedonistischen Komponenten im DM und FB-Lernen. Jeder dieser kognitiven und emotionalen Prozesse ist im Rahmen der MD beeinträchtigt. Zurückgeführt werden diese Beeinträchtigungen auf Veränderungen der dopaminergen Signale, wodurch die neuronale Kommunikation zwischen VTA, SN, VSTR und DSTR über das frontostriatale Schleifensystem beeinträchtigt ist. Neben dem DA konnte auch dem 5-HT eine Beteiligung an kognitiven und emotionalen Prozessen in mehreren Studien mittels neurokognitiven Testungen und funktionellen bildgebenden Verfahren nachgewiesen werden.

Bechara und Kollegen (2001) untersuchten den Einfluss des DA im frontostriatalen System auf das DM. Dabei konnten sie das unvorteilhafte DM mit einer Erniedrigung und das vorteilhafte DM mit einer Erhöhung der DA-Spiegel in Zusammenhang bringen (149). Im Weiteren konnten sie zeigen, dass in den ersten Phasen des IGT das Erlernen der Reiz-Verhalten-Konsequenz-Kontingenz-Reaktionen (Stimulus-Organismusvariable-Reaktion-Kontingenz-Konsequenz-Modell; SORKC) durch DA vermittelt wird (150). Das Aufrechterhalten der in den ersten Phasen entwickelten erfolgreichen DM-Strategien konnten Bechara und Kollegen mit dem 5-HT in Verbindung bringen (149).

Den Studienergebnissen von Bechara und Kollegen entsprachen die Befunde der von Sevy und Kollegen (2006) durchgeführten Studie (151). In ihren IGT-Untersuchungen tra-

fen gesunde ProbandInnen unvoreilhaftige Entscheidungen infolge einer medikamentösen Senkung des DA-Spiegels durch Fokussierung auf kurzfristige Gewinne (151). Dieses Verhalten entsprach dem als „*myopia for the future*“ bezeichneten DM, welches in unseren Untersuchungen vorlag (146).

Zusammenfassend können diese Beeinträchtigungen im FB-Lernen und DM auf die in den Monoamindefizit-Hypothesen beschriebenen dopaminergen und serotonergen Veränderungen in den frontostriatalen Schleifen zurückgeführt werden.

4.4.3 Anhedonie und Feedback-Lernen

Anhedonie ist ein Kernsymptom der MD und wird als Unfähigkeit positive Emotionen, Freude, Lust und Vergnügen zu empfinden definiert (11,12). Neurobiologische Ursache der Anhedonie bilden Dysfunktionen im dopaminergen mesolimbischen Belohnungssystem, in welchem VTA, VSTR und NA von zentraler Bedeutung sind. Die Wahrnehmung belohnender und motivationaler Reize, deren Bewertung und die Initiierung von zielgerichtetem Verhalten, wird durch die dopaminerge Kommunikation zwischen diesen Strukturen ermöglicht. Dysfunktionen im dopaminergen mesolimbischen Belohnungssystem führen folglich zu Beeinträchtigungen im FB-Lernen und DM (152,153).

Henriques und Kollegen (2000) zeigten anhand neuropsychologischer Testungen, dass depressive Personen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutliche motivationale Defizite in der auf Belohnungserhalt orientierten Verhaltensorientierung aufweisen (153). In diesem Zusammenhang konnte eine negative Korrelation zwischen der Aktivitätsabnahme in VSTR und NA und dem Ausprägungsgrad der Anhedonie bei Präsentation belohnender Reize festgestellt werden (154).

4.4.4 Emotionale Reaktivität

Die mit der MD einhergehende negative Stimmungslage ist nach Rottenberg und Kollegen (2005) für Veränderungen der emotionalen Reaktivität verantwortlich, welche die IGT-Leistungen beeinflussen (155).

Veränderungen der emotionalen Reaktivität können sich durch eine gesteigerte Reaktivität auf negative Reize und einer verminderten Reaktivität auf positive Reize äußern.

Darüber hinaus kann die negative Stimmungslage auch zu einer Insensitivität gegenüber positiven und negativen Reizen führen. Diese von Rottenberg aufgestellte Theorie wird als „*emotion context insensitivity*“ (ECI) bezeichnet (155).

Weitere Erklärungsansätze für das unvorteilhafte DM bei MD lieferten die Arbeiten von Abramson und Kollegen (1978, 1989) (156,157). Sie führten die für MD typischen Schwierigkeiten im DM zum einen auf die durch Anhedonie und Antriebsverminderung bestehende Lustlosigkeit und Passivität, zum anderen auf das Gefühl der Hoffnungs- und Hilfslosigkeit zurück, wodurch das aktive zielorientierte Verhalten gehemmt wird (156,157).

Die von Rottenberg sowie Abramson und Kollegen beschriebenen Auswirkungen der negativen Stimmungslage, Anhedonie und psychomotorischen Hemmung auf das zielorientierte Verhalten liefern weitere Erklärungsansätze für die Leistungen im FB-Lernen und DM unserer depressiven TeilnehmerInnen.

4.4.5 Moderatorvariablen

Neben unterschiedlichen IGT-Varianten und diagnostischen Kriterien sind sogenannte Moderatorvariablen in der Analyse von IGT-Studien und ihrer Ergebnisse von Bedeutung. Zu den Moderatorvariablen zählen unter anderem Alter, Geschlecht, Ausbildung, Intelligenz, antidepressive Medikation, Krankheitsverlauf, Schweregrad, Motivation und Umgang mit Misserfolg. Nachfolgend soll auf die wichtigsten Moderatorvariablen in Kürze eingegangen werden.

Alter

Bisher konnte der Einfluss von altersbedingten kognitiven funktionellen Veränderungen auf die IGT-Leistungen nicht eindeutig geklärt werden. Aus diesem Grund schlossen wir in die Auswertung unserer Studienergebnisse die Untersuchung der Korrelation zwischen dem Alter unserer StudienteilnehmerInnen und den IGT-Gesamtscores ein. Entsprechend der Studien von Lamar und Kollegen (2004) sowie Gansler und Kollegen (2011) lieferten unsere IGT-Untersuchungen keinen Beleg für einen Zusammenhang zwischen Alter und IGT-Gesamtscores (158,159). Damit steht das Ergebnis unserer Korrelationsanalyse im Gegensatz zu den Ergebnissen der IGT-Studie von Bauer und Kollegen (2013) (160). TeilnehmerInnen ihrer Studie erbrachten aufgrund altersbedingter Veränderungen im DM deut-

lich schlechtere IGT-Leistungen. Diese Veränderungen im DM entsprachen der von Bechara und Kollegen beschriebenen „*myopia for the future*“ (146).

Es ist zu berücksichtigen, dass die Entwicklung des DM und der exekutiven Funktionen erst im Erwachsenenalter abgeschlossen ist. Cassotti und Kollegen (2011) konnten zwischen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen aufgrund verschiedener Strategien im DM Unterschiede in den IGT-Leistungen feststellen (161). Kinder und Jugendliche richteten ihr DM nach der Frequenz der Gewinne und Verluste im IGT. Dabei bevorzugten sie die sofortigen Gewinne aus den unvorteilhaften Decks A und B. Erwachsene orientierten sich nicht nur nach der Frequenz der Gewinne und Verluste, sondern auch nach dem langfristigen IGT-Gesamtgewinn (161).

