

# **Veränderungen im Belohnungssystem bei Depression**

## **Effekte der Tiefen Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der  
Philosophischen Fakultät  
der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
zu Bonn

vorgelegt von  
**Sabrina Maria Gippert**  
aus  
Bergisch Gladbach, Bensberg

Bonn, 2022

Gedruckt mit Genehmigung der Philosophischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

**Zusammensetzung der Prüfungskommission:**

Prof. Dr. Ulrich Ettinger  
.....  
(Vorsitzender)

Prof. Dr. Michael Wagner  
.....  
(Betreuer und Gutachter)

Prof. Dr. Klaus Fließbach  
.....  
(Gutachter)

Prof. Dr. Georg Rudinger  
.....  
(Gutachter)

Tag der mündlichen Prüfung: ..... 23.04.2021

## **Danksagung**

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. Michael Wagner für die langjährige gute Zusammenarbeit und für seine Ansprechbarkeit bei organisatorischen und fachlichen Fragen bedanken. Mein Dank gilt ebenso Dr. Klaus Fließbach und Professor Dr. Thomas E. Schläpfer, die mit ihren Anregungen und Ideen sowie konkreter Unterstützung die Entstehung dieser Dissertation ermöglicht haben. In diesem Rahmen möchte ich auch die Mitarbeiter der ehemaligen „Brain Stimulation Group Bonn“, allen voran Dr. Bettina Bewernick hervorheben, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben. Dr. Peter Trautner danke ich für seine Expertise im Programmieren, ohne ihn wären die verwendeten Computer-Tests nicht möglich gewesen. Dank geht auch an Frau Anke Piel vom Promotionsbüro der Philosophischen Fakultät der Universität Bonn für ihre freundliche und hilfreiche Beantwortung von Rückfragen, die mich manches Mal entlastet und ermutigt haben. Auch möchte ich mich bei meinen Eltern für ihre Hilfe bedanken, eine langwierige akademische Ausbildung tatkräftig zu unterstützen. Schließlich danke ich meinem Mann Tom, dass er mich während der Ersterung dieser Arbeit liebevoll er- und getragen hat.

# INHALT

<b><u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b>7</b>
<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>9</b>
<b><u>1 THEORETISCHER HINTERGRUND</u></b>	<b>10</b>
1.1 DIE DEPRESSIVE STÖRUNG	10
1.2 THERAPIEREFRAKTÄRE DEPRESSION	12
1.3 ANHEDONIE ALS KARDINALSYMPTOM	13
<b><u>2 DAS MESOLIMBISCHE BELOHNUNGSSYSTEM</u></b>	<b>16</b>
2.1 DAS VENTRALE TEGMENTUM	17
2.2 DER NUCLEUS ACCUMBENS	18
2.3 DER ORBITOFRONTALE KORTEKX	19
2.4 DIE AMYGDALA	20
2.5 DAS MEDIALE VORDERHIRNBÜNDEL	21
2.6 VERÄNDERUNGEN BEI DEPRESSION	22
2.7 EXKURS: DOPAMIN ALS „BELOHNUNGSTRANSMITTER“	25
<b><u>3 PSYCHOLOGISCHE MODELLE VON BELOHNUNGSPROZESSEN UND DEREN NEURONALE KORRELATE</u></b>	<b>28</b>
3.1 BELOHNUNGSABHÄNGIGES LERNEN (REINFORCEMENT LEARNING)	32
3.1.1 REINFORCEMENT LEARNING BEI DEPRESSION	33
3.2 VERHALTEN UNTER UNSICHERHEIT (RISK)	35
3.2.1 RISK BEI DEPRESSION	37
3.3 BELOHNUNGS-AUFSCHEB (TEMPORAL DELAY)	37
3.3.1 TEMPORAL DELAY BEI DEPRESSION	39
3.4 AUFWENDEN VON ANSTRENGUNG (EFFORT)	40
3.4.1 EFFORT BEI DEPRESSION	41
3.5 HEDONISCHER WERT (LIKING)	43
3.5.1 DAS INTERNATIONAL AFFECTIVE PICTURE SYSTEM (IAPS)	44
3.5.2 LIKING BEI DEPRESSION	45
<b><u>4 TIEFE HIRNSTIMULATION ALS NEUER BEHANDLUNGSANSATZ BEI THERAPIERESISTENTER DEPRESSION</u></b>	<b>46</b>
4.1 HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER THS	47
4.2 BISHERIGE STIMULATIONSZIELE DER THS BEI DEPRESSION	48
4.2.1 ERGEBNISSE	49
4.3 EXKURS: WIRKWEISE DER TIEFEN HIRNSTIMULATION (THS)	51

<b>4.4</b>	<b>DAS MEDIALE VORDERHIRNBÜNDEL ALS ZIEL DER THS</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b><u>ZIEL DER ARBEIT</u></b>	<b><u>53</u></b>
<b>6</b>	<b><u>METHODIK</u></b>	<b><u>54</u></b>
<b>6.1</b>	<b>STICHPROBE</b>	<b>54</b>
<b>6.2</b>	<b>VERWENDETE FRAGEBÖGEN ZUR KLINISCHEN DIAGNOSTIK</b>	<b>58</b>
<b>6.3</b>	<b>PC-TESTS ZUR ERFASSUNG FÜNF AUSGEWÄHLTER BELOHNUNGSPROZESSE</b>	<b>58</b>
6.3.1	BELOHNUNGSABHÄNGIGES LERNEN (REINFORCEMENT LEARNING)	59
6.3.2	VERHALTEN UNTER UNSICHERHEIT (RISK)	61
6.3.3	BELOHNUNGS-AUFSCHEB (TEMPORAL DELAY)	63
6.3.4	DAS AUFWENDEN VON ANSTRENGUNG (EFFORT)	65
6.3.5	HEDONISCHER WERT (LIKING)	67
<b>6.4</b>	<b>DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG</b>	<b>68</b>
<b>7</b>	<b><u>HYPOTHESEN</u></b>	<b><u>70</u></b>
<b>8</b>	<b><u>AUSWERTUNG</u></b>	<b><u>75</u></b>
<b>8.1</b>	<b>STICHPROBE</b>	<b>75</b>
<b>8.2</b>	<b>VALIDIERUNG DER BELOHNUNGSPARADIGMEN</b>	<b>77</b>
<b>8.3</b>	<b>ANALYSE DER BELOHNUNGSPARADIGMEN</b>	<b>81</b>
8.3.1	REINFORCEMENT LEARNING	81
8.3.2	RISK	83
8.3.3	TEMPORAL DELAY	89
8.3.4	EFFORT	93
8.3.5	LIKING	101
<b>8.4</b>	<b>POST 1: STIMULATION VS. PLACEBO</b>	<b>109</b>
8.4.1	REINFORCEMENT LEARNING	110
8.4.2	RISK	110
8.4.3	TEMPORAL DELAY	111
8.4.4	EFFORT	112
8.4.5	LIKING	113
<b>8.5</b>	<b>VERÄNDERUNG DER DEPRESSIVITÄT</b>	<b>115</b>
<b>9</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b><u>116</u></b>
<b>9.1</b>	<b>TESTENTWICKLUNG UND -AUSWAHL</b>	<b>116</b>
<b>9.2</b>	<b>ANALYSE VON LERNEFFEKTEN</b>	<b>117</b>
<b>9.3</b>	<b>EINFLUSS DER DEPRESSION AUF DAS BELOHNUNGSSYSTEM: UNTERSCHIEDE ZWISCHEN MENSCHEN MIT DEPRESSION UND GESUNDEN KONTROLLPROBANDEN</b>	<b>119</b>
<b>9.4</b>	<b>PROBLEME DER STICHPROBE UND METHODENKRITIK</b>	<b>133</b>
<b>10</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b><u>136</u></b>

<b><u>11</u></b>	<b><u>ANHANG</u></b>	<b><u>140</u></b>
<b><u>12</u></b>	<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>169</u></b>
<b><u>13</u></b>	<b><u>TABELLENVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>169</u></b>
<b><u>14</u></b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>172</u></b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anterior cingulate cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung
ALIC	Anterior limb of internal capsule
BART	Balloon Analogue Risk Task
BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BOLD	Blood Oxygen Level Dependency
CRRT	Cued Reinforcement Reaction Time Task
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DU	Discounted Utility Model
EDMA	Elektrodermale Aktivität
EFS	Electric field simulation
ERP	Event Related Potential
fMRT	Funktionelle Magnet-Resonanz-Therapie
FN	Feedback Negativity, Feedback-Negativität
FRN	Feedback-Related Negativity, Feedback be- zogene Negativität
HAMD	Hamilton Depressions Skala
IAPS	International Affective Picture System
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSS	Intracranial self stimulation
IGT	Iowa Gambling Task
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
MADRS	Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale
MD	Major Depression
MFB	Medial forebrain bundle
MRT	Magnetresonanz-Therapie
NAcc	Nucleus accumbens
NEO-FFI	Neo-Fünf-Faktoren-Inventar

OFC	Orbitofrontal cortex
PET	Positronenemissionstomographie
RewP	Reward Positivity, Belohnungspositivität
rTMS	Repetitive Transkranielle Magnetstimulation
SAM	Self-Assessment-Manikin
sIMFB	Superolateral branch of the medial forebrain bundle
SSRI	Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemm- mer
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
SV	Subjective Value
THS	Tiefe Hirnstimulation
TRD	Treatment Resistent Depression
VTE	Ventral tegmental area
WHO	Weltgesundheitsorganisation



## **Einleitung**

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) hat sich in den letzten Jahren als neue Behandlungsoption bei schweren Erkrankungen etabliert. Bei diesem Therapieverfahren werden dem Gehirn des Probanden Mikroelektroden implantiert, die durch einen ebenfalls implantierten Generator betrieben werden und so permanent oder gezielt elektrische Impulse an das umliegende Gehirngewebe abgeben. Die Anwendungsgebiete sind vielversprechend: nicht nur bei der Therapie von Bewegungsstörungen, wie der Parkinson'schen Erkrankung, sondern auch bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie Zwangsstörungen, Abhängigkeitserkrankungen, Essstörungen oder Depression wird diese neue Behandlungsoption im Rahmen von experimentellen Studien untersucht. Forscher, die sich zu Beginn mit dieser neuen Behandlungsmethode auseinandergesetzt haben, sahen sich mit kritischen Fragen nach der Maschinensteuerung des Menschen oder auch der Veränderung der Persönlichkeit konfrontiert. Mittlerweile hat sich die THS, gerade bei depressiven Erkrankungen, jedoch als reale Behandlungsmöglichkeit für ansonsten therapieresistente Fälle etabliert, die vielfältiges Leid für die Betroffenen bedeuten. Studien haben die Wirksamkeit und die Sicherheit der THS belegen können. Abseits dessen ist noch die Frage nach der genauen Wirkweise offen, um die gefundenen therapeutischen Effekte zu erklären. Da sich die Auswahl des Stimulationortes auf die Pathophysiologie der depressiven Erkrankung stützt, dient dieses Vorgehen auch für die vorliegende Arbeit. Aufgrund bereits publizierter Studien, sollen unterschiedliche behaviorale Tests entwickelt werden, die verschiedenen Prozesse der Belohnungsverarbeitung erfassen. Anhand einer Kontroll- und einer Experimental-Gruppe sollen zum einen Unterschiede in der Belohnungsverarbeitung bei gesunden und bei depressiven Probanden einer THS-Studie untersucht und zum anderen potenzielle Effekte der Tiefen Hirnstimulation auf die Belohnungsverarbeitung aufgezeigt werden.

# 1 Theoretischer Hintergrund

## 1.1 Die depressive Störung

Laut der Weltgesundheitsorganisation WHO zählen psychische Erkrankungen zu den führenden Ursachen für Arbeitsunfähigkeit (WHO, 2004). Aus dem Spektrum der affektiven Störungen gilt die Depression mit ihren unterschiedlichen Ausprägungen als häufigste Erkrankung in Europa (Robert-Koch-Institut, 2015). Gemäß den gängigen Klassifikationssystemen wie dem noch gültigen ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) sowie dem DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) muss für die Diagnose einer Depression über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen neben spezifizierten Kernsymptomen (siehe Punkt A) zusätzlich eine Kombination weiterer Symptome vorliegen:

Tab. 1. Kriterien für die Diagnose einer Depression nach ICD-10 und DSM-5.

ICD-10	DSM-5
<p><b>A</b> mind. 2 (bzw. für eine schwere Episode 3) der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• depressive Stimmung, in einem für die Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß, die meiste Zeit des Tages, fast jeden Tag und im Wesentlichen unbeeinflusst von den Umständen</li> <li>• Interessen- oder Freudeverlust an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren</li> <li>• verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit</li> </ul> <p><b>B</b> und zusätzlich mindestens eines der folgenden Symptome, wobei die Gesamtzahl der Symptome je nach Schweregrad mindestens 4-8 beträgt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls</li> <li>• unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle</li> <li>• wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid; suizidales Verhalten</li> <li>• Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit</li> <li>• psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv)</li> <li>• Schlafstörungen jeder Art</li> <li>• Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung</li> </ul>	<p><b>A</b> mind. 5 der folgenden Symptome, ein Symptom davon muss "depressive Verstimmung" (1) oder "deutlich vermindertes Interesse" (2) sein</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) depressive Verstimmung</li> <li>2) deutlich vermindertes Interesse</li> <li>3) deutlicher Gewichts-, Appetitverlust</li> <li>4) Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf</li> <li>5) Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung</li> <li>6) Müdigkeit/Energieverlust</li> <li>7) Gefühle von Wertlosigkeit/Schuld</li> <li>8) Konzentrations- und Entscheidungsprobleme</li> <li>9) Todes-, Suizidgedanken oder -handlungen</li> </ol> <p><b>B</b> Die Kriterien erfüllen nicht die Kriterien der gemischten bipolaren Störung</p> <p><b>C</b> Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden und Einschränkungen</p> <p><b>D</b> Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung von Substanzen oder med. Faktoren zurück</p> <p><b>E</b> Symptome sind nicht besser durch Trauer erklärbar</p>

Betrachtet man die etablierten diagnostischen Kriterien, geht eine Depression mit Veränderungen in (1) Affekt und Stimmung (2) neurovegetativen Funktionen (bspw. Schlafstörungen) (3) Kognition (bspw. unangebrachte Schuldgefühle und Wertlosigkeit) sowie (4) psychomotorischer Aktivität (Unruhe oder Verlangsamung) einher. Das breite Spektrum der Symptome verdeutlicht, dass diese Erkrankung nicht nur zu einer starken körperlichen und psychischen Beeinträchtigung führt, sondern darüber hinaus auch gravierende Auswirkungen auf die sozialen Beziehungen und die Arbeitsfähigkeit der Betroffenen haben kann (DGPPN, 2. Auflage 2015).

Zahlen aus verschiedenen epidemiologischen Studien belegen weiter die Wichtigkeit, sich mit der Erkrankung Depression auseinanderzusetzen: Laut WHO liegt in Ländern mit hohem Einkommen die Prävalenz für Depression für die Altersgruppe von 0-59 Jahre bei 15,8 %, in Ländern mit geringem Einkommen sogar bei 77,6 % (WHO, 2004). Die Lebenszeitprävalenz für Depression, definiert nach den Kriterien des DSM, liegt gemäß dem National Comorbidity Survey aus den USA bei 17 % (Fava & Kendler, 2000). Ähnliche Zahlen finden auch Jacobi et al. (2004): 17,1 % der erwachsenen Deutschen (18-65 Jahre) erkrankten im gesamten Leben ein Mal an einer unipolaren oder anhaltenden depressiven Störung. Kessler und Kollegen (2005) benennen eine Lebenszeitprävalenz für Depression von bis zu 17 %. In der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ mit ihrem Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (Busch et al., 2013) zeigen die Autoren nach wie vor eine Lebenszeitprävalenz für Frauen von 15,4 % und für Männern von 7,8 % auf. Die 12-Monats-Prävalenz für Depression liegt für Frauen bei 8,1 % und für Männer bei 3,8 %. Die Stiftung Deutsche Depressionshilfe beziehen sich auf die Zahlen von Jacobi aus dem Jahr 2016 (Jacobi et al., 2016): im Laufe eines Jahres erkrankten 5,3 Millionen erwachsene Deutsche (18-79 Jahre), insgesamt 8,2 %, an einer unipolaren oder anhaltenden depressiven Störung. Erhöht wird laut den Autoren diese Zahl durch in der Studie nicht erfasste Kinder und Jugendliche sowie Menschen über 79 Jahre. In den von der DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie) veröffentlichten S3 Leitlinien zur unipolaren Depression wird deshalb zutreffend formuliert, dass die Depression zu den häufigsten Erkrankungen zu zählen ist, sie hinsichtlich ihrer individuellen und gesellschaftlichen Bedeutung jedoch unterschätzt wird (DGPPN, 2. Auflage 2015). Schon Murray und Lopez (1996) stuften die Depression als viertschwerste Erkrankung mit der größten Krankheitslast weltweit ein.

Sowohl aus medizinischer (vielfältiges Leid der Betroffenen, erhöhte Mortalität) (Harris & Barraclough, 1997) als auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive (hohe direkte und indirekte Kosten bspw. durch Arbeitsausfalltage und Rehabilitationskosten) (Melchior et al., 2014; Ormel et al., 1994) muss die Depression als Volkskrankheit betrachtet werden.

## 1.2 Therapierefraktäre Depression

Obwohl laut der WHO wirksame Behandlungsoptionen für eine depressive Erkrankung vorliegen, die die Krankheitslast reduzieren können, schlägt ein der „Global Burden of Disease“-Studie nachfolgendes Booklet vom Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) einen anderen Ton an. Dort wird kritisiert, dass viele Hauptursachen für verschiedene Erkrankungen, als Beispiele werden unter anderem Schmerzen im unteren Rückenbereich, Kopfschmerzen und Depression genannt, auch im Jahr 2017 noch aufzufinden sind. Dies wird als Mangel an Fortschritten bei der Bewältigung und Auflösung dieser Bedingungen formuliert (IHME, 2018).

Trotz verfügbarer Behandlungsmethoden, die bei den meisten Patienten zu einer symptomatischen Verbesserung führen, leiden bis zu 30-40 % der Betroffenen ungeachtet aktiver Mitwirkung weiterhin unter relevanten Residualsymptomen (Fava & Davidson, 1996; Nierenberg & Amsterdam, 1990). Selbst nach drei evidenzbasierten Therapieansätzen (Pharmakotherapie, Psychotherapie, Elektrokonvulsive Therapie) sprechen 33 % der Patienten nicht auf die Behandlung an (Rush et al., 2006). Jenkins und Goldner (2012) benennen in ihrem Review bezugnehmend auf Greden (2001) und Sackeim (2001) sogar noch höhere Zahlen: 50-70 % der aufgrund von Depression behandelten Patienten reagieren nicht adäquat auf aktuelle Behandlungsansätze.

Im Rahmen des STAR\*D Projekts (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) (Rush et al., 2004) wurde untersucht, welche Behandlungsmaßnahmen nach Nichtremission oder Intoleranz auf einen initial vergebenen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) effektiv waren. Diese Maßnahmen umfassten sowohl andere medikamentöse Behandlungen als auch kognitive Therapie. In ihrem Review zu den Ergebnissen des STAR\*D Projekts beschreiben die Autoren (Warden et al., 2007) Remissionsraten von 11-30 % nach einer Behandlung von 8-12 Monaten sowie eine Relapse-Rate von 10-45 % innerhalb eines Jahres oder weniger.

Depression muss also als Erkrankung mit multiplen Rezidiven gesehen werden, bei der annähernd 20-25 % der Patienten unter einer chronischen, nichtremittierenden Form leiden (Mueller & Leon, 1996). Nach Fava und Kendler (2000) stellt die Depression somit eine lebenslange, rezidivierende und episodisch verlaufende Erkrankung dar.

Vor diesem Hintergrund hat sich der Begriff der „therapieresistenten Depression“ etabliert. Berlim und Turecki (2007) postulieren einen Konsens innerhalb der Literatur, der therapieresistente Depression als eine Episode einer schweren Depression beschreibt, die auch nach mindestens zwei adäquaten Versuchen mit verschiedenen Klassen von Antidepressiva keine Verbesserung gezeigt hat. Laut Warden und Co-Autoren (Warden et al., 2007) zeigen Patienten mit einer steigenden Anzahl von Behandlungen (1) eine generell größere Krankheitslast, einschließlich längerer Krankheitsdauer (25-42 Monate) (2) längere Krankheitsepisoden (25-42 Monate) (3) einen größeren Anteil von Angstmerkmalen (45-57 %) sowie (4) einen höheren Wert auf der verwendeten Hamilton Skala (HAMD 17) bei Studieneintritt (19,9-23,3). Ebenso weisen diese Patienten einen höheren Anteil an Achse-I-Komorbiditäten (61-72 %) sowie gleichzeitige allgemeine medizinische Erkrankungen auf. Diese Patienten benötigen somit einen besonderen Fokus in der Behandlung.

Da die Depression als Produkt aus einer komplexen Interaktion zwischen biologischen, psychologischen und sozialen Elementen gesehen werden muss (Patten & Juby, 2008), ist für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze auch ein verbessertes Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung notwendig. Verschiedene Wissenschaftler vertreten beispielsweise die Position, die Klassifizierung von psychischen Erkrankungen weniger auf klinisch beobachtbare Symptome, als vielmehr auf zugrunde liegende Mechanismen des Gehirns zu gründen (Insel et al., 2010; Insel & Cuthbert, 2015). Für die Erforschung neuer Therapieansätze stellt also die Identifizierung neuronaler Korrelate, die in diesem Fall der Depression zu Grunde liegen, eine wichtige Voraussetzung dar (Schlaepfer et al., 2008).

### 1.3 Anhedonie als Kardinalsymptom

Beide Klassifikationssysteme benennen als notwendiges Hauptsymptom der Depression entweder eine „depressive Verstimmung“ oder eine „verminderte Freude/ein vermindertes Interesse“. Von dem französischen Psychologen Théodule Ribot im 19. Jahrhundert

eingeführt (Ribot, 1986), wird in der klinischen Psychologie eine solche Reduktion positiver Empfindungen, was sowohl Quantität als auch Qualität angeht, als Anhedonie („loss of pleasure“) bezeichnet

Pelizza und Ferrari (2009) schätzen, dass ca. 37 % der an einer Depression Erkrankten eine klinisch signifikante Anhedonie zeigen, was die Wichtigkeit der Anhedonie als Symptom im Rahmen einer depressiven Erkrankung zusätzlich belegt (Dryman & Eaton, 1991; Martin-Soelch, 2009; Rizvi et al., 2016; Treadway & Zald, 2011). Anhedonie findet sich jedoch nicht nur bei affektiven Störungen, sondern lässt sich auch bei anderen psychischen Erkrankungen wie der posttraumatischen Belastungsstörung, der Schizophrenie, bei Abhängigkeitserkrankungen sowie Impulskontrollstörungen, identifizieren (Zald & Treadway, 2017; Zhou et al., 2019). Trotz der transdiagnostischen Bedeutung dieses Symptoms, bestehen nicht unerhebliche Schwierigkeiten bei der Definition und Erfassung dieses Konstrukts.

Zunächst von Paul Mheer im Kontext seiner Arbeit mit schizophrenen Patienten untersucht und als biologischer und somit vererbbarer, neuronaler Defekt, beschrieben (aus: Dichter, 2010) fokussierte sich Klein in seiner Arbeit auf die Rolle der Anhedonie im Rahmen der Depression. Erst definiert als „Beeinträchtigung der Fähigkeit, Vergnügen zu erleben“ (Klein, 1974) beschreibt Klein Anhedonie später als Störung zweier funktionaler Annäherungssysteme: (1) konsumatorisch (bspw. Sexualität, Essen) und (2) antizipatorisch (Verfolgung von Bedürfnissen) (Klein, 1987). Bezugnehmend auf diese Konzeptualisierung charakterisieren Zhou et al. (2019) Anhedonie als (1) Defizit in der hedonischen Reaktion auf eine Belohnung (konsumatorischer Aspekt) und (2) verminderte Motivation, diese zu verfolgen (antizipatorischer Aspekt). Anders ausgedrückt können sowohl Schwierigkeiten darin bestehen, Vergnügen bei augenblicklichen Erfahrungen zu empfinden als auch darin, sich auf positive Ereignisse in der Zukunft zu freuen und diese zu verfolgen.

Bisherige Studien haben Anhedonie bei Depression im Rahmen von Belohnungsprozessen untersucht und veränderte Aktivierung in Gehirnregionen festgestellt, die mit Belohnungsverarbeitung assoziiert sind. Die zugrunde liegenden neuronalen Schaltkreise umfassen unter anderem das ventrale Striatum, präfrontale kortikale Regionen sowie afferente und efferente Bahnen (Der-Avakian & Markou, 2012; Keedwell et al., 2005; Martin-Soelch, 2009).

Obwohl Anhedonie als Dysfunktion des Belohnungssystems beschrieben werden kann, wird die neuronale Charakterisierung der Belohnungsverarbeitung durch die

enorme Heterogenität von Belohnungsprozessen behindert (Zhou et al., 2019). Die inkonsistente Konzeptualisierung von Anhedonie – Verlust von Freude ODER Interesse – trägt ebenso wie die mangelnde Homogenität des Konstrukts zu der Schwierigkeit einer adäquaten Erfassung und Behandlung bei (Rizvi et al., 2016; Zald & Treadway, 2017). Treadway und Zald (2011) führen die in der Literatur zu findenden, teils widersprüchlichen Befunde, auf eben diese, nicht gelungene Unterscheidung zwischen konsumatorischen und motivationalen Aspekten, zurück.

Thomsen und Co-Autoren (2015) schlagen vor dem Hintergrund der Rekonzeptualisierung von Anhedonie folgende Definition vor (S. 2): „Beeinträchtigungen der Fähigkeit, Vergnügen zu verfolgen, zu erfahren und / oder zu lernen, die oft, aber nicht immer, für bewusste Prozesse zugänglich sind“. Jenkins und Goldner (2012) bemerken in diesem Zusammenhang, dass es häufig versäumt wird, Interventionen beziehungsweise Behandlungsmethoden bei Depression, auf einem „Mikrolevel“ zu untersuchen, um pathophysiologische Veränderungen zu identifizieren, die mit diesen Interventionen assoziiert sind. Der-Avakian und Markou (2012) heben in diesem Kontext die Bedeutung präklinischer Forschung hervor, die zahlreiche Informationen über die Neurobiologie von belohnungsbezogenen Prozessen liefern kann, die jeweils durch spezifische, neuronale Schaltkreise reguliert werden. Diese Prozesse beinhalten (1) die Wahrnehmung positiver Empfindungen, (2) die Kodierung des Belohnungswertes, (3) die Bewertung von Kosten und Vorteilen, (4) das Lernen aus vorherigen Verstärkungen, (5) die Bewertung des Aufwandes sowie (6) das Treffen von Entscheidungen. Bei dieser Konzeptualisierung von Anhedonie ist es möglich, dass Fehlfunktionen einzelner Belohnungsprozesse zu einer Störung des gesamten Belohnungssystems führen können. Laut Romer Thomsen und Co-Autoren (Romer Thomsen et al., 2015) kann dies in Abhängigkeit davon, welche einzelnen Belohnungsprozesse genau gestört sind, zu unterschiedlichen Subtypen von Anhedonie führen.

Panksepp (Panksepp, 2010) beschreibt als Ursache psychiatrischer Störungen ein „affektives Ungleichgewicht“ im Gehirn und sieht deshalb die neuronale Grundlage emotionaler Gefühle als Ziel psychiatrischer Forschung. Dabei kommt laut ihm weniger den kortikalen als viel mehr den subkortikalen Prozessen eine herausragende Bedeutung zu; ähnlich der von Der-Avakian und Markou geforderten Untersuchung auf „Mikrolevel-Ebene“. Panksepp postuliert in diesem Zusammenhang die Existenz von sieben solchen basalen Gefühlen: SEEKING, RAGE, FEAR, LUST, CARE, GRIEF (vormals PANIC)

und PLAY (Panksepp, 2010). Bezogen auf Depression spricht er von einer Überaktivierung des GRIEF-Systems (Traurigkeit) und einer Unteraktivierung des SEEKING-Systems (mangelnde Initiative, Lethargie). Speziesübergreifende neurowissenschaftliche Studien konnten bestätigen, dass diese basalen Gefühle in subkortikalen Regionen des Gehirns verortet sind, die anatomisch, neurochemisch und funktional in allen Säugetieren homogen sind (Panksepp, 2010). Wissenschaftler, die sich im Rahmen der Entwicklung neuer Behandlungsoptionen für therapieresistente Depression mit den zugrunde liegenden, neuronalen Prozessen gestörter Belohnungsverarbeitung beschäftigt haben, greifen auf diese These zurück. Coenen und Co-Autoren (2011b) beschreiben Depression als pathologische Untererregung positiver affektiver Systeme in Teilen eines Netzwerks von Gehirnregionen, die emotionale Reize bewerten, ausgleichen und speichern gegenüber einer Übererregung von Teilen desselben Netzwerks, die negative Gefühle beinhalten. Dies beziehen sie auf das von Panksepp postulierte SEEKING-System, das Antrieb und die Erwartung von Belohnung fördert sowie das GRIEF-System, das bspw. Traurigkeit fördert.

Herausfordernd ist, nicht nur adäquate, belohnende Stimuli zu finden und auszuwählen (bspw. visuell, auditorisch, geschmacklich, monetär) sondern auch abzuwägen, wie und auf welcher Ebene die Reaktion auf diese Stimuli erfasst werden soll (Selbstauskunft, Verhalten, biologische und neuronale Reaktionen). Idealerweise sollten, um der Vielschichtigkeit von Belohnungsprozessen Rechnung zu tragen, Selbstauskunftsfragebögen mit Messungen auf behavioraler Ebene kombiniert werden (Treadway & Zald, 2011). Im Folgenden sollen einige der an der Belohnungsverarbeitung beteiligten Gehirnstrukturen kurz näher vorgestellt werden.

## 2 Das mesolimbische Belohnungssystem

Die Forscher Olds und Milner (1954) haben mit ihren Experimenten zur intrakraniellen Selbststimulation (intracranial selfstimulation, ICSS) bei Ratten entscheidend dazu beigetragen, neuronale Korrelate des Belohnungssystems zu identifizieren. Sie konnten beobachten, dass Ratten, denen Elektroden in bestimmten Hirnregionen (bspw. dem lateralen Hypothalamus) implantiert wurden, sich statt für Futter für die Stimulation eben dieser Gehirnregionen durch Pressen eines Hebels entschieden und dafür in Kauf nahmen, zu hungern. Andere Studien konnten diese Befunde ergänzen und zeigen, dass die ICSS bei einer Reihe weiterer Gehirnregionen wie beispielsweise dem ventralen Tegmentum des Mittelhirns, dem Nucleus Accumbens, dem anterioren zingulären Kortex, der



Amygdala sowie dem frontalen Kortex funktionierte (Crow & Dakin, 1978; Wise, 1996). Die Arbeit von Heath (Heath, 1964; Heath, 1963), die das therapeutische Potential von Gehirnstimulation bei neurologischen Patienten untersuchen wollte, führte dazu, Stimmungsveränderungen durch Selbststimulation bestimmter Gehirnregionen beim Menschen zu entdecken.

Verschiedene Untersuchungen haben bis zum heutigen Tag dazu beigetragen, neben dem ventralen Tegmentum, den Nucleus caudatus, das Putamen, das ventrale Striatum mit dem Nucleus Accumbens, dem präfrontalen Kortex und dem orbitofrontalen Kortex sowie der Amygdala, als wichtige Gehirnregionen im Rahmen der Belohnungsverarbeitung zu identifizieren (Chau et al., 2004; Gorwood, 2008; Treadway & Zald, 2011). Das ventrale Tegmentum (im Mittelhirn, ventral tegmental area, VTA), der Nucleus Accumbens (Teil des ventralen Striatums, NAcc) sowie der orbitofrontale Kortex (orbitofrontal cortex, OFC) sind durch dopaminerge Bahnen miteinander verbunden und bilden das sogenannte mesolimbische Belohnungssystem (Schultz, 2006). Diesem Belohnungssystem kommt in Bezug auf Lernprozesse, Motivation und Verstärkung eine wichtige Rolle zu, es ist involviert bei der Bereitschaft, für Belohnungen zu arbeiten und diese auch zu erleben (Thomsen, 2015; Treadway & Zald, 2011). Eine weitere, erst kürzlich beschriebene anatomische Struktur, ist das mediale Vorderhirnbündel (MFB), das Verbindungen zu Gehirnregionen dieses Netzwerks wie dem ventralen Tegmentum und dem Nucleus Accumbens besitzt (Coenen et al., 2009; Coenen et al., 2010). Panksepp (2010) schreibt der dopaminergen Verbindung des ventralen Mittelhirns mit dem Nucleus Accumbens und dem medialen frontalen Kortex das von ihm postulierte SEEKING-System zu, das Antrieb und die Erwartung von Belohnung fördert und somit wichtig für Planung und Voraussicht ist.

Das mesolimbische Netzwerk übernimmt die vielschichtige Aufgabe, Belohnungen und motivationale Hinweisreize wahrzunehmen, zu bewerten und entsprechendes Antwortverhalten zu initiieren (Kalivas & Nakamura, 1999).

## 2.1 Das ventrale Tegmentum

Das ventrale Tegmentum kann als Ursprung dopaminergener Neurone und der diesen Neuronen zugeordneten Bahnen bezeichnet werden: der nigrostriatalen, der mesolimbischen und der mesokortikalen Funktionsschleife (Bjorklund & Dunnett, 2007). Das VTA projiziert über das mediale Vorderhirnbündel (MFB) zum Nucleus Accumbens (NAcc) und über einen separaten Weg zum präfrontalen Kortex (PFC) (Schlaepfer et al., 2014). Es

lassen sich zwei unterschiedliche Arten von dopaminergen Neuronen feststellen: (1) tonische dopaminerge Neuronen, die mit der Förderung von Belohnungsprozessen in Verbindung stehen und (2) phasische dopaminerge Neuronen, die bei einer Hemmung zu erhöhter Belastbarkeit führen können (Russo & Nestler, 2013). Das VTA fungiert als Schaltstelle, um bei Bedarf eine Aktivierung des mesolimbischen Systems zu initiieren. Ihm kommt somit eine zentrale Rolle bei der Motivation und Belohnungsverarbeitung zu (Lammel et al., 2014).

## 2.2 Der Nucleus Accumbens

Der NAcc als Teil des ventralen Striatums verbindet das limbische System mit den Basalganglien. Er empfängt Afferenzen mit Ursprung in der Hippocampusformation, der Amygdala, der ventralen tegmentalen Area, dem medialen präfrontalen Kortex und projiziert selbst über efferente Bahnen zum ventralen Pallidum, dem Hypothalamus, der Substantia Nigra und der ventralen tegmentalen Area (Woodward et al., 1999). Man kann den Nucleus Accumbens sowohl architektonisch als auch funktional in eine Kern-Region (core) und eine Hüllen-Region (shell) unterteilen, wobei jeder Bereich unterschiedliche Verbindungen zu anderen Gehirnregionen aufweist. Die Hülle des NAcc empfängt hauptsächlich limbische Informationen, die Kern-Region empfängt hingegen Informationen vom Motorsystem (Park et al., 2019).

Der Nucleus Accumbens kann als ein wichtiges Schaltzentrum innerhalb des anatomischen und funktionellen Belohnungsnetzwerks betrachtet werden, dass die emotionale Verarbeitung mit der Verhaltensgenerierung verknüpft (Mayberg et al., 1999). Aus diesem Grund wird der NAcc auch häufig als „Tor der Motivation“ beschrieben, dass zwischen Systemen der Emotion und der Motorik des Belohnungssystems vermittelt (Schlaepfer et al., 2008). Die Bedeutung des Nucleus Accumbens für die Erfahrung von Belohnung, für deren Vorhersage als auch für das Generieren motorischer Antworten konnte unter anderem im Rahmen folgender Studien belegt werden. Ebenso spielt er bei dem Empfinden hedonischer Gefühle eine Rolle.

Erhöhte Aktivität der NAcc-Neuronen sowie vermehrte Dopaminausschüttung konnte beispielsweise während der Erwartung und der Erfahrung von Belohnung gezeigt werden (Adinoff, 2004; de la Fuente-Fernandez et al., 2002). Für unterschiedliche Arten von Verstärkern, primäre wie sekundäre, wurde eine Aktivierung im ventralen Striatum nachgewiesen. Diese Verstärker umfassten das Betrachten von attraktiven Gesichtern (Aharon et al., 2001), das Hören von Musik (Blood & Zatorre, 2001), als auch das Essen

von Schokolade (Small et al., 2001). Auch die Antizipation oder das Erhalten von Geld konnte diese Aktivierung auslösen (Abler et al., 2006; Cohen et al., 2005; Knutson et al., 2001a). Laut Gorwood (2008) erfolgt die Reaktion auf primäre Verstärker vorrangig in der Hüllen-Region des NAcc während die Reaktion auf sekundäre, also erlernte Verstärker, in der Kern-Region des NAcc stattfindet. Die Beteiligung des Nucleus Accumbens am belohnungsassoziierten Lernen wird weiter durch die Befunde gestützt, die keine oder nur eine geringe Aktivierung im Belohnungszentrum zeigen, wenn eine Belohnung vorhergesehen wurde. Maximale Aktivierung im Belohnungszentrum tritt ein, wenn eine Belohnung wenig vorhersagbar ist, minimale Aktivierung, wenn eine vorhergesagte Belohnung eintritt (Abler et al., 2006; Knutson et al., 2001a; O'Doherty et al., 2002).

Im Rahmen von Tierstudien konnte zudem gezeigt werden, dass bei Nagern die Fähigkeit, zielgerichtetes Verhalten zu zeigen, abnahm, wenn weniger Dopamin aus der Hüllen-Region des NAcc verfügbar war (Ito et al., 2004). Reduziertes Dopamin im NAcc trug zudem dazu bei, dass Tiere sich für geringere Anstrengung verbunden mit geringerer Belohnung anstatt für höhere Anstrengung und höhere Belohnung entschieden (Kring & Barch, 2014). Ähnliche Effekte konnten bei unmedizierten schizophrenen Probanden gefunden werden, es zeigte sich eine reduzierte Aktivierung im ventralen Striatum während der Präsentation von Belohnungshinweisen (Juckel et al., 2006). Im Rahmen von funktionellen Magnetresonanztomographie Untersuchungen (fMRT), die die Veränderungen des BOLD-Signals (Blood Oxygen Level Dependency) untersuchten, wurde darüber hinaus eine positive Korrelation der NAcc-Aktivität mit der durch Amphetamine ausgelösten Euphorie bei Probanden gefunden (Drevets et al., 2001).

### 2.3 Der orbitofrontale Kortex

Der OFC besitzt reziproke Verbindungen zu vielen anderen Hirnstrukturen, beispielsweise der Amygdala, dem cingulären Kortex, der Insula, dem Hypothalamus, dem Hippocampus, dem Striatum und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex. Er empfängt direkte Signale von kortikalen Regionen, die mit dem Geruchs- und Geschmackssinn assoziiert sind als auch von visuellen und somatosensorischen Bereichen des Gehirns (Elliott et al., 2000). Er lässt sich in mediale und laterale Anteile gliedern. O'Doherty et al. (2001) konnten im Rahmen eines strategischen Geld-Gewinnspiels nachweisen, dass der mediale Teil Aktivierung bei Belohnung und der laterale Teil Aktivierung bei Bestrafung zeigte.

Der orbitofrontale Kortex ist eine Schaltstelle für die sensorische Integration von Informationen, die Modulation von autonomen Reaktionen als auch für die Antizipation beim Lernen und bei Vorhersagen. Dies gilt auch für emotionales und belohnungsbezogenes Verhalten (Kringelbach, 2005). Anders ausgedrückt, besitzt der OFC auf verschiedene sensorische Informationen fein abgestimmte Neurone, die auch abstrakte Dimensionen von Belohnung (bspw. Wahrscheinlichkeit) repräsentieren können und trägt so zur Entscheidungsfindung bezüglich der Verfolgung von Belohnung bei (Blum et al., 2014).

Tierexperimente belegen, dass bei Ratten und auch bei Affen (Makaken) die Aktivität im OFC mit höherem Belohnungswert ansteigt (Rolls, 2000; Schultz, 2000; Tremblay & Schultz, 1999). Gorwood (2008) fasst die Ergebnisse verschiedener Studien mit Menschen zusammen, die gezeigt haben, dass der OFC sowohl bei der Belohnungshöhe (O'Doherty et al., 2000), der erwarteten Belohnungshöhe (Gottfried et al., 2003) als auch bei der subjektiven Bewertung von Essen und weiteren Verstärkern (Kringelbach et al., 2003) eine Rolle spielt. Auch andere Forscher haben herausgearbeitet, dass der orbitofrontale Kortex den Wert einer Belohnung kodiert (Padoa-Schioppa & Cai, 2011; Small et al., 2001). fMRT Studien konnten zusätzlich sowohl eine OFC Aktivierung bei Annäherungsverhalten als auch bei Verhaltenshemmung zeigen (McClure et al., 2004a). Ein bekannter Fall hier ist der des Patienten Phineas Gage, vorgestellt von Damasio und Co-Autoren (1994), der nach Verletzungen im Bereich des orbitofrontalen und des präfrontalen Kortex unangebrachtes Verhalten in sozialen Situationen und schlechte wirtschaftliche Entscheidungen zeigte.

## 2.4 Die Amygdala

Die Amygdala, auch Mandelkern genannt, als Teil des limbischen Systems lässt sich mit ihren verschiedenen Einzelkernen in drei unterschiedliche Gebiete aufteilen: (1) die zentromediale Kerngruppe (Vermittlung von aufmerksamkeitsbezogener, vegetativer und motorischer Reaktion), die (2) basolaterale Kerngruppe (Koordination von sensorischem Input höherer Ebenen) und die (3) kortikale Kerngruppe (sensitiv für Gerüche und soziale Informationsverarbeitung). Sie wird über zahlreiche Faserverbindungen mit Informationen aus den höheren Hirnzentren versorgt (Bzdok et al., 2013) und spielt eine Rolle bei der Repräsentation sensorischer Informationen (Geschmack, Geruch) primärer Belohnungen (McGaugh, 2004). Rolls (2019) bezeichnet die Amygdala, genau wie den orbito-

frontalen Kortex, als Schlüsselstruktur, die an der Verarbeitung von Emotion und Belohnung beteiligt ist.

Ursprünglich war die Amygdala hauptsächlich mit der Wahrnehmung von Angst und negativen Emotionen assoziiert (LeDoux, 2000). In ihrem Review zur Neurophysiologie der Angst legten Calder und Co-Autoren (2001) dar, dass die Amygdala durch Gesichter aktiviert wird, die ängstliche oder verärgerte Ausdrücke zeigen. Neue Untersuchungen konnten jedoch belegen, dass der Mandelkern weniger die Valenz eines Stimulus codiert, also ob positiv oder negativ, sondern vielmehr auf die Intensität eines Stimulus reagiert (Anderson & Ahmed, 2003; Small et al., 2003). Ebenso fanden beispielsweise Hamann und Mao (2002) sowie Anderson & Ahmed (2003) eine Aktivierung der Amygdala, die positiven, verstärkenden Stimuli folgte. Dem Mandelkern kann also die Funktion zugeschrieben werden, die affektive Bedeutung externaler Stimuli zu erkennen (Irwin et al., 1996). Er ist in die Erstellung konditionierter Assoziationen (bspw. Verbindungen zwischen bestimmtem Verhalten und belohnenden oder bestrafenden Stimuli) involviert und beeinflusst so sowohl affektive Zustände als auch Entscheidungsprozesse (LeDoux, 1995).

## 2.5 Das mediale Vorderhirnbündel

Das MFB zeigt Verbindungen zu verschiedenen Strukturen des mesolimbischen Belohnungssystems wie beispielsweise dem ventralen Tegmentum und dem Nucleus Accumbens. Es besitzt ebenso Verbindungen zum Cerebellum, dem lateralen Hypothalamus und dem vorderen Schenkel der inneren Kapsel (ALIC) (Coenen et al., 2009; Coenen et al., 2010). Das mediale Vorderhirnbündel wurde sowohl bei Tieren als auch beim Menschen beschrieben. Laut Coenen & Co-Autoren (2011a) weist diese Struktur jedoch deutliche Unterschiede zwischen den Spezies auf: Bei Nagetieren ist das MFB ein großer, aber kompakter, heterogener Pfad, der eine Verbindung zur Integration niedriger und höherer Gehirnfunktionen darstellt während es beim Menschen weitaus komplexer ist. Das mediale Vorderhirnbündel verbindet dort die Kleinhirnerne mit dem VTA. Es lässt sich als zweiteilige Struktur mit einem gemeinsamen Stamm am Anfang beschreiben, der sich im VTA des Mittelhirns in zwei Teile aufteilt (Coenen et al., 2012). Coenen und Co-Autoren (2012), die das mediale Vorderhirnbündel mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) visualisiert haben, benennen auf der einen Seite den inferomedialen (im) Teil des MFB, der von der Seitenwand des dritten Ventrikels zum lateralen Teil des Hypothalamus übergeht. Auf der anderen Seite findet sich der superolaterale (sl) Teil, er verlässt das VTA,

um zum vorderen Ast der inneren Kapsel (ALIC) aufzusteigen. Dies ist auch der Teil des medialen Vorderhirnbündels, der sich mit dem Nucleus Accumbens und dem ventralen Striatum verbindet.

Das MFB wird zunehmend als wichtiger Bestandteil des mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystems und als neuronales Substrat für Belohnung betrachtet (Galvez et al., 2015). Farakhor et al. (2019) konnten zeigen, dass elektrische Stimulation des medialen Vorderhirnbündels bei Ratten (Selbststimulation durch Drücken eines Hebels im Rahmen der operanten Konditionierung) ein positives Gefühl hervorrief. Diese belohnenden Stimulationseffekte konnten durch angemessene Dosierung von Dopamin-Antagonisten reguliert werden.

Weiter wird die Bedeutung des MFBs für die strukturelle und funktionale Erklärung von affektiven Störungen wie die uni- und bipolare Depression diskutiert. Panksepp (2010) ordnet das mediale Vorderhirnbündel als Teilstruktur des Belohnungssystems mit seinen Verbindungen zum ventralen Mittelhirn und zum Nucleus Accumbens auf neuroanatomischer Ebene dem von ihm postulierten SEEKING-System zu. Auch Coenen et al. (2012) beschreiben darauf bezugnehmend das MFB, insbesondere seinen superolateralen Teil, als wichtige Struktur für die Regulierung von Annäherungsmotivation, die für die Behandlung von therapieresistenter Depression eine wichtige Rolle spielen kann.

## 2.6 Veränderungen bei Depression

Die sogenannte Anhedonie-Hypothese der Depression, der eine Störung des mesolimbischen Belohnungssystems zugrunde liegt, wurde bereits 1974 von Donald F. Klein vorgestellt (Klein, 1974). Die aktuell verfügbaren Untersuchungsmethoden wie Bildgebende Diagnostik und klinisch-chemische Analysen haben es ermöglicht, die neuronalen Grundlagen dieser angenommenen Dysfunktion näher zu untersuchen. Verschiedenste Studien und Reviews haben bis zum heutigen Tag die neurologischen Veränderungen, die mit Depression assoziiert sind, untersucht und zusammengefasst. Nestler und Carlezon (2006) schreiben beispielsweise dem NAcc und dem VTA als Teil des mesolimbischen Belohnungssystems eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie und Symptomatologie bei Depression zu. Sie postulieren eine zugrunde liegende Dopamin-Dysregulation für das Kernsymptom der Anhedonie. Rizvi und Co-Autoren (2018) bezeichnen Depression als eine Unterfunktion des Belohnungssystems.

Knowland und Lim (2018) führen die Symptome einer Depression auf eine Störung des Belohnungssystems oder auf eine Hyperaktivität von Bestrafungszentren, bzw. eine Kombination aus beidem, zurück. Belegt sind strukturelle und neuronale Abweichungen wie ein verändertes Volumen des orbitofrontalen Kortex und des Striatums, eine verringerte striatale Aktivität bei Belohnung, eine verringerte Aktivität des orbitofrontalen Kortex während des Belohnungslernens sowie eine verringerte Konnektivität zwischen dem präfrontalen Kortex und dem Striatum bei der Verarbeitung angenehmer Stimuli (für einen Überblick siehe Rizvi et al., 2016; Zhang et al., 2018). Ebenso konnten Unterschiede im zerebralen Blutfluss in Gehirnregionen, die mit dem mesolimbischen Dopaminsystem assoziiert sind, zwischen Patienten mit Depression und Kontrollprobanden gefunden werden. Dies beinhaltete das Striatum, den präfrontalen Kortex, die Amygdala und den anterioren cingulären Kortex (anterior cingulate cortex, ACC) (Drevets et al., 2001). Mayberg und Co-Autoren fanden beispielsweise, vor dem Hintergrund einer angenommenen Überaktivierung dieser Region bei Depression, eine Reduktion des zerebralen Blutflusses der subgenualen zingulären Region (Brodmann Areal 25) nach Tiefer Hirnstimulation (Mayberg et al., 2005). Pecina und Co-Autoren (2017) wiesen bei depressiven Probanden in mehreren striatalen Regionen (dem bilateralen ventralen Pallidum, dem Nucleus Accumbens, dem rechten ventralen Caudatus, dem Putamen) eine erhöhte Verfügbarkeit von D2/3-Rezeptoren nach. Das Vorhandensein dieser Rezeptoren korrelierte im Bereich des ventralen Striatums negativ mit der Schwere der motivationalen Anhedonie. Burkhouse et al. (2018) fanden auf neurophysiologischer Ebene Unterschiede in der Reaktion auf Belohnung im Elektroenzephalogramm bei depressiven Probanden. „Belohnungspositivität“ (reward positivity, RewP), auch „Feedback-Negativität“ (feedback negativity, FN) oder „Feedback-bezogene-Negativität“ (feedback-related negativity, FRN), erscheint als frontozentrales Ereignispotential (event related potential, ERP), das ungefähr 250-350 Millisekunden nach dem Erhalt einer Belohnung auftritt (Burkhouse et al., 2018). Proudfit postuliert, dass dieses ERP die Verarbeitung von positivem Feedback für die Belohnung im Vergleich zu Feedback für Nichtbelohnung oder Verlust widerspiegelt (Proudfit, 2015). Höhere depressive Symptome waren mit einem reduzierten RewP assoziiert (Burkhouse et al., 2018). Auch pharmakologische Studien, wie beispielsweise die Untersuchung von Zarate et al. (2004) zur antidepressiven Wirkung von Dopamin-Rezeptor-Agonisten, stützen weiter die Theorie einer Störung des dopaminergen mesolimbischen Belohnungssystems.

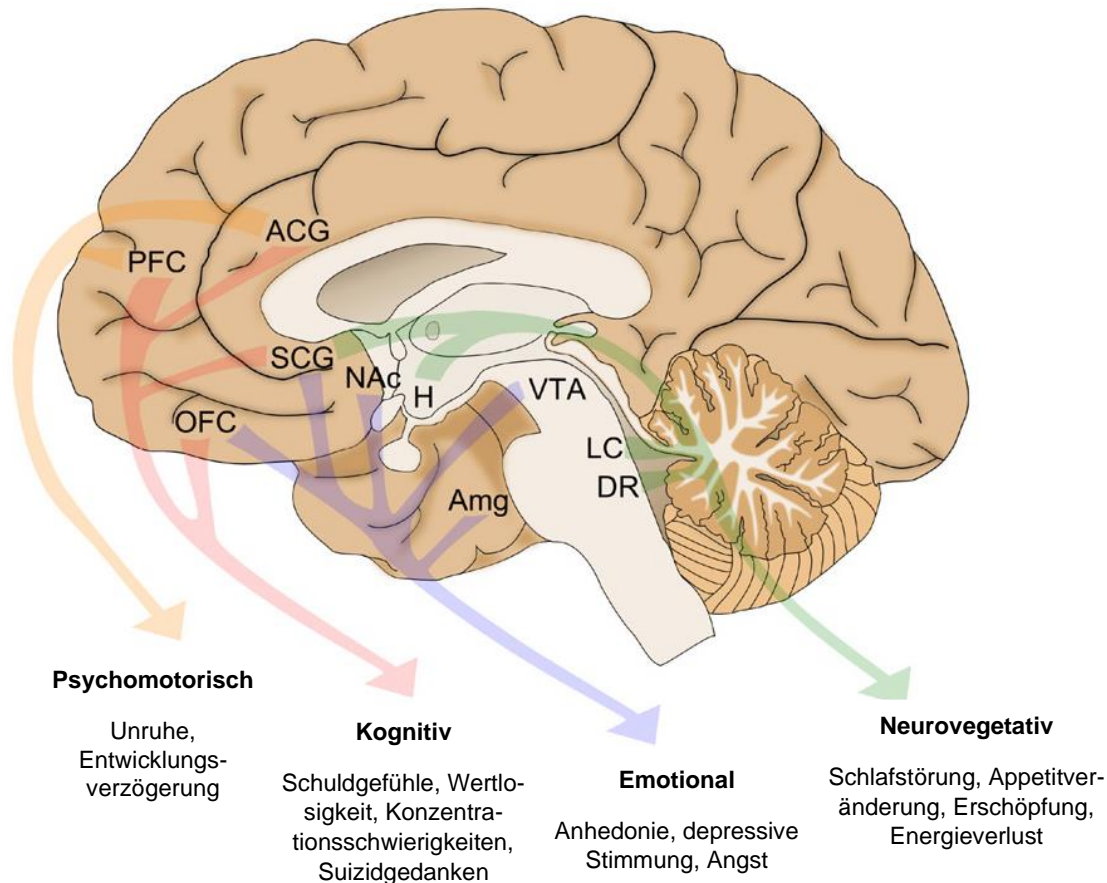


Abb. 1. An depressiver Symptomatik beteiligte Gehirnregionen.

Abkürzungen: anteriorer cingulärer Gyrus (anterior cingulate gyrus, ACG); Raphe-Kerne (dorsal raphe, DR); Hypothalamus (H); Locus coeruleus (LC); Nucleus Accumbens (NAcc); orbitofrontaler Kortex (orbital frontal cortex, OFC); präfrontaler Kortex (prefrontal cortex, PFC); subgenualer cingulärer Gyrus (subgenual cingulate gyrus, SCG); ventrales Tegmentum (ventral tegmental area, VTA) (modifiziert nach Anderson et al., 2012).

Forscher, die sich mit der Charakterisierung anhedoner Symptome bei Depression befasst haben, konnten nachweisen, dass speziell diese Patienten (1) eine verringerte Sensitivität auf positive Stimuli (2) eine beeinträchtigte Wahrnehmung positiv besetzter Reize sowie (3) eine reduzierte behaviorale und neurobiologische Antwort auf potentiell belohnende Reize zeigen (Forbes et al., 2007; Forbes et al., 2004; Foti & Hajcak, 2009; Hayward et al., 2005; Kaviani et al., 2004; Kumar et al., 2008; McCabe & Gotlib, 1995; Pizzagalli et al., 2008; Pizzagalli et al., 2005; Shestyuk et al., 2005; Steele et al., 2004; Yoon et al., 2009). Spijker und Co-Autoren benennen das Symptom der Anhedonie neben einigen anderen Risikofaktoren (jüngeres Alter, Schweregrad, längere Episodendauer, frühes Erwachen, externer Locus of Control) als negativer Prädiktor für das Ansprechen auf eine Behandlung (Spijker et al., 2001).

Trotz großer Übereinstimmung bei den Befunden gibt es jedoch auch immer wieder inkonsistente Resultate (Zhang et al., 2018). Knutson et al. (2008) fanden beispielsweise



während der Antizipation eines Gewinns keinen Unterschied in der Aktivität des Nucleus Accumbens, dem affektiven oder behavioralen Verhalten, zwischen Depressiven und gesunden Kontrollprobanden. Auch Rizvi und Co-Autoren (2016) weisen in ihrem Review darauf hin, dass Depression nicht notwendigerweise mit Defiziten im konsumatorischen Genuss assoziiert ist, sondern vielmehr in Zusammenhang mit Defiziten in der Antizipation von Belohnung oder der Kosten-Nutzen-Rechnung steht.

Diese inkonsistenten Befunde lassen sich nicht nur auf methodische Aspekte wie Stichprobengröße, Validität der Test oder der Verfügbarkeit von Kontrollgruppen zurückführen. Neben der Komplexität der Pathophysiologie der Depression, die mehrere neuroanatomische Substrate und Neurotransmittersysteme umfasst (Delgado, 2000; Drevets et al., 2001) trägt auch die Schwierigkeit der Konzeptualisierung des zu messenden Konstrukts dazu bei. Belohnungsabhängiges Lernen lässt sich beispielsweise im Hinblick auf die Ausprägung des Vorhersagefehlers (gemessen an der Hirnaktivität bei dem Eintreffen bzw. Nicht-Eintreffen einer vorhergesagten Belohnung) oder aber im Rahmen von Response-Bias-Aufgaben (Manipulation der Verstärkung eines als korrekt identifizierten Stimulus) untersuchen. In Kapitel 3 werden nachfolgend verschiedene psychologische Aspekte im Rahmen von Belohnungsprozessen vorgestellt.

## 2.7 Exkurs: Dopamin als „Belohnungstransmitter“

Der bis heute in Verbindung mit Belohnungsprozessen am meisten untersuchte Neurotransmitter ist Dopamin (Rizvi et al., 2016). Wise' Arbeit (Wise, 1996) zur Wirkung verschiedener Drogen wie Heroin, Kokain und Alkohol hat dazu beigetragen, die Bedeutung dieses Neurotransmitters für Belohnungsprozesse zu identifizieren. In Studien mit wachen Primaten konnte gezeigt werden, dass Neurone aus Regionen, die mit dem Dopaminsystem assoziiert sind, wie beispielsweise das Striatum, die Amygdala und der orbitofrontale Kortex, durch Futter und flüssige Belohnungen aktiviert wurden (Schultz, 2006). Zudem wurde nachgewiesen, dass auch verschiedene andere Verstärker wie Essen, Sex, soziale und kognitive Belohnungen, das mesolimbische Dopaminsystem aktivieren (für eine Zusammenfassung siehe Berridge, 2007).

In verschiedenen Tierstudien konnte die Bedeutung des Neurotransmitters Dopamin für Belohnungsprozesse weiter belegt werden. Die Unterdrückung der Dopaminausschüttung durch rezeptorblockierende Neuroleptika zeigte eine reduzierte hedonische Wirkung auf Belohnung (Wise, 1982, 1985).

Willner (1997) wies in Nagetiermodellen eine Verbesserung der dopaminergen Transmission durch Gabe von Antidepressiva mit dopaminergem Wirkkomponente nach. Knock-Out Mäuse, denen das Gen für Protein Par-4 fehlt, das die Aktivität der D2-Rezeptoren reguliert, zeigten erhöhtes depressives Verhalten (Park et al., 2005). Berton et al. (2006) konnten eine Störung des neuronalen Belohnungssystems bei Mäusen, die sozialem Stress ausgesetzt waren, nachweisen. Dieser Effekt ließ sich durch die Gabe von Antidepressiva wieder regulieren. Auch beim Menschen ließen sich ähnliche Beobachtungen machen: es wurde beispielsweise ein antidepressiver Effekt der L-Dopa-Therapie bei Parkinsonpatienten festgestellt (Iversen, 2005). In einer von Bowden und Co-Autoren (1997) durchgeführten Post-Mortem-Studie wurde bei depressiven Patienten nach Suizid im Vergleich zu gesunden Kontrollen im Putamen, im Nucleus Caudatus und im Nucleus Accumbens eine verminderte Konzentration von Dopaminmetaboliten gefunden, was eine reduzierte Transmission vermuten lässt. Die Beobachtung von zwanghaftem Spielen bei Parkinsonpatienten, die mit Dopamin-Agonisten behandelt wurden, liefert zudem Unterstützung für die Theorie, dass der Neurotransmitter Dopamin beim Treffen riskanter Entscheidungen beteiligt ist (Dodd et al., 2005; Driver-Dunckley et al., 2003). Dopamin spielt ebenso eine Rolle bei der Bildung von Verhaltensstrategien, die das Ziel haben, aversive Reize zu vermeiden (Ilango et al., 2012) und auch in Tierversuchen mit Ratten konnte gezeigt werden, dass eine Läsion des Nucleus Accumbens Risikoaversion bei Ratten erhöhte (Cardinal & Howes, 2005).

Vor dem Hintergrund der Dopamin-Dysfunktion oder auch der Dopamin-Mangel-Hypothese der Anhedonie wurde lange eine Reduktion der hedonischen Erfahrung, also des subjektiven Vergnügens, angenommen (Wise, 1980). Verschiedene Beobachtungen haben jedoch dazu geführt, die Frage zu diskutieren, welche Belohnungsfunktion genau durch Dopamin vermittelt wird: (1) der hedonische Wert einer Belohnung (liking) (2) Lernprozesse (Vorhersage von Belohnung, Vorhersagefehler, assoziative Verknüpfungen) (learning) oder (3) Verfolgung von Belohnung (Wollen; wanting) (Berridge, 2007). Berridge und Robinson (1998) fanden beispielsweise bei Ratten, denen durch 6-Hydroxydopamin bis zu 99 % des Dopamins im Nucleus Accumbens und im Neostriatum entzogen worden waren, eine normale hedonische Reaktion auf Saccharose, normales assoziatives Lernen sowie eine Geschmacksverstärkung durch nicht-dopaminerge pharmakologische Manipulation (Gabe von Benzodiazepinen). Studien beim Menschen zeigten darüber hinaus einen größeren Zusammenhang zwischen der Dopamin-Neurotransmission und der subjektiven Bewertung für „eine Droge wollen“ als „eine Droge mögen“

(Berridge, 2007; Evans et al., 2006; Leyton, 2002). Berridge und Robinson diskutieren neben der Bedeutung von Dopamin für die motivationale Komponente von Belohnung („wanting“) einen zusätzlichen Aspekt: neben bewusstem „Wollen“ spielen auch implizite Prozesse eine Rolle. Die Autoren bezeichnen diese unbewussten Prozesse als „incentive salience“, was sich als „Attraktivitätszuschreibung“ übersetzen lässt. Gemeint ist die Verwandlung eines ehemals neutralen Stimulus in einen attraktiven Stimulus und somit in ein als positiv empfundenen Ziel (Berridge, 2007; Berridge & Robinson, 1998). „Incentive salience“ ist also eine konditionierte Motivationsreaktion des Gehirns, ausgelöst durch einen belohnungsbezogenen Reiz (Berridge, 2007). Auch Dichter (2010) und Thomsen (2015) verweisen in ihren Reviews auf diese Befunde. Sie postulieren, dass Depression weniger durch verminderte konsumatorische Freude als vielmehr durch verminderte antizipatorische Freude gekennzeichnet ist. Dies meint, dass Dopamin im Kontext von Belohnungsprozessen eine wichtige Rolle beim Aspekt des „wantings“, weniger des „likings“ spielt.

Winer et al. (2019) bringen es auf den Punkt (S. 326): „Biologische Entscheidungsprozesse im Zusammenhang mit Belohnung und Anhedonie beinhalten die Kommunikation zwischen komplexen Gehirnstrukturen, der Art von Belohnung, wie sie bewertet wird, und die Entscheidungen, die man in Bezug auf das Erhalten und Erfahren dieser Belohnung treffen muss. Dies macht das Verstehen der Interaktion dieser Systeme noch komplexer.“ Laut den Autoren muss das Symptom der Anhedonie also sowohl auf molekularer (bspw. Defizite in der Dopamin-Produktion) als auch auf struktureller Ebene (bspw. mangelhafte Verarbeitung/Kommunikation zwischen verschiedenen Gehirnstrukturen) betrachtet werden (Winer et al., 2019). Veränderungen in Belohnungsprozessen können selbst nach Remission depressiver Symptome bestehen bleiben und als Risikofaktor für ein schlechtes Ansprechen auf weitere Behandlung oder einen Rückfall angesehen werden (Clery-Melin et al., 2019).

Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht der Diskussion um die Definition und Erfassung des Symptoms der Anhedonie bei Depression, wird noch einmal deutlich, dass Belohnung kein einheitlicher Prozess ist, sondern sich aus verschiedenen psychologischen Aspekten sowie neurobiologischen Mechanismen zusammensetzt. Im Folgenden sollen die unterschiedlichen psychologischen Komponenten und ihre neuronalen Korrelate identifiziert und deren Veränderung bei Depression im Einzelnen vorgestellt werden.

### 3 Psychologische Modelle von Belohnungsprozessen und deren neuronale Korrelate

Durch die erfolgreiche Übertragung von Tiermodellen auf behaviorale Tests beim Menschen, ist es in den letzten Jahren zunehmend gelungen, Teilkomponenten der Belohnungsverarbeitung bei diesen zu untersuchen (Thomsen, 2015). Im Alltagsverständnis wird Belohnung häufig mit einem positiven, Freude auslösenden Gefühl gleichgesetzt. Belohnung auf psychologischer und neuronaler Ebene betrachtet ist jedoch nicht nur ein komplexer Prozess, sondern beinhaltet ein Zusammenspiel von multiplen Gehirnarealen und -mechanismen (Berridge & Kringelbach, 2008). Grundsätzlich kann zwischen dem affektiven Zustand, objektiv messbar durch behaviorale, physiologische und neuronale Reaktionen, und der subjektiven Empfindung von Belohnung, gemessen durch Selbstausskünfte, unterschieden werden (Kringelbach & Berridge, 2009).

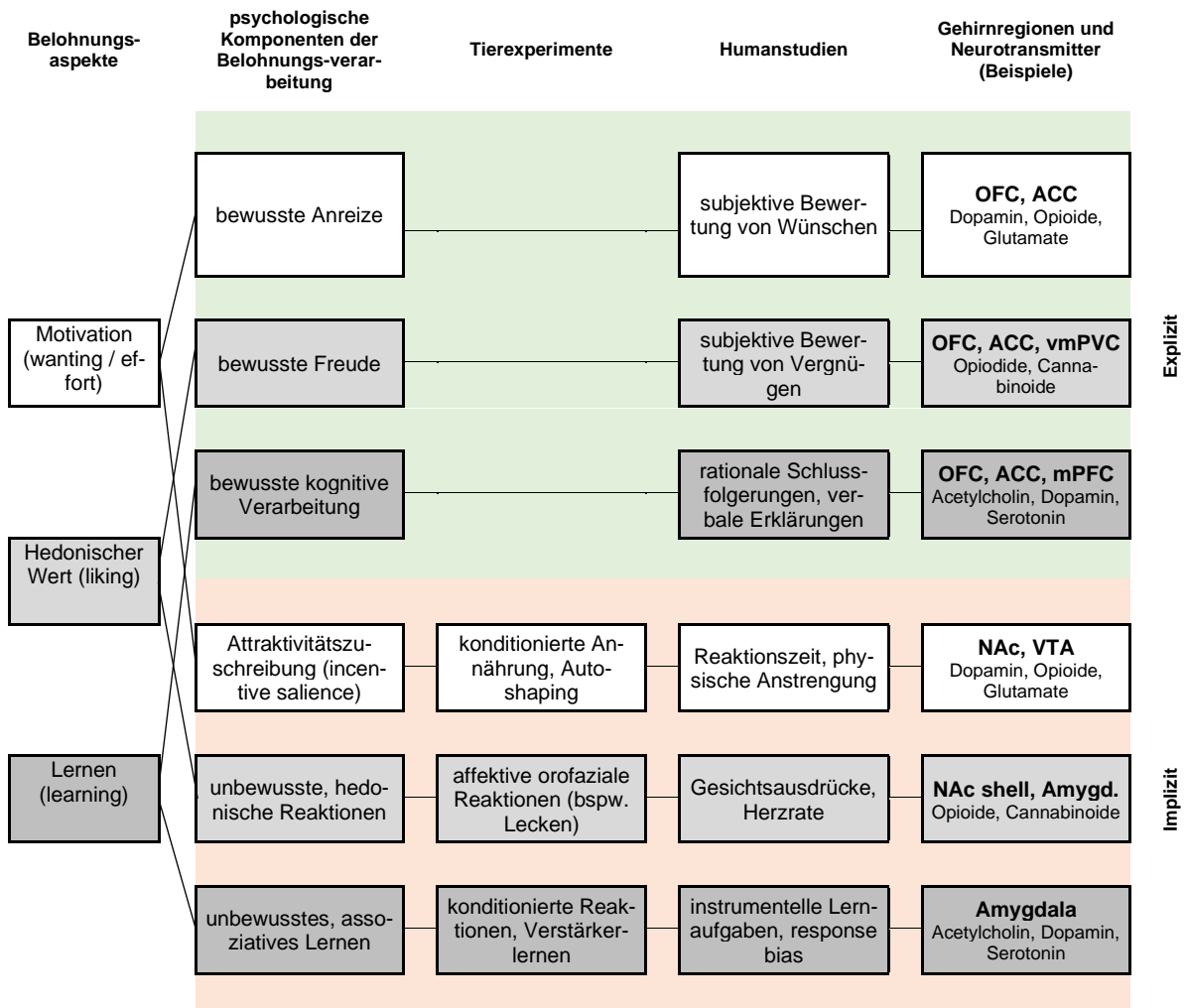


Abb. 2. Überblick über die verschiedenen Prozesse der Belohnungsverarbeitung.

Belohnungsverarbeitung als Zusammenspiel komplexer Prozesse: Aufteilung in drei psychologische Komponenten: Motivation (wanting), hedonischer Wert (liking) und Lernen (learning) und diesen Prozessen zugeordnete Gehirnregionen und Transmitter. Beim Menschen lässt sich, im Gegensatz zu Tierexperimenten, noch zwischen einer bewussten und einer unbewussten Ebene unterscheiden (modifiziert nach Kringelbach & Berridge, 2009; Thomsen, 2015).

Nach Berridge und Kringelbach (2008) lässt sich Belohnung in drei unterschiedliche psychologische Komponenten aufteilen: neben dem (1) Gefühl der Freude (hedonischer Wert) (liking) sind zusätzlich (2) Lern- (learning) als auch (3) motivationale Prozesse (wanting) für das Erlangen einer Belohnung wichtig. Die Autoren (Kringelbach & Berridge, 2009) unterscheiden für jede dieser drei Komponenten sowohl bewusste als auch unbewusste Prozesse, die jeweils auf verschiedenen Ebenen messbar sind.

Diese Konzeptualisierung der Belohnungskomponenten ist mit der vorgeschlagenen Charakterisierung von Anhedonie von Zhou und Co-Autoren (2019) (konsumatorische & antizipatorische Aspekte) und Thomsen (2015) (Beeinträchtigung Vergnügen zu verfolgen, zu erfahren, zu lernen) stimmig (s. Kapitel 3). Um Belohnung erfahren und verfolgen zu können, sind verschiedene ineinandergreifende und sich gegenseitig beeinflussende Prozesse notwendig. Potenziell belohnende Stimuli müssen zunächst wahrgenommen werden und deren Konsum ein positives Gefühl auslösen (hedonischer Wert, liking). Die verstärkende Wirkung der Stimuli muss zusätzlich gelernt werden (Lernen, reinforcement learning) um schließlich die Stimuli verfolgen zu können beziehungsweise zu wollen (Motivation, wanting) um erneut ein positives Gefühl zu erfahren. Es spielt im Rahmen von Belohnungsprozessen also nicht nur die aktuelle Situation eine Rolle, eine mögliche Handlung muss auch mit dem Ergebnis und den Folgen in der Zukunft verbunden werden (antizipatorische Aspekte). Nur bei der Erwartung, dass das durch die Handlung erzielte Ergebnis relevante (positive) Folgen nach sich zieht, stellt sich Motivation ein. Heckhausen beschreibt diesen Zusammenhang in seinem kognitiven Motivationsmodell als „Ergebnis-Folge-Erwartung“ (Heckhausen, 1980). Mögliche Defizite im Rahmen depressiver Symptomatik könnten sich vor diesem Hintergrund folgendermaßen darstellen: Wird eine bereits gelernte Belohnung nicht als positiv erlebt (reduziertes liking) und/oder wird eine neue Belohnung nicht erlernt (reduziertes learning), wird es schwer fallen, für Handlungen positive Ereignisse in der Zukunft zu antizipieren, was sich in einer verminderten Motivation (wanting) und verminderter Anstrengung beziehungsweise nicht durchgeführten Handlungen niederschlägt.

Nach Kring und Barch (2014) beinhalten die motivationalen Prozesse im Rahmen der Belohnungsverarbeitung eine Einschätzung, wie viel Aufwand generiert werden muss, um das gewünschte Ergebnis (die Belohnung) zu erzielen, sowie einen Plan, dies zu erreichen. Sich dem anschließend folgt die tatsächliche Verhaltensreaktion, um die Belohnung zu erhalten. Die Autoren differenzieren hier noch weiter und unterscheiden zwischen (1) konsumatorischer (direkter, hedonischer Genuss) und (2) antizipatorischer

(Vorstellung des Genusses in der Zukunft) Freude. Der direkte, hedonische Genuss als bewusste Komponente wird als „liking“ beschrieben, hinsichtlich der Definition des antizipatorischen Genusses (unbewusste Komponente) greifen die Autoren auf das von Berridge und Co-Autoren vorgestellte Konzept der „incentive salience“ zurück (Berridge & Robinson, 1998; Berridge et al., 2009; Kring & Barch, 2014). „Incentive salience“ (Attraktivitätszuschreibung) meint die Verwandlung eines ehemals neutralen Stimulus in einen attraktiven Stimulus und somit in ein als positiv empfundenen Ziel. Clery-Melin et al. (2011) definieren Ziel als erwartete Belohnung im Sinne einer erwarteten und erfreulichen Erfahrung in der Zukunft, für die zusätzliche Energie aufgewendet wird. Diese Motivation kann auch unbewusst sein und ist nicht notwendigerweise mit expliziten Erwartungen verbunden (Clery-Melin et al., 2019).

Bezogen auf die notwendigen, motivationalen Prozesse um belohnungsgerichtetes Verhalten zu initiieren, beschreiben die Autoren Barch und Dowd (2010) ergänzend zwei ineinandergreifende Aspekte: zunächst erfolgt die Berechnung des Belohnungswertes, dann die Berechnung der Kosten zum Erhalt der Belohnung, also die notwendige, aufzuwendende Anstrengung. Die Berechnung des Belohnungswertes umfasst sich ändernde Eventualitäten, die mit dem Stimulus verbunden sind (Verhalten unter Unsicherheit, risk) als auch die Verzögerung, bevor ein Ereignis eintritt (Belohnungsaufschub, temporal delay) (Kring & Barch, 2014).

Rizvi et al. (2016) beschreiben bezugnehmend auf Kring und Barch (2014) das Zusammenspiel der unterschiedlichen Prozesse folgendermaßen: Zu Beginn steht der (1) Aufbau einer Stimulus-Belohnungs-Assoziation (reinforcement learning), der zu (2) Interesse bzw. dem Belohnungswunsch führt (eine Belohnung wollen, wanting) gefolgt von der (3) Antizipation der Belohnung (Bereitschaft für eine Belohnung) und der (4) Motivation diese zu erlangen (anfänglicher Energieaufwand um die Belohnung zu erhalten) sowie der (5) Anstrengung (anhaltender Energiewand um die Belohnung zu erhalten) (effort). Es folgt die (6) hedonische Reaktion (Genuss der Belohnung, liking) und anschließend die (7) Feedback-Integration (Aktualisierung der Belohnungspräsenz und -werte). Die Autoren weisen darauf hin, dass es im Hinblick auf einen theoretischen Bezugsrahmen zwar hilfreich ist, lineare Belohnungsprozesse zu definieren, dass die unterschiedlichen Aspekte der Belohnungsverarbeitung auf behavioraler Ebene jedoch auch parallel auftreten können.

In Abbildung 3 wird das Zusammenspiel der verschiedenen Prozesse als Kreislaufmodell dargestellt:

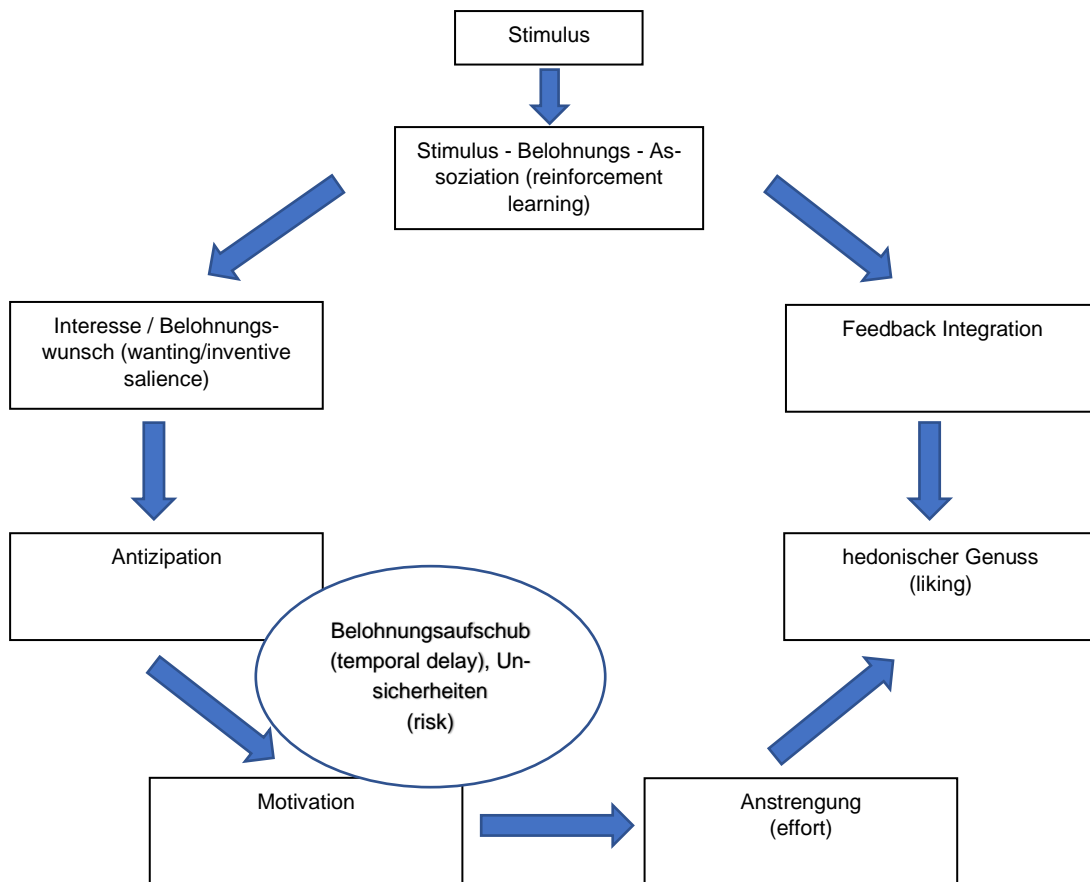


Abb. 3. Zusammenspiel verschiedener Prozesse der Belohnungsverarbeitung.

Beispielhaftes Modell der Belohnungsverarbeitung durch das Zusammenwirken verschiedener psychologischer Prozesse (modifiziert nach Barch & Dowd, 2010; Kring & Barch, 2014; Rizvi et al., 2016).

Bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) als auch elektrophysiologische Messverfahren (Elektrodermale Aktivität, EMDA; blood oxygen level dependence, BOLD) haben dazu beigetragen, die Gehirnaktivität und physiologische Reaktionen des Körpers bei bestimmten Aufgaben zu messen. So ist es im Rahmen von Aktivierungsparadigmen (im Vergleich zu Arbeiten, die Zustände im Ruhezustand untersuchen) gelungen, die Bedeutung spezifischer Gehirnregionen für Belohnungsprozesse zu bestimmen und unterschiedlichen Prozessen zuzuordnen. Im Folgenden sollen die fünf Teilaspekte (1) belohnungsabhängiges Lernen (reinforcement learning), (2) Verhalten unter Unsicherheit (risk), (3) Belohnungsaufschub (temporal delay), (4) das Aufwenden von Anstrengung (effort) sowie (5) hedonischer Wert (liking) des

Belohnungsprozesses sowie deren neuronale Korrelate und ihre Veränderungen im Rahmen der Depression näher vorgestellt werden.

### 3.1 Belohnungsabhängiges Lernen (reinforcement learning)

Eine Kernfunktion für die Steuerung und Adaption von Verhalten ist das „belohnungsabhängige Lernen“ (= reinforcement learning). Um eine gewünschte Belohnung zu erhalten ist es notwendig, sowohl Zusammenhänge zwischen Stimuli und Handlungen als auch der Konsequenzen erkennen zu können. Clery-Melin et al. (2019) beschreibt diesen Prozess unter Bezugnahme auf Chase et. al. (2015) wie folgt: Das belohnungsabhängige Lernen besteht aus der Fähigkeit, den Belohnungs- oder auch den Bestrafungswert eines Stimulus zu repräsentieren. Darauf aufbauend würden Vorhersagen über zukünftige Belohnungen erstellt und aktualisiert, um schließlich das entsprechende Verhalten auszuführen oder zu modifizieren. In der Regel soll Belohnung maximiert und Bestrafung minimiert werden.

Dieses Lernen kann assoziativ (Bildung neuronaler Verknüpfungen zwischen einem neutralen Reiz und einem zweiten Stimulus, bspw. Pawlowsche Konditionierung) als auch instrumentell (Lernen am Erfolg, das Verhalten ist das Instrument, dem eine entsprechende Konsequenz folgt, operante Konditionierung) erfolgen. Die Verknüpfung von Stimulus und Verhalten kann auf implizitem Weg oder durch kognitive Verarbeitung entstehen. Letztere beruht auf den Assoziationen und Repräsentationen früherer Erfahrungen sowie auf den Vorhersagen zukünftiger Belohnungen aufgrund eben dieser früheren Erfahrungen (Berridge & Kringelbach, 2008; Schultz, 2006; Schultz et al., 1997). Subjektives Lernen kann hierbei durch verbale Erklärung oder Deduktion, objektives Lernen durch konditionierte bzw. instrumentelle Reaktionen auf Verstärker überprüft werden. In diesem Zusammenhang sind auch Vorhersagefehler (reward prediction error), beschrieben als neuronale Reaktionen auf die Diskrepanz zwischen erwarteter und erhaltener Belohnung, zu nennen (Berridge & Kringelbach, 2008; Kringelbach & Berridge, 2009). Man unterscheidet zwischen positivem Vorhersagefehler (positive prediction error) und negativem Vorhersagefehler (negative prediction error). Erster ist der neuronalen Reaktion auf eine unerwartete Belohnung zuzuordnen, letzterer der Reaktion auf eine erwartete, aber nicht erhaltene Belohnung (Schultz, 2007; Schultz et al., 1997).

Viele Dopaminneuronen im Bereich des ventralen Tegmentums reagieren auf Stimuli, die eine Belohnung vorhersagen als auch auf die Belohnung an sich. Der Grad



der Reaktion ist dabei abhängig von der Vorhersagbarkeit der Belohnung (Kring & Barch, 2014). Wurde die Belohnung nicht vorhergesehen (positiver Vorhersagefehler) kann eine starke Aktivierung der Dopaminneuronen festgestellt werden, trat die erwartete Belohnung nicht ein (negativer Vorhersagefehler), folgt eine vorübergehende „Depression“ der Neuronen. Einer komplett vorhergesagten Belohnung folgt keine Aktivierung (Schultz, 2007; Schultz et al., 1997). Wenn neutrale Signale im Laufe der Zeit wiederholt mit Belohnungen assoziiert werden, feuern Dopaminneuronen auf diese Vorhersagesignale hin und weniger bei der Belohnung selbst (Schultz, 2007).