Die Ergebnisse von Cassotti und Kollegen führen zur Frage, ob depressive Personen mit genetischen Risikofaktoren bereits vor der Erstmanifestation der MD Beeinträchtigungen in der Entwicklung des DM und der exekutiven Funktionen aufweisen. Um diese Frage zu beantworten, wären weitere umfangreichere Untersuchungen notwendig gewesen. Zudem hätte die Rekrutierung von geeigneten StudienteilnehmerInnen eine Herausforderung dargestellt.

Geschlecht

Die Auswertung unserer Studienergebnisse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den IGT-Gesamtscores weiblicher und männlicher Studienteilnehmern. Der fehlende Nachweis eines signifikanten Unterschiedes könnte auf die geringe Anzahl von StudienteilnehmerInnen zurückgeführt werden.

Geschlechtsunterschiede im FB-Lernen und DM wurden von Bolla und Kollegen (2004), van den Bos und Kollegen (2013) sowie Overman und Kollegen (2004) in ihren IGT-Studien beschreiben (162–164). Bolla und Kollegen (2004) konnten ein vorteilhafteres DM bei männlichen Teilnehmern feststellen. Ihr DM war auf den langfristigen IGT-Gesamtgewinn ausgerichtet und wies während den ersten IGT-Blöcken einen signifikanten Lerneffekt auf (162). Weibliche Teilnehmer hingegen trafen ihre Entscheidungen nach dem langfristigen IGT-Gesamtgewinn und nach der Frequenz der Gewinne und Verluste, weshalb ein signifikanter Lerneffekt fehlte. Bolla und Kollegen führten ihre Ergebnisse auf geschlechtsspezifische Aktivierungen im OFC, DLPFC und den BG, welche für die emotionalen und kognitiven Leistungen im FB-Lernen und DM verantwortlich sind. So zeigte sich während des IGT eine verstärkte Aktivierung des rechten und linken lateralen OFC

und des rechten DLPFC bei den männlichen Studienteilnehmern. Im Gegensatz dazu wiesen die weiblichen Studienteilnehmer eine vermehrte Aktivierung des linken medialen OFC, linken DLPFC, linken medialen Gyrus und Temporallappen auf (162).

Entsprechend der Studie von Bolla und Kollegen wiesen männliche Teilnehmer unserer Studie eine Tendenz zu langfristig vorteilhaften Entscheidungen auf (siehe Abbildung 11, Seite 44).

Ausbildung

In der Auswertung unserer IGT-Untersuchungen zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen den IGT-Gesamtscores und den Ausbildungsjahren. Daraus schlossen wir, dass eine längere Ausbildungsdauer durch Förderung kognitiver Leistungen einen günstigen Einfluss auf das DM und FB-Lernen im IGT hatte. Jedoch berücksichtigten unsere Analysen nur den IGT-Gesamtscore, weshalb keine Aussagen über den Einfluss der Ausbildungsjahre auf das FB-Lernen und DM im Gesamtverlauf des IGT getroffen werden konnten.

Vorangegangene Studien konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Bildung und IGT-Leistungen zeigen (165–167). In der von Evans und Kollegen (2004) durchgeführten Studie konnte ein paradoxer Einfluss von höherer Bildung auf das implizite FB-Lernen und DM im IGT festgestellt werden (165). Universitär ausgebildete TeilnehmerInnen zeigten in den ersten beiden IGT-Blöcken einen deutlich steileren Anstieg der Lernkurve als weniger gebildete TeilnehmerInnen, welche bereits mit 16 Jahren die Schule verließen. Jedoch erzielten die weniger gebildeten TeilnehmerInnen in den letzten IGT-Blöcken deutlich bessere Leistungen. Evans und Kollegen führten diese Beobachtung auf eine Vernachlässigung der emotionalen Komponente im FB-Lernen durch die vermehrte Nutzung kognitiver Ressourcen bei den universitär ausgebildeten TeilnehmerInnen zurück, wodurch ein rasches implizites Erlernen der Kontingenzen in den ersten IGT-Blöcken („*Erkundungsphasen*“) und eine Abnahme des günstigen DM in den letzten IGT-Blöcken stattfand (149,165).

Umgang mit Misserfolg

Bei MD kann die Leistungsfähigkeit in neuropsychologischen Tests durch Vorerfahrungen mit Misserfolg und den damit einhergehenden Fokussierung herabgesetzt sein. In einer von Elliott und Kollegen (1996) durchgeführten Studie wiesen an MD erkrankte TeilnehmerInnen motivationale Defizite infolge der veränderten Wahrnehmung und Verarbeitung von

negativem FB auf, wodurch sie im „*delayed-matching-to-sample-test*“(DMTS) und im „*Tower of London task*“(TOL) schlechtere Leistungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigten (168). Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Depressions-schwere und dem durch negativen FB bedingten motivationalen Defizit (168). Unterstützt wurden die Ergebnisse von Elliott und Kollegen durch die von Lewinsohn stammende „*Verstärker-Verlust-Theorie*“(1974) sowie durch die „*kognitive Theorie der Depression*“ nach Beck (1976), welche die veränderte Wahrnehmung und Verarbeitung von negativen Informationen und Erfahrungen als einen wichtigen Faktor in der Entstehung und Aufrechterhaltung der MD beschreiben (169,170).

Veränderungen in der Wahrnehmung und im Umgang mit FB und die Fokussierung auf Misserfolg wie in Form von negativem FB könnten zu den insgesamt schlechteren IGT-Gesamtscores unserer depressiven Untersuchungsgruppe beigetragen haben. Die Fokussierung auf kurzfristige Geldgewinne aus den ungünstigen Decks A und B führte zu hohen Geldverlusten, welche eine negative Erwartungshaltung bezüglich des Spielerfolges verstärkt haben könnte. Dadurch könnte es zu einem Fehlen der Motivation für einen Strategiewechsel im DM gekommen sein.

Intelligenz

Die Erhebung des allgemeinen IQ erfolgte mittels MWT-B, welcher als unempfindlich gegenüber ungünstigen äußeren Einflüssen und psychischen Erkrankungen gilt. Dennoch unterschieden sich die Ergebnisse zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den depressiven StudienteilnehmerInnen signifikant voneinander. Dieser Unterschied konnte nicht durch den Einfluss von schulischer und beruflicher Ausbildung erklärt werden, da beide Gruppen diesbezüglich vergleichbar waren. Eine mögliche Erklärung für die schlechteren MWT-B Resultate der depressiven TeilnehmerInnen könnten die mit der MD einhergehenden kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen gewesen sein, welche zu Einschränkungen der Aufmerksamkeit, Gedächtnisfunktionen und des Abrufs von implizit erworbenen verbalen Materials führten (171).

Bisherige Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen Intelligenz und IGT-Leistungen führten zu keinem eindeutigen Ergebnis. Auch unsere Korrelationsanalyse lieferte diesbezüglich kein eindeutiges Ergebnis, da der Zusammenhang zwischen den IGT-Gesamtscores und den MWT-B Scores zu schwach war. Dies könnte durch den geringen Stichprobenumfang bedingt gewesen sein. Auch wären genauere Analysen erforderlich ge-

wesen, um die verschiedenen Teilbereiche der Intelligenz und die damit verbunden kognitiven Leistungsbereiche zu erfassen und zu untersuchen.

Der Vergleich unseres Ergebnisses mit Befunden aus weiteren Studien war aufgrund der uneinheitlichen Verfahren zur Erhebung des IQ und der kognitiven Leistungen erschwert. Gegen einen Zusammenhang zwischen Intelligenz und IGT-Leistungen spricht das Ergebnis der Metaanalyse von Toplak und Kollegen (2010) (172).

Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf umfasste die gesamte Krankheitsdauer und die Anzahl der Vorepisoden und der Hospitalisierungen. Dadurch konnten Rückschlüsse auf die Schwere der Erkrankung gezogen werden.

Die Analysen unserer Ergebnisse zeigten, dass zwischen den IGT-Gesamtscores und der gesamten Krankheitsdauer sowie der Anzahl der Vorepisoden keine signifikanten Korrelationen bestanden. Dies könnte durch das komplexe Zusammenspiel zwischen dem Krankheitsverlauf, dem depressiven Subtyp sowie der individuellen Ausprägung der klinischen Symptome und der kognitiven Beeinträchtigungen bedingt gewesen sein (173–175). Auch kann die heterogene Befundlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Krankheitsverlauf und den kognitiven Beeinträchtigungen auf dieses komplexe Zusammenspiel zurückgeführt werden. Jedoch konnten mehrere Studien bereits bei Erstmanifestation und in Phasen der Remission kognitive Funktionseinbußen belegen (173–175).

Melancholische Zusatzsymptome

Je nach Ausprägung der depressiven Krankheitssymptome geht die MD mit verschieden stark beeinträchtigten kognitiven und emotionalen Funktionen einher. Folglich spielt der depressive Subtyp eine wichtige Rolle in der Bewertung der Beeinträchtigungen im FB-Lernen und DM.

Im Rahmen unserer neuropsychologischen Testungen wurden die depressiven StudienteilnehmerInnen auf das Vorliegen melancholischer Zusatzsymptome („*melancholic features*“) untersucht. Entsprechend der Diagnosekriterien nach DSM-5 erfüllten 20 depressive TeilnehmerInnen die Kriterien für das Vorliegen einer melancholischen Depression. Die IGT-Gesamtscores der TeilnehmerInnen mit melancholischer Depression unterschieden sich nicht von jenen der übrigen depressiven TeilnehmerInnen.

Bezüglich kognitiver Leistungsdefizite und melancholischer Depression liegen widersprüchliche Studienergebnisse vor (176–178). Dies könnte durch die unterschiedlichen Diagnoseinstrumente und neuropsychologischen Testverfahren erklärt werden. Deutliche Einschränkungen im impliziten Lernen bei TeilnehmerInnen mit melancholischer Depression konnte in der von Exner und Kollegen (2009) durchgeführten SRT-Studie gezeigt werden, welche diese Einschränkungen auf dopaminerge Dysfunktionen im frontostriatalen System und die psychomotorischen Retardierung zurückführten (177).

Medikamente

Alle depressiven StudienteilnehmerInnen nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchungen Antidepressiva ein. Diese Medikamente gehörten den Wirkstoffgruppen der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), der selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), der Noradrenalin- und Serotonin-spezifischen Antidepressiva (NASSA) und der Trizyklika (TZA) an. Zusätzlich erhielten einige StudienteilnehmerInnen zur Behandlung von Einschlafstörungen oder Gedankenkreisen Neuroleptika.

Sowohl Antidepressiva als auch Neuroleptika beeinflussen das dopaminerge, serotonerge und noradrenerge Neurotransmittersystem, welche für das FB-Lernen und DM von Bedeutung sind.

Die Einnahme der Antidepressiva könnte zu einer positiven Beeinflussung der Leistungen im IGT geführt haben, wodurch Unterschiede in den IGT-Leistungen zwischen der Untersuchungs- und der Kontrollgruppe abgeschwächt worden wären. Eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die Einnahme von Antidepressiva konnte in Studien gezeigt werden. In der funktionellen bildgebenden Studie von Stoy und Kollegen (2012) konnte eine Hypoaktivität im VSTR während der Antizipation von Belohnung bei unmedizierten StudienteilnehmerInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden, welche sich nach sechswöchiger medikamentöser Therapie mit SSRI normalisierte (179). Diese Normalisierung der striatalen Belohnungsverarbeitung durch Antidepressiva verdeutlicht die Beeinträchtigung der striatalen Neurotransmittersysteme bei MD (179).

Trotz selektiver Wirkmechanismen führen selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NARI), SNRI, TZA, NARI, SSRI sowie Neuroleptika zur Veränderungen in den gesamten Neurotransmittersystemen, wodurch kognitive, emotionale und motorische Funktionen beeinflusst werden (180–185). So kann eine 5-HT vermittelte Hemmung der

dopaminergen Neurone in den BG zu extrapyramidalmotorischen Störungen (EPMS) führen (183,186,187).

Die Einnahme von Neuroleptika könnte ebenfalls die IGT-Leistungen beeinflusst haben. Ihr Wirkmechanismus beruht hauptsächlich auf der Hemmung postsynaptischer Dopaminrezeptoren in den mesolimbischen und mesokortikalen Schleifen, wodurch motorische, kognitive und emotionale Funktionen beeinflusst werden (181–185).

Um den Einfluss der medikamentösen Therapie auf die IGT-Gesamtscores zu untersuchen, wären weitere Analysen bezüglich der antidepressiven Wirkstoffgruppen, Dosierungen und des Therapieansprechens in größeren Stichproben notwendig gewesen.

4.5 Klinische Relevanz und Implikationen für die Praxis

Suboptimales DM und Veränderungen im FB-Lernen stellen konsistente Befunde der MD dar und werden auf Dysfunktionen im striatofrontalen Schleifensystem zurückgeführt. Diese Veränderungen führen zu Beeinträchtigungen in der Bewältigung alltäglicher Anforderungen und erhöhen den Leidensdruck. Aus diesem Grund kommt der Erforschung des DM und FB-Lernens eine wichtige Rolle in der Depressionsforschung zu und trägt zum Gewinn neuer Erkenntnisse über die Pathophysiologie bei.

Vor allem die Befunde über die Veränderungen im dopaminergen striatofrontalen Schleifensystem haben zu neuen Ansätzen in der medikamentösen Therapie beigetragen. In präklinischen und klinischen Studien konnte eine positive Beeinflussung depressiver Symptome bei bestimmten Subtypen der MD durch den Einsatz von Dopamin-Agonisten wie Pramipexol erzielt werden. Diese Verbesserungen betrafen das Symptom der Anhedonie, die exekutiven Funktionen und die Psychomotorik (72,182,188–190). In der Behandlung therapieresistenter Depressionen konnte durch die Kombination von SSRI mit Dopamin-Agonisten eine deutliche Erhöhung der Response-Raten erreicht werden (191–196).

Bezüglich einer Überlegenheit der atypischen Neuroleptika gegenüber den klassischen Neuroleptika in der Modulation kognitiver Prozesse existieren keine einheitlichen Studienergebnisse, wofür uneinheitliche Studiendesigns, Ein- und Ausschlusskriterien, Wirkstoffe und Dosierungen verantwortlich sein könnten (185).