Die Aktivierung dopaminergener Neuronen bei unvorhergesehener Belohnung (Berns et al., 2001) als auch deren Aktivierung bei externalen Vorhersagereizen (Schultz et al., 1993; Tremblay & Schultz, 2000) konnte sowohl im Rahmen von Tier- als auch bei Studien mit Menschen nachgewiesen werden. Studien der funktionellen Bildgebung haben in diesem Zusammenhang gezeigt, dass bei dem Nucleus Accumbens als Teil des dopaminergen mesolimbischen Belohnungssystems selektive Aktivierungen bei der Vorhersage von Belohnungen zu beobachten war. Maximale Aktivierung erfolgte bei unvorhergesehener Belohnung; minimale Aktivierung bei vorhergesagter (und erhaltener) Belohnung (Abler et al., 2006; Knutson et al., 2001b; O'Doherty et al., 2002). Ebenso ließen sich Unterschiede in der Blood Oxygen Level Dependence (BOLD) bei Vorhersagefehlern im Mittelhirn und im ventralen Striatum feststellen (Rohe et al., 2012).

### 3.1.1 Reinforcement learning bei Depression

Verschiedene Studien konnten bisher zeigen, dass Depressive Defizite im belohnungsabhängigen Lernen aufweisen. Bei diesen Probanden ließ sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen beispielsweise ein reduzierten Vorhersagefehler bei Paradigmen zum instrumentellen Lernen nachweisen (Gradin et al., 2011; Kumar et al., 2008; O'Doherty et al., 2002). Dies bedeutet eine geringere neuronale Aktivität in den mit der Codierung des Vorhersagefehlers assoziierten Gehirnregionen wie beispielsweise dem Striatum und dem Nucleus Accumbens. Das Ausmaß der reduzierten Gehirnaktivität in diesen Regionen korrelierte mit der Schwere der Anhedonie (Gradin et al., 2011).

Ein weiteres Verfahren zur Untersuchung von belohnungsabhängigem Lernen stellt die Nutzung von Response-Bias-Aufgaben dar. Solche Aufgaben messen die Fähigkeit der Probanden, zwischen Zielstimuli und Nichtzielstimuli zu unterscheiden sowie die Tendenz, einen mehrdeutigen Stimulus als Ziel zu definieren (response bias,

Antwortfehler). Wenn die Belohnung, die mit der korrekten Identifizierung eines Stimulus verbunden ist, manipuliert wird, findet eine Veränderung des Response-Bias (des Antwortfehlers) in Richtung des Stimulus statt, der mit der größeren oder häufigeren Belohnung assoziiert wird. Dieser Response-Bias (Antwortfehler) ist bei depressiven Probanden gestört. Sie reagieren zwar auf einzelne Belohnungen, sind jedoch bei der Integration der Verstärkungshistorie beeinträchtigt und zeigen keine Tendenz, auf einen häufigen belohnten Reiz (in Ermangelung einer sofortigen Belohnung) zu reagieren (Henriques & Davidson, 2000; Pizzagalli et al., 2008; Pizzagalli et al., 2005; Vrieze et al., 2013). Moutoussis und Co-Autoren (2018) fanden hingegen im Rahmen einer Go/No-Go Aufgabe (Erfassung der Fähigkeit der Probanden, Aktionen auszuführen, um Belohnungen zu erhalten bzw. Aktionen zurückzuhalten, um Bestrafungen zu vermeiden) bei Probanden mit mild ausgeprägter Depression keine Unterschiede zu gesunden Kontrollen. Depressive Patienten zeigten in diesem Fall in Bezug auf das instrumentelle Lernen ein ähnliches Verhalten wie die gesunden Kontrollen.

In der Untersuchung von Vrieze et al. (2013) sagte jedoch eingeschränktes Belohnungslernen während der akuten Phase einer Depression den Behandlungserfolg voraus. Diese Vorhersage war unabhängig von der grundsätzlichen Depressionsschwere und komorbider Angst. Die Autoren interpretieren diese Befunde als Hinweis auf mögliche Therapieresistenz. Eine ähnliche Beobachtung berichten auch Pechtel et al. (2013): in einer Untersuchung mit 47 remittierten depressiven Probanden und 37 gesunden Kontrollen im Rahmen einer probabilistischen Belohnungsaufgabe fanden sie eine reduzierten Antwortfehler bei den Remittern. Dies kann laut den Autoren ein Indikator dafür sein, dass eine reduzierte Reaktion auf Belohnung über die verschiedenen Krankheitsphasen hinweg bestehen und somit gegebenenfalls als Trait-bezogenes Merkmal bei Depression gesehen werden kann.

Bildgebende Studien konnten in Bezug auf neuronale Signale im Rahmen von belohnungsabhängigem Lernen eine reduzierte Gehirnaktivität im ventralen Striatum, dem rostralen und dorsalen anterioren retrosplenialen Kortex, dem Mittelhirn und dem Hippocampus zeigen (Gradin et al., 2011; Kumar et al., 2008; Whitton et al., 2015). Ebenso sind Defizite beim belohnungsabhängigen Lernen bei Depression mit einer Unterfunktion des Nucleus Accumbens und des anterioren cingulären Kortex und damit einhergehend mit einer abgestumpften phasischen dopaminergen Signalgebung assoziiert (Whitton et al., 2015).

Reduziertes belohnungsabhängiges Lernen korreliert zudem mit höherer Anhedonie (Pizzagalli et al., 2008; Vrieze et al., 2013).

### 3.2 Verhalten unter Unsicherheit (risk)

Das Treffen von Entscheidungen im Angesicht von Unsicherheit ist allgegenwärtig im täglichen Leben. Platt und Huettel (2008) beschreiben dies als einen psychologischen Zustand, bei dem dem Entscheidungsträger das Wissen darüber fehlt, welches Ergebnis sich aus welcher Wahl ergibt. Risikobereitschaft bezeichnet also in diesem Zusammenhang solches Verhalten, das gleichzeitig die Möglichkeit von Schaden und Gefahr als auch die Aussicht auf Belohnung und Gewinn beinhaltet (Leigh, 1999). Bisher ist es noch nicht vollständig gelungen, die große Bandbreite von Phänomenen der Entscheidungsfindung (bspw. Verlust- & Risikoaversion oder Wahrscheinlichkeitsgewichtung) durch ein einziges theoretisches Modell zu erklären (Loewenstein et al., 2008). Die Untersuchung von Risikobereitschaft hat sich zudem stark auf die Verwendung von Selbstauskunftsinstrumenten bezogen, die verwandte Konstrukte wie Sensation-Seeking, Abenteuerlust, Impulsivität und Verhaltensdefizite erfassen (Lejuez et al., 2002). Aufgrund verschiedener Nachteile dieser Instrumente wie beispielsweise der Angst vor negativen Konsequenzen oder mangelnder Introspektionsfähigkeit der Probanden, bieten sich Verhaltenstest als Möglichkeit an, Risikobereitschaft genauer zu betrachten.

Ein gut etabliertes Paradigma ist der „Iowa Gambling Task“ (IGT) von Bechara et al. (1994). Die Probanden bekommen ein Startkapital und haben die Möglichkeit, von vier verschiedenen Kartendecks zu ziehen (A, B, C, D). Jedes Mal, wenn der Proband eine Karte wählt, erhält er eine Geldbelohnung, nach einer ihm unbekanntem Anzahl an Runden wird eine „Strafzahlung“ fällig. Dabei beinhalten manche Kartendecks hohe Gewinne und auch hohe Strafen (sogenannte „risky decks“), andere Kartendecks beinhalten im Gegenzug niedrige Gewinne aber auch niedrige Strafen. Durch Trial-and-Error Lernen können die Probanden versuchen, ihren Gewinn zu maximieren. Hevey et al. (2017) kritisieren jedoch, dass der IGT weniger Risikobereitschaft als vielmehr das Lernen von Belohnungs- und Bestrafungswahrscheinlichkeiten erfasst.

Eine direktere Messung von Risikobereitschaft ist mit der „Balloon Analogue Risk Task“ (BART) von Lejuez und Co-Autoren (2002) möglich. Bei diesem Test pumpen die

Probanden einen simulierten Ballon auf und können mit jedem Pump Geld gewinnen. Dabei besteht ein gewisses Risiko, dass der Ballon platzt und das Geld in der „Zeitbank“ verloren geht. Die Probanden haben aber auch die Möglichkeit, einen Ballon zu retten, und so das bisher erspielte Geld in einer „permanenten Bank“ zu sammeln, bevor ein nächster Durchgang startet. Dieses Geld geht nicht mehr verloren. Vermehrtes Pumpen beim BART korreliert nicht nur signifikant mit Alkohol- und Drogenkonsum sowie Rauchen, Glückspiel, Diebstahl, Aggression und ungeschütztem Geschlechtsverkehr (Aklin et al., 2005; Lejuez et al., 2003; Lejuez et al., 2004); es ist auch mit Psychopathie und Impulsivität bei jungen Erwachsenen assoziiert (Hunt et al., 2005). White et al. (2008) konnten zudem zeigen, dass der BART eine gute Test-Retest-Reliabilität aufweist und deklarieren ihn somit als einfachen Verhaltenstest zur Erfassung von Risikobereitschaft.

Untersuchungen haben gezeigt, dass Entscheidungen unter Unsicherheit oder Risiko ein verteiltes neuronales Netzwerk kortikaler, subkortikaler, präfrontaler, parietaler und limbischer Regionen umfasst, welches in verschiedenen Stadien des Entscheidungsprozesses unterschiedliche Aktivierungsmuster zeigt (Hevey et al., 2017). Aversive Stimuli, beziehungsweise Entscheidungsmöglichkeiten, die ein erhöhtes Risiko oder eine Bestrafung beinhalten, lösten vermehrt eine Aktivierung des Insularkortex und des ventrolateralen präfrontalen Kortex aus. Kontrollprozesse, notwendig für die Evaluierung von unsicheren Auswahlmöglichkeiten, werden durch den dorsolateralen präfrontalen Kortex und den posterioren parietalen Kortex repräsentiert (für eine Zusammenfassung siehe Platt & Huettel, 2008). Unterschiedliche neuronale Aktivierungsmuster wurden für das BART-Paradigma im Rahmen zweier fMRT-Studien untersucht. Fukunaga et al. (2012) konnten für die Gewinnoption (Abbruch des Pumpens) zum Zeitpunkt der Entscheidung eine stärkere Aktivität im anterioren cingulären Kortex nachweisen. Eine robuste Aktivierung des ventromedialen präfrontalen Kortex ließ sich im Gegenzug beobachten, wenn die Probanden beschlossen, den Ballon weiter aufzupumpen (riskante Option, ansteigende Explosionswahrscheinlichkeit). Rao und Co-Autoren (2008) wiesen eine robuste Aktivierung mesolimbisch-frontaler Regionen wie dem Mittelhirn (ventrales Tegmentum), dem ventralen und dorsalen Striatum (Nucleus Accumbens, Globus Pallidus, Nucleus Caudate, Putamen), der anterioren Insula, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, sowie des anterioren Cingulums/dem medialen frontalen Kortex bei aktiver Risikowahl nach.

### 3.2.1 Risk bei Depression

Depressive Probanden zeigen sowohl eine größere Risikoaversion (Chandrasekhar Pammi et al., 2015; Hevey et al., 2017; Leahy et al., 2012; Padrao et al., 2013; Rizvi et al., 2018; Rizvi et al., 2016) als auch eine erhöhte Bestrafungssensitivität (Hevey et al., 2017; Must et al., 2013; Padrao et al., 2013). Cavanagh et al. (2011) konnten aufzeigen, dass depressive Probanden eine stärkere neuronale Aktivierung bei Bestrafung aufwiesen, was auf einen Fehler in Richtung eines „Bestrafungslernens“ in einem Test zum Verstärkungslernen (reinforcement learning task) hindeutet. Hevey und Co-Autoren (2017) konnten zeigen, dass depressive Probanden im Rahmen der „Balloon Analogue Risk Task“ (BART) nach einem Verlust (Platzen des Ballons) signifikant weniger Pumps beim nächsten Versuch durchführten als gesunde Kontrollen. Nach einem Gewinn fand sich kein signifikanter Unterschied in den durchgeführten Pumps zwischen den Gruppen.

Im Rahmen des IGT wird die Fähigkeit der Probanden gemessen, ihren Gewinn zu maximieren, in dem sie Karten mit geringem Risiko und geringer Belohnung gegenüber Karten mit hohem Risiko und hoher Belohnung auswählen. Untersuchungen bei Depressiven mit dem IGT zeigten, dass diese weniger Karten der Risikodecks wählten (Must et al., 2013; Smoski et al., 2008). Gleichzeitig zeigten depressive Teilnehmer eine bessere Leistung (höherer Gewinn) als gesunde Kontrollen (Smoski et al., 2008). Dies interpretieren die Autoren so, dass Depressive, die Risikovermeidung einem Geldgewinn vorzogen, aufgrund ihrer Strategie „nicht verlieren statt gewinnen“ bessere Ergebnisse erzielen können als Kontrollen (Rizvi et al., 2018; Smoski et al., 2008).

Beim BART war der BDI negativ mit den durchgeführten Pumps assoziiert: je stärker die Depression ausgeprägt war, desto weniger Pumps nahmen die Probanden vor (geringes Risikoverhalten) (Hevey et al., 2017).

### 3.3 Belohnungsaufschub (temporal delay)

Zeit ist ein wichtiger Faktor im Rahmen von Modellen der Belohnungsverarbeitung. Intertemporale Entscheidungen sind Entscheidungen mit Konsequenzen, die sich über die Zeit hinweg auswirken. Dies umfasst sowohl einfache Entscheidungen wie „Was möchte ich heute kochen?“ als auch lebensverändernde Entscheidungen wie beispielsweise Ausbildung, Heirat und Gesundheitsverhalten (Berns et al., 2007).

Das verzögerte Diskontieren beschreibt die Entwertung bzw. Abnahme einer zukünftigen Belohnung in Abhängigkeit von dem Anstieg der Zeit, um diese zu erreichen (Green et al., 1997). Das individuelle Diskontierungsverhalten, also die subjektive Bewertung einer Belohnung und deren Verfall über die Zeit, wird mittels verzögerter Diskontierungsparadigmen untersucht. Dabei variieren sowohl die Gewinnhöhen als auch die Zeitverzögerungen bis zum Erhalt der Belohnung, der sofortige Gewinn ist jedoch immer niedriger als der verzögerte Gewinn (Rizvi et al., 2016).

Bisher wurde angenommen, dass verzögerte Belohnungen über die Zeit hinweg konstant entwertet werden (discounted utility model, DU). Beim DU wirkt der Zeithorizont als Entwertungsfaktor, Belohnungen werden lieber für heute als für später gewählt (exponentielles Diskontieren). Neuere Erkenntnisse aus Wirtschaft, Psychologie und Neurowissenschaft haben jedoch zu einem anderen Modell mit zeitlich inkonsistentem Diskontieren, dem „hyperbolic time discounting“ Modell, geführt (Ainslie, 1975; Ainslie & Haslam, 1992; Berns et al., 2007). Bevorzugt eine Person eine Belohnung in der nahen Zukunft in Relation zur fernen Zukunft stärker, sind ihre Präferenzen gegenwartsverzerrt. Bevorzugt eine Person nun nicht nur eine Belohnung in der nahen Zukunft stärker, sondern entwertet auch eine Belohnung in der fernen Zukunft, nennt man dies „hyperbolische Zeitpräferenz“. Unterscheidet sich also die kurzfristige Entwertung einer Belohnung von der langfristigen Entwertung sind die Präferenzen zeitinkonsistent. Laut den Autoren Malkoc und Zauberman (2018) ist diese „Anomalie“ bei zeitlichen Entscheidungen die am häufigsten untersuchte und zitierte Theorie.

Beide Modelle beinhalten einen einzelnen Auswertungsparameter, die „Discount-rate  $k$ “. Es konnte gezeigt werden, dass Menschen die Zukunft inkonsistent diskontieren (Ainslie & Haslam, 1992; Loewenstein & Prelec, 1992) und das dieses Modell gut zu den bisherigen Daten passt (McKerchar et al., 2009), weswegen das hyperbolische Modell präferiert wird (Green & Myerson, 2004). Die angewendete Formel für den subjektiven Wert einer Belohnung (subjective value, SV) lautet:  $SV = A/(1+kD)$  wobei A der objektive Wert einer Belohnung, D die Verzögerung und k die subjektspezifische Discountrate ist (Mazur, 1987). Niedrigere Werte von k zeigen, dass ein Proband geduldig ist und auch dann wartet, wenn die spätere Belohnung nur wenig höher als die sofortige Belohnung ist, demgegenüber zeigen höhere k Werte, dass ein Proband selbst in Anbetracht hoher zukünftiger Gewinne ungern wartet (Peters & Buchel, 2011).

Für das Diskontieren werden unterschiedliche Entscheidungsprozesse angenommen: (1) Bewertung und (2) Auswahl. Die Bewertung beinhaltet die neuronale Berechnung und Repräsentation des subjektiven Wertes der verfügbaren Option während die Auswahl Prozesse umfasst, die zur Aktion führen oder diese unterstützen (Peters & Büchel, 2011). Vor diesem Hintergrund beschreiben Peters und Büchel (2011) zwei neuronale Netzwerke, die durch verschiedene bildgebende Studien belegt wurden: (1) das „Bewertungs-Netzwerk“, das den Anreiz einer breiten Klasse von Belohnungen codiert, bestehend aus dem ventralen Striatum und dem orbitofrontalen Kortex (hier vor allem der ventromediale Teil) und (2) das „Auswahl-Netzwerk“, bei dem der anteriore cinguläre Kortex und der laterale präfrontale Kortex eine Rolle spielen. Ihm kommt im Rahmen der kognitiven Kontrolle die Aufgabe des Konfliktmonitoring und der Strategieadaption zu. McClure et al. (2004b) konnten in ihrer fMRI Studie zeigen, dass Teile des limbischen Systems, die mit dem Mittelhirndopaminsystem assoziiert sind, einschließlich des paralimbischen Kortex, bei Entscheidungen aktiviert wurden, die sofortigen Gewinne beinhalteten. Regionen des lateralen präfrontalen Kortex und des posterioren parietalen Kortex zeigten bei intertemporalen Entscheidungen unabhängig von der Verzögerung der Belohnung eine Aktivierung. Figner et al. (2010) konnten zudem nachweisen, dass eine Störung des linken dorso-lateralen präfrontalen Kortex durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) die Wahl von sofortigen Gewinnen im Vergleich zu verzögerten größeren Gewinnen erhöhte. Dies interpretieren die Autoren als Beleg dafür, dass der laterale präfrontale Kortex eine Rolle bei Selbstkontrollmechanismen im Rahmen der intertemporalen Entscheidungen spielt.

### 3.3.1 Temporal delay bei Depression

Ein starker Bias in Richtung sofortiger Gewinne ist kennzeichnend für viele psychiatrische Erkrankungen wie beispielsweise der Abhängigkeit oder bei ADHS (Peters & Büchel, 2011). Studien zum Diskontieren bei Depression zeigen ebenfalls konsistent eine erhöhte Entwertung zukünftiger Belohnungen. Diese Probanden ziehen sofortige, niedrigere Gewinne zukünftigen, höheren Gewinnen vor (Dombrovski et al., 2012; Pulcu et al., 2014; Rizvi et al., 2016; Takahashi & Nakagawa, 2008). Discountraten für zukünftige Belohnungen korrelierten zudem signifikant mit der Schwere der Hoffnungslosigkeit bei depressiven Probanden (Pulcu et al., 2014).

Auch im Rahmen des IGT konnte gezeigt werden, dass sich depressive Probanden weniger für den vorteilhaften Kartenstapel entschieden (niedrigerer Gewinn bei gleichzeitig niedrigerer Strafe; im zeitlichen Verlauf das vorteilhaftere Deck) und ihre Entscheidungen nicht auf Basis des Feedbacks anpassten (Gewinn und Verlust). Sie bevorzugten auch hier eine sofortige, hohe kurzfristige Belohnung (Must et al., 2013). Brown et al. (2018) sowie Lempert und Pizzagalli (2010) fanden jedoch widersprüchliche Befunde: im Rahmen von Delay Discounting Aufgaben, bei der die Probanden eine Entscheidung zwischen einer kurzfristigen, kleinen Belohnung und einer Option aus einer Auswahl von längerfristigen, höheren Belohnungen fällten, zeigte sich kein Unterschied im Diskontieren zwischen gesunden Kontrollen und depressiven Probanden.

### 3.4 Aufwenden von Anstrengung (effort)

Neben dem Aspekt des belohnungsabhängigen Lernens (reinforcement learning), dem Risikoverhalten (risk) und dem Belohnungsaufschub (temporal delay) ist auch das Aufwenden von Anstrengung (effort) im Rahmen von Belohnungsprozessen eine wichtige Komponente. Als einfachen Beispiels kann hier die Futtersuche dienen. In natürlichen Umgebungen kommt es nur selten vor, dass Belohnungen ohne vorherige Anstrengung zu erhalten sind (Hernandez Lallement et al., 2014). Das Aufwenden von Anstrengung kann als Investition von Kosten, um eine Belohnung zu erhalten, beschrieben werden. Diese Kosten können physischer oder psychischer Art sein. An der Aufwandsberechnung (Bestimmung der Kosten für die Durchführung von Verhaltensmaßnahmen zur Erreichung einer Belohnung/eines Zieles) sind der dorsolaterale cinguläre Kortex und der Nucleus Accumbens beteiligt (Kring & Barch, 2014; Salamone et al., 2007).

Die Investition von Anstrengung wurde sowohl mittels Tierstudien (Pressen eines Hebels, Überklettern von Barrieren für Belohnung) (Bardgett et al., 2009; Cousins et al., 1996; Moreau et al., 1992; Salamone et al., 1994), als auch durch behaviorale Tests beim Menschen untersucht (Chase et al., 2010; Clery-Melin et al., 2011; Hernandez Lallement et al., 2014; Murray et al., 2008; Treadway et al., 2009; Wardle et al., 2011). Bei Letzteren war die Reaktionszeit das häufigste Maß, um Anstrengung zu messen (Chase et al., 2010; Murray et al., 2008; Treadway et al., 2009; Wardle et al., 2011), ebenso wurden jedoch auch arithmetische Aufgaben (Hernandez Lallement et al., 2014) oder physischer Aufwand (Drücken eines Handgriffs) (Clery-Melin et al., 2011) verwendet.



Die zu erreichenden Belohnungen waren in der Regel monetär, Sherdell und Co-Autoren (2012) verwendeten statt Geld jedoch Cartoons.

Ein niedriges Dopaminlevel sorgte in den Tierstudien für einen Bias in Richtung der niedrigen Belohnung, die niedrige Anstrengung verlangte, ein hohes Dopaminlevel sorgte für einen Bias in Richtung der hohen Belohnung die hohe Anstrengung verlangte (Salamone et al., 2007). In der Studie von Bardgett et al. (2009) bevorzugten die Ratten nach Gabe von D-Amphetaminen den schwierigeren Arm eines Labyrinthes, der jedoch auch die größere Belohnung bot. Die Gabe von Neuroleptika begünstigte Verhaltensweisen die niedrigere Anstrengung aber auch geringere Belohnung bedeuteten (Cousins et al., 1996; Salamone et al., 1994). Bildgebende Verfahren im Rahmen der Studien mit menschlichen Probanden zeigte, dass die Gewinnhöhe die Aktivität (Messung des BOLD-Signals) in belohnungsverarbeitenden Gehirnregionen des mesolimbischen Belohnungssystems (subgenualer anteriorer cingulärer Kortex, Nucleus Accumbens) nur in der „high effort“ (hohe Anstrengung) Bedingung positiv modulierte. Dies bestätigte die Hypothese der Autoren, dass die Belohnungsempfindlichkeit nach hoher Anstrengung am höchsten ist. Wardle et al. (2011) konnten durch D-Amphetaminmanipulation (Gabe von D-Amphetamin 10mg, 20mg, Placebo) zeigen, dass dadurch die Bereitschaft stieg, sich anzustrengen, vor allem bei niedrigerer Gewinnwahrscheinlichkeit. Die Autoren interpretieren diesen Befund so, dass dopaminerge Manipulation eine Auswirkung auf die Bereitschaft hat, für Belohnungen Anstrengungen auf sich zu nehmen.

#### 3.4.1 Effort bei Depression

Chase et al. (2010), Clery-Melin et al. (2011), Treadway et al. (2012) und Sherdell et al. (2012) haben die Aufwendung von Anstrengung bei depressiven Probanden untersucht. Während Chase et al. (Chase et al., 2010) „paradoxe Effekte“ fanden (Depressive zeigten eine bessere Aufgabenperformance und weniger Fehler als gesunde Kontrollen), zeigten die anderen Studien, dass Depressive weniger Anstrengung investierten als die gesunden Kontrollprobanden (Clery-Melin et al., 2011; Sherdell et al., 2012; Treadway et al., 2012). Ähnliche Effekte fanden auch Yang und Co-Autoren in ihren beiden Studien (Yang et al., 2016; Yang et al., 2014) im Rahmen des „Effort Expenditure for Rewards Task“ (EEfRT). Bei dieser Aufgabe wurden den Probanden Informationen zur Belohnungshöhe, der Gewinnwahrscheinlichkeit und der Schwierigkeit der Aufgabe präsentiert.

Diese wählen dann eine der beiden Varianten (einfache oder schwierige Aufgabe) und drücken eine entsprechende Taste, um die ausgewählte Aufgabe durchzuführen (bspw. 7 Sekunden für die einfache und 21 Sekunden für die schwere Aufgabe). Im Anschluss erhielten die Probanden eine Rückmeldung, ob sie die Aufgabe abgeschlossen und eine Belohnung erzielt haben. Probanden mit subsyndromaler Depression zeigten eine verminderte Bereitschaft, Anstrengung aufzuwenden. Dieser Effekt war bei akuten depressiven Patienten noch stärker vorhanden, bei Probanden mit remittierter Depression jedoch verschwunden. Ebenso sagte eine reduzierte antizipatorische und konsumatorische Freude die geringere Bereitschaft, Kosten auf sich zu nehmen, bei depressiven Probanden voraus.

Das von Clery-Melin et al. (2011) verwendete Paradigma sollte neben der Aufwendung von Anstrengung (effort, gemessen durch physikalischen Druck) gleichzeitig den Einfluss von emotionalen Stimuli als auch von Anreizmotivation (höherer Gewinn) auf das Aufwenden von Anstrengung untersuchen. Die Patienten wurden instruiert, so viel Geld wie möglich zu gewinnen und sich vorzustellen, sie würden um echtes Geld spielen. Weiter wurden vor jedem Durchgang emotionale Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS) aus der positiven, neutralen sowie negativen Kategorie präsentiert. Der absolute Druck (gemessen in Newton) der Patienten war grundsätzlich niedriger als der der Kontrollen. Gleichzeitig wanden die Patienten nach emotionaler Erregung (egal ob positiv oder negativ) mehr Anstrengung auf, jedoch nicht für höhere monetäre Anreize im Gegensatz zu gesunden Kontrollen. Interessanterweise gaben die Patienten in einer Selbsteinschätzung an, sich mehr angestrengt zu haben, obwohl dies physikalisch nicht der Fall war. Die Autoren interpretieren diese Befunde so, dass zum einen die Anreizmotivation bei Depression gestört ist und zum anderen alltägliche Aufgaben für diese Patienten ungewöhnlich anstrengend sind.

Reduzierte Anstrengung, um eine Belohnung zu erhalten, korrelierte mit selbstberichteten anhedonischen Symptomen oder geringerer Belohnungserwartung (Sherdell et al., 2012; Yang et al., 2014), längerer Dauer der aktuellen depressiven Episode (Treadway et al., 2012) und höheren Apathie-Scores (Mauras et al., 2016). In der Studie von Mauras und Co-Autoren zeigten remittierte depressive Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine normale Anstrengungsbereitschaft, um monetäre Belohnungen zu erhalten, dies ging einher mit einer Verbesserung der Apathie-Werte.

### 3.5 Hedonischer Wert (liking)

Der hedonische Wert oder die hedonische Reaktion ist ein weiterer Aspekt im Rahmen von Belohnungsprozessen. Nach Berridge und Co-Autoren (Berridge & Kringelbach, 2008; Berridge et al., 2009) lässt sich hedonische Genuss (liking) in eine (1) bewusste und eine (2) unbewusste Komponente gliedern. Damit ist auf der einen Seite eine subjektive affektive Reaktion, ein bewusstes Erleben eines Gefühls der Freude und auf der anderen Seite eine objektive affektive Reaktion, gleichbedeutend mit unbewussten automatischen Reaktionen auf behavioraler und neuronaler Ebene (hedonic impact), gemeint. Unbewusste affektive Reaktionen können durch Verarbeitungsschritte im Gehirn, dies meint in der Regel Aktivierung kortikaler Hirnregionen, ins Bewusste überführt werden. Liking lässt sich auf neuronaler Ebene (Analyse der Aktivierungsmuster im Gehirn mittels Bildgebung), subjektiver Ebene (Fragebögen, Ratings) und physiologischer, behavioraler Ebene messen (EDMA, BOLD Signale). Ebenso können Veränderungen im Transmitterhaushalt und deren Auswirkung auf den hedonischen Wert von Belohnungen geprüft werden (Berridge & Kringelbach, 2008; Berridge et al., 2009). Die verwendeten Stimuli lassen sich in primäre Verstärker (bspw. Essen) und sekundäre Verstärker (bspw. Geld, attraktive Gesichter, Berührungen, angenehme Aktivitäten) einteilen. Ebenso kann eine Unterscheidung im präsentierten Format erfolgen (bspw. Bild/Foto, Symbol, Video, Geruch etc.) (Pool et al., 2016).

Hedonische Reaktionen sind interindividuell ähnlich und lassen sich in Tier- als auch in Studien mit Menschen replizieren. Sowohl Ratten, Menschenaffen als auch Säuglinge weisen beispielsweise bei dem Geschmack einer süßen Zuckerlösung vergleichbare Muster im Gesichtsausdruck auf (Berridge & Robinson, 2003). Süßer Geschmack bei Nagetieren und Säuglingen ruft ein rhythmisches Lecken der Lippen hervor, bitterer Geschmack in der Regel ein Verziehen der Lippen/Gesichtsmuskeln (Thomsen, 2015). Bildgebende Studien haben weiter gezeigt, dass unterschiedliche Gehirnareale bei verschiedenen Reizen (süßer Geschmack, intravenöses Kokain, Geldgewinne, lächelnde Gesichter) aktiviert werden: Strukturen des mesolimbischen Belohnungssystems wie das ventrale Tegmentum, der Nucleus Accumbens, der orbitofrontale Kortex und die Amygdala und ebenso das anteriore Zingulum und die Insula (Berridge, 2009). Durch Dopaminblockaden im Rahmen von Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass dieser Neurotransmitter für den hedonischen Wert eines Stimulus keine Bedeutung zu haben scheint. Es zeigte sich keine Veränderung in der Verhaltensreaktion auf die Präsentation von schmackhaftem Essen bei den Versuchstieren (Berridge, 2007; Dichter, 2010).

Thomsen (2015) weist jedoch darauf hin, dass die Messung orofazialer Reaktionen beim Menschen mit Schwierigkeiten behaftet ist: da wir gelernt haben, entsprechende Reaktionen auf Lebensmittel im Erwachsenenalter zu kontrollieren, lassen sich diese Methoden aus Tierstudien nicht ohne weiteres übertragen. EMG-Aufzeichnungen von Gesichtsausdrücken können eine Möglichkeit bieten, zusätzliche Informationen zu erhalten. In der Untersuchung von Bylsma et al. (2008) zeigten depressive Probanden eine reduzierte physiologische Reaktion auf positive Gesichtsausdrücke.

Der subjektive Wert, der einem Reiz zugeschrieben wird und das nachfolgende Verhalten bestimmt, wird als Valenz bezeichnet. Positive Valenz führt zu Annäherungs- und Konsumverhalten, während negative Valenz zu Abwehr- und Vermeidungsverhalten führt (Daviu et al., 2019). Ein gut etabliertes Paradigma ist in diesem Zusammenhang das International Affective Picture System (IAPS) (Bradley, 2007; Lang, 1997).

### 3.5.1 Das International Affective Picture System (IAPS)

Lang und Kollegen stützen ihre Entwicklung des International Affective Picture System auf die Theorie zweier gegenläufiger motivationaler Systeme: (1) appetitiv und (2) aversiv. Verschiedene andere Autoren (Dickinson, 1979; Konorski, 1967; Solomon & Corbit, 1974) beschreiben in diesem Zusammenhang zwei primäre Motivationssysteme: (1) das appetitive System, ausgedrückt durch Annäherungsverhalten (konsumatorischer und sexueller Natur) sowie (2) das aversive System, ausgedrückt durch Vermeidungsverhalten (protektiver und defensiver Natur). Bei Menschen lässt sich dieses System nach Lang (1995) auf drei Ebenen beschreiben: a) expressive und bewertende Sprache b) physiologische Veränderungen, moderiert durch somatische und autonome Systeme, sowie c) behaviorale Reaktionen.

Das IAPS wurde entwickelt, um ein Set normierter emotionaler Stimuli für Experimente zur Untersuchung von Emotion und Aufmerksamkeit zu etablieren. Probanden sollen auf einer visuellen Skala (Self-Assessment Manikin, SAM) Bilder in den Bereichen Valenz (positiv, neutral, negativ) und Arousal (Aktivierung; aufregend, erregend) bewerten (1 Minimum bis 9 Maximum) (Lang, 1997). Es konnte gezeigt werden, dass die meiste Varianz in der Beschreibung von Emotionen durch diese beiden Faktoren erklärt werden konnte (Mehrabian, 1974; Scheele et al., 2013). Um ein möglichst breites Spektrum von emotional unterschiedlich besetzten Lebensaspekten abzubilden, setzen sich die Bilder aus verschiedenen Kategorien (Menschen, Tiere, Natur, Objekte, positive und negative

Events sowie Szenen) zusammen (Lang, 1995; Lang, 1997). Um die beiden Skalen zu validieren, wurden sowohl für die Valenz- als auch die Arousal-Ratings physiologische Messungen erhoben (Muskelaktivität, Herzrate, Betrachtungszeit, Hautleitfähigkeit), wobei sich signifikante Korrelationen zwischen den physiologischen Messungen und den Skalen zeigten (Lang et al., 1993). Nachfolgende Studien konnten weiter die interkulturelle Validität des IAPS belegen (Lasaitis et al., 2008; Lohani et al., 2013; Silva, 2011). Im Rahmen von bildgebenden Studien konnte zudem eine konsistente Verarbeitung positiver wie aversiver IAPS Stimuli in mesolimbischen und präfrontalen Gehirnregionen nachgewiesen werden (für einen Überblick siehe Hägele et al., 2016). Aufgrund seiner stabilen Normen wurde das IAPS schon in verschiedenen Studien zur Untersuchung der Emotionsverarbeitung in psychiatrischen Populationen verwendet (Hägele et al., 2016; Jayaro, 2008; Rosenblau et al., 2012; Scheele et al., 2013).

### 3.5.2 Liking bei Depression

Untersuchungen bei Depressiven mittels des IAPS bestätigten den Effekt der Bilderkategorie: es erfolgte eine unterschiedliche Bewertung der Bilder auf der Valenz-Skala für die Bilderkategorien positiv, neutral und negativ (Hägele et al., 2016; Rosenblau et al., 2012; Scheele et al., 2013). Weiter ließen sich keine Unterschiede in den Valenz-Ratings zwischen gesunden Kontrollen und depressiven Probanden finden. Beide Gruppen bewerteten die Bilder des IAPS gleich gut oder schlecht (Rosenblau et al., 2012). Im Widerspruch zu den Ergebnissen von Rosenblau (Rosenblau et al., 2012), zeigten die Depressiven in der Studie von Scheele (Scheele et al., 2013) jedoch niedrigere Valenz-Ratings der Bilder als die durchschnittliche angegebene Normbewertung. Sowohl Rosenblau et al. (2012) als auch Scheele et al. (2013) stellten in ihren Studien fest, dass Depressive neutrale Bilder auf der Aktivierungs-Skala höher bewerteten als Kontrollprobanden. Der Unterschied in der Stärke der Aktivierung zeigte sich zum zweiten Messzeitpunkt bei Rosenblau et al. (2012) jedoch nicht mehr. Ebenso fand sich bei Scheele et al. (2013) kein Unterschied in den Ratings zwischen Respondern und Non-Respondern. Stratta und Co-Autoren (2014) fanden ebenso keine Unterschiede in den Valenz-Ratings für angenehme und nicht angenehme IAPS-Bilder zwischen einer Kontrollgruppe und 23 bipolarer Patienten mit akuter depressiver Episode ohne manische Symptome. Die depressiven Probanden bewerteten neutrale Bilder jedoch schlechter als die gesunden Kontrollen.

Hägele et al. (2016) konnten zudem in ihrer Studie die gleiche Hirnaktivität verschiedener Hirnareale (ventromdialer präfrontaler Kortex, Amygdala) über verschiedene diagnostische Gruppen hinweg (Alkoholabhängigkeit, Schizophrenie, Manie, Panik, Hyperaktivität) belegen. Es wurde jedoch keine signifikante Interaktion oder Korrelation der diagnostischen Gruppe mit den Ratings der Bilder oder den erhobenen Depressions- und Angstwerten gefunden. Auch Thomsen (2015) verweist in ihrem Review auf ähnliche Befunde, die bei Selbstauskünften in Bezug auf die hedonische Bewertung von beispielsweise angenehmen Gerüchen gefunden wurden: ein Großteil der Studien weist beim Vergleich depressiver mit gesunden Probanden ähnlich positive Bewertungen auf.

#### 4 Tiefe Hirnstimulation als neuer Behandlungsansatz bei therapieresistenter Depression

Das Prinzip der Tiefen Hirnstimulation (THS) besteht in der stereotaktischen Implantation von Mikroelektroden in die zuvor für die Pathophysiologie einer Erkrankung als bedeutsam identifizierte Kerngebiete des Gehirns. Subkutan wird ein Neurostimulator implantiert, mit dem die Elektroden über Drähte verbunden sind und der durch einen externen Computer gesteuert wird. Die Stimulation soll die Zellaktivität in einem umschriebenen Gebiet von circa 3 bis 5 mm Durchmesser um den aktiven Pol der Elektrode modifizieren (Schlaepfer et al., 2008; Schlaepfer & Lieb, 2005). Abhängig vom klinischen Bild werden die Stimulationsparameter individuell eingestellt. Hierbei spielen sowohl Frequenz, Amplitude, Impulsbreite als auch Dauer der Stimulation eine Rolle (Ranck, 1975). Im Verlauf der letzten 22 Jahren erfolgte die Zulassung der THS durch die Food and Drug Administration (FDA) bei verschiedenen Erkrankungen für unterschiedliche Zielgebiete im Gehirn wie dem essenziellen Tremor, Parkinson, Dystonie und Zwang (Miocinovic et al., 2013). In Europa ist die THS zugelassen für essenziellen Tremor, Parkinson, Dystonie, Zwangserkrankungen sowie Epilepsie (Coenen et al. 2015). Die THS bietet im Gegensatz zur ablativen Neurochirurgie einen fokussierteren und vor allem reversiblen Weg der Behandlung, da die verwendeten Elektroden jederzeit wieder entfernt werden können (Schlaepfer & Lieb, 2005) und wird seit einigen Jahren auch für die Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen erforscht.

#### 4.1 Historische Entwicklung der THS

Hariz et al. (2010) postulieren in ihrem Artikel „Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story“, dass es bisherigen Veröffentlichungen zum Thema der Tiefen Hirnstimulation noch nicht gelungen ist, einen einheitlichen und umfassenden Bericht über die Entstehung dieser Methode abzuliefern. Indes sind mit Blick auf die historische Entwicklung der THS einige Meilensteine zu nennen, die hier kurz angerissen werden sollen.

Die technische Entwicklung in den 1950er Jahren trug dazu bei, dass menschliche Gehirn dauerhaft durch implantierte Elektroden stimulieren zu können (Hariz et al., 2010). Wegweisend für die heutige Verwendung der Tiefen Hirnstimulation, wenn auch noch als experimentelle Methode, sind vor diesem Hintergrund die Arbeiten von Delgado et. al. (1952) und Heath (Heath, 1971; Heath, 1963). Erstere nutzten implantierte Elektroden zur chronischen Aufzeichnung und Stimulation psychotischer Patienten, um mögliche therapeutische Effekte zu erfassen. Heath, der die elektrische Gehirnstimulation bei Patienten mit Schizophrenie, Epilepsie und chronischen Schmerzen untersuchte, beschrieb das Konzept der „elektrischen Selbststimulation“: Probanden stimulierten sich im Bereich des Septums, einem Gehirnareal in der Nähe des Nucleus Accumbens, und beschrieben angenehme als auch euphorische Gefühlsregungen. Weiter ist auch die Arbeit von Bechtereva et. al. (1975) zu nennen, der in den 1970ern erstmalig chronische subkortikale Stimulation als permanente Therapie bei Bewegungsstörungen vorstellte. Die von Benabid und Kollegen (1987) geleistete Forschung zur thalamischen THS bei Patienten mit Tremor löste schließlich die bis dato verwendete invasive Thalamotomie als Behandlungsmethode ab.

Hatte schon Heath (1963) von „angenehmen“ Gefühlen, ausgelöst durch elektrische Stimulation des Gehirns, berichtet, führte die Beobachtung von psychiatrischen Nebeneffekten wie Stimmungsveränderungen, Hypomanie und reduzierte Ängstlichkeit im Rahmen der Behandlung von Bewegungsstörungen zu der Idee, die THS auch als Behandlungsoption für psychiatrische Erkrankungen zu untersuchen (Mallet et al., 2002). Erkenntnisse aus Tier-, Läsions- und Bildgebenden-Studien haben zu der Weiterentwicklung der Tiefen Hirnstimulation und zur Erforschung dieser Methode in psychiatrischen Bereichen beigetragen. Neben therapieresistenter Depression (siehe Kapitel 5.2) und Zwangsstörungen (Abelson et al., 2005; Anderson & Ahmed, 2003; Gabriels et al., 2003;

Greenberg et al., 2006; Lipsman et al., 2007; Nuttin et al., 1999; Nuttin et al., 2003; Sturm et al., 2003; Tastevin et al., 2019) wird die Tiefe Hirnstimulation aktuell auch im Rahmen von klinischen Studien und Einzelfällen in den Bereichen der Alkohol- und Tabakabhängigkeit (Coles et al., 2018; Kuhn et al., 2009; Kuhn et al., 2007; Voges et al., 2013; Wing et al., 2013), der Essstörungen (Formolo et al., 2019; Israel et al., 2010; McLaughlin et al., 2013), und bei Alzheimer erforscht (Laxton et al., 2010; Yu et al., 2019). Im Folgenden soll im Rahmen dieser Arbeit auf die THS als Behandlungsmethode bei therapieresistenter Depression eingegangen werden.

#### 4.2 Bisherige Stimulationsziele der THS bei Depression

Drobisz und Damborska (2019) geben in ihrem Review einen aktuellen Überblick über die verwendeten Zielpunkte der THS bei Depression, die sich alle im mesolimbischen Belohnungssystem verorten lassen oder Verbindungen zu diesem besitzen. Zu nennen sind hier 1) der subgenuale zinguläre Gyrus, 2) das ventrale Striatum, 3) der Nucleus Accumbens, 4) das inferiore thalamische Peduncle, 5) die laterale Habenula, 6) das mediale Vorderhirnbündel und 7) der Nucleus Stria terminalis. Gemeinsamkeiten der Studien liegen vor allem in der Erfassung des Schweregrads der Depression. Die Messung der Depressivität erfolgt in der Regel über die Hamilton-Skala. Hierbei besteht jedoch eine gewisse Variabilität in der verwendeten Version, diese reicht von der 17-Item-Fragebogenvariante bis zur 29-Item-Fragebogenvariante. Eine Alternative ist die Montgomery-Asberg-Depressions-Skala, diese wurde jedoch nur in einem Bruchteil der Studien als Hauptmaß verwendet. Das Durchschnittsalter bei Operation liegt zwischen 40 und 64 Jahren, der Beginn depressiver Symptome liegt dabei häufig 10 bis 20 Jahre zurück. Dies spiegelt gut die Therapieresistenz der Erkrankung und vorher erfolglose Behandlungsversuche wider. Die kleinen Fallzahlen der Studien, die häufig zwischen 1 (Einzelfälle) und 30 liegen, verdeutlichen zusätzlich die Besonderheit dieser Patientengruppe.

Schwierigkeiten einer Meta-Analyse der verschiedenen Studien liegen in den unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien, den verschiedenen Outcome-Parametern sowie einem nicht einheitlichen Follow-Up Management begründet (Drobisz & Damborska, 2019). Unabhängig vom ausgewählten Stimulationsort, zeigen die bisherigen THS-Studien jedoch eine vergleichbare Effektivität und Sicherheit.



#### 4.2.1 Ergebnisse

Zusammenfassend berichten Drobisz und Damborska (2019) von einer vollständigen Remission bei einem Drittel der Patienten, ein weiteres Drittel zeigte Verbesserungen der Depression während das letzte Drittel nicht von der Methode profitierte. Die berichtete Bandbreite der Remissionsraten über die verschiedenen Studien hinweg ist jedoch relativ hoch und liegt zwischen 0 und 100 %.

Betrachtet man die Studien einzeln, konnten sowohl Akut- als auch Langzeiteffekte nachgewiesen werden. Bewernick et al. (2010), Holtzheimer et al. (2012) und Mayberg et al. (2005) benennen als klinischen Akuteffekte nach Beginn der Stimulation beispielsweise das spontane Suchen von Interaktion (Gespräche), eine erhöhte Aufmerksamkeit, berichtete Entspannung und positive Veränderung der Stimmung sowie ein höheres Aktivitätsniveau. Im Gegensatz dazu sind als negative Akuteffekte der Stimulation Anspannung, Schwindel und Angst zu nennen. Diese Effekte traten nach der Operation bei einem Teil der Patienten jedoch auch ohne Stimulation auf und werden somit als Setz- bzw. Placeboeffekte bezeichnet (Coenen et al., 2019; Fenoy et al., 2016; Holtzheimer et al., 2012). Da sich die berichteten Akuteffekte nicht bei allen Patienten zeigten, eignen sie sich nicht als Vorhersage für Langzeiteffekte (Bewernick et al., 2010; Puigdemont et al., 2012).

Für verschiedene Stimulationsorte (Cg25, NAcc, sIMFB) konnten Langzeit Follow-Up Studien stabile antidepressive Effekte zeigen (Bewernick et al., 2012; Coenen et al., 2019; Kennedy et al., 2011). Die berichteten kognitiven Leistungen wie Gedächtnis, Lernen und Aufmerksamkeit blieben in den meisten Domänen unverändert, in einzelnen Bereichen zeigten sich jedoch nach 12 Monaten THS Verbesserungen (Grubert et al., 2011; McNeely et al., 2008). Coenen et al. (2019) berichten von einer signifikanten Verbesserung des verbalen Lernens (VLMT) und des Sprach-IQs (MWT) im Vergleich zur Baseline nach 12 Monaten THS. Lozano et al. (2008) und Bewernick et al. (2010) konnten auf neurophysiologischer Ebene eine Normalisierung des Gehirnmetabolismus durch die THS bei den als Respondern klassifizierten Probanden nachweisen. Ebenso waren die Suizidraten niedriger als bei schwerer Depression zu erwarten (Bewernick et al., 2010; Kennedy et al., 2011).

Unerwünschte Nebenwirkungen der THS lassen sich hauptsächlich drei Bereichen zu ordnen: 1. der Implantationsprozedur, 2. der Stimulation und 3. dem Stimulationsgerät.

Hier zu nennen sind (1) Wundinfektion, Kopfschmerzen, Blutungen (2) Parästhesien (z.B. Wärmegefühl im Gesicht), Muskelkontraktionen, Dysarthrie, Diplopie, autonome Dysfunktion, Bewegungsstörungen, Zunahme von Angst oder Hypomanie, okulomotorische Nebenwirkungen und (3) Infektion des THS Systems (meist an der Generatortasche), Elektrodenbruch (Volkman et al., 2016).

Bisher ist eine Blutung im Rahmen einer THS Operation beschrieben worden (Schlaepfer et al., 2013). Statistisch liegt das Blutungsrisiko für eine stereotaktische Operation bei 0,9 % (Zrinzo et al., 2012). Die im Rahmen von THS-Studien berichteten Infektionen liegen bei ca. 2 bis 10 %, sind meist oberflächlich und traten im Bereich der Generatortasche auf. Mittels Antibiose konnten diese erfolgreich behandelt werden. Infektionen des Gehirns bei psychiatrischer Indikation sind bislang nicht berichtet (Volkman et al., 2016). Die je nach Implantationsort unterschiedlichen Nebenwirkungen der Stimulation waren in der Regel nach Anpassung der Stimulationsparameter reversibel (Bewernick et al., 2012; Burgel et al., 2009; Lozano et al., 2012; Schlaepfer et al., 2013). In einer Untersuchung von 86 Patienten mit 149 THS Implantaten (uni- und bilaterale Elektroden) zeigten sich in 6,5 % der Fälle Verschiebungen des Generators bzw. der Elektroden oder Kabelbrüche, die durch Relokalisation rückgängig gemacht werden konnten (Beric et al., 2001). Negative Auswirkungen auf die Kognition durch die THS sind bisher nicht berichtet worden.

Thematisiert werden zusätzlich mögliche Nebeneffekte der THS abseits organischer und operationsbezogener Aspekte. Darunter fällt die potenzielle Beeinflussung des freien Willens und der Persönlichkeit (Schupbach et al., 2006; Synofzik & Schlaepfer, 2008). Da psychiatrische Erkrankungen in der Regel mit einer Einschränkung des freien Willens verbunden sind, ist die Wiederherstellung der Bedingungen, die eine Ausübung des freien Willens ermöglichen, jedoch gerade Ziel der Behandlungsmethode. Dies meint eine positive Veränderung der Stimmung, Kognition und Motivation, wie es auch bei anderen Behandlungsmethoden (Psychotherapie, Medikation) intendiert ist (Volkman et al., 2016). Im Rahmen einer Studie der THS des medialen Vorderhirnbündels wurde der Aspekt der „Persönlichkeitsveränderung“ genauer untersucht. Bewernick et al. (2018) konnten keine Veränderungen in den Dimensionen des NEO-FFI im Vergleich zur Baseline durch sIMFB Stimulation nachweisen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die bisherigen Studien der THS bei therapieresistenter Depression die Effektivität und Sicherheit dieser Behandlungsmethode für

verschiedene Gehirnregionen belegen (Drobisz & Damborska, 2019). Auffällig ist jedoch, dass häufig sehr hohe Amplituden (5 bis 10 Volt) benötigt werden, um einen klinischen Effekt zu erzeugen, obwohl die gewählten Zielstrukturen relativ begrenzt sind. Verschiedene Forscher gehen deshalb davon aus, dass durch die großen elektrischen Felder Areale mit stimuliert werden, die weit entfernt vom anvisierten Zielpunkt liegen (Cohen et al., 2009b; Hamani et al., 2009; Lozano et al., 2008; Schlaepfer et al., 2008).

#### 4.3 Exkurs: Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation (THS)

Trotz belegter Wirksamkeit sind die genauen neurobiologischen Mechanismen der THS noch nicht vollständig geklärt (Hardesty & Sackeim, 2007). Aktuell können keine genauen Aussagen darüber getroffen werden, welcher Teil des Neurons, beispielsweise Zellkörper oder Axon, durch die THS moduliert wird. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Stimulation nicht nur einen eng umgrenzten Bereich um die Elektrode beeinflusst, sondern ebenso Effekte auf umliegende Gehirnbereiche hat und so komplexe neuronale Netzwerke moduliert (Kringelbach et al., 2007). Hilker et al. (2002a, 2002b) und Stefani et al. (2006) berichten beispielsweise von einer Veränderung in der Neurotransmitterfreisetzung von Glutamat und Dopamin. Ebenso konnte eine Normalisierung des Gehirnmetabolismus nach der THS bei den als Respondern klassifizierten Patienten gezeigt werden (Bewernick et al., 2010; Lozano et al., 2008).

McIntyre und Kollegen stellen in ihren Arbeiten vier Hypothesen gegenüber, die sich bezüglich der Wirkweise der THS in der Literatur finden lassen (McIntyre et al., 2004a; McIntyre et al., 2004b; McIntyre et al., 2004c; McIntyre et al., 2004d). Demnach sind die Effekte der Tiefen Hirnstimulation möglicherweise zurückzuführen auf a) eine Depolarisationsblockade, b) synaptische Inhibition, c) synaptische Depression oder d) stimulationsinduzierte Modulation von pathologischer Netzwerkaktivität. Unter Berücksichtigung von Ergebnissen aus der Funktionellen Bildgebung, der Neurochemie sowie Experimenten zur neuronalen Modellierung kommen sie zu dem Schluss, dass der letzte Punkt (modulierende Effekte auf neuronale Netzwerke) die Mechanismen der THS am besten erklärt. Dennoch betonen die Autoren, dass die Wirkweise der THS noch nicht abschließend mit den gefundenen therapeutischen Effekten verknüpft werden kann.

Die Herausforderung der Anwendung der THS besteht in der Auswahl der Zielregion. Bei psychiatrischen Erkrankungen besteht ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Gehirnareale, welche für die bestehenden Symptome als ursächlich bezeichnet werden

können. Da es also keine einzelne, zu identifizierende pathologische Struktur gibt, ist eine hypothesengesteuerte und gut begründete Auswahl des Stimulationsortes erforderlich. Diese Auswahl wird durch Tiermodelle sowie Kenntnisse aus Läsions- und bildgebenden Studien als auch durch das Wissen über die Pathophysiologie der Störung ermöglicht.

#### 4.4 Das mediale Vorderhirnbündel als Ziel der THS

Coenen et al. (2011a) konnten mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) zeigen, dass der superolaterale Ast des medialen Vorderhirnbündels benachbart zu den bisher bekannten THS Zielen liegt. Das MFB zeigt unter anderem Verbindungen zu verschiedenen am mesolimbischen Belohnungssystem beteiligten Strukturen wie dem ventralen Tegmentum (Area tegmentalis ventralis, VTA) und dem Nucleus Accumbens (NAcc) und besitzt ebenso Verbindungen zum Cerebellum, dem lateralen Hypothalamus und dem vorderen Teil der inneren Kapsel (ALIC). Die Autoren beschreiben das MFB somit als Schlüsselstruktur im Belohnungssystem und gehen aufgrund der verwendeten hohen Amplituden bei anderen Zielpunkten davon aus, dass eben diese Struktur im Rahmen der THS mitstimuliert wird (Coenen, 2010; Coenen et al., 2009; Coenen et al., 2010). Diese Vermutung lässt sich durch elektrische Feldsimulation (electric field simulation, EFS) untermauern. Es konnte für drei bestehende THS-Ziele, dem ALIC, dem NAcc und der subgenualen cingulären Area, eine Beteiligung des sIMFB gezeigt werden (Coenen et al., 2011b). Die Forscher vermuten weiter eine bessere antidepressive Wirksamkeit bei gleichzeitig geringerem Stromverbrauch, wenn bei entsprechender Platzierung der THS-Elektroden die Gesamtheit der Fasern des sIMFB erfasst wird.

Die Stimulation des medialen Vorderhirnbündels (sIMFB) wurde bisher im Rahmen zweier Studien ( $n = 7$  und  $n = 16$ ) der „Brain Stimulation Group“ der Universitätsklinik Bonn durchgeführt. Die erste Studie (Schlaepfer et al., 2013) zeigte eine antidepressive Wirkung bei 6 von 7 Patienten. Diese sechs Patienten erreichten das Response-Kriterium (Reduktion der MADRS  $> 50\%$ ); der Mittelwert der MADRS sank von 29.9 (SD 8) bei der Baseline auf 14.6 (SD 10.1) nach 12 Wochen Stimulation. Das Ansprechen auf die THS trat nach bedeutend kürzerer Zeit auf (Tage bis wenige Wochen) als bei der Stimulation an anderen Zielpunkten. Es wurde, im Vergleich zu publizierten Studien, nur ein Bruchteil der Stromstärke (30 %) benötigt, um eine antidepressive Wirkung zu erzielen.

Die zweite Studie (Coenen et al., 2019) mit größerer Stichprobe und placebokontrolliertem, doppelblinden Design (2 Monate Sham-Stimulation nach OP für die Hälfte der Patienten) zeigte ähnliche Effekte. Der MADRS Score (Mittelwert) reduzierte sich von 29.6 (SD 4) zur Baseline auf 12.9 (SD 9) während 12-monatiger THS Stimulation. Alle Patienten erreichten das Responsekriterium, 10 Patienten taten dies innerhalb einer Woche. 50 % der Probanden wurden nach einem Jahr Stimulation als Remitter klassifiziert. Ähnliche Effekte konnten auch Fenoy et al. (2018) in ihrer Studie (n=6) nachweisen: nach einer Woche Stimulation sank bei drei von sechs Patienten der MADRS Score im Vergleich zum Ausgangswert um über 50 %. Nach 52 Wochen wiesen vier von fünf Patienten (ein Patient verließ die Studie) eine Reduktion des MADRS Score um über 70 % im Vergleich zum Ausgangswert auf.

## 5 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, vor dem Hintergrund des Kernsymptoms der Anhedonie, Veränderungen ausgewählter Teilaspekte des Belohnungsprozesses bei therapieresistenter Depression zu charakterisieren und Effekte der Tiefen Hirnstimulation des sIMFB auf eben diese Prozesse zu untersuchen. Da es technisch aufgrund der implantierten Metallelektroden nicht möglich ist, bei diesen Patienten die Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie anzuwenden, sind Verhaltenstests zur Erfassung von Veränderungen im mesolimbischen Belohnungssystem notwendig. Um den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation prüfen zu können, stützt sich die Auswahl und Modifizierung der verwendeten Paradigmen auf behaviorale Tests, die im Rahmen von Studien bereits publiziert und für die Zusammenhänge zwischen behavioralen Messungen und neuronaler Aktivierung im Belohnungssystem gezeigt wurden. Die ausgewählten Paradigmen sollten stabil, replizierbar und idealerweise leicht überall einsetzbar sein. Vor diesem Hintergrund wurden auf Basis der Literaturrecherche die fünf Teilaspekte (1) belohnungsabhängiges Lernen (reinforcement learning) (2) Verhalten unter Unsicherheit (risk) (3) Belohnungsaufschub (temporal delay) (4) das Aufwenden von Anstrengung (effort) und (5) der hedonische Wert (liking) als zu untersuchende Prozesse gewählt. Lassen sich so therapeutischen Effekte der Tiefen Hirnstimulation anhand dieser Aspekte besser differenzieren, sollte eine Optimierung und Weiterentwicklung der Methode und der anschließenden Behandlung erleichtert werden.

Die verwendeten Paradigmen wurden in der von der „Brain Stimulation Group“ in Bonn durchgeführten BfArM Studie zur Tiefen Hirnstimulation des sIMFB bei therapieresistenter Depression erhoben, deren Ergebnisse kürzlich publiziert wurden (Coenen et al., 2019). Die THS-Studie umfasst 16 Patienten und nutzt ein Design mit Randomisierung und Doppelverblindung, um potenzielle Placeboeffekte zu kontrollieren und die antidepressive Langzeitwirkung der THS zu untersuchen. Hierbei wurden die Probanden einer von zwei Therapiegruppen „sofortige Stimulation“ vs. „Stimulation nach zwei Monaten“ zugeordnet; Rater und Probanden waren verblindet. Zur Beurteilung, ob sich die untersuchten Belohnungsprozesse der depressiven Probanden von denen gesunder Kontrollen unterscheiden lassen, wurde für die vorliegende Arbeit ein Fall-Kontroll-Design gewählt. Der vorläufige Arbeitstitel lautete zunächst „Einfluss der Tiefen Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels bei therapieresistenter Depression auf Funktionen des Belohnungssystem“, wurde nach Rücksprache mit dem Betreuer der Arbeit jedoch in den abschließenden Titel „Veränderungen im Belohnungssystem bei Depression: Effekte der Tiefen Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels“ geändert.

Im Folgenden sollen zunächst die Stichprobe und die verwendeten Instrumente zur Erfassung der Depressivität und der Belohnungsprozesse sowie die Durchführung der Untersuchung beschrieben werden. Nach Vorstellung der aufgestellten Hypothesen folgt anschließend die Auswertung der Ergebnisse.

## 6 Methodik

### 6.1 Stichprobe

Für die vorliegende Arbeit wurden 16 therapieresistente, depressive Patienten sowie 12 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Von den ursprünglich 16 erhobenen Kontrollen durchliefen nur 12 alle Messzeitpunkte, weswegen die in der Nachbeobachtung verloren gegangenen Probanden von der Analyse ausgeschlossen wurden. Die Auswahl der Kontrollen orientierte sich an den Vorgaben der Patientenpopulation (Alter, Geschlecht). Die Patienten waren alle Teilnehmer der Studie „Tiefe Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels beidseits bei therapieresistenter uni- und bipolarer Depression“ (Ethikkommission der Medizinischen Einrichtungen der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Lfd. Nr.: 160/12-MPG), die von der Arbeitsgruppe der „Brain Stimulation

Group“ an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn durchgeführt wurde. Die Kontrollprobanden wurden mittels Aushänge an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bonn, des Life & Brain sowie innerhalb des Bekanntenkreises der Patienten und Behandelnder rekrutiert. Die Teilnahme an der Untersuchung erfolgte auf freiwilliger Basis, alle Probanden gaben nach standardisierter mündlicher und schriftlicher Aufklärung ihr Einverständnis. Ebenso stimmten sie der Aufzeichnung personenbezogener Daten in chiffrierter Form zu, die Zustimmung zur Teilnahme an der Untersuchung konnte jederzeit widerrufen werden.

Als Ein- und Ausschlusskriterien der THS-Studie und somit ebenso für die vorliegende Arbeit, galten für die depressiven Probanden:

Tab. 2. Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie „Tiefe Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels beidseits bei therapieresistenter uni- und bipolarer Depression“.

Einschlusskriterien	Generelle Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwere, unipolare Depression oder bipolare Erkrankung mit gegenwärtiger therapieresistenter depressiver Episode</li> <li>- Flüssiges Deutsch</li> <li>- Alter 20 - 75 Jahre</li> <li>- Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) Wert <math>\geq</math> 21</li> <li>- Global Assessment of Function (GAF) Wert <math>&lt;</math> 45</li> <li>- Mindestens 4 Episoden einer MD oder chronische Episode über 2 Jahre</li> <li>- Nicht Ansprechen auf:               <ul style="list-style-type: none"> <li>a) adäquaten Versuch der Behandlung mit primären Antidepressiva (<math>&gt;</math>5 Wochen maximale tolerierte Dosis) aus mindestens 3 verschiedenen Klassen,</li> <li>b) adäquate Therapie-Versuche (<math>&gt;</math> 3 Wochen mit der normalerweise verschriebenen Dosis oder der höchsten tolerierten Dosis) mit Erhöhung/ Kombination eines primären Antidepressivums mit mind. 2 verschiedene Erhöhungen/Kombinationen (Lithium, T3, Stimulanzien, Neuroleptika, Antikonvulsiva, Buspirone oder ein zweites primäres Antidepressivum),</li> <li>c) adäquaten Versuch der Elektrokrampftherapie (<math>&gt;</math> 6 bilaterale oder unilaterale Behandlungen) und</li> <li>d) adäquaten Versuch der individuellen Psychotherapie (<math>&gt;</math> 20 Sitzungen),</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unfähigkeit, die Bedeutung und die Konsequenzen dieser klinischen Prüfung zu verstehen</li> <li>- Unfähigkeit des Patienten, den Studienablauf zu befolgen</li> <li>- Organisch bedingte affektive Störungen</li> <li>- Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung oder Teilnahme an einer klinischen Prüfung mit Einnahme eines Prüfpräparats bzw. Anwendung eines Prüfproduktes bis zu 30 Tage vor Teilnahme an dieser klinischen Prüfung</li> <li>- Aktueller Missbrauch von Medikamenten, Drogen oder Alkohol (in den letzten 6 Monaten)</li> <li>- Vorliegende oder geplante Schwangerschaft oder Stillzeit,</li> <li>- Vorliegen von Kontraindikationen für die Durchführung eines Planungs-MRTs zur Visualisierung des sIMFB</li> <li>- Vorliegen von Kontraindikationen für die Durchführung einer Tiefen Hirnstimulation mit chronischer Dauerstimulation</li> <li>- Fehlende Eignung des Patienten zur Studienteilnahme nach Maßgabe des Untersuchers</li> <li>- Patienten mit bereits implantierten THS Stimulatoren</li> </ul> <p><u>Indikationsspezifische Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktuelle oder vergangene nicht-affektive Erkrankung wie z.B. Schizophrenie „early-phase primary psychotic disorders“, schizoaffektive Störung, oder schwere</li> </ul>

<p>- schriftlich dokumentierte Einwilligungserklärung und Einwilligung zur Teilnahme an der Studie</p> <p>- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Studie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden</p> <p>- Fähigkeit und Bereitschaft, die Studienanweisungen zu befolgen und alle erforderlichen Studienvisiten einzuhalten (Compliance)</p>	<p>Persönlichkeitsstörungen wie z.B. Borderline Persönlichkeitsstörungen (Angststörungen oder stabil remittierter Substanzmissbrauch sind keine Ausschlusskriterien, wenn die Depression im Vordergrund steht.)</p> <p>- Klinisch signifikante neurologische Störung oder Krankheit, die die Hirnfunktion beeinflusst, wie neuropsychiatrische Störungsbilder, die die Kognition beeinflussen oder größere Defekte im Gehirn</p> <p>- Organisch bedingte affektive Störungen (z.B. Depression aufgrund Chorea Huntington oder Demenz)</p> <p>- Aktueller Missbrauch von Medikamenten, Drogen oder Alkohol (in den letzten 6 Monaten)</p> <p>- Jegliche operative Kontraindikationen wie das Narkoserisiko oder Gehirn- oder Schädelverletzungen (auch nach intrakraniellen Eingriffen) betreffend</p> <p>- Patienten mit fortgeschrittener kardiovaskulärer Erkrankung</p> <p>- Akute Suizidalität: Patient distanziert sich nicht von Suizidideen bzw. Suizidversuch, auch nicht nach ausführlichem Gespräch und ist nicht absprachefähig</p> <p>- Patienten, bei denen regelmäßig eine MRT-Untersuchung notwendig ist</p> <p>- Patienten, bei denen eine Chemotherapie oder die Verordnung von Immunsuppressiva indiziert sind</p> <p>- Patienten, bei denen eine Diathermie geplant ist</p> <p>- Patienten, die bereits implantierte Stimulatoren besitzen oder Metallimplantate haben wie Cochlea-Implantate oder Aneurysma-Clips</p>
---	---

Als Einschlusskriterien für die gesunden Kontrollen galten:

- Mündige Patienten
- Mindestalter > 18 Jahre
- keine klinisch relevanten Depressionssymptome: Hamilton Depressions Skala (HAMD) Wert < 8
- keine aktuelle psychiatrische Medikation



Zeit

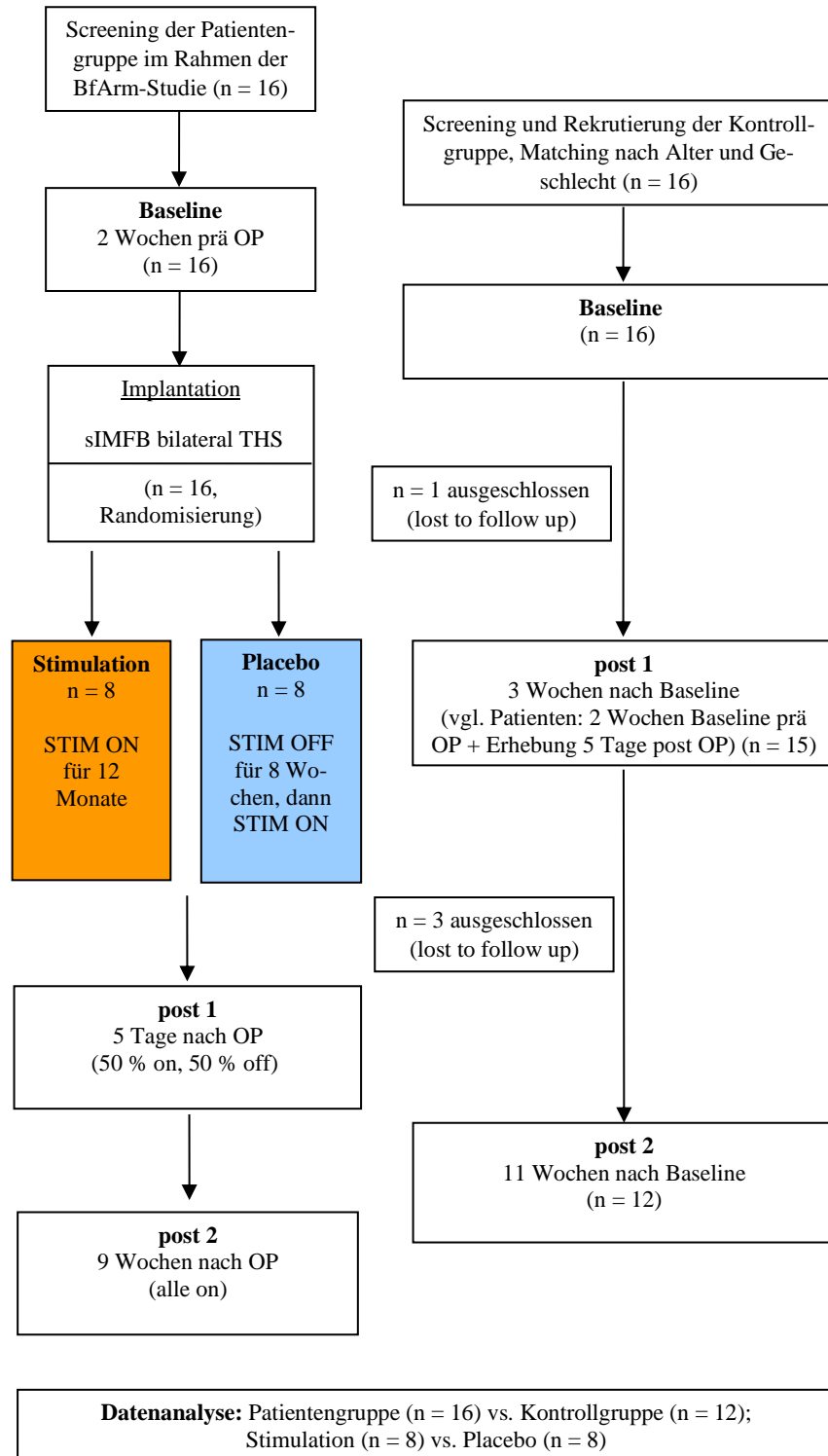


Abb. 4. Consort-Diagramm.

## 6.2 Verwendete Fragebögen zur klinischen Diagnostik

Die klinische Diagnostik der depressiven Probanden wurde im Rahmen der THS-Studie von den drei psychologischen Mitarbeiterinnen der Arbeitsgruppe, deren Teil die Verfasserin der Arbeit zu diesem Zeitpunkt war, mittels standardisierter Fragebögen durchgeführt. Auf die nicht von ihr erhobenen Daten hatte sie im Rahmen ihrer Tätigkeit somit uneingeschränkten Zugriff. Die Diagnostik der Kontrollprobanden teilte sich die Verfasserin mit einer ärztlichen Kollegin, die diese Daten im Rahmen eines anderen Projektes ebenfalls verwenden sollte.

Zur Bestimmung des Ein- bzw. Ausschlusskriteriums des Grades der Depressivität (HAMD  $\geq$  21 für die depressiven Probanden, HAMD  $<$  8 für die gesunden Kontrollen) wurde die Hamilton Depressions Skala (HAMD) (Hamilton, 1960) genutzt. Die Montgomery-Asberg-Depression- Scale (MADRS) (Montgomery & Åsberg, 1979) als zweites Fremdbeurteilungsverfahren sowie das Becks-Depressions-Inventar (BDI II) (deutsche Version: Hautzinger, 1994) als Selbstauskunftsfragebogen wurden als zusätzliches Kontrollmaß verwendet.

Zur Erfassung eines Aufmerksamkeitsdefizits und/oder einer eventuell psychomotorischen Verlangsamung wurde zusätzlich der im Rahmen der neuropsychologischen Testung der Studie verwendete Trail-Making-Test (A+B) für die Analyse der klinischen Stichprobe verwendet und somit auch bei den Kontrollen erhoben (Rodewald et al., 2012).

## 6.3 PC-Tests zur Erfassung fünf ausgewählter Belohnungsprozesse

Die Programmierung der Computertests zur Erfassung der fünf Belohnungsprozesse erfolgte in Zusammenarbeit mit einem Mitarbeiter des Life & Brain in Bonn. Die vorgestellten Paradigmen wurden mit der Neurobehavioral System Presentation Software erstellt und die Erhebung in den dortigen Räumen von der Verfasserin der Arbeit durchgeführt. Anspruch an die Paradigmen war es zum einen, von den Probanden leicht erfüllbar zu sein und zum anderen, Ermüdungseffekte möglichst gering zu halten, so dass der zeitliche Rahmen der fünf Paradigmen insgesamt kompakt gehalten werden sollte. Aus diesem Grund wurden die in der Literatur häufig nur einzeln verwendeten Tests teilweise modifiziert und zeitlich gekürzt. Bei vier der fünf verwendeten Tests konnten die Probanden einen Geldgewinn erzielen, der diesen am Ende der Untersuchung ausgezahlt wurde. Zur Prüfung der Praktikabilität wurden vier der Paradigmen (learning, risk, effort, liking)

an einer kleinen Gruppe gesunder (n=7) und depressiver (n=6) Probanden vor Durchführung an der THS-Population pilotiert, die aus Mitarbeitern und stationär aufgenommenen Patienten des Universitätsklinikums Bonn rekrutiert wurden.

### 6.3.1 Belohnungsabhängiges Lernen (reinforcement learning)

Um belohnungsabhängiges Lernen erfassen zu können, wurde in Anlehnung an Cohen et al. (2009a) und Murphy et al. (2003) folgendes Paradigma im Sinne einer „response bias“ Aufgabe (vgl. Kapitel 3.1.1) entwickelt: Den Probanden wurden auf einem Bildschirm zwei Stimuli präsentiert (Kreis und Raute; gefüllt = innen weiß oder leer = innen schwarz). Eine Eigenschaft davon (bspw. Füllung) wurde belohnt, die andere spielte keine Rolle. Die Aufgabe der Probanden war es, durch Ausprobieren (Drücken der Taste 1 auf der Tastatur für das linke Symbole; Drücken der Taste 4 für das rechte Symbol) und entsprechendes Feedback (grüner positiver Smiley für eine richtige Antwort; roter Frowny für eine falsche Antwort) die belohnte Eigenschaft herauszufinden. Die beiden Symbole wurden für eine Zeitspanne von zwei Sekunden auf dem Bildschirm präsentiert, so dass eine schnelle Reaktion der Testpersonen erfolgen musste. Reagierten diese nicht innerhalb der Zeitspanne, wurde der nächste Durchgang gestartet und sie erhielten eine Rückmeldung in Form eines roten Kreuzes (= Miss). Insgesamt fanden drei Wechsel der Eigenschaften (Regeländerung) statt, auf die die Probanden reagieren mussten. Ein Wechsel erfolgte nach mindestens 10 Durchgängen, wobei für jeden Regelwechsel insgesamt 6 richtige Treffer hintereinander benötigt wurden. Nach maximal 25 Durchgängen wurde die Regel gewechselt, auch wenn die Probanden bis dahin keine 6 richtigen Treffer hintereinander erlangen konnten (bester Durchgang 10; schlechtester 25). Zu 15 % erhielten die Probanden eine falsche Rückmeldung in Form von Distraktoren: positives Feedback bei falscher Auswahl oder negatives Feedback bei richtiger Auswahl. Für jede richtige Auswahl erhielten die Probanden 10 Cent, die am Ende mit dem Gewinn aus den anderen Paradigmen zu einem Gesamtgewinn aufaddiert wurden.

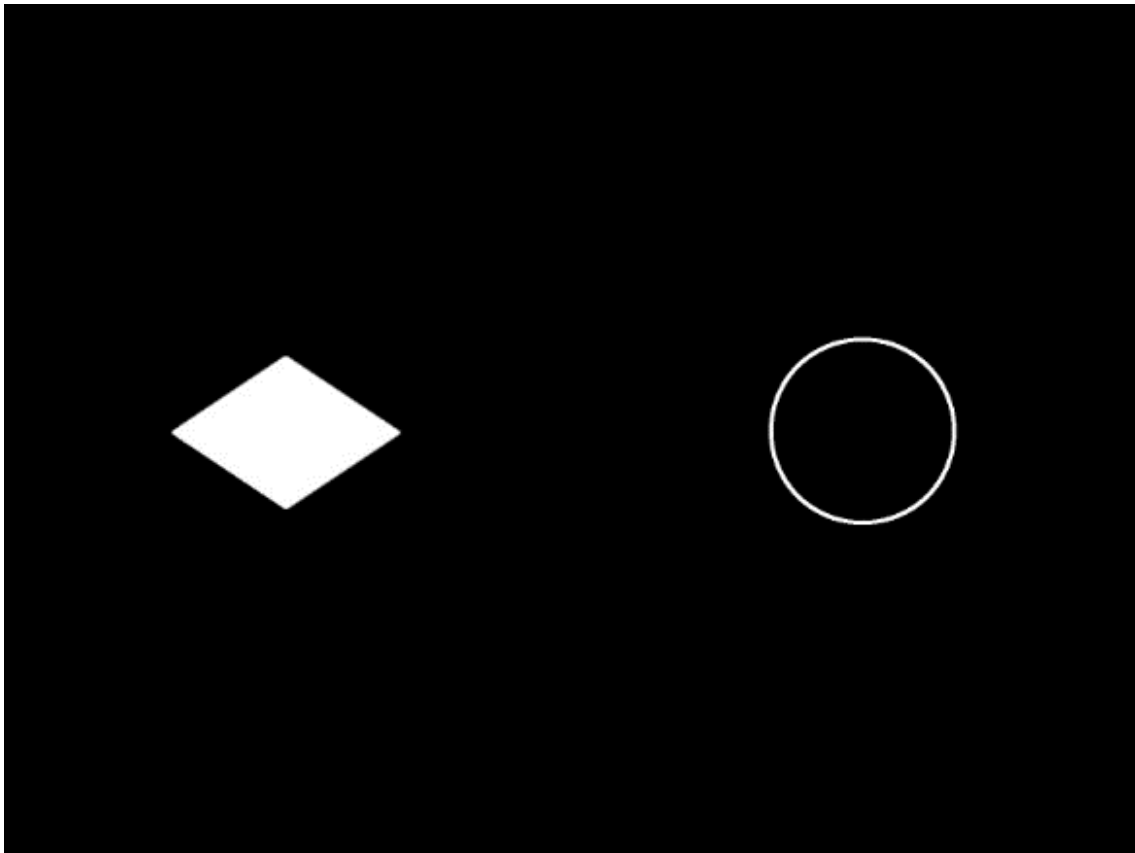


Abb. 5. Screenshot des Paradigmas zum belohnungsabhängigen Lernen (learning).

#### Abgeleiteter Parameter „Lernleistung“

Im Logfile des Paradigmas wurden die richtigen, die falschen und die zu langsamen (= Miss) Antworten der Probanden erfasst. Die Anzahl der Durchgänge, nach denen eine Regeländerung stattfand, wurden ebenfalls im Logfile festgehalten. 10 bedeutete in diesem Fall bestmögliches Regellernen, 25 bedeutete, dass die Regel nicht gelernt wurde. Im Rahmen der Analyse wurde die Verteilung der Lernleistung über alle Probanden hinweg betrachtet und ein Percentilsplit durchgeführt. Für schnelles Lernen (Lernen innerhalb von 10 Durchgängen) wurden 3 Punkte, für mittleres Lernen (Lernen innerhalb von 11-13 Durchgängen) 2 Punkte und für langsames Lernen (Lernen innerhalb von 14-24 Durchgängen) 1 Punkt vergeben. 0 Punkte (= nicht gelernt) wurden mit einer Regeländerung nach 25 Durchgängen gleichgesetzt. Der für die Berechnung verwendete Parameter „Lernleistung“ setzt sich demnach aus der Summe der Punkte für jede gelernte oder nicht gelernte Regeländerung zusammen. Hat ein Proband beispielsweise die erste Regel nach 12 Durchgängen (2 Punkte), die zweite Regel nach 10 Durchgängen (3 Punkte) und die

dritte Regel nach 17 Durchgängen (1 Punkt) gelernt, bekommt er insgesamt 6 Punkte. So ergibt sich eine maximale Punktzahl von 9 Punkten (bestmögliches Lernen) und eine minimale Punktzahl von 0 Punkten (kein Lernen).

### 6.3.2 Verhalten unter Unsicherheit (risk)

Um Verhalten unter Unsicherheit erfassen zu können, wurde in Anlehnung an die Balloon Analogue Risk Task (BART) von Lejuez et. al. (2002) folgendes Paradigma entwickelt: Auf dem Bildschirm wurden den Probanden für 5 Sekunden 100 rote und blaue Murmeln in unterschiedlichen Verhältnissen präsentiert (95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %). Daraus sollten diese nun „blind“ durch das Klicken auf einen „Ja“ Button eine Murmel ziehen. Durch Auswahl des „Nein“ Buttons konnten sie direkt den nächsten Durchgang starten. Bei einer roten Murmel (Feedback in Form eines grünen positiven Smiley) gewannen sie 5 Cent, die auf einem „Zeitkonto“ gesammelt wurden, bei einer blauen Murmel (Feedback in Form eines roten negativen Frownys) verloren sie das erspielte Geld des aktuellen Durchgangs wieder. Die Probanden hatten die Möglichkeit, erspieltes Geld auf einem Gesamtkonto („permanentes Konto“) zu sammeln und eine neue Spielrunde zu starten (ebenfalls durch Auswahl des „Nein“ Buttons). Das Geld des Gesamtkontos ging bei dem Zug einer blauen Murmel wieder verloren. Insgesamt wurden 100 Durchgänge (5 Varianten, pro Variante 20 Durchgänge) in zufälliger Reihenfolge durchgeführt. Das erspielte Geld wurde am Ende mit dem Gewinn aus den anderen Paradigmen zu einem Gesamtgewinn aufaddiert.