Neben der medikamentösen Therapie bilden verschiedene spezifische psychotherapeutische Verfahren die Grundlage in der Therapie der MD. Besonders die kognitive Ver-

haltenstherapie hat sich in der Behandlung von leicht- und mittelgradig ausgeprägten Depressionen als erfolgreich erwiesen (197–200). Ziel der kognitiven Verhaltenstherapie ist es neue kognitive, behaviorale und soziale Kompetenzen durch Lernerfahrungen im Sinne der operanten und klassischen Konditionierung zu entwickeln. Dysfunktionale Wahrnehmungs- und Denkprozesse sowie ihr Einfluss auf das Verhalten und den daraus folgenden Konsequenzen werden hierbei bewusst gemacht und analysiert (132). Die Kombination verhaltenstherapeutischer Verfahren und antidepressiv wirksamer Medikamente führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch die positive Beeinflussung in der Wahrnehmung und im Umgang mit FB, wodurch die Qualität von Entscheidungen im Alltag verbessert wird (199,200). Des Weiteren kann durch die Kombination der beiden Therapiestrategien ein rasches therapeutisches Ansprechen erzielt werden (199,200).

Die Ergebnisse unserer IGT-Studie zeigten deutliche Beeinträchtigungen im FB-Lernen und DM in der depressiven Untersuchungsgruppe trotz bereits eingeleiteter medikamentöser und psychotherapeutischer Maßnahmen. Diese Beeinträchtigungen können auf das individuelle therapeutische Ansprechen und die möglichen Wirkungslatenzen der verschiedenen antidepressiven Medikamente und psychotherapeutischen Verfahren zurückgeführt werden. Daher wäre eine weitere IGT-Testung nach einer ausreichenden Therapiedauer sinnvoll, um Veränderungen des FB-Lernens und DM unter wirksamer antidepressiver Therapie zu erfassen.

Das individuelle Therapieansprechen zeigt die Bedeutung von kontinuierlichen, individuell angepassten, medikamentösen und psychotherapeutischen Therapiestrategien in der Behandlung der MD. Aus diesem Grund wäre neben der Erfassung von Alter, Geschlecht, Depressionssubtyp, Krankheitsverlauf und neuropsychologischer Leistungsfähigkeit, auch die Erfassung genetischer und metabolischer Faktoren zur Erstellung eines „*therapeutischen Profils*“ von Vorteil. Dadurch könnte die therapeutische Ansprechrates deutlich erhöht werden. Zur Erstellung eines „*therapeutischen Profils*“ müssten neue Testverfahren in der Diagnostik integriert werden. Eine wichtige Rolle in der Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren leisten funktionelle bildgebende Studien, welche nicht nur morphologische und funktionelle Veränderungen in kortikalen und subkortikalen Regionen erfassen, sondern auch als „*imaging genetics*“ genetische Veränderungen in den Neurotransmittersystemen nachweisen (34). Zur ausreichenden Erfassung der kognitiven und emotionalen

Beeinträchtigungen kommt den neuropsychologischen Testverfahren als Ergänzung der morphologischen und neurobiologischen Befunde eine wichtige Rolle zu.

Trotz der heterogenen Befundlage sehen wir im IGT eine Möglichkeit um kognitive und emotionale Beeinträchtigungen bei MD zu erfassen. Doch sollten die IGT-Ergebnisse nur unter Berücksichtigung individueller Einflussfaktoren und in Zusammenschau weiterer Befunde interpretiert werden. Mithilfe des IGT könnten medikamentöse antidepressive Therapiestrategien und verhaltenstherapeutische Maßnahmen gezielt geplant werden. Die im IGT gezeigten Defizite im FB-Lernen und DM könnten die Auswahl der verhaltenstherapeutischen Techniken mitbestimmen. Mittels individuell angepassten verhaltenstherapeutischen Strategien könnten deutliche Verbesserungen in der Wahrnehmung von FB und im FB-Umgang erarbeitet werden. Dadurch könnten Entscheidungssituationen im Alltag besser bewältigt und Alltagskompetenzen verbessert werden.

Pharmako- und Verhaltenstherapie könnten durch einen regelmäßigen Ausdauersport und Ernährungsmaßnahmen im Rahmen einer multimodalen Therapie ergänzt werden, um positive Effekte auf den DA- und 5HT-stoffwechsel und folglich auf die kognitiven und emotionalen Leistungen zu erzielen, deren Beeinträchtigungen mit Dysfunktionen in den serotonergen, noradrenergen und dopaminergen Neurotransmittersystemen der frontostriatalen Schleifen im Zusammenhang stehen (201–203). Den positiven Effekt von Ausdauersport auf das Volumen der BG und die kognitive Leistungsfähigkeit konnten Niemann und Kollegen (2014) bei gesunden StudienteilnehmerInnen im Alter zwischen 62 und 89 Jahren feststellen (203).

Bezüglich der Wirksamkeit einer solchen multimodalen antidepressiven Therapie auf das implizite FB-Lernen und DM sowie den Einfluss individueller Faktoren auf den Therapieerfolg wären weitere longitudinale, interventionelle Studien erforderlich.

4.6 Limitationen

Eine Limitation in der Interpretation und Vergleichbarkeit unserer Studienergebnisse ergibt sich unter anderem aus dem niedrigen Stichprobenumfang, wodurch eine Einschränkung in der Aussagekraft der Studienergebnisse bestehen könnte. Jedoch finden sich ähnlich große

Stichprobenumfänge von etwa 30 Personen pro Untersuchungsgruppe in vergleichbaren IGT-Studien.

Ebenfalls unterliegt die Repräsentativität der Untersuchungsgruppe einigen Einschränkungen. So unterschieden sich TeilnehmerInnen der Untersuchungsgruppe untereinander bezüglich ihres Krankheitsverlaufs, welcher durch das Ersterkrankungsalter („*age of onset*“), die Krankheitsdauer und die Anzahl der Episoden und der Hospitalisierungen erfasst wurde. Auch wurde die Depressionssubtypen in der Datenerhebung nicht berücksichtigt und blieben daher in der Auswertung der Ergebnisse unberücksichtigt. Krankheitsverlauf und Depressionssubtyp gelten als Moderatorvariablen und haben Einfluss auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit. Aufgrund des niedrigen Stichprobenumfangs konnten diese Moderatorvariablen nicht berücksichtigt werden. Die Berücksichtigung dieser Moderatorvariablen in einer größeren Untersuchungsgruppe hätte zu einer genaueren Beschreibung des heterogenen Krankheitsbildes der MD und seiner Beeinträchtigungen im DM und FB-Lernen beigetragen.

Alle depressiven StudienteilnehmerInnen waren zum Zeitpunkt der Testungen aufgrund einer akuten depressiven Episode in stationärer Behandlung und wurden medikamentös therapiert. Der mögliche medikamentöse Einfluss auf die IGT-Leistungen muss in der Bewertung der Studienergebnisse berücksichtigt werden. Die Einnahme antidepressiv wirksamer Medikamente könnte zu einer Verbesserung der neurokognitiven Leistungen geführt haben und folglich zu einer Abnahme der Leistungsunterschiede zwischen den Gruppen. Ein Absetzen der Medikation, um das FB-Lernen und DM an unmedizierten depressiven PatientInnen zu erfassen, wäre ethisch nicht vertretbar gewesen.

Trotz der Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien muss davon ausgegangen werden, dass neben den depressiven Symptomen nicht diagnostizierte psychische Komorbiditäten Einfluss auf die IGT-Leistungen gehabt haben können.

In der gesunden Kontrollgruppe erbrachten sieben der dreißig TeilnehmerInnen schlechte IGT-Leistungen, welche jenen der depressiven Untersuchungsgruppe entsprachen. Diese Beobachtung war mit den Ergebnissen vorangegangener IGT-Studien vergleichbar, welche den Anteil gesunder Kontrollpersonen mit schlechten IGT-Leistungen auf ungefähr 30% schätzten (204,205). Als Ursachen das Versagen gesunder Personen im IGT gelten unter anderem Risiko-suchendes Verhalten („*sensation seeking*“), erhöhte Impulsivität und Substanzmissbrauch. Die Erfassung dieser Einflussfaktoren stellt jedoch eine

Herausforderung dar und erfordert zusätzliche neuropsychologische Erhebungsinstrumente.