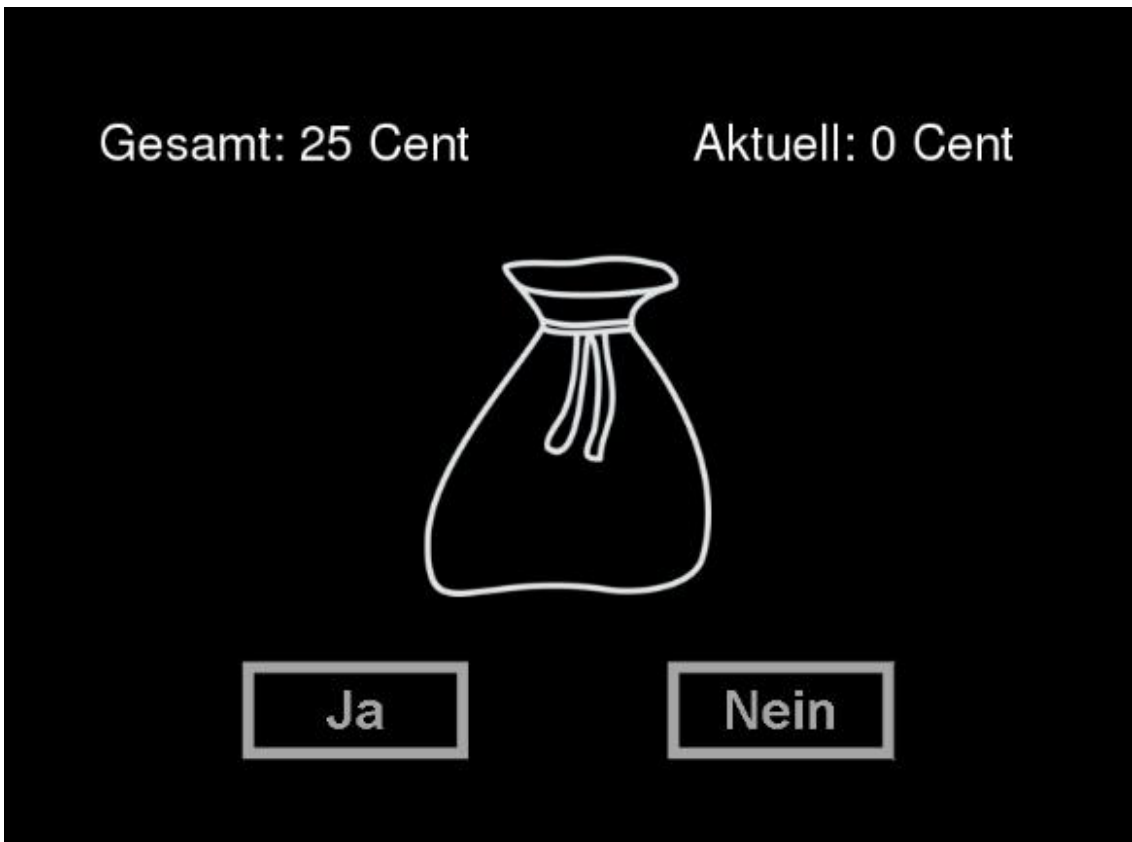
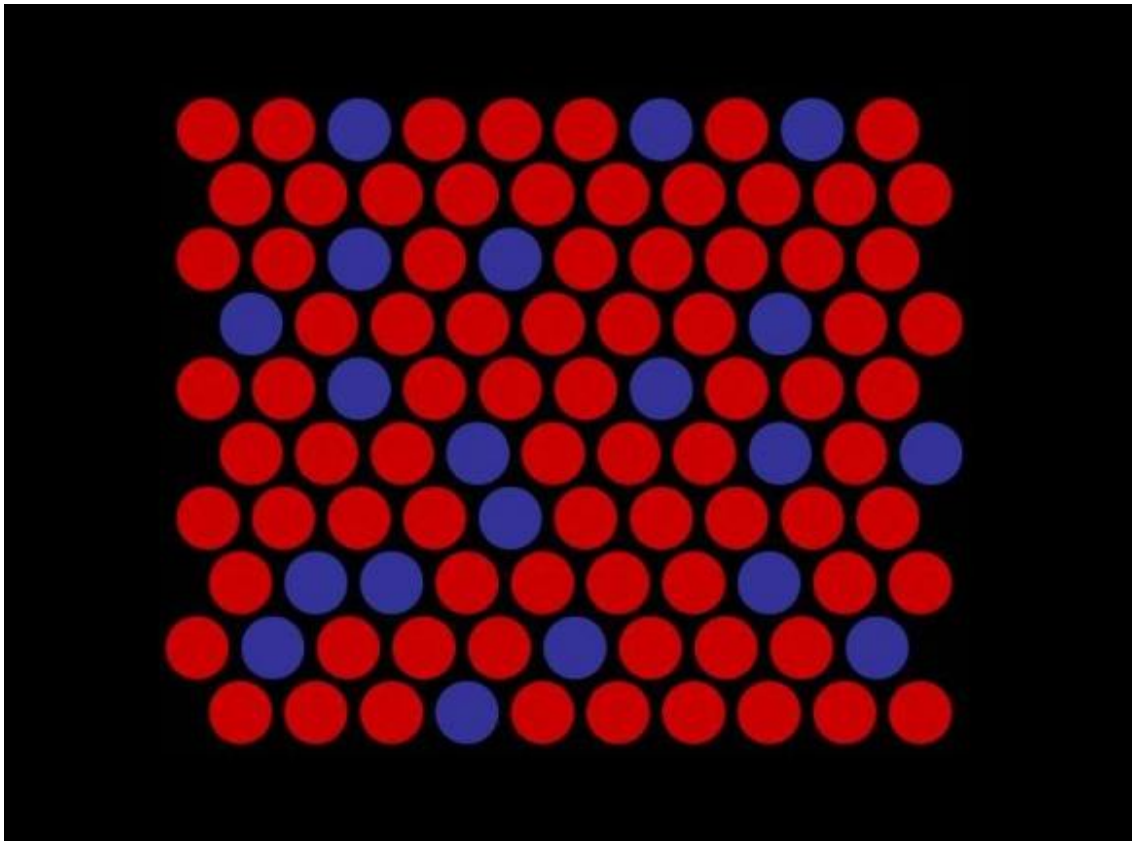


Abb. 6. Screenshots des Paradigmas zum Verhalten unter Unsicherheit (risk).

### Abgeleitete Parameter „Gesamtgewinn“ und „Risikoadaption“

Im Logfile des Paradigmas wurde der erspielte Betrag und die Anzahl der Spielzüge der Probanden für jede Gewinnwahrscheinlichkeit erfasst. Als Maße für die Berechnung der statistischen Tests wurden somit die Parameter „Gesamtgewinn“ (Gewinn in Cent über alle Wahrscheinlichkeiten und Durchgänge hinweg) sowie „Adaption“ (Differenz der Spielzüge zwischen der niedrigsten und der höchsten Gewinnwahrscheinlichkeit: Spielzüge 75 % minus Spielzüge 95 %) berechnet. Je höher der Wert des Parameters „Adaption“, desto besser war die Anpassung an die Gewinnwahrscheinlichkeit (weniger Züge bei geringer Gewinnwahrscheinlichkeit und mehr Züge bei höherer Gewinnwahrscheinlichkeit). Ein negatives Vorzeichen des Wertes „Adaption“ kann aufgrund der gewählten Berechnung des Parameters als Hinweis auf angemessenes Risikoverhalten gedeutet werden. Als Beispiel: Bei 75%iger Gewinnwahrscheinlichkeit wird 3 mal, bei 95%iger Gewinnwahrscheinlichkeit 9 mal gezogen: 3 Spielzüge (75%) – 9 Spielzüge (95%) ergibt einen Parameter „Adaption“ von -6. Wird hingegen bei 75%iger Gewinnwahrscheinlichkeit 3 mal und bei 95%iger Gewinnwahrscheinlichkeit 13 mal gezogen (3 Spielzüge (75%) – 13 Spielzüge (95%)), ergibt dies einen Parameter „Adaption“ von -10. Wird nun bei 75%iger Gewinnwahrscheinlichkeit 13 mal und bei 95%iger Gewinnwahrscheinlichkeit 3 mal gezogen (13 Spielzüge (75%) – 3 Spielzüge (95%)), ergibt dies einen Parameter „Adaption“ von 10. Im Sinne des Paradigmas würde dies als nicht angepasstes Risikoverhalten interpretiert werden, negative und höhere Werte sind demnach als bessere „Adaption“ zu verstehen.

### 6.3.3 Belohnungsaufschub (temporal delay)

Um die Fähigkeit zum Belohnungsaufschub erfassen zu können, wurde in Anlehnung an den von Ballard und Knutson (2009) verwendeten Test, auf den sich auch Oswald und Sailer (2013) beziehen, folgendes Paradigma entwickelt: Die Probanden bekamen die Möglichkeit, immer zwischen einer kleinen, sofortigen Belohnung (5 €) und einer größeren, erst später verfügbaren Belohnung zu wählen. Der alternative Geldbetrag variierte zufällig sowohl in der Höhe als auch im zeitlichen Verzug bis zum Erhalt des Geldes. Die niedrigen Beträge umfassten: 5,50 €, 6 €, 6,50 €, 7 € und 7,50 €; die hohen Beträge 12,50 €, 13 €, 13,50 €, 14 € und 14,50 €. Die kurze Verzögerung betrug 1, 2, 3 oder 4 Wochen, die lange Verzögerung 12, 13, 14 oder 15 Wochen. Die Auswahl wurde durch Drücken der Taste 1 der Tastatur für die linke Option (immer der sofort verfügbare Betrag) oder das Drücken der Taste 4 für die alternative Option durchgeführt. Die Probanden

wurden darüber informiert, dass am Ende per Zufall eine getroffene Auswahl des Probanden durch den Computer ausgewählt und diesem als Gewinn auf die bisher erspielte Summe aufaddiert und ausgezahlt werden würde. Bei einem verzögerten Gewinn bekamen die Probanden das Geld aus diesem Paradigma per Einschreiben zum entsprechenden Zeitpunkt zugeschickt.



Abb. 7. Screenshot des Paradigmas zum Belohnungsaufschub (temporal delay).

#### Abgeleiteter Parameter „Belohnungsaufschub“ (discount rate $k$ )

Im Logfile des Paradigmas wurde für jeden Durchgang die Auswahl des Probanden erfasst. Gemäß der hyperbolischen Diskontierung wurde mittels logistischer Regression der „indifferent point“ für jeden Probanden bestimmt. Dies ist der Punkt, an dem die Probanden unsicher sind, welche Option sie wählen sollen. Gleichbedeutend ist dies mit einer 50 % Chance für den Jetztgewinn und einer 50 % Chance für den Zukunftsgewinn. Mittels des „indifferent point“ wurde die „discount fraction“ berechnet (Um wieviel Prozent ist die Belohnung in der Zukunft im Vergleich zum Jetztgewinn entwertet?), die zur Bestimmung der „Discontrate  $k$ “ notwendig ist. Je größer der „indifferent point“ ist, desto mehr hat der Patient die zukünftige Belohnung entwertet Für die  $k$ -Werte bedeutet dies, je größer der  $k$ -Wert desto impulsiver ist der Patient (jemand mit  $k=0.01$  ist impulsiver als jemand mit  $k=0.0001$ ).



$$\text{Discount fraction} = 5/\text{indifferent point} = 1/(1+k*D)$$

Da die k-Werte nicht normalverteilt sind, wurden diese für die statistische Berechnung in Logarithmuswerte ( $\ln(k)$ ) umgewandelt.

#### 6.3.4 Das Aufwenden von Anstrengung (Effort)

Um das Aufwenden von Anstrengung erfassen zu können, wurde die Cued Reinforcement Reaction Time Task (CRRT) von Murray et al. (2008) modifiziert und verwendet: Den Probanden wurde eine “odd-one-out” Aufgabe präsentiert, bei der sie aus drei Symbolen dasjenige per Tastendruck auf der Tastatur (1 für das linke, 2 für das mittlere, 3 für das rechte Symbol) auswählen sollten, das auf dem Kopf stand (= nicht in die Reihe passte). Dies sollte so schnell wie möglich geschehen (Präsentation des Bildes für zwei Sekunden), wobei die durchschnittliche Reaktionszeit vor Beginn in einem Probedurchgang erfasst wurde. Je schneller die Reaktion erfolgte (Mittelwert minus 2 Standardabweichungen als Kriterium), desto mehr Geld konnten die Probanden erspielen (richtige, langsame Reaktion = 1 Cent, richtige schnelle Reaktion = 100 Cent). Zusätzlich hing die Gewinnwahrscheinlichkeit von der Farbe des Rahmens ab, in dem die Symbole präsentiert wurden. Ein blauer Rahmen bedeutete eine 90 % Gewinnwahrscheinlichkeit, ein grüner Rahmen eine 50 % Gewinnwahrscheinlichkeit und ein roter Rahmen eine 10 % Gewinnwahrscheinlichkeit. Die Probanden erhielten Feedback in Form eines grünen Smileys und dem darunter präsentierten Betrag. Hatten sie das falsche Symbol ausgewählt erhielten sie Feedback in Form eines roten Smileys (Frowny), hatten sie nicht schnell genug reagiert erhielten sie Feedback in Form eines Kreuzes (Miss). Insgesamt wurden 96 Durchgänge gespielt (3 Gewinnwahrscheinlichkeiten, pro Variante 32 Durchgänge). Das erspielte Geld wurde am Ende mit dem Gewinn aus den anderen Paradigmen zu einem Gesamtgewinn aufaddiert.

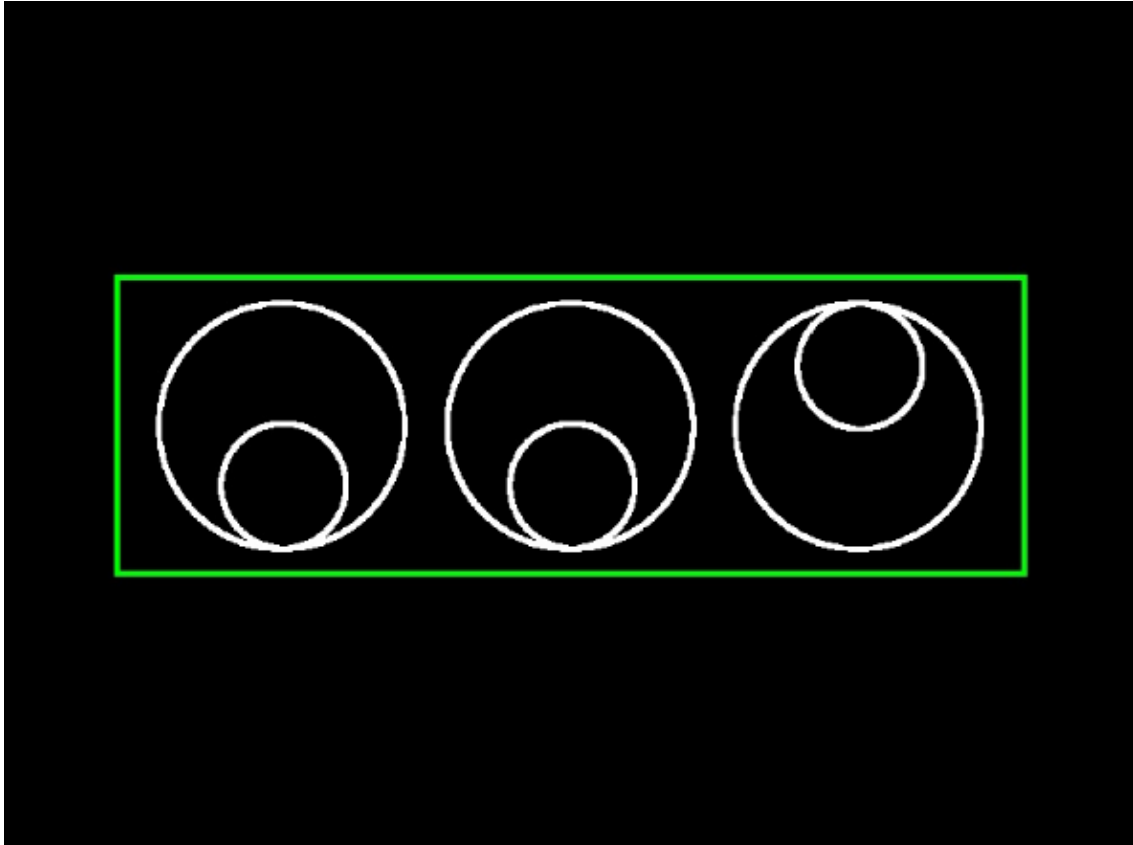


Abb. 8. Screenshot des Paradigmas zur Aufwendung von Anstrengung (effort).

Abgeleitete Parameter „Reaktionszeit“, „Effort unjustiert“ und „Effort adjustiert“

Im Logfile des Paradigmas wurde die Reaktionszeit der Probanden erfasst und zunächst im Rahmen des Probedurchgangs im ersten Teil die durchschnittliche Reaktionszeit eines jeden Probanden ermittelt. Diese bildete die Grundlage, anhand derer das individuelle Kriterium für eine „schnelle“ Reaktion errechnet wurde: Mittelwert der Reaktionszeit aus dem Probedurchgang minus 2 Standardabweichungen. Beim zweiten Teil des Paradigmas (drei verschiedenen Gewinnmöglichkeiten: 90 %, 50 %, 10 %), wurde ebenfalls für jeden Durchgang die Reaktionszeit der Probanden festgehalten. Aus diesen Rohdaten wurden für die Analyse drei Parameter berechnet: 1) „Reaktionszeit“: Mittelwert der Reaktionszeit über alle Gewinnwahrscheinlichkeiten hinweg (allgemeine Schnelligkeit) 2) „Effort unjustiert“: Grad der durch die Verstärkung bedingte Beschleunigung der Reaktionszeit der Probanden (gemessen durch den Mittelwert der Differenz der Reaktionszeit für die höchste (90 %) und niedrigste (10 %) Gewinnwahrscheinlichkeit) (Anstrengung = schnellere Reaktion um bei höherer Gewinnwahrscheinlichkeit auch zu gewinnen) sowie 3) „Effort adjustiert“: „Effort unjustiert“ geteilt durch den Mittelwert der individuellen

Reaktionszeit über alle Gewinnwahrscheinlichkeiten hinweg (um den Parameter an der generellen Reaktionszeit des Probanden zu relativieren).

### 6.3.5 Hedonischer Wert (Liking)

Um die Beurteilung des hedonischen Wertes der Probanden messen zu können, wurde das International Affective Picture System (IAPS) von Lang (1997) modifiziert und verwendet: Es wurden insgesamt 100 Bilder aus dem IAPS ausgewählt. 50 Bilder wurden aus der Kategorie mittlere Valenz (= neutrale Beurteilung; Rating von 4,5 – 6; bspw. Alltagssituationen wie Arbeit, Objekte wie Steckdosen etc.) und 50 Bilder aus der Kategorie hohe Valenz (= positive Beurteilung; Rating von 6 – 9, Pärchen, Bilder positiver Stimuli wie Geld etc.) ausgewählt. Auf Bilder aus der negativen Kategorie (bspw. Verstümmelungen) wurde verzichtet, da das Hauptaugenmerk auf der Erfassung positiver Emotionen lag. Die Probanden bewerteten anhand der bekannten 9-stufigen visuellen Skala (SAM) die in zufälliger Reihenfolge präsentierten Bilder. Die Reihenfolge änderte sich zu jedem Untersuchungszeitpunkt, die Auswahl der Bilder blieb gleich. Die Bilder wurden auf der Mitte des Bildschirms präsentiert, darunter befanden sich die beiden Skalen. Die Probanden mussten zuerst ihre Einschätzung auf der ersten Skala treffen, wie sehr ihnen das Bild gefällt (Valenz), danach beurteilten sie das Bild anhand der zweiten Skala, wie sehr es sie aufregte bzw. erregte (Aktivierung). Sie wurden zusätzlich darauf hingewiesen, auf ihr spontanes Gefühl zu achten, richtige oder falsche Antworten gäbe es keine. Danach folgte das nächste Bild. Für diesen Test gab es keinen Geldgewinn.

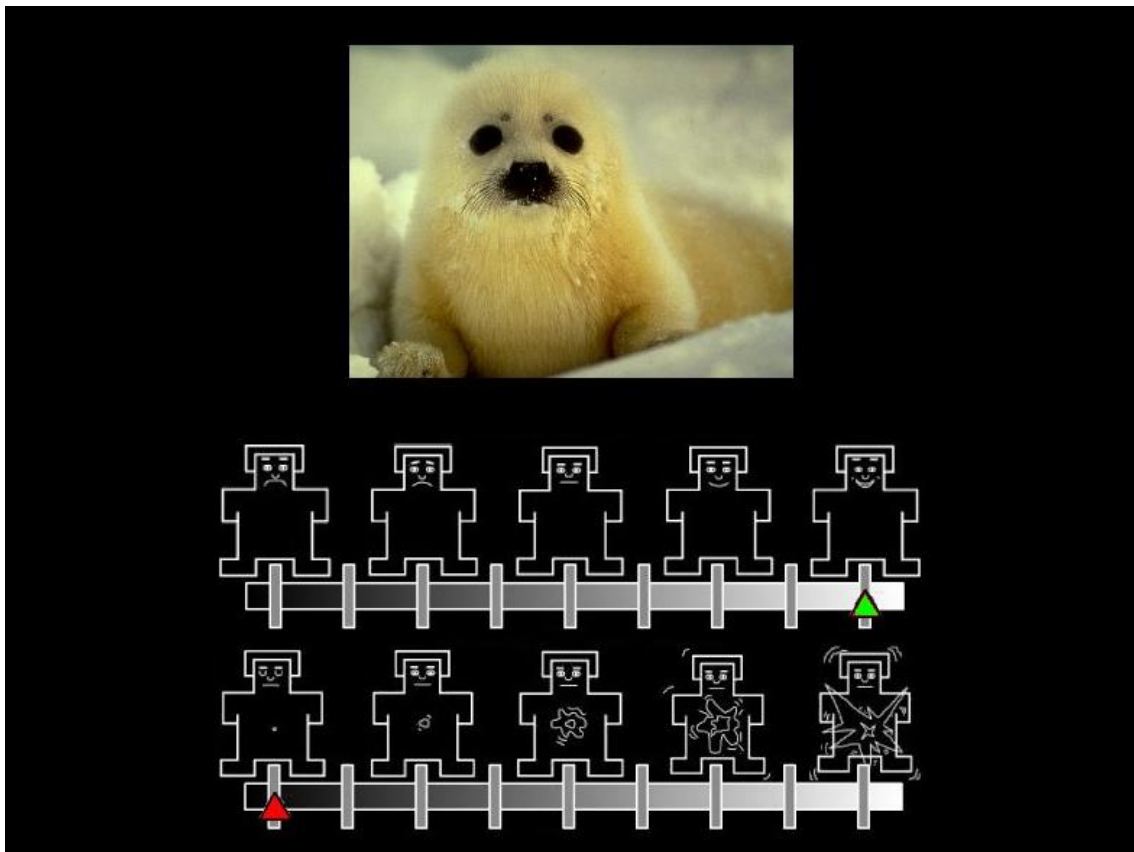


Abb. 9. Screenshot des Paradigmas zum hedonischen Wert (liking).

Abgeleitete Parameter „Valenz“ (positiv/neutral) und „Aktivierung“ (positiv/neutral)

Im Logfile des Paradigmas wurde für jedes Bild und jede Skala die Auswahl der Probanden erfasst (Werte von 1 bis 9). Aus diesen Rohwerten wurde für jeden Probanden der Gesamtmittelwert für die Kategorien „Valenz positiv“, „Valenz neutral“, „Aktivierung positiv“ und „Aktivierung neutral“ berechnet, daraus wurde für die Analyse der Gesamtmittelwert der Gruppe für die jeweilige Kategorie ermittelt.

#### 6.4 Durchführung der Untersuchung

Der Ablauf der Erhebung richtete sich nach dem Studienverlauf der THS-Teilnehmer. Insgesamt wurden für die vorliegende Arbeit drei Messzeitpunkte realisiert (Baseline, 5 Tage post OP, 9 Wochen post OP). Potenzielle Kontrollprobanden (Alter, Geschlecht) erhielten eine Einladung zu einem ersten Termin, an dem die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden. Hierzu wurden die Teilnehmer bezüglich möglicher Medikation oder psychiatrischen Erkrankungen mündlich interviewt, ebenso wurden die Fragebögen zur Erhebung der Depressivität (BDI, HAMD, MADRS) vorgelegt. Bei Erfüllung der

Einschlusskriterien und Einwilligung seitens der Teilnehmer wurden mit diesen die Zeitpunkte für die drei Untersuchungen terminiert. Die Zeitabstände zwischen den Untersuchungen waren identisch mit denen der Patientengruppe.

Aufgrund des placebo-kontrollierten Designs der THS Studie ergab sich der in Tabelle 3 genannte Ablauf- und Analyseplan. Da es sich um eine explorative Datenanalyse handelt, wurde trotz fehlender Signifikanz des Haupteffekts post-hoc Tests zum einzelnen Vergleich der Gruppen zu den jeweiligen Testzeitpunkten gerechnet. Bei den post-hoc gerechneten t-Tests wurde aufgrund des Designs als explorative Pilotstudie und der sehr kleinen Stichprobe (THS: n = 16; KG: n = 12; Stimulation vs. Placebo jeweils n = 8) auf eine Alpha-Fehler Korrektur verzichtet.

Tab. 3. Ablauf- und Analyseplan zur Erhebung der Depressivität der Probanden und zur Untersuchung der verschiedenen Belohnungsprozesse.

	<b>Patientengruppe (THS)</b>	<b>Kontrollgruppe (KG)</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening der Ein- &amp; Ausschlusskriterien</li> <li>• Aufklärung und Einwilligung in die Studie</li> <li>• Terminvereinbarung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening der Ein- &amp; Ausschlusskriterien</li> <li>• Aufklärung und Einwilligung in die Studie</li> <li>• Terminvereinbarung</li> </ul>
<b>Baseline</b> (2 Wochen prä OP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung von Affekt und Antrieb (BDI, HAMD, MADRS)</li> <li>• Durchführung der Belohnungsparadigmen (5 PC Tests)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung von Affekt und Antrieb (BDI, HAMD, MADRS)</li> <li>• Durchführung der Belohnungsparadigmen (5 PC Tests)</li> </ul>
<b>post 1: on vs. off</b> (5 Tage post OP, 50 % Stimulation, 50 % Placebo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung von Affekt und Antrieb (BDI, HAMD, MADRS)</li> <li>• Durchführung der Belohnungsparadigmen (5 PC Tests)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung von Affekt und Antrieb (BDI, HAMD, MADRS)</li> <li>• Durchführung der Belohnungsparadigmen (5 PC Tests)</li> </ul>
<b>post 2: alle on</b> (9 Wochen post OP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung von Affekt und Antrieb (BDI, HAMD, MADRS)</li> <li>• Durchführung der Belohnungsparadigmen (5 PC Tests)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung von Affekt und Antrieb (BDI, HAMD, MADRS)</li> <li>• Durchführung der Belohnungsparadigmen (5 PC Tests)</li> </ul>
<b>Statistische Analyse:</b>		
<p><b>1. Schritt:</b> Vergleich Stimulation vs. Placebo &amp; THS vs. KG zur Baseline (t-Test)</p> <p><b>2. Schritt:</b> Validierung der Belohnungsparadigmen mittels Allgemeinem Linearem Modell (ALM) (ALM für THS, ALM für KG) für den Faktor <i>Zeit</i></p> <p><b>3. Schritt:</b> Auswertung der Belohnungsparadigmen</p> <p>a) <u>Korrelation:</u> der Auswertungsparameter mit der Depressivität (MADRS)</p> <p>b) <u>Allgemeines Lineares Modell:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Abhängige Variable:</i> Belohnungsparameter</li> <li>• <i>Faktor:</i> Zeit (BL, post 1, post 2)</li> <li>• <i>Zwischensubjektfaktor:</i> Gruppe</li> </ul> <p>c) <u>post-hoc t-Tests:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Abhängige Variable:</i> Belohnungsparameter</li> <li>• <i>Unabhängige Variable:</i> Gruppe (THS vs. KG)</li> </ul> <p><b>4. Schritt:</b> Vergleich Stimulation vs. Placebo zu post 1 (t-Test)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Abhängige Variable:</i> Belohnungsparameter</li> <li>• <i>Unabhängige Variable:</i> Gruppe (Stimulation vs. Placebo)</li> </ul>		

Die klinische Diagnostik (Affekt und Antrieb) der Patienten wurde innerhalb der Studienvisiten erhoben und gehörte zum Routineablauf. Die Durchführung der Belohnungsparadigmen erfolgte nach diesem regulären Termin. Für post 2 bedeutete dies, dass 50 % der Patienten mittels THS stimuliert wurden, die anderen 50 % wurden nicht stimuliert. Die Mitarbeiter der Studie (und ebenso die Verfasserin der Arbeit) waren, wie die Patienten, verblindet. Bei der Erhebung zum 3. Messzeitpunkt wurden alle Patienten stimuliert. Die Studienvisite der Patienten dauerte ca. 30 bis 45 Minuten, die Durchführung der Paradigmen am Computer ca. 60 Minuten. Das Erstinterview der Kontrollprobanden inklusive Ausfüllen der Fragebögen dauerte einmalig ca. 30 Minuten, die Durchführung der Paradigmen am Computer ebenfalls ca. 60 Minuten. Im Rahmen der Durchführung der Belohnungsparadigmen konnten sowohl die Patienten als auch die Kontrollen als Aufwandsentschädigung einen Geldbetrag gewinnen, der von ihrem Verhalten während der Tests abhing (mindestens jedoch 5 €).

## 7 Hypothesen

Um das Ziel der vorliegenden Arbeit zu verfolgen, zum einen Veränderungen ausgewählter Teilaspekte des Belohnungsprozesses bei therapieresistenter Depression zu charakterisieren sowie Effekte der Tiefen Hirnstimulation des sIMFB auf eben diese Prozesse zu untersuchen, wurden vor dem Hintergrund der in Kapitel 3 berichteten Literatur nachfolgende Hypothesen aufgestellt. Für jedes Belohnungsparadigma wird zunächst der angenommene Zusammenhang des Belohnungsprozesses mit Depression (Korrelation), der Unterschied zwischen depressiven Probanden und gesunden Kontrollen (Allgemeines Lineares Modell, post-hoc t-Tests) sowie der Einfluss der Tiefen Hirnstimulation (THS) auf den Belohnungsparameter (Interaktionseffekt Zeitpunkt\*Gruppe) formuliert. Dabei werden grundsätzlich Unterschiede zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen (signifikanter Gruppenunterschied beim ALM, Signifikanzen bei den t-Tests). Da davon ausgegangen wird, dass die Tiefe Hirnstimulation (THS) einen Einfluss auf die unterschiedlichen Prozesse der Belohnungsverarbeitung hat, sollte sich ein Effekt der Behandlung in einem signifikanten Interaktionseffekt (Zeitpunkt\*Gruppe) zeigen. Die Kontrollen bleiben über die Zeit gleich, die depressiven Probanden nähern sich diesen zum zweiten Messzeitpunkt an.

Die spezifischen Hypothesen für die einzelnen Belohnungsparameter lauten wie folgt:

### 1. Reinforcement learning (Rizvi et al., 2016; Vrieze et al., 2013)

- **Hypothese 1a:** Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem belohnungsabhängigen Lernen. Je stärker die Depression ausgeprägt ist, desto schlechter ist das belohnungsabhängige Lernen (Statistik: Korrelation).
- **Hypothese 1b:** Depressive Probanden zeigen schlechteres belohnungsabhängiges Lernen als gesunde Kontrolle, das heißt, sie haben einen niedrigeren Parameter „Lernleistung“ (Statistik: Allgemeines Lineares Modell, post-hoc t-Tests).
- **Hypothese 1c (Interaktion):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich das belohnungsabhängige Lernen der depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern (signifikante Interaktion).

### 2. Risk

- **Hypothese 2a (Adaption):** Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Verhalten unter Unsicherheit. Je stärker die Depression ausgeprägt ist, desto schlechter ist die Adaption (Strategieanpassung = Ziehen in Abhängigkeit von der Gewinnwahrscheinlichkeit) (Statistik: Korrelation) (Hevey et al., 2017).
- **Hypothese 2b (Gesamtgewinn):** Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Gesamtgewinn. Depressive Probanden können gleich viel oder auch mehr Geld erspielen als gesunde Kontrollen (Statistik: Korrelation) (Rizvi et al., 2016; Smoski et al., 2008).
- **Hypothese 2c (Adaption):** Depressive Probanden sind weniger adaptiv als gesunde Kontrollen und passen ihre Spielstrategie somit weniger an die Gewinnwahrscheinlichkeit an. Aufgrund der Berechnung des Parameters (S. 63) deuten negative und höhere Werte auf eine bessere Adaption hin. (Statistik: Allgemeines Lineares Modell, post-hoc t-Tests) (Must et al., 2013; Smoski et al., 2008). S63

- **Hypothese 2d (Gesamtgewinn):** Depressive Probanden erzielen einen gleichhohen Gewinn als gesunde Kontrollen (Statistik: Allgemeines Lineares Modell, post-hoc t-Tests) (Rizvi et al., 2016; Smoski et al., 2008).
- **Hypothese 2e (Interaktion, Adaption):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich die Adaption der depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern (signifikante Interaktion).
- **Hypothese 2f (Interaktion, Gesamtgewinn):** Da kein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich keine Veränderung im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere zeigen (nicht signifikante Interaktion).

### 3. Temporal delay

- **Hypothese 3a:** Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Belohnungsaufschub. Je stärker die Depression ausgeprägt ist, desto niedriger ist der Belohnungsaufschub (Depressive präferieren eher sofortige Gewinne) (Statistik: Korrelation) (Pulcu et al., 2014; Rizvi et al., 2016).
- **Hypothese 3b:** Depressive Probanden präferieren im Vergleich zu gesunden Kontrollen eher sofortige als zukünftige Belohnungen (und zeigen somit einen schlechteren Belohnungsaufschub) (Statistik: Allgemeines Lineares Modell, post-hoc t-Tests) (Must et al., 2013; Rizvi et al., 2016).
- **Hypothese 3c (Interaktion):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich der Belohnungsaufschub (Auswertungsparameter  $\ln(k)$ ) der depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern (signifikante Interaktion).

### 4. Effort

- **Hypothese 4a:** Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der Aufwendung von Anstrengung. Je



stärker die Depression ausgeprägt ist, desto geringer die Aufwendung von Anstrengung (Statistik: Korrelation) (Sherdell et al., 2012; Treadway et al., 2012; Yang et al., 2014).

- **Hypothese 4b (Reaktionszeit):** Depressive Probanden zeigen eine langsamere Reaktionszeit als gesunde Kontrollen (Statistik: Allgemeines Lineares Modell, post-hoc t-Tests) (Iverson, 2006; Kalb et al., 2006).
- **Hypothese 4c (Effort unjustiert, Effort adjustiert):** Depressive Probanden wenden weniger Anstrengung auf, um Belohnungen zu erhalten als gesunde Kontrollen (Statistik: Allgemeines Lineares Modell, post-hoc t-Tests) (Clery-Melin et al., 2011; Treadway et al., 2012; Yang et al., 2014).
- **Hypothese 4d (Interaktion, Reaktionszeit):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich die Reaktionszeit der depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern (signifikante Interaktion).
- **Hypothese 4e (Interaktion, Effort unjustiert und Effort adjustiert):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollten sich die Parameter Effort unjustiert und Effort adjustiert bei den depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern (signifikante Interaktion).

## 5. Liking

- **Hypothese 5a (Skala Valenz):** Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der Bewertung positiver und neutraler Bilder auf der Skala Valenz (Statistik: Korrelation) (Rosenblau et al., 2012; Stratta et al., 2014).
- **Hypothese 5b (Skala Aktivierung):** Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der Bewertung neutraler Bilder auf der Skala Aktivierung. Je stärker die Depression ausgeprägt ist, desto höher werden die Bilder auf dieser Skala bewertet (Statistik: Korrelation) (Rosenblau et al., 2012; Scheele et al., 2013).

- **Hypothese 5c (Skala Valenz):** Depressive Probanden bewerten positive und neutrale Bilder auf der Skala Valenz im Vergleich zu gesunden Kontrollen gleich (Statistik: Allgemeines Lineares Modell, post-hoc t-Tests) (Rosenblau et al., 2012; Stratta et al., 2014).
- **Hypothese 5d (Skala Aktivierung):** Depressive Probanden bewerten neutrale Bilder auf der Skala Aktivierung anders als gesunde Kontrollen (Statistik: Allgemeines Lineares Modell, post-hoc t-Tests) (Rosenblau et al., 2012; Scheele et al., 2013).
- **Hypothese 5e (Interaktion, Valenz positiv und Valenz neutral):** Da kein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich keine Veränderung des Parameters Valenz im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere zeigen (nicht signifikante Interaktion).
- **Hypothese 5f (Interaktion, Aktivierung positiv und Aktivierung neutral):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollten sich die Parameter Aktivierung positiv und Aktivierung neutral bei den depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern (signifikante Interaktion).

## 6. Stimulation vs. Placebo

Aufgrund der in der Literatur (Coenen et al., 2019) beobachteten klinischen Akut- und Placeboeffekte, sollen für den zweiten Messzeitpunkt (5 Tage post OP) für die beiden Gruppen „direkte Stimulation“ vs. „Placebo“ zum Vergleich t-Tests für unabhängige Stichproben gerechnet werden. Sowohl die Stimations- als auch die Placebogruppe der Studie, in deren Rahmen die vorliegenden Daten erhoben wurden, zeigten eine klinische Verbesserung der Depression. Die Hypothese wird in diesem Fall aufgrund der kleinen Stichprobe konservativ formuliert:

- **Hypothese 6 (Stimulation vs. Placebo):** Es gibt keinen Unterschied im Grad der Depressivität und in den Belohnungsparametern zwischen der Stimulations- und der Placebogruppe zum ersten Messzeitpunkt (50 % on vs. 50 % off)

## 8 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 25.

Aufgrund technischer Schwierigkeiten mit dem Server des Life & Brain, auf dem die Belohnungsparadigmen gespeichert wurde, konnten in Einzelfällen nicht alle fünf Belohnungsparadigmen mit den Probanden durchgeführt werden. Dies hat zur Folge, dass bei den Allgemeinen Linearen Modellen nur die Probanden berücksichtigt wurden, die alle drei Messzeitpunkte durchlaufen hatten.

### 8.1 Stichprobe

Zur Analyse der demographischen und klinischen Daten beider Gruppen (Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)) wurden zunächst für den ersten Messzeitpunkt (Baseline) ein t-Test für unabhängige Stichproben gerechnet. Die THS und die KG unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters zur Baseline ( $t(26) = 1.904$ ,  $p=0.068$ ), es bestanden jedoch Unterschiede zwischen der klinischen Stichprobe und der Kontrollgruppe im Grad der Depressivität: sowohl der MADRS ( $t(26) = 17.255$ ,  $p < .000$ ), als auch der HAMD ( $t(26) = 20.225$ ,  $p < .000$ ) und der BDI II ( $t(26) = 14.434$ ,  $p < .000$ ) wurden signifikant. Ebenso zeigte die Kontrollgruppe ein schnelleres Reaktionsvermögen (Sekunden) im TMT A ( $t(26) = 4.054$ ,  $p < .000$ ) und TMT B ( $t(26) = 4.013$ ,  $p < .000$ ). Für weitere Details zur Patientenstichprobe siehe Coenen et al. (2019).

Tab. 4. Stichprobenvergleich der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG) zur Baseline mittels t-Test.

	Patientengruppe (THS)	Kontrollgruppe (KG)	Signifikanz (p-Wert)
n =	16	12	
Geschlecht =	6 ♀ 10 ♂	4 ♀ 8 ♂	p = .820
Alter =	51.56 (10.159)	44.17 (10.18)	p = .068
Baseline:			
<b>MADRS</b>	<b>30.19 (5.958)</b>	<b>.25 (.622)</b>	<b>p &lt; .000</b>
<b>HAMD</b>	<b>30.25 (5.027)</b>	<b>.42 (.900)</b>	<b>p &lt; .000</b>
<b>BDI II</b>	<b>40.75 (9.342)</b>	<b>1.25 (1.545)</b>	<b>p &lt; .000</b>
<b>TMT A</b>	<b>50.19 (19.722)</b>	<b>25.50 (8.405)</b>	<b>p &lt; .000</b>
<b>TMT B</b>	<b>110.40 (44.213)</b>	<b>53.42 (23.500)</b>	<b>p &lt; .000</b>
post 2			
<b>TMT A</b>	<b>52.88 (21.881)</b>	<b>20.17 (6.088)</b>	<b>p &lt; .000</b>
<b>TMT B</b>	<b>139.50 (64.046)</b>	<b>51.08 (26.263)</b>	<b>p &lt; .000</b>

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); Geschlechtsunterschiede zwischen den Gruppen mittels Chi-Quadrat Test geprüft (Chi<sup>2</sup> = .052; df=1; p=.820); p<0,05

Ein t-Test zwischen den der Stimulations- und der Placebogruppe zugeordneten Patienten nach Entblindung zur Baseline zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tab. 5. Stichprobenvergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) zur Baseline hinsichtlich des Grades der Depressivität (MADRS, HAMD, BDI) mittels t-Test.

	Stimulation	Placebo	Signifikanz (p-Wert)
n =	8	8	
Geschlecht =	3 ♀ 5 ♂	3 ♀ 5 ♂	p = 1.000
Alter =	53.25 (8.413)	49.88 (11.993)	p = .525
Baseline:			
MADRS	31.13 (3.720)	29.25 (7.760)	p = .548
HAMD	29.50 (3.251)	31.00 (6.503)	p = .569
BDI II	42.00 (8.960)	39.50 (10.156)	p = .610
TMT A	54.00 (3.090)	46.38 (16.344)	p = .458
TMT B	115.86 (42.542)	105.63 (47.985)	p = .671

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); Geschlechtsunterschiede zwischen den Gruppen mittels Chi-Quadrat Test geprüft (Chi<sup>2</sup> = .000; df=1; p=1.000); p<0,05

Zur Prüfung, ob sich Stimulations- und Placebogruppe zur Baseline in den Belohnungsparametern unterschieden, wurde ebenfalls ein t-Test für unabhängige Stichproben gerechnet. Hier zeigte sich nur für den Parameter „Reaktionszeit“ (t(13) =

2.565,  $p < .024$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zur Baseline. Die der Placebogruppe zugeordneten Patienten zeigten im Mittel eine schnellere Reaktionszeit als die Patienten in der Stimulationsgruppe.

Tab. 6. Stichprobenvergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) zur Baseline hinsichtlich der Belohnungsparameter mittels t-Test.

	n	Stimulation	Placebo	Signifikanz (p-Wert)
n =		8	8	
Geschlecht =		3 ♀ 5 ♂	3 ♀ 5 ♂	p = 1.000
Alter =		53.25 (8.413)	49.88 (11.993)	p = .525
Belohnungsparameter:				
Lernleistung	8 vs. 8	2.50 (2.070)	3.38 (2.326)	p = .440
Gesamtgewinn	8 vs. 8	446.87 (135.011)	344.37 (102.624)	p = .109
Adaption	8 vs. 8	-20.500 (15.231)	-9.875 (12.310)	p = .147
ln(k) (Belohnungsaufschub)	8 vs. 6	-3.07 (1.15)	-3.91 (1.321)	p = .228
<b>Reaktionszeit</b>	<b>8 vs. 7</b>	<b>864.09 (153.309)</b>	<b>686.40 (106.815)</b>	<b>p &lt; .024</b>
Effort unjustiert	8 vs. 7	-15.55 (61.055)	-4.73 (59.126)	p = .734
Effort justiert	8 vs. 7	-.01 (.714)	-.01 (.085)	p = .940
Valenz positiv	8 vs. 7	6.02 (1.211)	5.42 (1.138)	p = .341
Valenz neutral	8 vs. 7	4.32 (1.368)	3.40 (.951)	p = .151
Aktivierung positiv	8 vs. 7	2.65 (1.261)	2.61 (.746)	p = .942
Aktivierung neutral	8 vs. 7	3.21 (1.524)	2.94 (1.158)	p = .704

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); Geschlechtsunterschiede zwischen den Gruppen mittels Chi-Quadrat Test geprüft ( $\chi^2 = .000$ ;  $df=1$ ;  $p=1.000$ );  $p < 0,05$

## 8.2 Validierung der Belohnungsparadigmen

Um potenzielle Lern- und Übungeffekte auszuschließen, wurde sowohl für die Experimental- als auch die Kontrollgruppe für alle Belohnungsparadigmen ein Allgemeines Lineares Modell mit dem Faktor „Zeit“ gerechnet. Bei den gesunden Kontrollen zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Tab. 7. Allgemeines Lineares Modell mit den Belohnungsparametern als abhängige Variable und dem Faktor Zeit für die Kontrollgruppe (KG).

Zeit	n	Baseline	post 1	post 2	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Lernleistung	12	5.58 (1.730)	5.42 (1.929)	6.00 (1.348)	2	1.083	.513	p = .606	.045
Gesamtgewinn	12	402.916 (79.785)	422.916 (97.571)	434.583 (123.591)	2	3077.778	.408	p = .670	.036
Adaption	12	-27.272 (10.296)	-21.909 (12.128)	-23.545 (8.583)	2	83.121	1.085	p = .343	.098
ln(k) (Belohnungsaufschub)	11	-3.340 (.677)	-3.833 (1.572)	-4.185 (1.827)	2	1.982	1.509	p = .245	.131
Reaktionszeit	12	614.260 (165.821)	593.176 (100.889)	586.026 (104.194)	2	2585.775	.522	p = .600	.045
Effort unjustiert	12	-14.317 (26.468)	-9.592 (31.815)	2.337 (29.293)	2	884.079	2.241	p = .130	.169
Effort adjustiert	12	-.022 (.037)	-.013 (.049)	.004 (.050)	2	.002	2.364	p = .117	.177
Valenz positiv	12	6.589 (1.207)	6.373 (.996)	6.105 (1.199)	2	.706	2.301	p = .124	.173
Valenz neutral	12	5.217 (1.307)	4.001 (1.502)	3.988 (1.218)	2	5.979	3.058	p = .067	.218
Aktivierung positiv	12	2.871 (1.895)	3.908 (2.220)	4.151 (2.033)	2	5.545	2.475	p = .107	.184
Aktivierung neutral	12	2.475 (1.266)	2.468 (1.226)	2.680 (1.249)	2	.173	.232	p = .795	.021

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

Bei der Experimentalgruppe fand sich für den Parameter „Reaktionszeit“ (df=2; Mittel der Quadrate=96374.539; F06.435; p< .005) sowie „Aktivierung positiv“ (df=2; Mittel der Quadrate=5.983; F=6.379; p< .006) ein signifikantes Ergebnis.

Tab. 8. Allgemeines Lineares Modell mit den Belohnungsparametern als abhängige Variable und dem Faktor Zeit für die Patientengruppe (THS).

Zeit	n	Baseline	post 1	post 2	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Lernleistung	15	2.93 (2.251)	3.20 (2.597)	3.53 (2.825)	2	1.356	.233	p = .793	.016
Gesamtgewinn	16	395.625 (127.369)	395.312 (154.999)	455.937 (153.852)	2	19501.563	1.591	p = .220	.096
Adaption	16	-15.187 (14.460)	-20.562 (15.590)	-24.312 (12.652)	2	336.583	1.635	p = .212	.098
ln(k) (Belohnungsaufschub)	13	-3.464 (1.298)	-3.110 (1.189)	-2.633 (1.098)	2	2.256	2.173	p = .136	.153
<b>Reaktionszeit</b>	<b>14</b>	<b>783.916 (163.914)</b>	<b>937.598 (253.755)</b>	<b>806.541 (216.935)</b>	<b>2</b>	<b>96374.539</b>	<b>6.435</b>	<b>p &lt; .005</b>	.331
Effort unjustiert	14	-19.152 (49.453)	5.291 (75.821)	-6.990 (57.508)	2	2091.225	.613	p = .549	.045
Effort adjustiert	14	-.025 (.062)	-.001 (.083)	-.016 (.072)	2	.003	.586	p = .574	.042
Valenz positiv	14	5.720 (1.213)	5.810 (.708)	5.610 (.775)	2	.140	.260	p = .773	.020
Valenz neutral	14	3.770 (1.233)	4.537 (1.183)	3.945 (1.131)	2	2.261	2.347	p = .116	.153
<b>Aktivierung positiv</b>	<b>14</b>	<b>2.662 (1.008)</b>	<b>3.964 (1.581)</b>	<b>3.422 (1.439)</b>	<b>2</b>	<b>5.983</b>	<b>6.379</b>	<b>p &lt; .006</b>	.329
Aktivierung neutral	14	3.180 (1.273)	3.830 (1.505)	3.465 (1.539)	2	1.486	2.262	p = .124	.148

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

Anschließend gerechnete t-Tests für verbundene Stichproben für die Experimentalgruppe zeigten für den Parameter „Reaktionszeit“ einen signifikanten Unterschied zwischen der Baseline und post 1 ( $t(14) = -3.666, p < .003$ ) sowie zwischen post 1 und post 2 ( $t(13) = 2.464, p < .028$ ). Für den Parameter „Aktivierung positiv“ fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Baseline und post 1 ( $t(13) = -3.356, p < .005$ ).

Tab. 9. t-Tests für verbundene Stichproben für die Experimentalgruppe für den Belohnungsparameter „Reaktionszeit“ und „Aktivierung positiv“.

	n	Mittelwert	SD	r	p-Wert	T	df	Signifikanz (p-Wert)
<b>Reaktionszeit</b>								
Baseline	15	<b>781.174</b>	<b>158.308</b>	<b>.853</b>	<b>.000</b>	<b>-3.666</b>	<b>14</b>	<b>p &lt; .003</b>
post 1	15	<b>919.014</b>	<b>254.893</b>					
Baseline	15	781.174	158.308	.597	.024	-.477	13	p = .641
post 2	14	806.541	216.935					
post 1	15	<b>919.014</b>	<b>254.893</b>	<b>.653</b>	<b>.011</b>	<b>2.464</b>	<b>13</b>	<b>p &lt; .028</b>
post 2	15	<b>806.541</b>	<b>216.935</b>					

p<0,05

	n	Mittelwert	SD	r	p-Wert	T	df	Signifikanz (p-Wert)
<b>Aktivierung positiv</b>								
Baseline	14	<b>2.66</b>	<b>1.008</b>	<b>.443</b>	<b>.113</b>	<b>-3.356</b>	<b>13</b>	<b>p &lt; .005</b>
post 1	14	<b>3.96</b>	<b>1.581</b>					
Baseline	14	2.66	1.008	.269	.352	-1.870	13	p = .084
post 2	14	3.42	1.439					
post 1	15	3.96	1.537	.742	.002	2.091	14	p = .055
post 2	15	3.42	1.428					

p<0,05



### 8.3 Analyse der Belohnungsparadigmen

#### 8.3.1 Reinforcement learning

**Hypothese 1a:** Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem belohnungsabhängigen Lernen. Je stärker die Depression ausgeprägt ist, desto schlechter ist das belohnungsabhängige Lernen.

Um Hypothese 1a zu testen, wurde für alle Messzeitpunkte für die Patientengruppe (THS) die Korrelation zwischen dem Parameter „Lernleistung“ und dem MADRS berechnet. Es zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt (Baseline, post 1, post 2) eine signifikante Korrelation zwischen den Variablen. Somit wird Hypothese 1a abgelehnt.

Tab. 10. Korrelation des Parameters Lernleistung mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert Lernleistung	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Sig- nifikanz 2-s.)
Baseline	16	2.94 (2.17)	30.19 (5.958)	$r = -.411; p = .114$
post 1	16	3.00 (2.63)	12.19 (6.940)	$r = .077; p = .778$
post 2	15	3.53 (2.825)	11.87 (9.015)	$r = -.022; p = .937$

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

**Hypothese 1b:** Depressive Probanden zeigen schlechteres belohnungsabhängiges Lernen als gesunde Kontrolle, das heißt, sie haben einen niedrigeren Parameter „Lernleistung“.

Um Hypothese 2 zu testen, wurde ein Allgemeines Lineares Modell (ALM) mit der abhängigen Variablen „Lernleistung“, dem Faktor „Zeit“ (Baseline, post 1, post 2) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (THS: 15, KG: 12) gerechnet. Der Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ wurde signifikant ( $F=18.468; df=1; p < .000$ ).

Tab. 11. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Lernleistung.

Abhängige Variable: Lernleistung					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Zeit (Baseline, post 1, post 2)	2	2.093	.500	p = .609	.020
<b>Gruppe (THS vs. KG)</b>	<b>1</b>	<b>119.506</b>	<b>18.468</b>	<b>p &lt; .000</b>	.425
Zeit*Gruppe	2	.315	.075	p = .927	.003

Abhängige Variable: Lernleistung, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG)); p<0,05

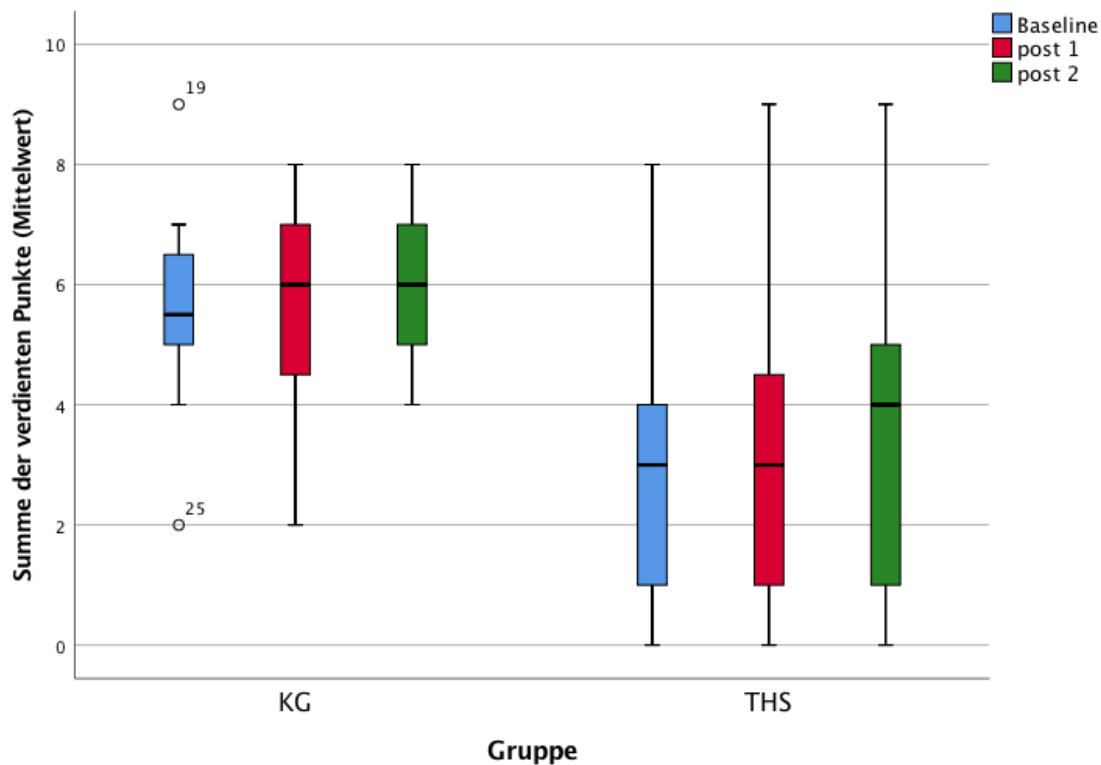


Abb. 10. Boxplots für den Parameter Lernleistung.

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG) für den Parameter Lernleistung

Um den gefundenen Gruppenunterschied weiter zu analysieren, wurde für jeden Messzeitpunkt ein t-Test für unabhängige Stichproben gerechnet. Zur Baseline zeigte sich ein

signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe ( $t(26) = -3.467$ ,  $p < .002$ ) ebenso wie zu post 1 ( $t(26) = -2.681$ ,  $p < .013$ ) und zu post 2 ( $t(25) = -2.775$ ,  $p < .010$ ). Die depressiven Probanden zeigten zu allen Messzeitpunkten eine schlechtere Lernleistung als die gesunden Kontrollen. Somit wird Hypothese 1b angenommen.

Tab. 12. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Lernleistung mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.

	n	Lernleistung		Signifikanz (p-Wert)
		THS	KG	
<b>Baseline</b>	<b>16 vs. 12</b>	<b>2.94 (2.17)</b>	<b>5.58 (1.73)</b>	<b>p &lt; .002</b>
<b>post 1</b>	<b>16 vs. 12</b>	<b>3.00 (2.63)</b>	<b>5.43 (1.92)</b>	<b>p &lt; .013</b>
<b>post 2</b>	<b>15 vs. 12</b>	<b>3.53 (2.82)</b>	<b>6.00 (1.34)</b>	<b>p &lt; .010</b>

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

**Hypothese 1c (Interaktion):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich das belohnungsabhängige Lernen der depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern.

Da in dem gerechneten Allgemeinen Linearen Modell die Interaktion Zeit\*Gruppe nicht signifikant wurde ( $F=.075$ ;  $df=2$ ;  $p= .927$ ), wird Hypothese 1c abgelehnt. Es lässt sich kein Einfluss der Tiefen Hirnstimulation oder der Reduktion der Depressionsschwere feststellen.

### 8.3.2 Risk

**Hypothese 2a (Adaption):** Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Verhalten unter Unsicherheit. Je stärker die Depression ausgeprägt ist, desto schlechter ist die Adaption (Strategieanpassung = Ziehen in Abhängigkeit von der Gewinnwahrscheinlichkeit).

Um Hypothese 2a zu testen, wurde für alle Messzeitpunkte für die Patientengruppe (THS) die Korrelation zwischen dem Parameter „Adaption“ und dem MADRS berechnet. Es zeigte sich zu keinem der Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) eine signifikante Korrelation zwischen den Parametern und dem MADRS. Somit wird Hypothese 2a abgelehnt.

Tab. 13. Korrelation des Parameters Adaption mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert Adaption	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Sig- nifikanz 2-s.)
Baseline	16	-15.187 (14.460)	30.19 (5.958)	r = -.261; p = .329
post 1	16	-20.562 (15.590)	12.19 (6.940)	r = -.369; p = .159
post 2	16	-24.312 (12.652)	12.56 (9.143)	r = .351; p = .183

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

**Hypothese 2b (Gesamtgewinn):** Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Gesamtgewinn. Depressive Probanden können gleich viel oder auch mehr Geld erspielen als gesunde Kontrollen.

Um Hypothese 2b zu testen, wurde für alle Messzeitpunkte die Korrelation zwischen dem Parameter „Gesamtgewinn“ und dem MADRS berechnet. Es zeigte sich zu keinem der Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) eine signifikante Korrelation zwischen den Parametern und dem MADRS. Somit wird Hypothese 2b angenommen.

Tab. 14. Korrelation des Parameters Gesamtgewinn mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert Ge- samtgewinn	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Signifikanz 2-s.)
Baseline	16	395.625 (127.369)	30.19 (5.958)	r = .388; p = .138
post 1	16	395.312 (154.999)	12.19 (6.940)	r = .395; p = .130
post 2	16	455.937 (153.852)	12.56 (9.143)	r = -.391; p = .134

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

**Hypothese 2c (Adaption):** Depressive Probanden sind weniger adaptiv als gesunde Kontrollen und passen ihre Spielstrategie somit weniger an die Gewinnwahrscheinlichkeit an. Aufgrund der Berechnung des Parameters (S. 63) deuten negative und höhere Werte auf eine bessere Adaption hin.

Um Hypothese 2c zu testen, wurde ein Allgemeines Lineares Modell (ALM) mit der abhängigen Variablen „Adaption“, dem Faktor „Zeit“ (Baseline, post 1, post 2) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (THS: 16, KG: 12) gerechnet. Es zeigte sich für die Interaktion Zeit\*Gruppe ( $F=4.380$ ;  $df=2$ ;  $p < .047$ ) ein signifikantes Ergebnis.

Tab. 15. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Adaption.

Abhängige Variable: Adaption					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Zeit (Baseline, post 1, post 2)	2	63.174	.410	$p = .666$	.016
Gruppe (THS vs. KG)	1	348.516	1.836	$p = .187$	.068
<b>Zeit*Gruppe</b>	<b>2</b>	<b>538.367</b>	<b>4.380</b>	<b><math>p &lt; .047</math></b>	.149

Abhängige Variable: Adaption, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG));  $p < 0,05$

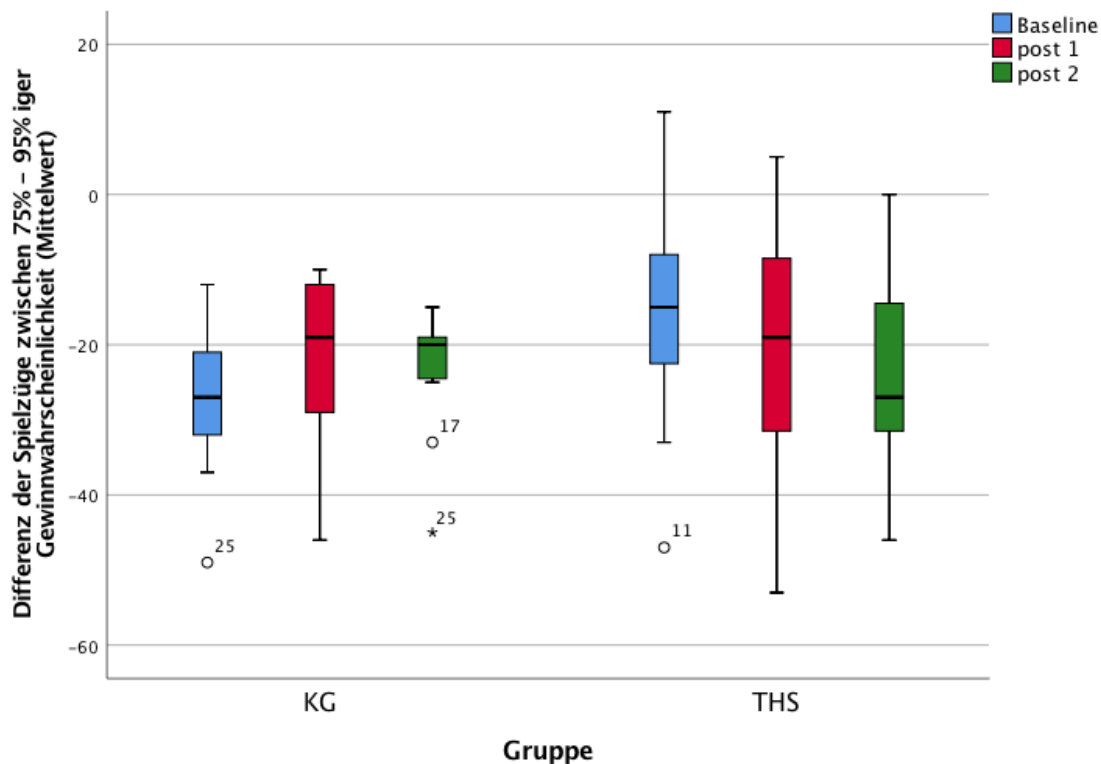


Abb. 11. Boxplots für den Parameter Adaption.

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)

Zur weiteren Analyse wurde für jeden Messzeitpunkt ein t-Test für unabhängige Stichproben gerechnet. Zur Baseline zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe ( $t(26) = 2.520$ ,  $p < .018$ ), dieser Unterschied war zum zweiten und dritten Messzeitpunkt nicht mehr vorhanden. Die depressiven Probanden zeigten zur Baseline eine geringere Adaption als die gesunden Kontrollen. Sie passten also ihre Strategie weniger der Gewinnwahrscheinlichkeit an. Somit wird Hypothese 2c angenommen.

Tab. 16. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Adaption mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.

	n	Adaption		Signifikanz (p-Wert)
		THS	KG	
<b>Baseline</b>	<b>16 vs. 12</b>	<b>-15.187 (14.460)</b>	<b>-27.416 (9.829)</b>	<b>p &lt; .018</b>
post 1	16 vs. 12	-20.562 (15.590)	-20.562 (15.590)	p = .936
post 2	16 vs. 12	-24.312 (12.652)	-23.545 (8.583)	p = .836

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

**Hypothese 2d (Gesamtgewinn):** Depressive Probanden erzielen einen gleichhohen Gewinn als gesunde Kontrollen.

Um Hypothese 2b zu testen, wurde ein Allgemeines Lineares Modell (ALM) mit der abhängigen Variablen „Gesamtgewinn“, dem Faktor „Zeit“ (Baseline, post 1, post 2) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (THS: 16, KG: 12) gerechnet. Es zeigte sich kein signifikantes Ergebnis.

Tab. 17. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Gesamtgewinn.

Abhängige Variable: Gesamtgewinn					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Zeit (Baseline, post 1, post 2)	2	16084.400	1.567	p = .218	.057
Gruppe (THS vs. KG)	1	419.147	.014	p = .906	.001
Zeit*Gruppe	2	4148.686	.404	p = .670	.015

Abhängige Variable: Gesamtgewinn, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG)); p<0,05

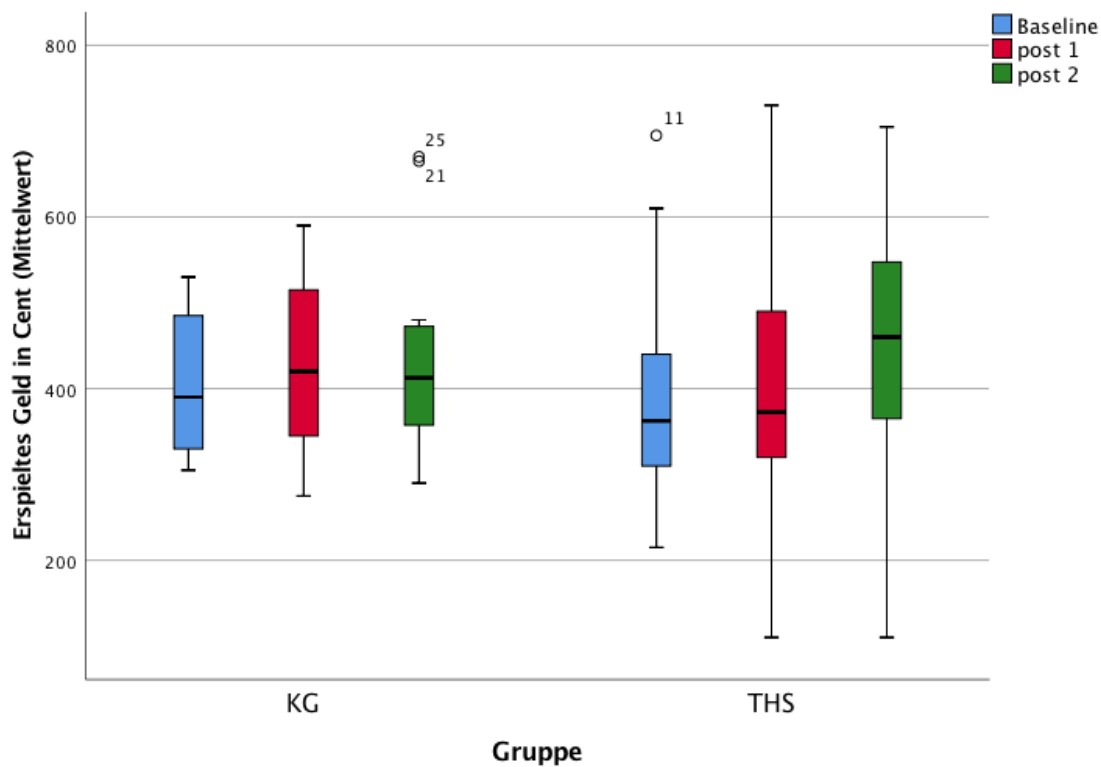


Abb. 12. Boxplots für den Parameter Gesamtgewinn.

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)

Für jeden Messzeitpunkt einzeln durchgeführte t-Tests bestätigten diesen Befund. Depressive Probanden und gesunde Kontrollen erzielten keine signifikant unterschiedlichen Gewinne, sie erspielten ähnlich viel Geld. Somit wird Hypothese 2d angenommen.

Tab. 18. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Gesamtgewinn mittels t-Test für alle drei Messzeitpunkte.

	n	Gesamtgewinn		Signifikanz (p-Wert)
		THS	KG	
Baseline	16 vs. 12	395.625 (127.369)	402.916 (79.785)	p = .863
post 1	16 vs. 12	395.312 (154.999)	422.916 (97.571)	p = .593
post 2	16 vs. 12	455.937 (153.852)	434.583 (123.591)	p = .697

Abhängige Variable: Gesamtgewinn, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG)); p<0,05



**Hypothese 2e (Interaktion, Adaption):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich die Adaption der depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern.

Da die in dem Allgemeinen Linearen Modell gerechnete Interaktion Zeit\*Gruppe ( $F=4.380$ ;  $df=2$ ;  $p < .047$ ) signifikant wurde, wird Hypothese 2e angenommen. Die Tiefe Hirnstimulation oder die Reduktion der Depressionsschwere hat einen Einfluss auf die Adaptionfähigkeit der Probanden.

**Hypothese 2f (Interaktion, Gesamtgewinn):** Da kein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich keine Veränderung im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere zeigen.

Da in dem gerechneten Allgemeinen Linearen Modell die Interaktion Zeit\*Gruppe nicht signifikant wurde ( $F=.404$ ;  $df=2$ ;  $p = .670$ ), wird Hypothese 2f angenommen. Die Tiefe Hirnstimulation oder die Reduktion der Depressionsschwere hat keinen Einfluss auf den Gesamtgewinn.

### 8.3.3 Temporal delay

**Hypothese 3a:** Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und dem Belohnungsaufschub. Je stärker die Depression ausgeprägt ist, desto niedriger ist der Belohnungsaufschub.

Um Hypothese 3a zu testen, wurde für alle Messzeitpunkte für die Patientengruppe (THS) die Korrelation zwischen dem Parameter  $\ln(k)$  und dem MADRS berechnet. Es zeigte sich zu keinem der Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) eine signifikante Korrelation zwischen dem Parameter und dem MADRS. Somit wird Hypothese 3a abgelehnt.

Tab. 19. Korrelation des Parameters Belohnungsaufschub (ln(k)) mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert ln(k)	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Sig- nifikanz 2-s.)
Baseline	14	-3.432 (1.253)	30.43 (6.211)	r = .223; p = .465
post 1	14	-3.080 (1.148)	11.29 (6.966)	r = .113; p = .713
post 2	14	-2.677 (1.067)	11.29 (9.059)	r = -.087; p = .767

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

**Hypothese 3b:** Depressive Probanden präferieren im Vergleich zu gesunden Kontrollen eher sofortige als zukünftige Belohnungen (und zeigen somit einen schlechteren Belohnungsaufschub).

Um Hypothese 3b zu testen, wurde ein Allgemeines Lineares Modell (ALM) mit der abhängigen Variablen „ln(k)“, dem Faktor „Zeit“ (Baseline, post 1, post 2) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (THS: 13, KG: 11) gerechnet. Aufgrund extremer Antworten (nur Auswahl der Alternativoption, nie des sofortigen Gewinns von 5 €) mussten von der Experimentalgruppe 2 und von der Kontrollgruppe 1 Proband von der Analyse ausgeschlossen werden. Die Interaktion „Zeit\*Gruppe“ wurde signifikant (F=3.593; df=2; p< .036).

Tab. 20. Allgemeines Lineares Modell für den Parameters Belohnungsaufschub (ln(k)).

Abhängige Variable: ln(k)					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Zeit (Baseline, post 1, post 2)	2	.034	.029	p = .971	.001
Gruppe (THS vs. KG)	1	9.195	3.200	p = .087	.127
<b>Zeit*Gruppe</b>	<b>2</b>	<b>4.181</b>	<b>3.593</b>	<b>p &lt; .036</b>	.140

Abhängige Variable: Belohnungsaufschub (ln(k)), Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG)); p<0,05

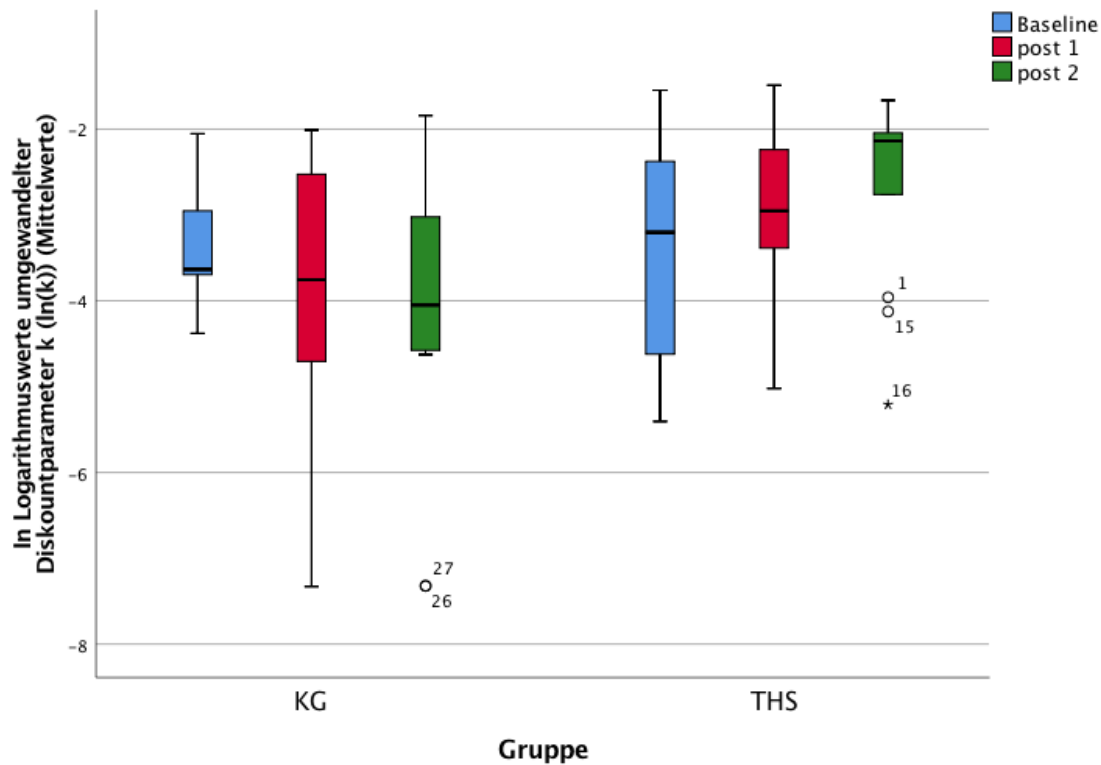


Abb. 13. Boxplots für den Parameter Belohnungsaufschub ( $\ln(k)$ ).

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)

Um die gefundene Signifikanz weiter zu analysieren, wurde für jeden Messzeitpunkt ein t-Test für unabhängige Stichproben gerechnet. Zum dritten Messzeitpunkt zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe ( $t(23) = 2.586$ ,  $p < .017$ ). Die depressiven Probanden zeigten zum dritten Messzeitpunkt einen geringeren Belohnungsaufschub als die gesunden Kontrollen, d.h. sie präferierten eher sofortige Gewinne. Somit wird Hypothese 3b abgelehnt.

Tab. 21. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Belohnungsaufschub ( $\ln(k)$ ) mittels t-Test für alle drei Messzeitpunkte.

	n	Mittelwert $\ln(k)$		Signifikanz (p-Wert)
		THS	KG	
Baseline	14 vs. 11	-3.432 (1.253)	-3.373 (.655)	$p = .884$
post 1	14 vs. 11	-3.080 (1.148)	-3.658 (1.616)	$p = .299$
<b>post 2</b>	<b>13 vs. 11</b>	<b>-2.677</b> <b>(1.067)</b>	<b>-4.185</b> <b>(1.827)</b>	<b><math>p &lt; .017</math></b>

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

**Hypothese 3c (Interaktion):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich der Belohnungsaufschub (Auswertungsparameter  $\ln(k)$ ) der depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern.

Da in dem gerechneten Allgemeinen Linearen Modell die Interaktion Zeit\*Gruppe signifikant wurde ( $F=3.593$ ;  $df=2$ ;  $p = .036$ ), wird Hypothese 3c angenommen. Die Tiefe Hirnstimulation oder die Reduktion der Depressionsschwere hat einen Einfluss auf den Belohnungsaufschub.

Bestätigt wurde dieser Befund auch durch die Betrachtung der Discountrate  $k$  zum dritten Messzeitpunkt. Je größer der  $k$ -Wert desto impulsiver ist der Patient (jemand mit  $k=0.01$  ist impulsiver als jemand mit  $k=0.0001$ ). Die Kontrollgruppe ( $n=11$ ) wies im Mittel eine Discountrate von  $k = .041$  ( $SD = .053$ ) auf, die Experimentalgruppe von  $k = .097$  ( $SD = .061$ ).

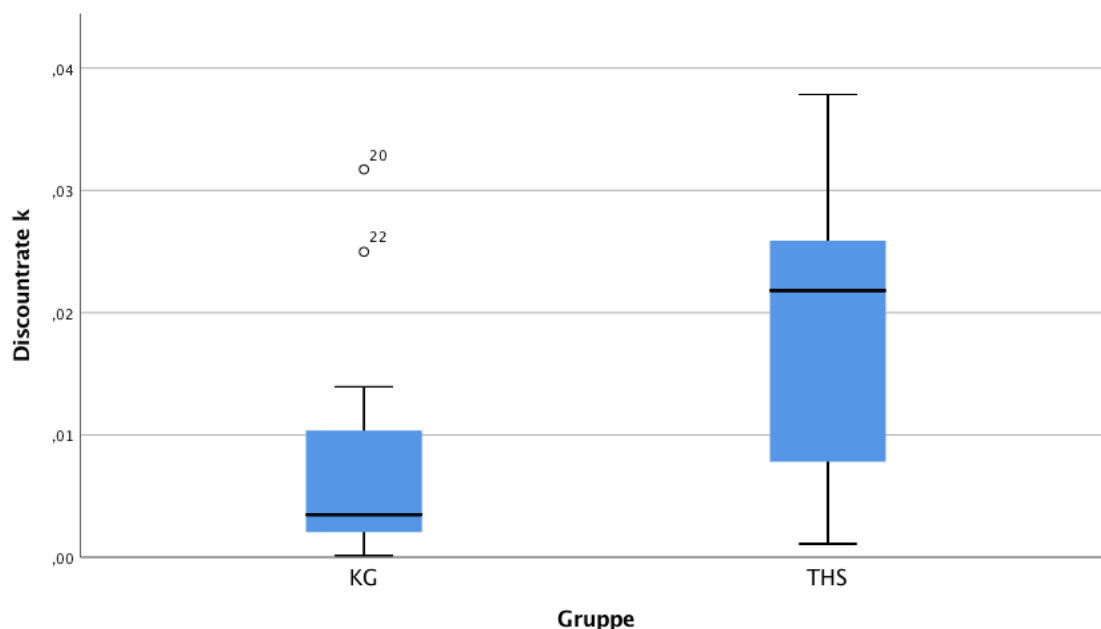


Abb. 14. Boxplot für die Discountrate  $k$  zum dritten Messzeitpunkt (post 2).

### 8.3.4 Effort

**Hypothese 4a:** Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der Aufwendung von Anstrengung. Je stärker die Depression ausgeprägt ist, desto geringer die Aufwendung von Anstrengung.

Um Hypothese 4a zu testen, wurde für alle Messzeitpunkte für die Patientengruppe (THS) die Korrelation zwischen den Parametern (Reaktionszeit, Effort unjustiert, Effort adjustiert) und dem MADRS berechnet. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen den Effort-Parametern und dem MADRS. Somit wird Hypothese 4a abgelehnt.

Tab. 22. Korrelation des Parameters Reaktionszeit mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert RT	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Signifikanz 2-s.)
Baseline	15	781.174 (158.308)	30.27 (6.158)	r = -.057; p = .841
post 1	15	919.014 (254.893)	12.13 (7.180)	r = -.311; p = .259
post 2	14	806.541 (216.935)	11.00 (8.682)	r = .269; p = .353

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

Tab. 23. Korrelation des Parameters Effort unjustiert mit dem MARDS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert Effort unjus- tiert	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Sig- nifikanz 2-s.)
Baseline	15	-10.502 (58.252)	30.27 (6.158)	r = .414; p = .125
post 1	15	3.430 (73.418)	12.13 (7.180)	r = .164; p = .560
post 2	14	-6.990 (57.508)	11.00 (8.682)	r = -.067; p = .820

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

Tab. 24. Korrelation des Parameters Effort adjustiert mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert Effort adjustiert	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Signifikanz 2-s.)
Baseline	15	-.013 (.075)	30.27 (6.158)	r = .439; p = .102
post 1	15	-.000 (.080)	12.13 (7.180)	r = .085; p = .764
post 2	14	-.016 (.072)	11.00 (8.682)	r = -.125; p = .671

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

**Hypothese 4b (Reaktionszeit):** Depressive Probanden zeigen eine langsamere Reaktionszeit als gesunde Kontrollen.

Um Hypothese 4b zu testen, wurde ein Allgemeines Lineares Modell (ALM) mit der abhängigen Variablen „Reaktionszeit“, dem Faktor „Zeit“ (Baseline, post 1, post 2) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (THS: 14, KG: 12) gerechnet. Es zeigte sich sowohl für den Faktor „Zeit“ (F=3.808; df=2; p< .029), als auch den Faktor „Gruppe“ (F=15.212; df=1; p< .001) sowie für die Interaktion Zeit\*Gruppe (F=5.029; df=2; p< .010) ein signifikantes Ergebnis.

Tab. 25. Allgemeines Lineares Modell für die Reaktionszeit.

Abhängige Variable: Reaktionszeit					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
<b>Zeit (Baseline, post 1, post 2)</b>	<b>2</b>	<b>39536.276</b>	<b>3.808</b>	<b>p &lt; .029</b>	.137
<b>Gruppe (THS vs. KG)</b>	<b>1</b>	<b>1162258.63</b>	<b>15.212</b>	<b>p &lt; .001</b>	.388
<b>Zeit*Gruppe</b>	<b>2</b>	<b>52209.517</b>	<b>5.029</b>	<b>p &lt; .010</b>	.173

Abhängige Variable: Reaktionszeit, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG)); p<0,05

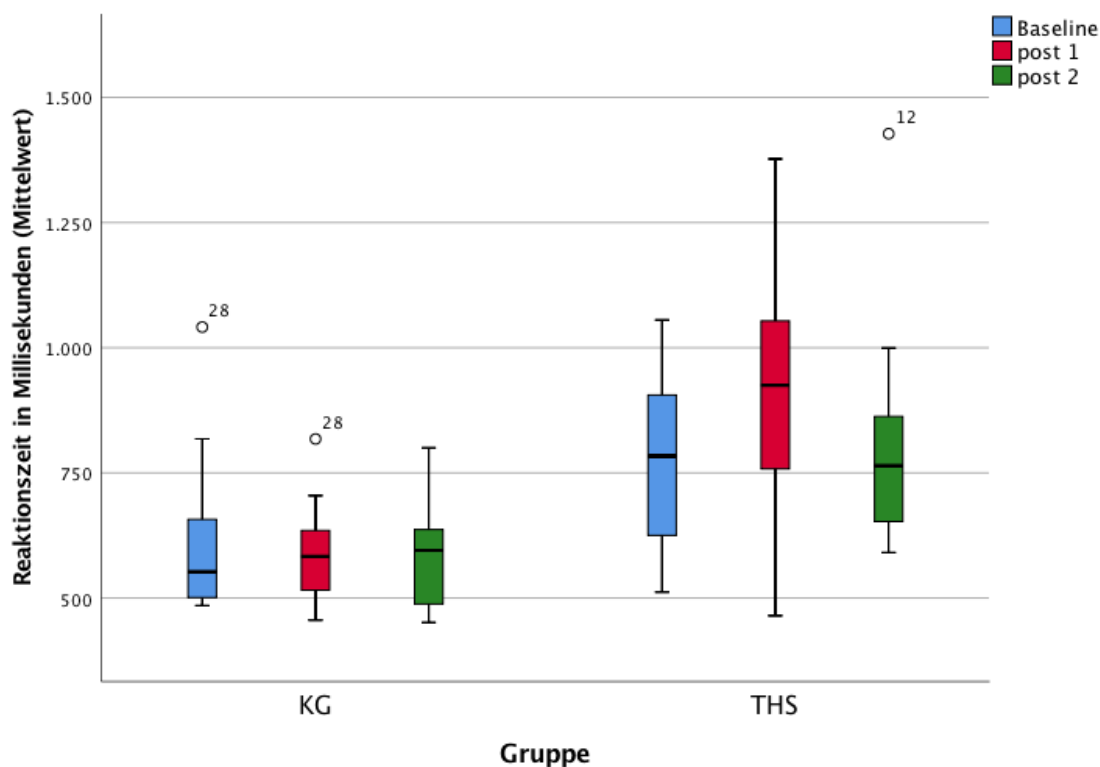


Abb. 15. Boxplots für den Parameter Reaktionszeit.