4.7 Conclusio

Die Beteiligung der BG an der Pathogenese der MD gilt als belegt und geht mit Veränderungen im DM und FB-Lernen einher. Im Rahmen unserer IGT-Studie konnte ein unvoreilhaftes DM bei MD festgestellt werden, welches mit Beeinträchtigungen im FB-Lernen einherging. Mit zunehmender Depressionsschwere nahmen diese Beeinträchtigungen zu. Das durch die IGT-Gesamtscores und den Subscores, IS und PADS, erfasste effektive strategische Denken im DM korrelierte ebenfalls mit der Depressionsschwere. Dennoch waren die Korrelationen nicht ausreichend stark um BDI-II und HAMD als Indikatoren für Einschränkungen im DM und FB-Lernen im IGT einsetzen zu können. Wir vermuten, dass Beeinträchtigungen im FB-Lernen und DM durch das BDI-II und die HAMD nicht ausreichend erfasst werden können, da eine Vielzahl von kognitiven und emotionalen Prozessen am IGT beteiligt sind. Daher wäre die Entwicklung eines speziellen Fragebogens als Indikator für Veränderungen im DM und FB-Lernen im IGT notwendig. Eine genaue Erfassung dieser Veränderungen anhand eines Fragebogens könnte die Diagnostik ergänzen und neue Einblicke in kognitive und emotionale Veränderungen depressiver Störungen ermöglichen. Auch könnten medikamentöse Therapien und psychotherapeutische Verfahren besser auf die PatientInnen zugeschnitten werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Payk TR. Psychopathologie. Vom Symptom zur Diagnose. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2015. p.8–17.
2. Möller HJ, Laux G, Deister A, Schulte-Körne G, Braun-Scharm H, eds. Duale Reihe: Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 6th ed. Stuttgart: Thieme; 2015. p.364–70.
3. Sansibar P. Die Therapiegeschichte der Depression und die Einführung der antidepressiven medikamentösen Therapie in der BRD im Zeitraum von 1945–1970 [Inauguraldissertation]. Hannover: Medizinische Hochschule Hannover; 2014.
4. Schott H, Tölle R. Geschichte der Psychiatrie: Krankheitslehren, Irrwege, Behandlungsformen. München: Beck; 2006.
5. Heinroth JCA. Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörungen und ihrer Behandlung: vom rationalen Standpunkt aus entworfen. Vol 1. Leipzig: Vogel; 1818. p.122.
6. Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 8th ed. Leipzig: J.A.Barth; 1909. p.516.
7. Laux G. Affektive Störungen: Einleitung und Übersicht. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, eds. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p.364-70. vol 1.
8. Angst J. Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1966.
9. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychosis. Introduction. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1966;194:9–14.
10. Kielholz P, Labhardt F, Battegay R, Rümmele W, Feer H. Diagnostik der Depressionen. Dtsch med Wochenschr. 1963;88(33):1581–5.
11. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, eds. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD–10 Kapitel V (F): Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. 5th ed. Göttingen: Hogrefe AG; 2011.
12. Falkai P, Wittchen HU, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, eds. Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5. 2nd ed. Göttingen: Hogrefe; 2018.
13. Klimont, J, Baldaszi E. Österreichische Gesundheitsbefragung 2014: Hauptergebnisse des Austrian Health Interview Survey (ATHIS) und methodische Dokumentation. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, Bundesgesundheitsagentur; 2015.
14. Griebler R, Winkler P, Gaiswinkler S, Delcour J, Juraszovich B, Nowotny M, eds. Österreichischer Gesundheitsbericht 2016: Berichtszeitraum 2005–2014/15. Wien: Bundesministerium für Gesundheit und Frauen; 2017. p.33.
15. Laux G. Depressive Störungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, eds. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011.

p.372–460. vol 1.

16. Rothenhäusler H, Täschner KL. Affektive Störungen (F30–F39). In: Rothenhäusler HB, Täschner KL, eds. Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie. 2nd ed. Wien: Springer; 2012. p.297–332.
17. Deisenhammer E, Hausmann A. Affektive Störungen (ICD-10 F3). In: Fleischhacker W, Hinterhuber H, eds. Lehrbuch Psychiatrie. Wien: Springer; 2012. p.153–95.
18. Rohde A, Dorsch V. Frauenspezifische psychische Störungen in der Psychiatrie. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, eds. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p.1410–28. vol 2.
19. Wittchen HU, Hoyer J, eds. Klinische Psychologie & Psychotherapie. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011.
20. Möller-Leimkühler AM. Soziologische und sozialpsychologische Aspekte psychischer Erkrankungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, eds. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p.349–82. vol 1.
21. Schneider F, Härter M, Schorr S, eds. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression Langfassung. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2017.
22. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl.* 1996;(30):17–30.
23. Kapfhammer HP. Psychische Störungen bei somatischen Krankheiten. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, eds. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p.1319–1405. vol 2.
24. Bakish D. The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60 Suppl 6:20–4.
25. Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 2000;12 Suppl 1:69–76.
26. Möller HJ. Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2003;108:73–80.
27. Schulte-Körne G, Allgaier AK. Genetik depressiver Störungen. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie.* 2008;36(1):27–43.
28. Stoppel C, Biela H, Bogerts B, Northoff G. Neurobiologische Grundlagen depressiver Syndrome. *Fortschr Neurol Psychiat.* 2006;74(12):696–705.
29. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386–9.
30. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, et al. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(49):17316–21.
31. Cervilla JA, Molina E, Rivera M, Torres-González F, Bellón JA, Moreno B, et al. The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the

- serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. *Mol Psychiatry*. 2007;12(8):748–55.
32. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5):509–22.
 33. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1967;113(504):1237–64.
 34. Moser U, Pezawas L, Kasper S. Neurobiologie der Depression im Fokus: Imaging Genetics. *J Neurol Neurochir Psychiatr*. 2007;8 (1):35–44.
 35. Riederer P, Müller WE, Eckert A, Thome J. Störungen der Neurotransmission und Signaltransduktion als Grundlage psychischer Erkrankungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, eds. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p.217–50. vol 1.
 36. Hautzinger M. *Akute Depression*. Göttingen: Hogrefe; 2010. (Schulte D, Hahlweg K, Margraf J, Vaitl D, eds. *Fortschritte der Psychotherapie*; Vol 40).
 37. Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):231–5.
 38. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*. 2001;62(1–2):77–91.
 39. Anisman H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34(1):4–20.
 40. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(4):370–9.
 41. Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res*. 1997;31(4):393–432.
 42. Drevets WC, Raichle ME. Neuroanatomical circuits in depression: implications for treatment mechanisms. *Psychopharmacol Bull*. 1992;28(3):261–74.
 43. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):192–216.
 44. Möller HJ. Standardisierte psychiatrische Befunddiagnostik. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, eds. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p.545–68. vol 1.
 45. Schneider F, Niebling W, Habel U, Nickl-Jockschat T. Testpsychologische Untersuchung. In: Schneider F, ed. *Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2016. p.41–64.
 46. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst*. 2002;18(8):386–404.
 47. Bogerts B, Walter M. Funktionell-neuroanatomische und neuropathologische Grundlagen psychischer Erkrankungen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, eds. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p.167–88. vol 1.