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)

Einzel durchgeführte t-Tests bestätigten diesen Befund. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Reaktionszeit zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe zur Baseline ( $t(25) = T=2.666, p < .013$ ), zu post 1 ( $t(25) = 4.162, p < .000$ ) und post 2 ( $t(24) = 3.211, p < .004$ ). Die Patienten zeigten eine langsamere Reaktionszeit als die Kontrollen. Somit wird Hypothese 4b angenommen.

Tab. 26. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Reaktionszeit mittels t-Test für alle drei Messzeitpunkte.

	n	Reaktionszeit		Signifikanz (p-Wert)
		THS	KG	
<b>Baseline</b>	<b>15 vs. 12</b>	<b>781.174 (158.308)</b>	<b>614.260 (165.821)</b>	<b>p &lt; .013</b>
<b>post 1</b>	<b>15 vs. 12</b>	<b>919.014 (254.893)</b>	<b>593.176 (100.889)</b>	<b>p &lt; .000</b>
<b>post 2</b>	<b>14 vs. 12</b>	<b>806.541 (216.935)</b>	<b>568.026 (104.194)</b>	<b>p &lt; .004</b>

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

**Hypothese 4c (Effort unjustiert, Effort adjustiert):** Depressive Probanden wenden weniger Anstrengung auf, um Belohnungen zu erhalten als gesunde Kontrollen.

Um Hypothese 4c zu testen, wurden zwei allgemeine lineare Modelle (ALM) mit der abhängigen Variablen (1) Effort unjustiert und (2) Effort adjustiert, dem Faktor „Zeit“ (Baseline, post 1, post 2) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (THS: 14, KG: 12) gerechnet. Bei keinem der Parameter zeigte sich ein signifikantes Ergebnis.

Tab. 27. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Effort unjustiert.

Abhängige Variable: Effort unjustiert					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Zeit (Baseline, post 1, post 2)	2	1810.692	.893	p = .416	.036
Gruppe (THS vs. KG)	1	1.122	.000	p = .986	.000
Zeit*Gruppe	2	1071.755	.528	p = .593	.022

Abhängige Variable: Effort unjustiert, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG)); p<0,05

Tab. 28. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Effort adjustiert.

Abhängige Variable: Effort adjustiert					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Zeit (Baseline, post 1, post 2)	2	.003	.962	p = .389	.039
Gruppe (THS vs. KG)	1	.000	.029	p = .866	.001
Zeit*Gruppe	2	.002	.688	p = .507	.028

Abhängige Variable: Effort adjustiert, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG)); p<0,05



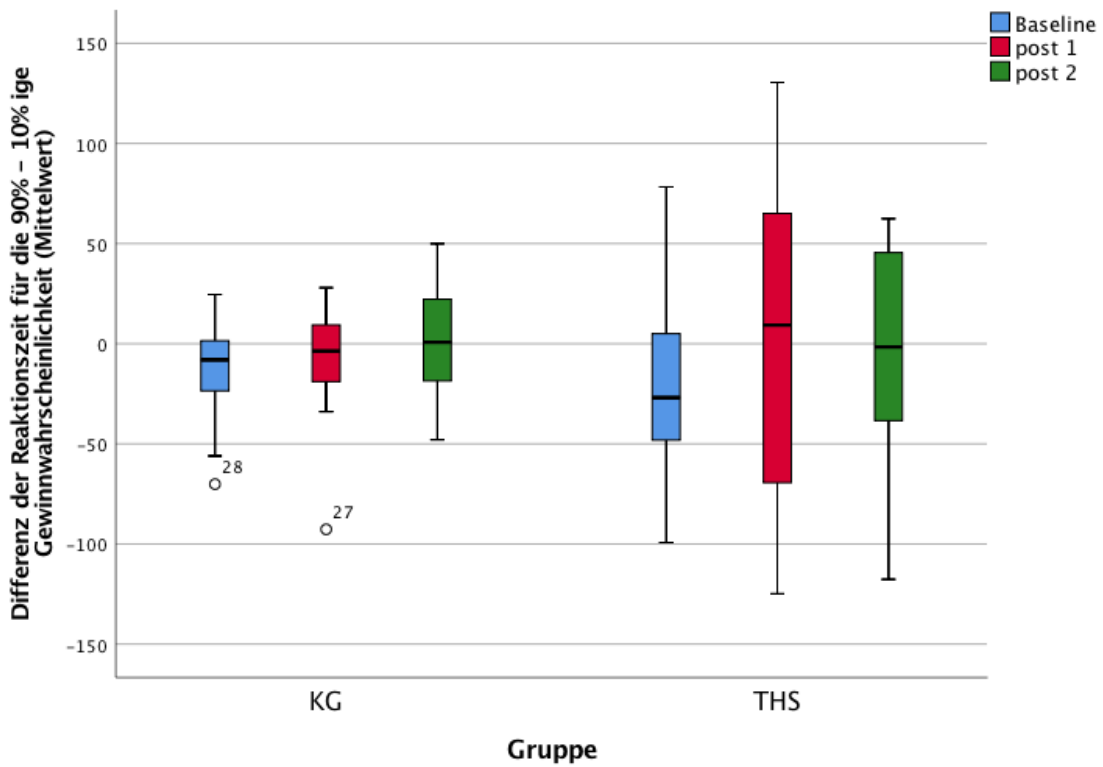


Abb. 16. Boxplots für den Parameter Effort unadjustiert.

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)

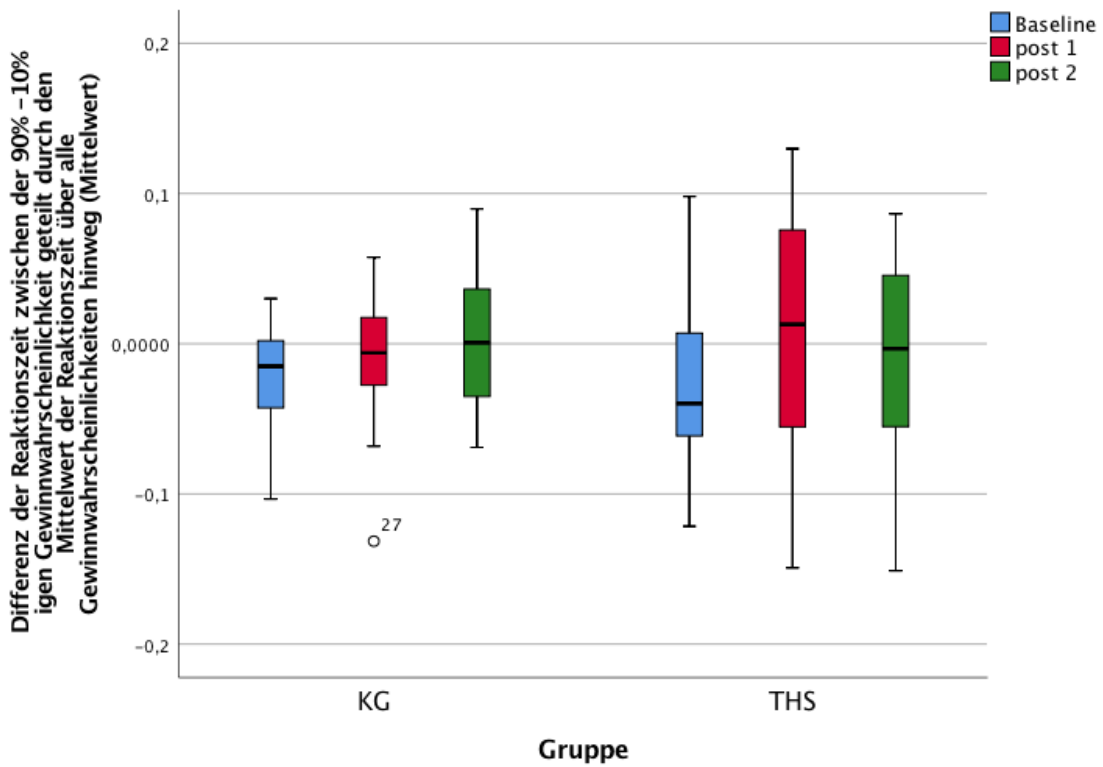


Abb. 17. Boxplots für den Parameter Effort adjustiert.

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)

Einzel durchgeführte t-Tests bestätigten diesen Befund. Zu keinem Zeitpunkt fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe. Somit wird Hypothese 4c abgelehnt.

Tab. 29. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Effort unjustiert mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.

		Effort unjustiert		
	n	THS	KG	Signifikanz (p-Wert)
Baseline	15 vs. 12	-10.502 (58.252)	-14.317 (26.468)	p = .836
post 1	15 vs. 12	3.430 (73.418)	-9.592 (31.815)	p = .573
post 2	14 vs. 12	-6.990 (57.508)	2.337 (29.293)	p = .617

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

Tab. 30. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Effort adjustiert mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.

		Effort adjustiert		
	n	THS	KG	Signifikanz (p-Wert)
Baseline	15 vs. 12	-.013 (.075)	-.022 (.037)	p = .716
post 1	15 vs. 12	-.000 (.080)	-.013 (.049)	p = .650
post 2	14 vs. 12	-.016 (.072)	.004 (.050)	p = .415

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

Die folgenden drei Abbildungen (Abbildung 18, 19, 20) visualisieren die Reaktionszeit der THS- sowie der Kontrollgruppe geschichtet nach der Gewinnwahrscheinlichkeit (90 %, 50 %, 10 %) zur Baseline, zu post 1 und zu post 2. Die langsamere Reaktionszeit der depressiven Probanden wird auch hier noch einmal deutlich. Im Sinne der verstärkungsbedingten Beschleunigung der Reaktionszeit hätte man einen linearen Trend zunehmender Reaktionszeit von der 90 %igen Gewinnwahrscheinlichkeit zur 10 %igen Gewinnwahrscheinlichkeit angenommen.

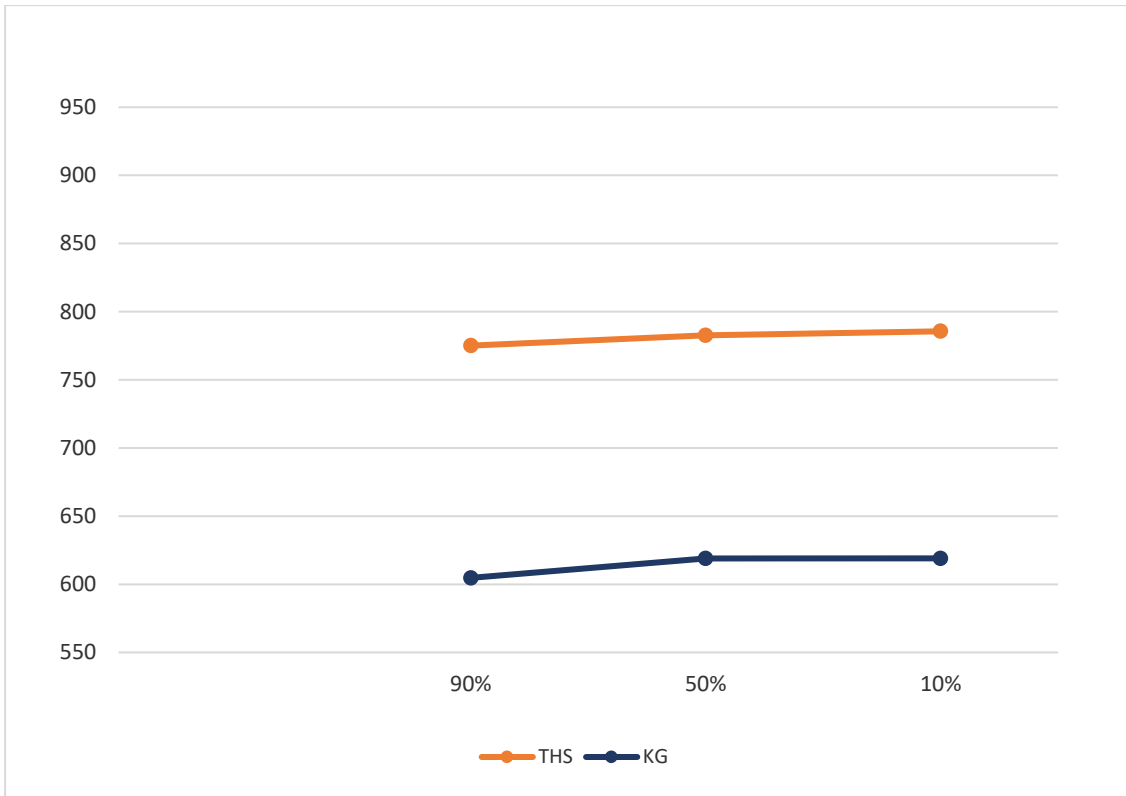


Abb. 18. Die Reaktionszeit der Gruppen THS und KG geschichtet durch die Gewinnwahrscheinlichkeit zur Baseline.

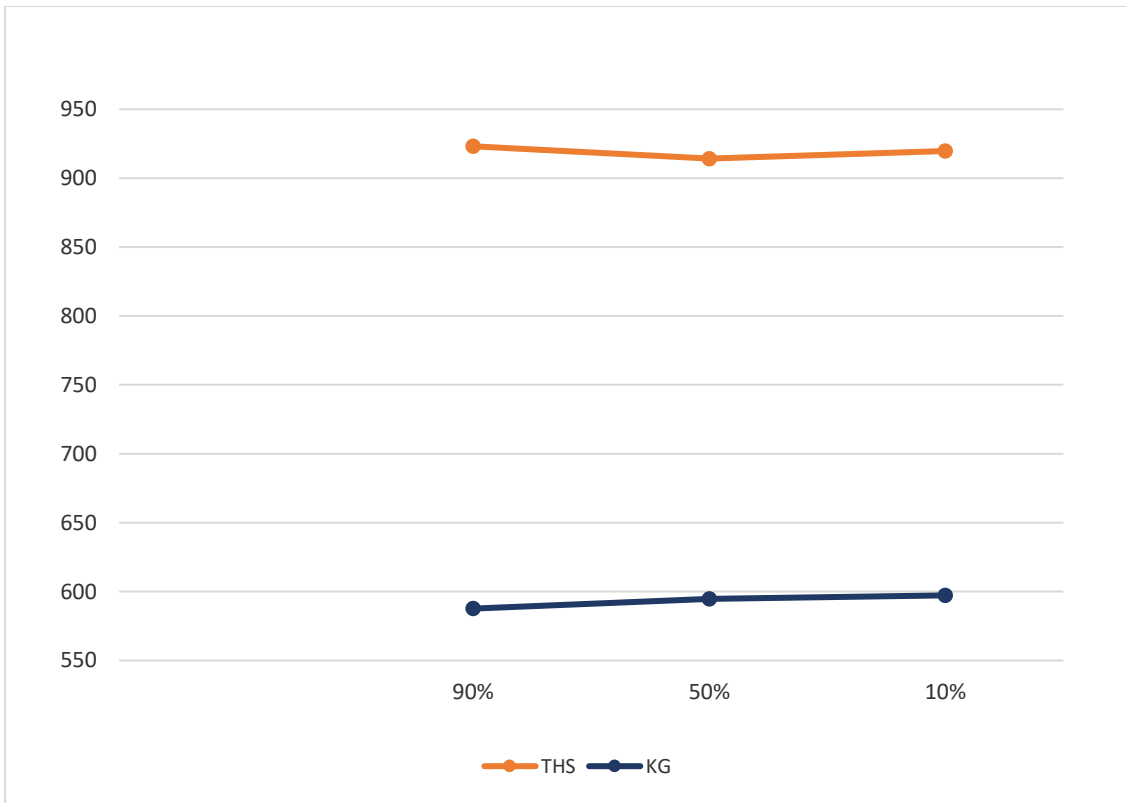


Abb. 19. Die Reaktionszeit der Gruppen THS und KG geschichtet durch die Gewinnwahrscheinlichkeit zu post 1.

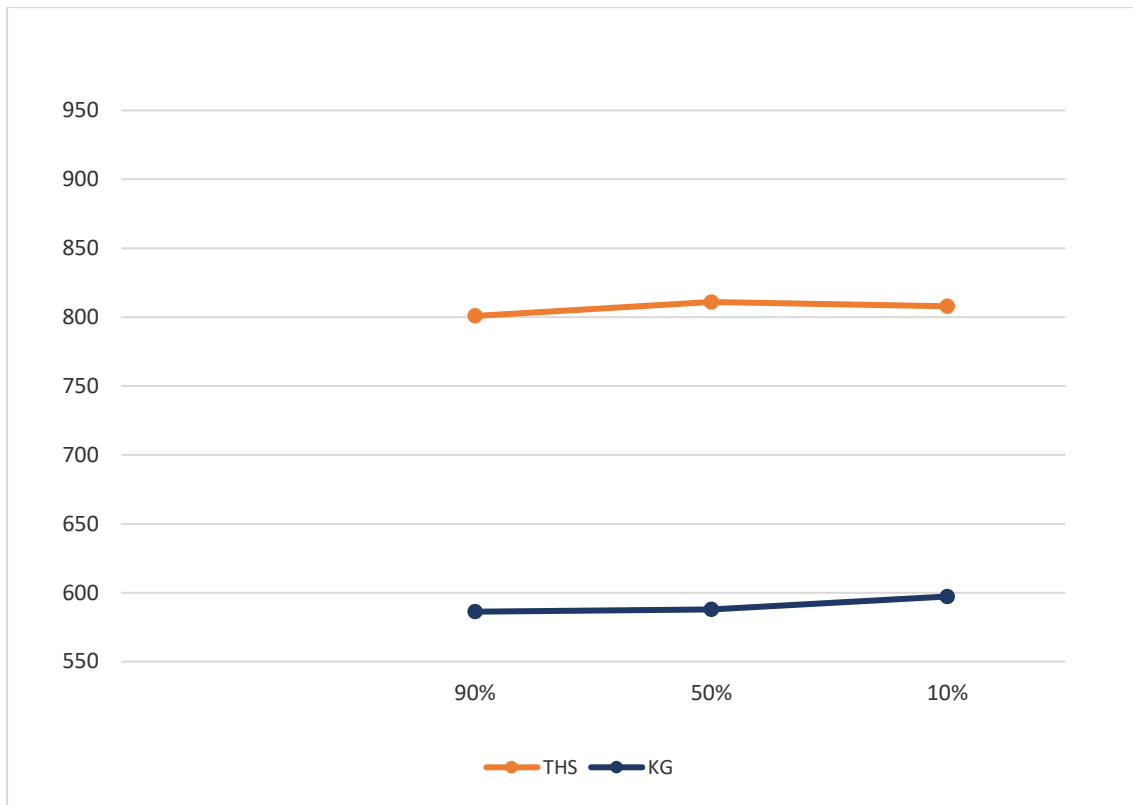


Abb. 20. Die Reaktionszeit der Gruppen THS und KG geschichtet durch die Gewinnwahrscheinlichkeit zu post 2.

**Hypothese 4d (Interaktion, Reaktionszeit):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich die Reaktionszeit der depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern.

Die in dem Allgemeinen Linearen Modell gerechnete Interaktion Zeit\*Gruppe wurde signifikant ( $F=5.029$ ;  $df=2$ ;  $p < .010$ ), somit wird Hypothese 4d angenommen. Die Tiefe Hirnstimulation oder die Reduktion der Depressionsschwere hat einen Einfluss auf die Reaktionszeit.

**Hypothese 4e (Interaktion, Effort unjustiert und Effort adjustiert):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollten sich die Parameter Effort unjustiert und Effort adjustiert bei den depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern.

Da in dem gerechneten Allgemeinen Linearen Modell die Interaktion Zeit\*Gruppe weder für den Parameter Effort unjustiert ( $F=.758$ ;  $df=2$ ;  $p=.474$ ) noch für den Parameter Effort adjustiert ( $F=.528$ ;  $df=2$ ;  $p=.593$ ) signifikant wurde, wird Hypothese 4e abgelehnt. Die Tiefe Hirnstimulation oder die Reduktion der Depressionsschwere hat keinen Einfluss auf das Aufwenden von Anstrengung.

### 8.3.5 Liking

**Hypothese 5a (Skala Valenz):** Es gibt keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der Bewertung positiver und neutraler Bilder auf der Skala Valenz.

Um Hypothese 5a zu testen, wurden für alle Messzeitpunkte für die Patientengruppe (THS) die Korrelation zwischen den Parametern (1) Valenz positiv und (2) Valenz neutral mit dem MADRS gerechnet. Es zeigte sich für keinen Messzeitpunkt ein signifikantes Ergebnis. Somit wird Hypothese 5s angenommen.

Tab. 31. Korrelation des Parameters Valenz positiv mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert Valenz posi- tiv	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Sig- nifikanz 2-s.)
Baseline	15	5.70 (1.17)	30.07 (6.147)	$r = .325$ ; $p = .237$
post 1	15	5.90 (0.78)	13.00 (6.347)	$r = -.033$ ; $p = .912$
post 2	15	5.77 (0.97)	13.27 (9.004)	$r = .005$ ; $p = .986$

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

Tab. 32. Korrelation des Parameters Valenz neutral mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert Valenz neut- ral	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Sig- nifikanz 2-s.)
Baseline	15	3.83 (1.21)	30.07 (6.147)	$r = .153$ ; $p = .585$
post 1	15	4.67 (1.26)	13.00 (6.347)	$r = -.027$ ; $p = .927$
post 2	15	4.09 (1.22)	13.27 (9.004)	$r = -.039$ ; $p = .895$

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

**Hypothese 5b (Skala Aktivierung):** Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der Bewertung neutraler Bilder auf der Skala Aktivierung. Je stärker die Depression ausgeprägt ist, desto höher werden die Bilder auf dieser Skala bewertet.

Um Hypothese 5b zu testen, wurden für alle Messzeitpunkte für die Patientengruppe (THS) die Korrelation zwischen den Parametern (1) Aktivierung positiv und (2) Aktivierung neutral und dem MADRS gerechnet. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikantes Ergebnis. Somit wird Hypothese 5b abgelehnt.

Tab. 33. Korrelation des Parameters Aktivierung positiv mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert Aktivierung positiv	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Sig- nifikanz 2-s.)
Baseline	15	2.63 (.98)	30.07 (6.147)	r = .093; p = .742
post 1	15	3.91 (1.53)	13.00 (6.347)	r = .083; p = .778
post 2	15	3.33 (1.42)	13.27 (9.004)	r = -.124; p = .673

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

Tab. 34. Korrelation des Parameters Aktivierung neutral mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).

	n	Mittelwert Aktivierung neutral	Mittelwert MADRS	Statistik (Korrelation, Sig- nifikanz 2-s.)
Baseline	15	3.07 (1.29)	30.07 (6.147)	r = .294; p = .288
post 1	15	3.84 (1.45)	13.00 (6.347)	r = -.101; p = .731
post 2	15	3.50 (1.49)	13.27 (9.004)	r = .113; p = .700

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

**Hypothese 5c (Skala Valenz):** Depressive Probanden bewerten positive und neutrale Bilder auf der Skala Valenz im Vergleich zu gesunden Kontrollen gleich.

Um Hypothese 5c zu testen, wurden zwei Allgemeine Lineare Modelle (ALM) mit der abhängigen Variable (1) Valenz positiv und (2) Valenz neutral, dem Faktor „Zeit“ (Ba-

baseline, post 1, post 2) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (THS: 14, KG: 12) gerechnet. Für den Parameter (2) Valenz neutral wurde die Interaktion Zeit\*Gruppe signifikant ( $F=4.739$ ;  $df=2$ ;  $p<.013$ ).

Tab. 35. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Valenz positiv.

Abhängige Variable: Valenz positiv					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Zeit (Baseline, post 1, post 2)	2	.633	1.463	$p = .242$	.057
Gruppe (THS vs. KG)	1	8.002	3.460	$p = .075$	.126
Zeit*Gruppe	2	.257	.592	$p = .557$	.024

Abhängige Variable: Valenz positiv, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG));  $p<0,05$

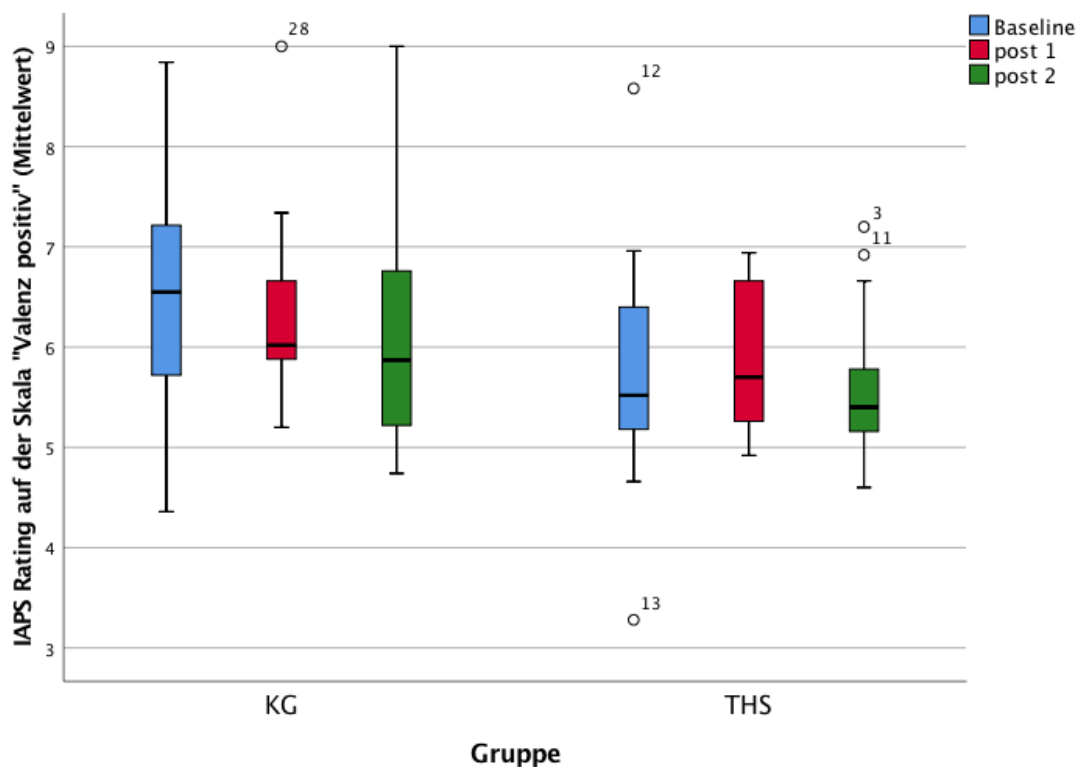


Abb. 21: Boxplots für den Parameter Valenz positiv.

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)

Tab. 36. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Valenz neutral.

Abhängige Variable: Valenz neutral					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Zeit (Baseline, post 1, post 2)	2	1.806	1.274	p = .289	.050
Gruppe (THS vs. KG)	1	1.963	1.013	p = .324	.040
<b>Zeit*Gruppe</b>	<b>2</b>	<b>6.720</b>	<b>4.739</b>	<b>p &lt; .013</b>	<b>.165</b>

Abhängige Variable: Valenz neutral, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG)); p<0,05

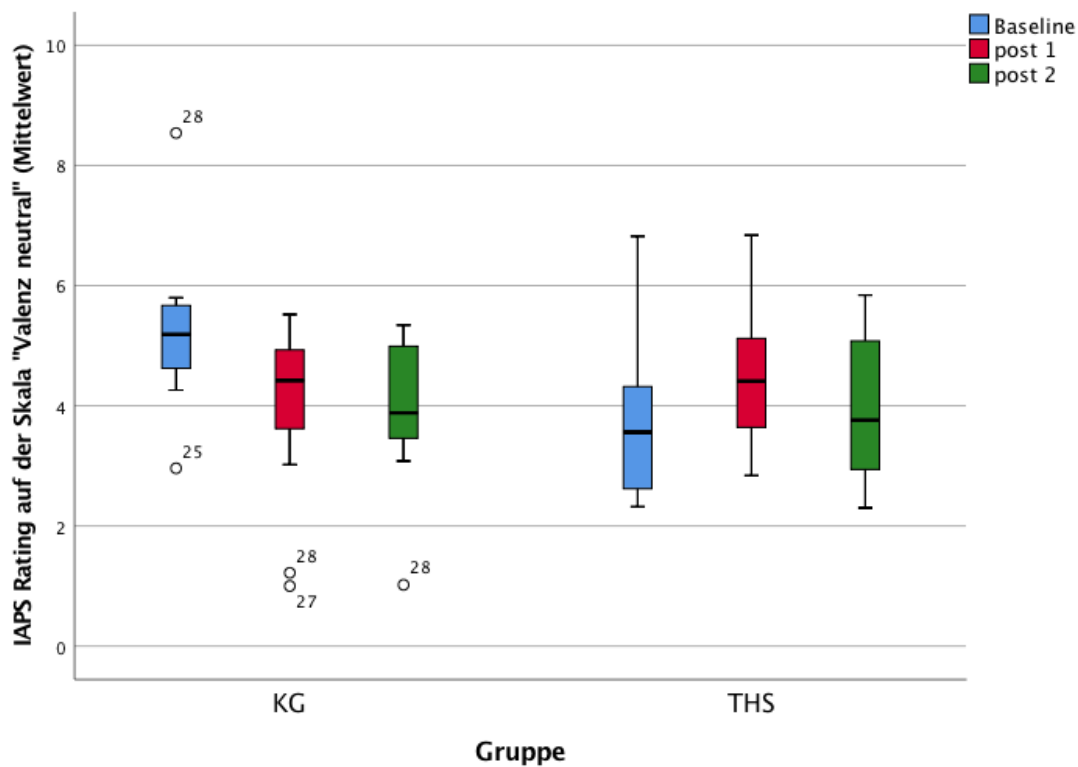


Abb. 22. Boxplots für den Parameter Valenz neutral.

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)



Einzeln durchgeführte t-Test zeigten zur Baseline einen signifikanten Unterschied zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe für den Parameter Valenz neutral ( $t_{25} = -2.837$ ,  $p < .009$ ). Die depressiven Probanden bewerteten neutrale Bilder signifikant schlechter als gesunde Kontrollen. Somit wird Hypothese 5c abgelehnt.

Tab. 37. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Valenz positiv mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.

	n	Valenz positiv		Signifikanz (p-Wert)
		THS	KG	
Baseline	15 vs. 12	5.70 (1.17)	6.58 (1.20)	$p = .065$
post 1	15 vs. 12	5.90 (0.78)	6.37 (.99)	$p = .187$
post 2	15 vs. 12	5.77 (0.97)	6.10 (1.19)	$p = .436$

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

Tab. 38. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Valenz neutral mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.

	n	Valenz neutral		Statistik (p-Wert)
		THS	KG	
<b>Baseline</b>	<b>15 vs. 12</b>	<b>3.83 (1.21)</b>	<b>5.21 (1.30)</b>	<b><math>p &lt; .009</math></b>
post 1	15 vs. 12	4.67 (1.26)	4.00 (1.50)	$p = .216$
post 2	15 vs. 12	4.09 (1.22)	3.98 (1.21)	$p = .138$

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

**Hypothese 5d (Skala Aktivierung):** Depressive Probanden bewerten neutrale Bilder auf der Skala Aktivierung anders als gesunde Kontrollen.

Um Hypothese 5d zu testen, wurden zwei Allgemeine Lineare Modelle (ALM) mit der abhängigen Variable (1) Aktivierung positiv und (2) Aktivierung neutral, dem Faktor „Zeit“ (Baseline, post 1, post 2) und dem Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ (THS: 14, KG: 12) gerechnet. Für den Parameter (1) Aktivierung positiv wurde der Faktor „Zeit“ signifikant ( $F=6.817$ ;  $df=2$ ;  $p < .002$ ).

Tab. 39. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Aktivierung positiv.

Abhängige Variable: Aktivierung positiv					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
<b>Zeit (Baseline, post 1, post 2)</b>	<b>2</b>	<b>10.462</b>	<b>6.817</b>	<b>p &lt; .002</b>	<b>.221</b>
Gruppe (THS vs. KG)	1	1.677	.291	p = .594	.012
Zeit*Gruppe	2	1.032	.672	p = .515	.027

Abhängige Variable: Aktivierung positiv, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG)); p<0,05

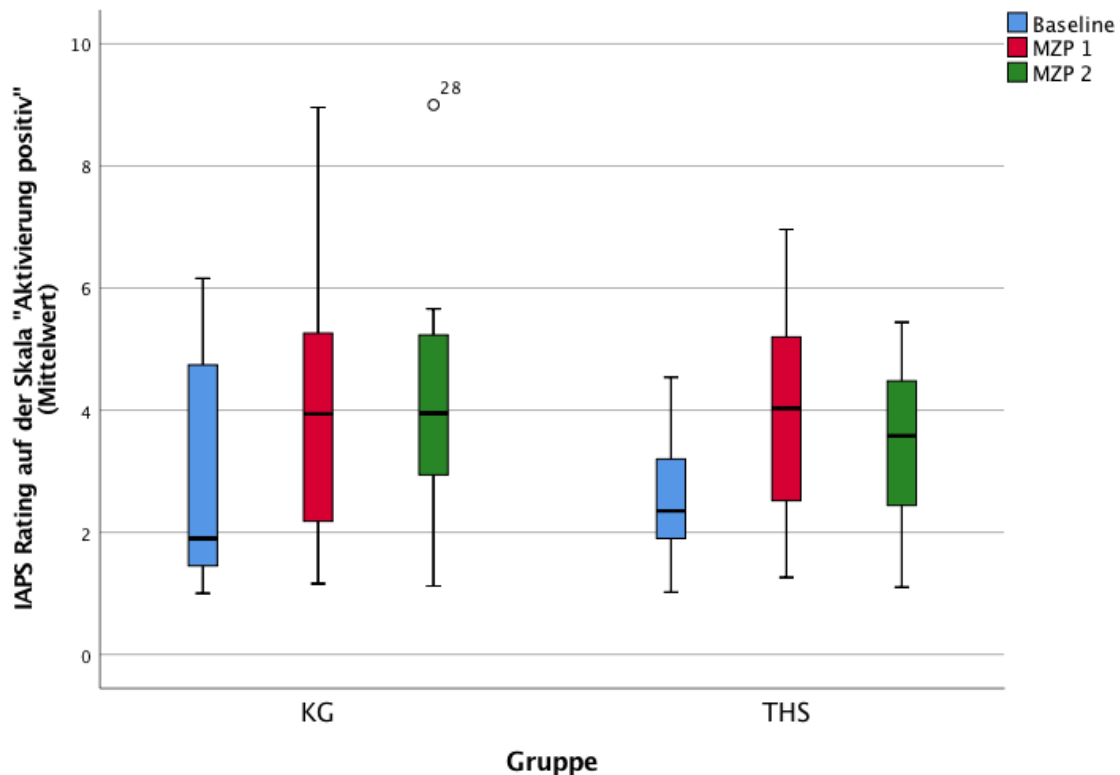


Abb. 23. Boxplots für den Parameter Aktivierung positiv.

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)

Tab. 40. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Aktivierung neutral.

Abhängige Variable: Aktivierung neutral					
	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
Zeit (Baseline, post 1, post 2)	2	.729	1.045	p = .360	.042
Gruppe (THS vs. KG)	1	17.509	4.233	p = .051	.150
Zeit*Gruppe	2	.829	1.189	p = .313	.047

Abhängige Variable: Aktivierung neutral, Faktor Zeit (Baseline, post 1, post 2), Faktor Gruppe (Patientengruppe (THS), Kontrollgruppe (KG)); p<0,05

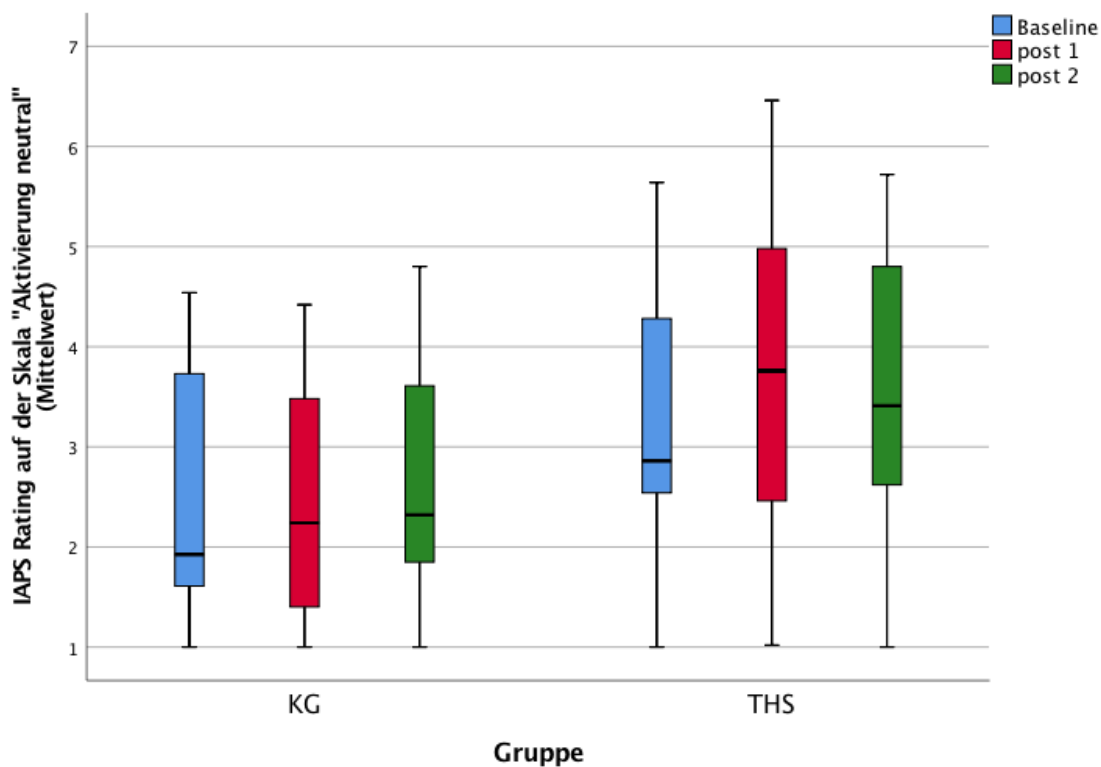


Abb. 24. Boxplots für den Parameter Aktivierung neutral.

Boxplots für alle drei Messzeitpunkte (Baseline, post 1, post 2) zwischen der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG)

Um die gefundene Signifikanz weiter zu analysieren, wurden t-Tests für alle Messzeitpunkte gerechnet. Für den Parameter „Aktivierung neutral“ zeigte sich zum ersten Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe ( $t(25) = 2.620, p < .015$ ). Die Patienten bewerteten neutrale Bilder aktivierender als die Kontrollen. Somit wird Hypothese 5d angenommen.

Tab. 41. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Aktivierung positiv mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.

	n	Aktivierung positiv		Signifikanz (p-Wert)
		THS	KG	
Baseline	15 vs. 12	2.63 (.98)	2.87 (1.89)	p = .673
post 1	15 vs. 12	3.91 (1.53)	3.90 (2.22)	p = .996
post 2	15 vs. 12	3.33 (1.42)	4.15 (2.03)	p = .231

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

Tab. 42. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Aktivierung neutral mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.

	n	Aktivierung neutral		Signifikanz (p-Wert)
		THS	KG	
Baseline	15 vs. 12	3.07 (1.29)	2.47 (1.26)	p = .243
<b>post 1</b>	<b>15 vs. 12</b>	<b>3.84 (1.45)</b>	<b>2.46 (1.22)</b>	<b>p &lt; .015</b>
post 2	15 vs. 12	3.50 (1.49)	2.68 (1.24)	p = .138

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

**Hypothese 5e (Interaktion, Valenz positiv und Valenz neutral):** Da kein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollte sich keine Veränderung des Parameters Valenz im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere zeigen.

Für den Parameter Valenz positiv zeigte sich in dem gerechneten Allgemeinen Linearen Modell keine signifikante Interaktion Zeit\*Gruppe ( $F = .592; df = 2; p = .557$ ), jedoch für

den Parameter Valenz neutral ( $F=4.739$ ;  $df=2$ ;  $p< .013$ ). Aus diesem Grund wird Hypothese 5e abgelehnt. Die Tiefe Hirnstimulation oder die Reduktion der Depressionsschwere hat einen Einfluss auf die Bewertung neutraler Bilder.

**Hypothese 5f (Interaktion, Aktivierung positiv und Aktivierung neutral):** Da ein Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen angenommen wird, sollten sich die Parameter Aktivierung positiv und Aktivierung neutral bei den depressiven Probanden im zeitlichen Verlauf durch die Tiefe Hirnstimulation oder die Verbesserung der Depressionsschwere verändern.

Weder für den Parameter Aktivierung positiv ( $F=.672$ ;  $df=2$ ;  $p=.515$ ) noch für den Parameter Aktivierung neutral ( $F=1.189$ ;  $df=2$ ;  $p=.313$ ) zeigte sich in dem gerechneten Allgemeinen Linearen Modell eine signifikante Interaktion Zeit\*Gruppe. Aus diesem Grund wird Hypothese 5f abgelehnt. Die Tiefe Hirnstimulation oder die Reduktion der Depressionsschwere hat keinen Einfluss auf die Bewertung neutraler und positiver Bilder auf der Skala Aktivierung.

#### 8.4 post 1: Stimulation vs. Placebo

**Hypothese 6 (Stimulation vs. Placebo):** Es gibt keinen Unterschied im Grad der Depressivität und in den Belohnungsparametern zwischen der Stimulations- und der Placebogruppe zum ersten Messzeitpunkt (50 % on vs. 50 % off).

Zur Analyse der Stimulations- und der Placebo-Gruppe wurde zunächst für den zweiten Messzeitpunkt (post 1: 50 % on vs. 50 % off) ein t-Test für unabhängige Stichproben für die klinischen Parameter gerechnet. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Grades der Depressivität: MADRS ( $t(14) = -1.048$ ,  $p= .312$ ), HAMD ( $t(14) = -1.059$ ,  $p= .308$ ) und BDI II ( $t(14) = .526$ ,  $p= .607$ ).

Tab. 43. Stichprobenvergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) zu post 1 (on vs. off) hinsichtlich des Grades der Depressivität mittels t-Test.