48. Jorge R, Robinson R, Arndt S, Starkstein S, Forrester A, Geisler F. Depression following traumatic brain injury: a 1 year longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*. 1993;27(4):233–43.
49. Starkstein SE, Robinson RG, Berthier ML, Parikh RM, Price TR. Differential mood changes following basal ganglia vs thalamic lesions. *Arch Neurol*. 1988;45(7):725–30.
50. Lauterbach EC, Jackson JG, Wilson AN, Dever GE, Kirsh AD. Major depression after left posterior globus pallidus lesions. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997;10(1):9–16.
51. Mindham RH. Psychiatric symptoms in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1970;33(2):188–91.
52. Mayberg HS, Solomon DH. Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol*. 1995;65:49–60.
53. Lieberman A. Depression in Parkinson's disease: a review. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006;113(1):1–8.
54. Kischka U, Spitzer M, Kammer T. Frontal-subkortikale neuronale Schaltkreise. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1997;65(5):221–31.
55. Kohn N, Habel U, Schneider F. Affektive Störungen. In: Schneider F, Fink GR, eds. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p.677–90.
56. Bechmann I, Nitsch R, Winkelmann A, Stahnisch F. Zentrales Nervensystem. In: Anderhuber F, Pera F, Streicher J, eds. *Waldeyer: Anatomie des Menschen*. 19th ed. Berlin: De Gruyter; 2012. p.945–1126.
57. Schünke M, Schülte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus: Kopf, Hals und Neuroanatomie: Lernatlas Anatomie*. 5th ed. Stuttgart: Thieme; 2018. p.337.
58. Roth G, Dicke U. Basalganglien und mesolimbisches System. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G, eds. *Neurobiologie psychischer Störungen*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2006. p.27–38.
59. Haber SN. Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016;18(1):7–21.
60. Trepel M. *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. 7th ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2017. p.419.
61. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9(1):357–81.
62. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions. *Prog Brain Res*. 1990;85:119–46.
63. Masterman DL, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits: the anatomic basis of executive, social and motivated behaviors. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 1997;11(2):107–14.
64. Draganski B, Kherif F, Klöppel S, Cook PA, Alexander DC, Parker GJM, et al. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Gan-

- glia. *J Neurosci*. 2008;28(28):7143–52.
65. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(11):760–72.
 66. Oertel W. Grundlagen der Bewegungsstörungen. In: Deuschl G, Oertel W, Poewe W, eds. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2012. p.4–12.
 67. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1954;47(6):419–27.
 68. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: „liking“, „wanting“, and learning. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(1):65–73.
 69. Goschke T, Dreisbach G. Kognitiv-affektive Neurowissenschaft: Emotionale Modulation des Erinnerns, Entscheidens und Handelns. In: Wittchen HU, Hoyer, J, eds. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. p.129–68.
 70. Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE. The role of the brain reward system in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(4):781–823.
 71. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(3):327–37.
 72. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*. 2012;35(1):68–77.
 73. Bechara A, Damasio AR. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*. 2005;52(2):336–72.
 74. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*. 1997;275(5304):1293–5.
 75. Pfister HR, Jungermann H, Fischer K. *Die Psychologie der Entscheidung: Eine Einführung*. 4th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2017.
 76. Schandry R. *Biologische Psychologie*. 3rd ed. Weinheim: Beltz; 2011. p.155–56.
 77. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol*. 2013;64:135–68.
 78. Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*. 1999;283(5408):1657–61.
 79. Cueni C, Abbruzzese EA, Brühl AB, Herwig U. Neuropsychologische Aspekte der Depression. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*. 2011;59(2):103–14.
 80. Damasio AR. *Descartes' Irrtum: Fühlen, Denken und das menschliche Gehirn*. 1st ed. München: List; 1994.
 81. Koch I, Stahl C. Lernen: Assoziationsbildung, Konditionierung und implizites Lernen. In: Müsseler J, Rieger M, eds. *Allgemeine Psychologie*. 3rd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2016: p.320–56.
 82. Schandry R. Lernen und Gedächtnis. In: *Biologische Psychologie*. 3rd ed. Weinheim: Beltz; 2011. p.467–92.

83. Reber AS. Implicit Learning of Artificial Grammars. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 6:6 (1967:Dec.) p.855.
84. Rademacher L, Spreckelmeyer K. Lernen und Belohnungssystem. In: Schneider F, Fink GR, eds. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2nd ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p.409–23.
85. Schultz W. Reward prediction error. *Curr Biol*. 2017;27(10):R369–71.
86. Schultz W. Reward functions of the basal ganglia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(7):679–93.
87. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):272–84.
88. Charlet K, Heinz A. Funktion und Neuroanatomie des Belohnungssystems: Pathomechanismen der Abhängigkeitserkrankungen. *Info Neurologie & Psychiatrie*. 2012;14(10):44–53.
89. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*. 2001;12(17):3683–7.
90. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*. 2001;21(16):RC159.
91. Schönberg T, Daw ND, Joel D, O’Doherty JP. Reinforcement Learning Signals in the Human Striatum Distinguish Learners from Nonlearners during Reward-Based Decision Making. *J Neurosci*. 2007;27(47):12860–7.
92. Frank MJ, Claus ED. Anatomy of a decision: Striato-orbitofrontal interactions in reinforcement learning, decision making, and reversal. *Psychological Review*. 2006;113(2):300–26.1.
93. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2000;10(3):295–307.
94. Hollerman JR, Tremblay L, Schultz W. Involvement of basal ganglia and orbitofrontal cortex in goal-directed behavior. *Prog Brain Res*. 2000;126:193–215.
95. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*. 2004;55(1):11–29.1.
96. Amodeo LR, McMurray MS, Roitman JD. Orbitofrontal cortex reflects changes in response-outcome contingencies during probabilistic reversal learning. *Neuroscience*. 2017;345:27–37.
97. Kessler H, Traue H, Wiswede D. Why we still don’t understand the depressed brain: Not going beyond snapshots. *Psychosoc Med*. 2011;8:Doc06.
98. Drevets W, Price J, Simpson JJ, Todd R, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386(6627):824–7.
99. Bremner JD. Structural changes in the brain in depression and relationship to symptom recurrence. *CNS Spectr*. 2002;7(2):129–30, 135–9.
100. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):1957–66.

101. Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29(6):417–26.
102. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Jäger M, Groll C, et al. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*. 2003;53(4):338–44.
103. Rosso I, Killgore W, Cintron C, Gruber S, Tohen M, Yurgelun-Todd D. Reduced amygdala volumes in first-episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. *Biol Psychiatry*. 2007;61(6):743–9.
104. Rajkowska G. Histopathology of the prefrontal cortex in major depression: what does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits? *Progress in Brain Research*. 2000;126:397–412.
105. Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):545–53.
106. Lacerda ALT, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al. Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2003;124(3):129–40.
107. Dupont RM, Jernigan T, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, et al. Magnetic Resonance Imaging and Mood Disorders: Localization of White Matter and Other Subcortical Abnormalities. *Archives of General Psychiatry*. 1995;52(9):747.
108. Pillay SS, Renshaw PF, Bonello CM, Lafer BC, Fava M, Yurgelun-Todd D. A quantitative magnetic resonance imaging study of caudate and lenticular nucleus gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. *Psychiatry Res*. 1998;84(2–3):61–74.
109. Krishnan K, McDonald W, Doraiswamy P, Tupler L, Husain M, Boyko O, et al. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;243(1):41–6.
110. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Bogerts B, Ashtari M, Aupperle P, Wu H, et al. Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease? *Psychol Med*. 1997;27(2):421–31.
111. Husain M, McDonald W, Doraiswamy P, Figiel G, Na C, Escalona P, et al. A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res*. 1991;40(2):95–9.
112. Parashos I, Tupler L, Blitchington T, Kirshnan K. Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res*. 1998;84(1):7–15.
113. Bonelli RM, Kapfhammer HP, Pillay SS, Yurgelun-Todd DA. Basal ganglia volumetric studies in affective disorder: what did we learn in the last 15 years? *J Neural Transm*. 2006;113(2):255–68.
114. Sachs-Ericsson NJ, Hajcak G, Sheffler JL, Stanley IH, Selby EA, Potter GG, et al. Putamen Volume Differences Among Older Adults: Depression Status, Melancholia, and Age. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017;31(1):39–49.

115. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(3):471–81.
116. Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877:614–37.
117. Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(1):11–20.
118. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12(6):527–44.
119. O’Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, Dolan RJ. Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron*. 2002;33(5):815–26.
120. O’Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ. Dissociable Roles of Ventral and Dorsal Striatum in Instrumental Conditioning. *Science*. 2004;304(5669):452–4.
121. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*. 2006;442(7106):1042–5.
122. Epstein J, Pan H, Kocsis JH, Yang Y, Butler T, Chusid J, et al. Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry*. 2006;163(10):1784–90.
123. Smoski MJ, Felder J, Bizzell J, Green SR, Ernst M, Lynch TR, et al. fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2009;118(1–3):69–78.
124. Holl AK, Wilkinson L, Tabrizi SJ, Painold A, Jahanshahi M. 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*. 2012;50(9):2176–86.
125. Rihmer Z, Gonda X, Döme P. Depression in Parkinson’s disease. *Ideggyogy Sz*. 2014;67(7–8):229–36.
126. Baumann B, Danos P, Krell D, Dickmann S, Leschinger A, Stauch R, et al. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(1):71–8.1.
127. Mörkl S, Blesl C, Jahanshahi M, Painold A, Holl AK. Impaired probabilistic classification learning with feedback in patients with major depression. *Neurobiol Learn Mem*. 2016;127:48–55.
128. Must A, Szabó Z, Bódi N, Szász A, Janka Z, Kéri S. Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2006;90(2):209–15.
129. Cella M, Dymond S, Cooper A. Impaired flexible decision-making in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2010;124(1–2):207–10.

130. Han G, Klimes-Dougan B, Jepsen S, Ballard K, Nelson M, Houry A, et al. Selective neurocognitive impairments in adolescents with major depressive disorder. *J Adolesc.* 2012;35(1):11–20.
131. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56–62.
132. Hautzinger M, Keller F, Kühner C. Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision. 2nd ed. Frankfurt am Main: Pearson; 2006.
133. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561–71.
134. Lehrl S. MWT-B. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest. 5th ed. Göttingen: Hogrefe; 2005.
135. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental-Status-Test: MMST. *J Psychiatr Res.* 1990;12(3).
136. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
137. Bull PN, Tippett LJ, Addis DR. Decision making in healthy participants on the Iowa Gambling Task: new insights from an operant approach. *Front Psychol.* 2015;6:391.
138. Barry D, Petry NM. Predictors of decision-making on the Iowa Gambling Task: independent effects of lifetime history of substance use disorders and performance on the Trail Making Test. *Brain Cogn.* 2008;66(3):243–52.
139. Choi SW, Shin YC, Mok JY, Kim DJ, Choi JS, Suk-Hyun Hwang S. Serum BDNF levels in patients with gambling disorder are associated with the severity of gambling disorder and Iowa Gambling Task indices. *J Behav Addict.* 2016;5(1):135–9.
140. Remmers C, Michalak J. Losing Your Gut Feelings. Intuition in Depression. *Frontiers in Psychology.* 2016;7:1291.
141. Smoski MJ, Lynch TR, Rosenthal MZ, Cheavens JS, Chapman AL, Krishnan RR. Decision-making and risk aversion among depressive adults. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2008;39(4):567–76.
142. Byrne KA, Norris DD, Worthy DA. Dopamine, depressive symptoms, and decision-making: the relationship between spontaneous eye blink rate and depressive symptoms predicts Iowa Gambling Task performance. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2016;16(1):23–36.
143. Leykin Y, Roberts CS, DeRubeis RJ. Decision-Making and Depressive Symptomatology. *Cognitive Therapy and Research.* 2011;35(4):333–41.
144. Owen GS, Freyenhagen F, Hotopf M, Martin W. Temporal inabilities and decision-making capacity in depression. *Phenomenology and the Cognitive Sciences.* 2015;14(1):163–82.1.1.
145. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition.* 1994;50(1–3):7–15.

146. Bechara A, Dolan S, Hindes A. Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia*. 2002;40(10):1690–705.
147. Forbes EE, Hariri AR, Martin SL, Silk JS, Moyles DL, Fisher PM, et al. Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2009;166(1):64–73.
148. Gradin VB, Kumar P, Waiter G, Ahearn T, Stickle C, Milders M, et al. Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*. 2011;134(Pt 6):1751–64.
149. Bechara A. Neurobiology of decision-making: risk and reward. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001;6(3):205–16.
150. Kanfer F, Saslow G. Verhaltenstheoretische Diagnostik. In: Schulte D, ed. *Diagnostik in der Verhaltenstherapie*. München: Urban & Schwarzenberg; 1974. p.24–59.
151. Sevy S, Hassoun Y, Bechara A, Yechiam E, Napolitano B, Burdick K, et al. Emotion-based decision-making in healthy subjects: short-term effects of reducing dopamine levels. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188(2):228–35.
152. Kuhlmann SR, Walter H, Schläpfer TE. Neurobiologie der Anhedonie: Zur Pathophysiologie eines bedeutenden Symptoms der depressiven Störung. *Der Nervenarzt*. 2013;84(5):590–5.
153. Henriques JB, Glowacki JM, Davidson RJ. Reward fails to alter response bias in depression. *J Abnorm Psychol*. 1994;103(3):460–6.
154. Keedwell PA, Andrew C, Williams SCR, Brammer MJ, Phillips ML. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;58(11):843–53.
155. Rottenberg J. Mood and Emotion in Major Depression. *Current Directions in Psychological Science*. 2005;14(3):167–70.
156. Abramson LY, Seligman ME, Teasdale JD. Learned helplessness in humans: critique and reformulation. *J Abnorm Psychol*. 1978;87(1):49–74.
157. Dykman BM, Abramson LY, Alloy LB, Hartlage S. Processing of ambiguous and unambiguous feedback by depressed and nondepressed college students: schematic biases and their implications for depressive realism. *J Pers Soc Psychol*. 1989;56(3):431–45.
158. Lamar M, Resnick SM. Aging and prefrontal functions: dissociating orbitofrontal and dorsolateral abilities. *Neurobiol Aging*. 2004;25(4):553–8.
159. Gansler DA, Jerram MW, Vannorsdall TD, Schretlen DJ. Comparing alternative metrics to assess performance on the Iowa Gambling Task. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33(9):1040–8.
160. Bauer AS, Timpe J, Edmonds EC, Bechara A, Tranel D, Denburg NL. Myopia for the future or hypersensitivity to reward? Age-related changes in decision making on the Iowa Gambling Task. *Emotion*. 2013;13(1):19–24.
161. Cassotti M, Houdé O, Moutier S. Developmental changes of win-stay and loss-shift strategies in decision making. *Child Neuropsychol*. 2011;17(4):400–11.

162. Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL. Sex-related differences in a gambling task and its neurological correlates. *Cereb Cortex*. 2004;14(11):1226–32.
163. van den Bos R, Homberg J, de Visser L. A critical review of sex differences in decision-making tasks: focus on the Iowa Gambling Task. *Behav Brain Res*. 2013;238:95–108.
164. Overman WH. Sex differences in early childhood, adolescence, and adulthood on cognitive tasks that rely on orbital prefrontal cortex. *Brain Cogn*. 2004;55(1):134–47.
165. Evans CEY, Kemish K, Turnbull OH. Paradoxical effects of education on the Iowa Gambling Task. *Brain Cogn*. 2004;54(3):240–4.
166. Davis C, Fox J, Patte K, Curtis C, Strimas R, Reid C, et al. Education level moderates learning on two versions of the Iowa Gambling Task. *J Int Neuropsychol Soc*. 2008;14(6):1063–8.
167. Cassimiro L, Fuentes D, Nitrini R, Yassuda MS. Decision-making in cognitively unimpaired illiterate and low-educated older women: results on the Iowa Gambling Task. *Arch Clin Neuropsychol*. 2017;32(1):71–80.
168. Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med*. 1996;26(5):975–89.
169. Lewinsohn P. The psychology of depression. In: Freedman R, Katz M, eds. *A behavioural approach to depression*. Oxford: Wiley; 1974. p.157–74.
170. Beck AT, Rush A, Shaw B, Emery G. *Kognitive Therapie der Depression*. 5th ed. Hautzinger M, ed. Weinheim: Beltz; 2010.
171. Reischies F, Elpers M, Stieglitz R. Wertung testpsychologischer Befunde bei endogener Depression. In: Gaebel W, Laux G, eds. *Biologische Psychiatrie 1990/91*. Berlin Heidelberg: Springer; 1992. p.197–201.
172. Toplak M, Sorge G, Benoit A, West R, Stanovich K. Decision-making and cognitive abilities: A review of associations between Iowa Gambling Task performance, executive functions, and intelligence. *Clinical Psychology Review*. 2010;30(5):562–81.
173. Lee RSC, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2012;140(2):113–24.
174. Tham A, Engelbrektson K, Mathé AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(1):26–9.
175. Beblo T, Herrmann M. [Neuropsychological deficits in depressive disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2000;68(1):1–11.
176. Zaninotto L, Solmi M, Veronese N, Guglielmo R, Ioime L, Camardese G, et al. A meta-analysis of cognitive performance in melancholic versus non-melancholic unipolar depression. *J Affect Disord*. 2016;201:15–24.
177. Exner C, Lange C, Irle E. Impaired implicit learning and reduced pre-supplementary motor cortex size in early-onset major depression with melancholic features. *J Af-*

- fect Disord. 2009;119(1–3):156–62.
178. Fletcher K, Parker G, Paterson A, Fava M, Iosifescu D, Pizzagalli DA. Anhedonia in melancholic and non-melancholic depressive disorders. *J Affect Disord.* 2015;184:81–8.
 179. Stoy M, Schlagenhaut F, Sterzer P, Bermpohl F, Hägele C, Suchotzki K, et al. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *Journal of Psychopharmacology (Oxford).* 2012;26(5):677–88.
 180. Kaschka P, Kretzschmar R, Jandl M. Antidepressiva. In: *Psychopharmaka kompakt.* Stuttgart: Schattauer; 2009. p.44–91.
 181. Kaschka P, Kretzschmar R, Jandl M. Antipsychotika (Neuroleptika). In: *Psychopharmaka kompakt.* Stuttgart: Schattauer; 2009. p.12–43.
 182. Lemke MR. Dopaminagonisten als Antidepressiva. *Nervenarzt.* 2007;78(1):31–8.
 183. Demireva EY, Suri D, Morelli E, Mahadevia D, Chuhma N, Teixeira CM, et al. 5-HT_{2C} receptor blockade reverses SSRI-associated basal ganglia dysfunction and potentiates therapeutic efficacy. *Mol Psychiatry.* 2018.
 184. Brunbauer A, Geiger E, Laux G. Neuroleptika und Kognition. *Psychiat Prax.* 2003;30:106–9.
 185. Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(6):633–47.
 186. Bilen S, Saka M, Ak F, Oztekin N. Persistent dystonia induced by fluoxetine. *Intern Med J.* 2008;38(8):672–4.
 187. Park YM, Lee HJ, Kang SG, Choo CS, Cho JH. Tardive dyskinesia associated with long-term administration of escitalopram and itopride in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(2):380–1.
 188. Heinz A. Anhedonie - nosologieübergreifendes Korrelat einer Dysfunktion des dopaminergen Verstärkungssystems? *Der Nervenarzt.* 1999;70(5):391–8.
 189. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(2):214–20.
 190. Willner P, Lappas S, Cheeta S, Muscat R. Reversal of stress-induced anhedonia by the dopamine receptor agonist, pramipexole. *Psychopharmacology (Berl).* 1994;115(4):454–62.
 191. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(6):826–31.
 192. Hori H, Kunugi H. The efficacy of pramipexole, a dopamine receptor agonist, as an adjunctive treatment in treatment-resistant depression: an open-label trial. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:372474.
 193. Hori H, Kunugi H. Dopamine agonist-responsive depression. *Psychogeriatrics.* 2013;13(3):189–95.

194. Cusin C, Iovieno N, Iosifescu DV, Nierenberg AA, Fava M, Rush AJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole augmentation in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(7):636–41.
195. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr*. 2009;14(4):197–206.
196. Tundo A, de Filippis R, De Crescenzo F. Pramipexole in the treatment of unipolar and bipolar depression. A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;140(2):116–25.
197. Scott J. Cognitive therapy of affective disorders: a review. *J Affect Disord*. 1996;37(1):1–11.
198. Ekers D, Richards D, Gilbody S. A meta-analysis of randomized trials of behavioural treatment of depression. *Psychol Med*. 2008;38(5):611–23.
199. Friedman MA, Detweiler-Bedell JB, Leventhal HE, Home R, Keitner GI, Miller IW. Combined Psychotherapy and Pharmacotherapy for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 2004;11(1):47–68.
200. Nakagawa A, Mitsuda D, Sado M, Abe T, Fujisawa D, Kikuchi T, et al. Effectiveness of Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Pharmacotherapy-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):1126–35.
201. Fernstrom JD, Fernstrom MH. Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *J Nutr*. 2007;137(6 Suppl 1):S1539-1547; discussion 1548.
202. Montgomery AJ, McTavish SFB, Cowen PJ, Grasby PM. Reduction of brain dopamine concentration with dietary tyrosine plus phenylalanine depletion: an [¹¹C]raclopride PET study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1887–9.
203. Niemann C, Godde B, Staudinger UM, Voelcker-Rehage C. Exercise-induced changes in basal ganglia volume and cognition in older adults. *Neuroscience*. 2014;281:147–63.
204. Suhr J, Hammers D. Who Fails the Iowa Gambling Test (IGT): Personality, Neuropsychological, and Near-Infrared Spectroscopy Findings in Healthy Young Controls. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2010;25(4):293–302.
205. Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia*. 2002;40(10):1675–89.