	Stimulation	Placebo	Signifikanz (p-Wert)
n =	8	8	
Geschlecht =	3 ♀ 5 ♂	3 ♀ 5 ♂	p = 1.000
Alter =	53.25 (8.413)	49.88 (11.993)	p = .525
post 1:			
MADRS	10.38 (7.482)	14.00 (6.302)	p = .312
HAMD	10.25 (6.923)	13.50 (5.237)	p = .308
BDI II	34.13 (11.519)	31.00 (12.236)	p = .607

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); Geschlechtsunterschiede zwischen den Gruppen mittels Chi-Quadrat Test geprüft ( $\chi^2 = .000$ ;  $df=1$ ;  $p=1.000$ );  $p<0,05$

#### 8.4.1 Reinforcement learning

Um den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf das belohnungsabhängige Lernen zu testen, wurde zum Vergleich der Stimulations- mit der Placebogruppe zum zweiten Messzeitpunkt (post 1: 50 % on, 50 % off) ein t-Test für unabhängige Stichproben gerechnet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Parameter „Lernleistung“ zwischen den Gruppen ( $t(14) = -1.152$ ,  $p = .269$ ). Die stimulierten Patienten unterschieden sich nicht von den nicht-stimulierten Patienten.

Tab. 44. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Lernleistung zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.

	n	Lernleistung		Signifikanz (p-Wert)
		Stimulation	Placebo	
post 1	8 vs. 8	2.25 (1.669)	3.750 (3.284)	p = .269

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p<0,05$

#### 8.4.2 Risk

Um den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf das Verhalten unter Unsicherheit zu testen, wurde zum Vergleich der Stimulations- mit der Placebogruppe zum zweiten Messzeitpunkt (post 1: 50 % on, 50 % off) ein t-Test für unabhängige Stichproben für jeden

der Parameter gerechnet. Weder für den Parameter Gesamtgewinn ( $t(14) = -.527, p = .606$ ) noch für den Parameter „Adaption“ ( $t(14) = -1.051, p = .311$ ) zeigte sich ein signifikantes Ergebnis. Die stimulierten Patienten unterschieden sich nicht von den nicht-stimulierten Patienten.

Tab. 45. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Gesamtgewinn zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.

		Gesamtgewinn		Signifikanz (p-Wert)
	n	Stimulation	Placebo	
post 1	8 vs. 8	374.375 (126.503)	416.250 (185.679)	p = .606

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

Tab. 46. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Adaption zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.

		Adaption		Signifikanz (p-Wert)
	n	Stimulation	Placebo	
post 1	8 vs. 8	81.875 (43.829)	122.500 (100.178)	p = .311

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

#### 8.4.3 Temporal delay

Um den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf den Belohnungsaufschub zu testen, wurde zum Vergleich der Stimulations- mit der Placebogruppe zum zweiten Messzeitpunkt (post 1: 50 % on, 50 % off) ein t-Test für unabhängige Stichproben für den Parameter „ln(k)“ gerechnet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $t(12) = .354, p = .730$ ). Die stimulierten Patienten unterschieden sich nicht von den nicht-stimulierten Patienten.

Tab. 47. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Belohnungsaufschub (ln(k)) zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.

		ln(k)		Signifikanz (p-Wert)
	n	Stimulation	Placebo	
post 1	8 vs. 6	-2.983 (1.007)	-3.210 (1.404)	p = .730

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

#### 8.4.4 Effort

Um den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf das Aufwenden von Anstrengung zu testen, wurde zum Vergleich der Stimmulations- mit der Placebogruppe zum zweiten Messzeitpunkt (post 1: 50 % on, 50 % off) ein t-Test für unabhängige Stichproben für die Effort-Parameter gerechnet. Es zeigte sich nur für den Parameter „Reaktionszeit“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $t(13) = 4.003$ ,  $p < .002$ ). Die stimulierten Patienten wiesen eine langsamere Reaktionszeit als die nicht-stimulierten Patienten auf. Da sich dieser Unterschied bereits zur Baseline fand (siehe Kapitel 8.1), wurde anschließend noch ein t-test für verbundene Stichproben für beide Gruppen gerechnet. Hierbei zeigte sich bei der Stimmulationsgruppe ein signifikantes Ergebnis zwischen der Baseline und post 1 ( $t(7) = -8.476$ ,  $p < .000$ ) sowie post 1 und post 2 ( $t(7) = 3.338$ ,  $p < .012$ ). Für die Placebogruppe fand sich kein signifikantes Ergebnis.

Tab. 48. Vergleich der Stimmulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Reaktionszeit zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test sowie t-Tests für verbundene Stichproben für die Stimmulations- und Placebogruppe

		Reaktionszeit		
	n	Stimulation	Placebo	Signifikanz (p-Wert)
<b>post 1</b>	<b>8 vs. 7</b>	<b>1090.160 (200.561)</b>	<b>723.418 (144.845)</b>	<b>p &lt; .002</b>

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

<b>Stimulation</b>	n	Mittelwert	SD	r	p-Wert	T	df	Signifikanz (p-Wert)
<b>Reaktionszeit</b>								
Baseline	8	<b>864.097</b>	<b>153.309</b>	<b>.944</b>	<b>.000</b>	<b>-8.476</b>	<b>7</b>	<b>p &lt; .000</b>
post 1	8	<b>1090.160</b>	<b>200.561</b>					
Baseline	8	864.097	153.309	.607	.111	-.082	7	p = .937
post 2	8	870.005	254.844					
post 1	8	<b>1090.160</b>	<b>200.561</b>	<b>.688</b>	<b>.059</b>	<b>3.338</b>	<b>7</b>	<b>p &lt; .012</b>
post 2	8	<b>870.005</b>	<b>254.844</b>					

$p < 0,05$



Placebo	n	Mittelwert	SD	r	p-Wert	T	df	Signifikanz (p-Wert)
Reaktionszeit								
Baseline	7	686.406	106.815	.381	.399	-.682	6	p = .521
post 1	7	723.418	144.845					
Baseline	7	686.406	106.815	.207	.695	-.720	5	p = .504
post 2	7	721.921	128.051					
post 1	7	723.418	144.845	.402	.430	.191	5	p = .856
post 2	7	721.921	128.051					

p<0,05

Tab. 49. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Effort unjustiert zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.

Effort unjustiert				
	n	Stimulation	Placebo	Signifikanz (p-Wert)
post 1	8 vs. 7	3.341 (92.205)	3.531 (51.559)	p = .996

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

Tab. 50. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Effort adjustiert zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.

Effort adjustiert				
	n	Stimulation	Placebo	Signifikanz (p-Wert)
post 1	8 vs. 7	.004 (.085)	-.006 (.081)	p = .817

Alle Werte sind Mittelwerte (SD); p<0,05

#### 8.4.5 Liking

Um den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf die Beurteilung des hedonischen Wertes zu testen, wurde zum Vergleich der Stimulations- mit der Placebogruppe zum zweiten Messzeitpunkt (post 1: 50 % on, 50 % off) ein t-Test für unabhängige Stichproben für die Parameter gerechnet. Es zeigte sich weder für die Parameter „Valenz positiv“ ( $t(13) = .923, p = .373$ ) und „Valenz neutral“ ( $t(13) = 1.246, p = .235$ ) noch für die Parameter

„Aktivierung positiv“ ( $t(13) = 0.977$ ,  $p = .744$ ) und „Aktivierung neutral“ ( $t(13) = -.377$ ,  $p = .712$ ) ein signifikanter Unterschied. Die stimulierten Patienten unterschieden sich nicht von den nicht-stimulierten Patienten.

Tab. 51. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Valenz positiv zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.

		Valenz positiv		
	n	Stimulation	Placebo	Signifikanz (p-Wert)
post 1	8 vs. 7	6.08 (.95)	5.70 (.53)	$p = .373$

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

Tab. 52. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Valenz neutral zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.

		Valenz neutral		
	n	Stimulation	Placebo	Signifikanz (p-Wert)
post 1	8 vs. 7	5.05 (1.45)	4.25 (.92)	$p = .235$

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

Tab. 53. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Aktivierung positiv zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.

		Aktivierung positiv		
	n	Stimulation	Placebo	Signifikanz (p-Wert)
post 1	8 vs. 7	4.04 (1.60)	3.76 (1.56)	$p = .744$

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

Tab. 54. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Aktivierung neutral zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.

		Aktivierung neutral		
	n	Stimulation	Placebo	Signifikanz (p-Wert)
post 1	8 vs. 7	3.71 (1.52)	4.00 (1.47)	$p = .712$

Alle Werte sind Mittelwerte (SD);  $p < 0,05$

## 8.5 Veränderung der Depressivität

Um zunächst zu analysieren, wie sich die Depressivität der THS-Probanden im Verlauf der Zeit entwickelte, wurde ein Allgemeines Lineares Modell für die Parameter MADRS, HAMD und BDI II und dem Faktor „Zeit“ gerechnet. Für alle drei Parameter zeigte sich ein signifikantes Ergebnis. t-Tests für verbundene Stichproben fanden sowohl für den MADRS als auch den HAMD einen signifikanten Unterschied zwischen der Baseline und post 1 (on vs. off), sowie zwischen der Baseline und post 2 (alle on). Der Unterschied zwischen post 1 (on vs. off) und post 2 (alle on) wurde nicht signifikant. Für den BDI wurde der Vergleich Baseline und post 1 (on vs. off), Baseline und post 2 (alle on) sowie post 1 (on vs. off) und post 2 (alle on) signifikant.

Tab. 55. Allgemeines Lineares Modell mit dem Grad der Depressivität als abhängige Variable und dem Faktor Zeit für die Patientengruppe (THS).

Zeit	n	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz (p-Wert)	Partielles Eta <sup>2</sup>
<b>MADRS</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>1692.75</b>	<b>51.304</b>	<b>p &lt; .000</b>	<b>.774</b>
<b>HAMD</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>1782.562</b>	<b>49.814</b>	<b>p &lt; .000</b>	<b>.769</b>
<b>BDI II</b>	<b>16</b>	<b>2</b>	<b>831.896</b>	<b>19.814</b>	<b>p &lt; .000</b>	<b>.569</b>

p<0,05

Tab. 56. t-Test für verbundene Stichproben für die Patientengruppe (THS) zu allen drei Messzeitpunkten (Baseline, post 1, post 2).

	n	Mittel- wert	SD	r	p-Wert	T	df	Signifi- kanz
<b>MADRS</b>								
Baseline	16	<b>30.19</b>	<b>5.958</b>	<b>.409</b>	<b>.166</b>	<b>1.196</b>	<b>15</b>	<b>.000</b>
post 1	16	<b>12.19</b>	<b>6.94</b>					
Baseline	16	<b>30.19</b>	<b>5.958</b>	<b>.330</b>	<b>.213</b>	<b>7.730</b>	<b>15</b>	<b>.000</b>
post 2	16	<b>12.56</b>	<b>9.143</b>					
post 1	16	12.19	6.94	<b>.527</b>	<b>.036</b>	<b>-.186</b>	<b>15</b>	<b>.855</b>
post 2	16	12.56	9.143					
<b>HAMD</b>								
Baseline	16	<b>30.25</b>	<b>5.027</b>	<b>-.119</b>	<b>.600</b>	<b>8.744</b>	<b>15</b>	<b>.000</b>
post 1	16	<b>11.88</b>	<b>6.163</b>					
Baseline	16	<b>30.25</b>	<b>5.027</b>	<b>.104</b>	<b>.701</b>	<b>7.645</b>	<b>15</b>	<b>.000</b>
post 2	16	<b>12.06</b>	<b>8.621</b>					

post 1	16	11.88	6.163	.553	.026	-.103	15	.920
post 2	16	12.06	8.621					
BDI II								
Baseline	16	<b>40.75</b>	<b>9.342</b>	<b>.792</b>	<b>.000</b>	<b>4.624</b>	<b>15</b>	<b>.000</b>
post 1	16	<b>32.56</b>	<b>11.593</b>					
Baseline	16	<b>40.75</b>	<b>9.342</b>	<b>.598</b>	<b>.014</b>	<b>5.617</b>	<b>15</b>	<b>.000</b>
post 2	16	<b>26.38</b>	<b>12.574</b>					
post 1	16	<b>32.56</b>	<b>11.593</b>	<b>.671</b>	<b>.004</b>	<b>2.513</b>	<b>15</b>	<b>.024</b>
post 2	16	<b>26.38</b>	<b>12,574</b>					

## 9 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ausgewählte Teilaspekte des Belohnungsprozesses bei therapieresistenter Depression im Rahmen einer explorativen Pilotstudie zu charakterisieren und die Effekte der Tiefen Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels auf das Belohnungssystem zu untersuchen. Die Entwicklung der behavioralen Tests stützte sich dabei auf in der Literatur zu findende und bereits verwendete Verhaltenstests im Rahmen von publizierten Studien, für die eine Beteiligung des mesolimbischen Belohnungssystems nachgewiesen wurde (vgl. Kapitel 6.3.).

### 9.1 Testentwicklung und -auswahl

Um anhand der Tests Aussagen über das Belohnungsverhalten der Probanden treffen zu können, wurde sich zunächst an der Differenzierung der verschiedenen Belohnungsprozesse von Berridge und Robinson (2003) orientiert. Diese beinhaltet (1) ein Gefühl der Freude (liking) (2) Lern- (learning) sowie (3) Motivationsprozesse (wanting). Verschiedene andere Autoren (Barch & Dowd, 2010; Kring & Barch, 2014; Rizvi et al., 2016) haben diese Differenzierung um zusätzliche Aspekte ergänzt (Verhalten unter Unsicherheit (risk), Belohnungsaufschub (temporal delay)) und das Zusammenspiel der verschiedenen Belohnungsprozesse beschrieben (siehe Kapitel 3, Abbildung 2 und 3). Die ausgewählten Verhaltenstests sollten der Konzeptualisierung von Anhedonie als Kernsymptom der Depression Rechnung tragen, die sich auch in den unterschiedlichen Belohnungsprozessen wieder spiegelt (siehe Kapitel 3).

Treadway und Zald (2011) beschreiben Anhedonie beispielsweise als Defizit in der Kosten-Nutzen-Rechnung depressiver Patienten. Die Autoren postulieren, dass depressive Patienten unterschiedliche Defizite in Bezug auf die Belohnungsprozesse aufweisen können: Sie können beispielsweise die Kosten für das Erreichen einer Belohnung überschätzen, den Nutzen oder das Vergnügen von Belohnung unterschätzen oder einfach nicht in der Lage sein, Kosten-Nutzen-Informationen zu integrieren (Treadway & Zald, 2011). Dies stimmt mit den ab Kapitel 3.1 berichteten Ergebnissen verschiedener Studien überein, die Veränderungen bei Depression hinsichtlich des belohnungsabhängigen Lernens, des Risikoverhaltens, des Belohnungsaufschubs, des Aufwendens von Anstrengung sowie des hedonischen Wertes berichten.

Vor diesem Hintergrund scheint eine umfassende Abbildung der verschiedenen Belohnungsprozesse angemessen. Aus diesem Grund wurden die fünf Teilaspekte (1) belohnungsabhängiges Lernen (reinforcement learning) (2) Verhalten unter Unsicherheit (risk) (3) Belohnungsaufschub (temporal delay) (4) das Aufwenden von Anstrengung (effort, um den Motivationsaspekt im Sinne des wantings abzubilden) und (5) der hedonische Wert (liking) für die Untersuchung ausgewählt, um der Komplexität von Belohnungsprozessen Rechnung zu tragen.

Da sich Geld als sekundärer Verstärker im Rahmen von Experimenten etabliert hat, wurde auch bei den vorliegenden Verhaltenstest auf diesen Verstärker als Belohnung zurückgegriffen. Gesunde Probanden lassen sich durch monetäre Gewinne unabhängig von Alter, Geschlecht oder Lebensverhältnissen motivieren (Green et al., 1996; Gribbin & Schaie, 1976). Zudem konnte im Rahmen von fMRT-Studien bei sowohl gesunden als auch depressiven Probanden bei monetären Anreizen eine Aktivierung im mesolimbischen Belohnungssystem (bspw. im Nucleus Accumbens) gezeigt werden (Knutson et al., 2001a; Knutson et al., 2008).

## 9.2 Analyse von Lerneffekten

Um mögliche Lern- beziehungsweise Übungeffekte, wie etwa schnellere Reaktionszeiten oder weniger Fehler, ausschließen zu können, wurde sowohl für die Experimental- als auch die Kontrollgruppe für die einzelnen Belohnungsparameter ein Allgemeines Lineares Modell (ALM) mit dem Faktor „Zeit“ gerechnet. Für die Kontrollgruppe zeigte sich für keinen Parameter ein signifikantes Ergebnis. Bei der Experimentalgruppe fand sich für die Parameter „Reaktionszeit“ (effort) und „Aktivierung positiv“ (liking) ein signifikantes Ergebnis.

Weitere Analysen fanden für den Parameter „Reaktionszeit“ einen signifikanten Unterschied zwischen der Baseline und dem Messzeitpunkt post 1 (on vs. off) sowie post 1 und post 2 (alle on). Die depressiven Probanden zeigten zum zweiten Messzeitpunkt (post 1) eine langsamere Reaktionszeit als zur Baseline und zu post 2. Im Rahmen einer bereits publizierten THS-Studie des medialen Vorderhirnbündels ist von okulomotorischen Nebenwirkungen durch die Stimulation berichtet worden (Schlöpfer et al., 2013). Eine mögliche Interpretation wäre somit, dass die verlangsamte Reaktionszeit zum zweiten Messzeitpunkt (post 1: 50% on vs. 50% off) eben diesen Nebenwirkungen geschuldet ist. Dieser Aspekt soll näher in Kapitel 9.3. unter der Überschrift „Einfluss der THS: Veränderung der Depressivität sowie der Belohnungsparameter im zeitlichen Verlauf, Vergleich on vs. off“ diskutiert werden.

Die Berechnungen für den Belohnungsparameter „Aktivierung positiv“ fanden einen signifikanten Unterschied zwischen der Baseline und dem Messzeitpunkt post 1 (on vs. off): zum Messzeitpunkt post 1 bewertete die Experimentalgruppe die Bilder aktivierender. Eine höhere Bewertung auf der Skala „Aktivierung“ fand sich auch zum Messzeitpunkt post 2, der Unterschied „Baseline - post 2“ sowie „post 1 - post 2“ wurde jedoch nicht signifikant.

Der gefundene Unterschied wäre nicht als Lerneffekt zu interpretieren, sondern könnte möglicherweise auf den Untersuchungskontext zurückzuführen sein: zum ersten Messzeitpunkt wurden die Belohnungsparameter nach der regulären Studiervisite erhoben. Bei dieser Visite wurde das implantierte Stimulationsgerät bei allen Patienten überprüft, wobei jedoch nur bei 50 % der Probanden mit der Stimulation begonnen wurde, die Teilnehmer waren der Stimulations- und Placebogruppe vorher randomisiert zugeteilt worden. Unabhängig davon, dass die Probanden nicht wussten, zu welcher Gruppe sie gehörten, kann die überstandene Operation und die Aussicht auf mögliche Stimulation, zu einer erhöhten (positiven) Aktivierung beigetragen haben. Ebenso wäre es möglich, dass die kurze Teststimulation während der OP oder Läsionen des Hirngewebes durch das Setzen der Elektrode ursächlich für die veränderte, positive Bewertung sind (für eine detaillierte Diskussion des Paradigmas s. ab Seite 124).

Vor diesem Hintergrund erscheinen die gewählten Zeitintervalle (Baseline: 2 Wochen vor OP, post 1: 5 Tage nach OP (50 % on & 50 % off) sowie post 2: 9 Wochen nach OP) lang genug, um Verzerrungen durch Erinnerung an die Paradigmen klein zu halten. Die Paradigmen können somit als stabil und replizierbar angesehen werden.

### 9.3 Einfluss der Depression auf das Belohnungssystem: Unterschiede zwischen Menschen mit Depression und gesunden Kontrollprobanden

In den Ergebnissen zur Baseline fanden sich einige für die Depression typische Unterschiede in Bezug auf die verschiedenen Belohnungsprozesse: die depressiven Probanden zeigten

- ein geringeres belohnungsabhängiges Lernen (reinforcement learning)
- eine geringere Risikoadaption (die sich in einer schlechteren Strategieanpassung an die Gewinnwahrscheinlichkeit äußerte) (risk)
- eine langsamere Reaktionszeit
- eine schlechtere Bewertung neutraler Bilder (liking)

Kein Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe zur Baseline fand sich für den Gesamtgewinn (risk), den Belohnungsaufschub (temporal delay) sowie das Aufwenden von Anstrengung (effort).

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse ließe sich Depression als Erkrankung mit Defiziten im Bereich des Verstärkungslernens beschreiben, bei der es Patienten nicht gelingt, neue positive Erfahrungen zu generieren, da das belohnungsabhängige Lernen beeinträchtigt ist (learning). Gleichzeitig weisen diese Patienten ebenso Defizite im Bereich der Kosten-Nutzen-Rechnung zum Erhalt einer Belohnung auf: Durch die geringere Risikoadaption entgeht ihnen aufgrund der nicht investierten Kosten (nicht eingegangenes Risiko trotz hoher Gewinnwahrscheinlichkeit) eine potenzielle Belohnung (risk). Die schlechtere Bewertung für neutrale Bilder (liking) ließe sich im Hinblick auf die kognitive Theorie der Depression nach Beck (1976), die wie verschiedene andere Studien (bspw. Ille et al., 2013; Watters & Williams, 2011) depressiven Probanden einen negativen Bias in verschiedenen Aspekten der Informationsverarbeitung zuschreibt, interpretieren. In diesem Sinne würden neutrale Informationen negativ bewertet. Die nicht vorhandenen Unterschiede zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen hinsichtlich der Skala Valenz des Liking-Paradigmas wäre ein unterstützender Befund für die Annahme von Rizvi et al. (2016) die postulieren, dass Depression nicht notwendigerweise mit Defiziten in der hedonischen Erfahrung (im Sinne des konsumatorischen Genusses) einher geht, sondern in Zusammenhang mit Defiziten in der Antizipation von Belohnung oder der Kosten-Nutzen-Rechnung steht.

Im Folgenden sollen die einzelnen Belohnungsparameter ausführlich diskutiert und deren Entwicklung über die Zeit betrachtet werden.

### **Reinforcement learning**

Der aus den Daten des Paradigmas berechnete Parameter „Lernleistung“ sollte die Fähigkeit der Probanden zum belohnungsabhängigen Lernen abbilden. Im Rahmen einer „response bias“ Aufgabe (vgl. Kapitel 3.1.1 sowie Kapitel 6.3.1) sollten die Probanden zunächst durch Ausprobieren die belohnte Eigenschaft eines mehrdeutigen Stimulus identifizieren. Insgesamt änderte sich die belohnte Eigenschaft dreimal, zusätzlich erhielten die Probanden zu 15 % eine falsche Antwort trotz richtiger Auswahl.

Für den Parameter „Lernleistung“ zeigte sich über alle drei Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe: die depressiven Probanden wiesen konstant ein schlechteres belohnungsabhängiges Lernen auf.

Diese Ergebnisse sind konsistent mit der in Kapitel 3.1.1 berichteten Literatur, die einen gestörten Antwortfehler (Fähigkeit zur Identifikation eines mehrdeutigen Stimulus als Ziel; Veränderung der Antworttendenz in Richtung des häufiger belohnten Stimulus: response bias) bei depressiven Probanden beschreiben. Diese reagieren zwar auf einzelne Belohnungen, zeigen jedoch Schwierigkeiten die Verstärkungshistorie in ihr Verhalten zu integrieren (Henriques & Davidson, 2000; Pizzagalli et al., 2008; Pizzagalli et al., 2005; Vrieze et al., 2013). Pechtel et al. (2013) konnten darüber hinaus zeigen, dass Probanden mit einer remittierten Depression im Rahmen einer probabilistischen Belohnungsaufgabe ihr Verhalten nicht auf Basis der Verstärkung anpassten und interpretieren diese Befunde als möglichen Hinweis auf eine Trait-bezogene Anomalie bei Depression. In der Untersuchung von Vrieze et al. (2013) sagte eingeschränktes Belohnungslernen während akuter Depression den Behandlungserfolg voraus (je schlechter das Belohnungslernen desto schlechter der Behandlungserfolg) und war unabhängig von der grundsätzlichen Depressionsschwere und komorbider Angst. Dies ist ein weiterer Befund, der für ein Trait-Defizit Depressiver im Belohnungslernen spricht und somit als Hinweis für eine mögliche Therapieresistenz interpretiert werden kann.

In diesem Zusammenhang ist somit die Frage aufzuwerfen, ob das konstant schlechte belohnungsabhängige Lernen der therapieresistenten depressiven Probanden auf eine generell schlechtere Lernfähigkeit, das heißt auf ein generell schlechteres kognitives Niveau, zurückzuführen ist. Neuropsychologische Tests im Rahmen einer THS-Studie des Nucleus Accumbens (Grubert et al., 2011) beschrieben unterdurchschnittliche



kognitive Leistungen der Probanden in den Domänen Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis, exekutive Funktionen sowie visuelle Wahrnehmung. Bei den untersuchten 10 Probanden zeigte sich nach einem Jahr Stimulation ein genereller Trend der Verbesserung in den kognitiven Bereichen, der unabhängig vom antidepressiven Effekt der Stimulation war. Auch die Probanden der vorliegenden Stichprobe wiesen im Trail-Making-Tests A + B, der Aufmerksamkeitsdefizite und psychomotorische Verlangsamung erfassen soll, eine signifikant schlechtere Leistung (= längere Bearbeitungszeit) als die gesunden Kontrollen sowohl zur Baseline als auch zu Messzeitpunkt post 2 auf (zu post 1 wurde der TMT nicht erhoben). Die Neuropsychologische Testbatterie, die innerhalb der Studie durchgeführt wurde, in deren Rahmen die vorliegende Arbeit erhoben wurde, zeigte in den meisten kognitiven Domänen keine Veränderung zwischen Baseline und 6 oder 12 Monaten Stimulation (Coenen et al., 2019). Die Autoren berichten jedoch von einer signifikanten Verbesserung des verbalen Lernens (VLMT) und des Sprach-IQs (MWT) im Vergleich zur Baseline nach 12 Monaten THS. Die betrachteten Zeiträume sprechen dafür, dass die verringerte kognitive Leistung der depressiven Probanden über einen längeren Zeitraum bestehen bleibt.

Allgemeine kognitive Defizite bei Depression sind bekannt und können in verschiedenen Bereichen wie beispielsweise den Exekutivfunktionen, der Aufmerksamkeit und dem Gedächtnis, auftreten (Beblo, 2016; Pauls et al., 2013). Die Wortflüssigkeit, das verbale Gedächtnis und die mentale Flexibilität können ebenso bei Depression beeinträchtigt sein (Payne & Thompson, 2015). Dennoch liegt kein einheitliches Profil für eingeschränkte kognitive Funktionen bei Depression vor, da vorhandene Defizite von verschiedenen Faktoren wie Alter und Schweregrad als auch Komorbiditäten beeinflusst werden können. Diese Defizite können zu dem sehr stark ausgeprägt und trotz Remission der Depression weiter vorhanden sein (Beblo, 2016). Allott und Co-Autoren (2016) schreiben beispielsweise der Konzentration, dem Arbeitsgedächtnis sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit eine stärkere State-Abhängigkeit (d.h. stärkere Beeinflussung durch akute depressive Symptome) zu. Im Gegensatz dazu postulieren sie, dass Exekutivfunktionen höherer Ordnung permanenter eingeschränkt beziehungsweise beeinflusst sein können.

In der Untersuchung von Vrieze et al. (2013) zeigten die Probanden zwar ein reduziertes Belohnungslernen, jedoch war dies nicht mit globalen kognitiven Defiziten aufgrund einer generellen Beeinträchtigung bei der Aufgabenperformanz assoziiert. Rothkirch et al. (2017) verweisen unter Bezugnahme auf Pizzagalli et. al. (2008) ebenfalls auf

diesen Aspekt. In der genannten Studie wurde den Probanden im Rahmen einer probabilistischen Aufgabe ein Cartoongesicht präsentiert und die Probanden sollten durch Knopfdruck bestimmen, ob ein kurzer (11.5 mm) oder langer (13 mm) Mund auf dem vorher mundlosen Gesicht gezeigt wurde. Die Autoren werteten die Diskrimination der Probanden zwischen den beiden Stimuli (langer oder kurzer Mund), also das Erkennen der unterschiedlichen Stimuli, als Maß für die Aufgabenschwere. Den diesbezüglich fehlenden Unterschied zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen (beide Gruppen konnten die Stimuli unterscheiden) interpretieren die Autoren als gleiches Schwierigkeitslevel für die beiden Gruppen und somit als gleiche kognitive Leistung. Diese Ergebnisse weisen auf eine Abgrenzung zwischen belohnungsabhängigem Lernen gegenüber allgemeinen kognitiven Defiziten bei Depression hin.

Insgesamt legen die vorliegenden Befunde im Einklang mit der Literatur nahe, dass belohnungsabhängiges Lernen bei Depression beeinträchtigt ist und auch nach Verbesserung der depressiven Symptomatik zunächst beeinträchtigt bleibt. Zudem ist eine Abgrenzung des belohnungsabhängigen Lernens von generellen kognitiven Defiziten bei Depression zu vermuten.

### **Risk**

Der aus den Daten des Paradigmas berechnete Parameter „Adaption“ sollte die Risiko-adaption (Anpassung der Spielzüge an die Gewinnwahrscheinlichkeit) der Probanden abbilden. Er setzte sich aus der Differenz der Spielzüge zwischen der niedrigsten (75 %) und höchsten (95 %) Gewinnwahrscheinlichkeit zusammen. Dies bedeutete bei einem höheren Wert und negativem Vorzeichen (s. Seite 63) eine bessere Strategieranpassung. Zusätzlich wurde der Parameter Gesamtgewinn (Gewinn in Cent über alle Gewinnwahrscheinlichkeiten hinweg) berechnet.

Die depressiven Probanden zeigten zur Baseline eine schlechtere Strategieranpassung an die Gewinnwahrscheinlichkeit. Dieser Unterschied war zu den nachfolgenden Messzeitpunkten nicht mehr vorhanden, die Experimentalgruppe näherte sich der Kontrollgruppe an. Für den Parameter „Gesamtgewinn“ fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Experimental- als auch die Kontrollgruppe erzielten zu allen Messzeitpunkten ähnliche Gewinne.

Die Ergebnisse des Paradigmas zum Verhalten unter Unsicherheit (risk) mit den beiden Belohnungsparametern „Adaption“ und „Gesamtgewinn“ können ebenfalls als konform zu den Erkenntnissen bezüglich des Risikoverhaltens bei Depression (Kapitel

3.2.1.) gesehen werden: sowohl Smoski et al. (2008) als auch Rizvi et al. (2018) konnten aufzeigen, dass Depressive gleich hohe oder sogar höhere Gewinne als Kontrollprobanden erzielen können. Dies wird von den Autoren dahingehend interpretiert, dass Depressive, die lieber Risiko vermeiden als Geld gewinnen wollen, aufgrund ihrer Strategie „nicht verlieren statt gewinnen“ bessere Ergebnisse erzielen können als Gesunde. Demgegenüber steht die Theorie von Hevey et al. (2017). Vor dem Hintergrund erhöhter Bestrafungssensitivität bei Depression beschreiben die Autoren einen Teufelskreis: Strategien zur Vermeidung von Bestrafung kann zu einem reduzierten Risiko, jedoch auch zu einem reduzierten Gewinn führen. Aufgrund dieser Vermeidungsstrategie ist die Fähigkeit der depressiven Probanden beeinträchtigt, sich auf Belohnungen zu konzentrieren und adaptive Belohnungsstrategien zu entwickeln (Hevey et al., 2017).

Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Strategieveränderung muss daher diskutiert werden, welche zusätzlichen Komponenten möglicherweise noch zum Gesamtgewinn beitragen. Neben der Adaptionsfähigkeit der Probanden kann beispielsweise auch noch die Risikobereitschaft einen Beitrag zum Gesamtgewinn leisten. Dies würde, ähnliche wie in der Studie von Hevey et al. (2017), einen zusätzlichen Parameter beinhalten, der das Verhalten der Probanden nach einem Verlust erfasst: Ziehen die Probanden nach einem Verlust beispielsweise weniger als in den vorherigen Durchgängen oder nicht? Ein solcher zusätzlicher Auswertungsparameter, der die Risikoaversion der Probanden besser abbildet (Veränderung des Spielverhaltens nach Verlust), könnte das Paradigma zum Verhalten unter Unsicherheit somit ergänzen. Nachträglich ließ sich ein solcher Parameter aus den im Logfile des Paradigmas gespeicherten und für die Analyse transformierten Daten leider nicht mehr rekonstruieren.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden zudem keine Selbstaussagefragebögen erhoben, die verwandte Konstrukte wie Verlust-Aversion, impulsive Persönlichkeitsanteile oder Risikotendenzen erfassten. Mögliche konfundierende Effekte dieser Konstrukte auf das Paradigma zum Verhalten unter Unsicherheit (risk) sind also nicht auszuschließen. Angesichts eines Zusammenhanges zwischen Impulsivität und Depression (Dervic et al., 2015; Jakubczyk et al., 2012) sollten zukünftige Studien um solche Maße ergänzt werden.

Insgesamt unterstützten die hier erhaltenen Befunde die These, dass die Risikoanpassung im Sinne der Strategieveränderung an die Gewinnwahrscheinlichkeit bei Depression beeinträchtigt ist, dies geht jedoch nicht zwingenderweise mit einem niedrigeren (monetären) Gewinn einher. Die Risikoanpassung bessert sich unter der antidepressiven

Behandlung, so dass die Probanden wieder in die Lage versetzt werden, kalkulierte Kosten-Nutzen-Entscheidungen zu treffen: dies meint entsprechendes Verhalten bei hoher Gewinnwahrscheinlichkeit zu zeigen, um eine Belohnung zu erhalten.

### **Temporal delay**

Das Paradigma zum Belohnungsaufschub (temporal delay) konnte nur mit einer kleineren Stichprobe analysiert werden, da aufgrund extremer Antworten (nur Auswahl der Alternativoption, nie des sofortigen Gewinns) drei Probanden aus der Experimental- sowie ein Proband aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen werden mussten.

Der aus den Daten des Paradigmas gebildete Parameter zum Belohnungsaufschub ( $\ln(k)$ ) beinhaltet die Discountrate  $k$ , die nach der entsprechende Formel (s. Kapitel 6.3.3) berechnet und für die statistische Analyse in Logarithmuswerte umgewandelt wurde.

Es fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe zum Messzeitpunkt post 2. Eine Betrachtung der Discountrate  $k$  zeigte, dass die depressiven Probanden impulsiver waren als die gesunden Kontrollen.

Es gibt widersprüchliche Theorien und Befunde zu der Fähigkeit Depressiver zum Belohnungsaufschub: Einige Studien haben beispielsweise gezeigt, dass Probanden mit depressiver Erkrankung eine Präferenz für niedrigere, sofortige Gewinne aufweisen (siehe Kapitel 3.3.1; Dombrovski et al., 2012; Pulcu et al., 2014; Rizvi et al., 2016; Takahashi T & Nakagawa S, 2008). Pulcu et al. (2014) interpretieren diese Befunde unter Bezugnahme auf das kognitive Modell nach Beck dahingehend, dass Pessimismus über die Zukunft einen stärkeren Einfluss auf das Verhalten hat als die gegenwärtige Anhedonie, was die Tendenz depressiver Probanden für sofortige Gewinne erklären könnte. Die antizipatorische Freude (über einen größeren Gewinn in der Zukunft) ist beeinträchtigt, somit wird der direkt verfügbare Gewinn gewählt. Vor diesem Hintergrund hätte man erwarten können, dass sich schon zur Baseline und zu post 1 ein signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe zeigt und nicht erst zu post 2.

Andere Studien (Brown et al., 2018; Lempert & Pizzagalli, 2010) fanden keine Unterschiede im Diskontieren zwischen gesunden Kontrollen und depressiven Probanden. In der Studie von Lempert und Pizzagalli (2010) wählten Probanden, die über anhedonische Symptome berichteten, eher den größeren Betrag in der Zukunft als den kleineren, direkten Gewinn. Entgegen der o. g. Theorie nahmen diese Autoren an, dass dies in

der reduzierten Reaktion auf sofortige Gewinne begründet liegt und depressive Probanden so in der Lage sind, eher weitsichtige Entscheidungen zu treffen. Aufgrund der Assoziation des Symptoms der Anhedonie mit einem hypoaktiven Dopaminsystem vermuten sie unter Bezugnahme auf Berridge, dass anhedone Patienten aufgrund verringerter Salienz (incentive salience, „Attraktivitätszuschreibung“) von sofortigen Gewinnen eher größere, verzögerte Belohnungen präferieren. Dies wäre im Hinblick auf das in Kapitel 3 vorgestellte Modell der verschiedenen Belohnungsprozesse als reduziertes „wanting“ im Sinne von geringerer Anstrengung (Warten auf eine höhere Belohnung) und nicht auf eine verringerte hedonische Reaktion (vermindertes liking) zu interpretieren.

Zusätzliche Faktoren, die mit dem Belohnungsaufschub und der Entwertung von Belohnung in der Zukunft assoziiert sind, wie beispielsweise Arbeitsgedächtniskapazität, Impulsivität oder pessimistisches zukunftsorientiertes Denken (Lempert & Pizzagalli, 2010) wurden im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch nicht miterhoben, weswegen mögliche Konfundierungen nicht auszuschließen sind.

Der Befund, dass die depressiven Probanden in der vorliegenden Studie zum Messzeitpunkt post 2 einen geringeren Belohnungsaufschub zeigen (größere  $k$  Werte, höhere Impulsivität), bestärkt eher die Theorie von Lempert & Pizzagalli, da die Experimentalgruppe zu diesem Zeitpunkt weniger depressiv war. Sofort verfügbare Belohnungen bieten nach dieser Theorie für die ehemals depressiven Probanden wieder einen Anreiz, belohnungsgerichtetes Verhalten zu zeigen.

### **Effort**

Die aus den Daten des Paradigmas berechneten Parameter „Effort unjustiert“ und „Effort adjustiert“ sollten die Fähigkeiten der Probanden zum Aufwenden von Anstrengung abbilden. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Reaktionszeit der Probanden erfasst.

„Effort unjustiert“ bildete den Grad der durch die Verstärkung (höhere Gewinnwahrscheinlichkeit) bedingt Beschleunigung der Reaktionszeit ab (Mittelwert der Differenz zwischen 90 %iger und 10 %iger Gewinnwahrscheinlichkeit) (Anstrengung = schnellere Reaktion um bei höherer Gewinnwahrscheinlichkeit auch zu gewinnen). „Effort adjustiert“ setzte sich aus dem Parameter „Effort unjustiert“ geteilt durch den Mittelwert der Reaktionszeit über alle Gewinnwahrscheinlichkeiten (90 %, 50 %, 10 %) der Probanden zusammen, um den Parameter an der generellen Reaktionszeit der Probanden zu relativieren.

Für die Belohnungsparameter „Effort unjustiert“ und „Effort adjustiert“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe. Beide Gruppen zeigten keine veränderte Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Gewinnwahrscheinlichkeit (angenommene Beschleunigung der Reaktionszeit bei höherer Gewinnwahrscheinlichkeit). Diese Befunde können dahingehend interpretiert werden, dass es keinen Unterschied in der Aufwendung von Anstrengung zwischen der Experimental- sowie der Kontrollgruppe gibt. Die Studienlage ist diesbezüglich kontrovers: zwar haben Studien eine verminderte Anstrengungsbereitschaft bei Depression belegt (bspw. Clery-Melin et al., 2011; Treadway et al., 2012), ebenso gibt es jedoch auch Befunde, die gegenteiliges festgestellt haben (Chase et al., 2010).

Die Experimentalgruppe zeigte zu allen drei Messzeitpunkten eine signifikant langsamere Reaktionszeit als die gesunden Kontrollen. Im Rahmen verschiedenster Studien ist bei depressiven Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine langsamere Reaktionszeit nachgewiesen worden (Azorin et al., 1995; Bieliauskas & Lamberty, 1995; Iverson, 2006; Kalb et al., 2006), die Ergebnisse dieses Parameters sind also konform zu der existierenden Literatur. Auch Verbesserungen der Reaktionszeit nach Gabe eines Antidepressivums sind beschrieben worden (Kalb et al., 2006).

Es gibt jedoch auch Befunde, bei denen keine Unterschiede in der Reaktionszeit (Lohr et al., 2013) oder aber sogar schnellere Reaktionszeiten (Chase et al., 2010) bei depressiven Probanden aufgezeigt wurden. Ähnlich wie bei Chase et al. (2010), der eine größere Bandbreite innerhalb der Reaktionszeit beschreibt (zwischen 570 Millisekunden und 1000 Millisekunden), weisen die Reaktionszeiten der Experimentalgruppe der vorliegenden Studie ebenfalls eine größere Varianz auf. Dies kann möglicherweise auf die unterschiedliche Medikation der Probanden zurückzuführen sein.

Insgesamt legen die Befunde nahe, dass die Reaktionszeit der depressiven Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermindert ist und auch zunächst vermindert bleibt, jedoch keine Unterschiede in der Aufwendung von Anstrengung bestehen (keine Reaktionszeitbeschleunigung in Abhängigkeit von der Gewinnwahrscheinlichkeit).

## **Liking**

Die im Rahmen des Paradigmas verwendeten Parameter Valenz und Arousal sollten zum einen die Beurteilung des hedonischen Wertes (Valenz) und zum anderen die Aktivierung

(Arousal) der Probanden abbilden. Es wurden Bilder aus der positiven und neutralen Kategorie des International Affective Picture System (IAPS) ausgewählt, so dass sich folgende Parameter ergaben: „Valenz positiv“, „Valenz neutral“, „Arousal positiv“ und „Arousal neutral“. Für die Auswertung wurde aus den Rohwerten der Gesamtmittelwert der jeweiligen Kategorie gebildet.

### Valenz

Für den Parameter „Valenz positiv“ fand sich kein signifikantes Ergebnis. Für den Parameter „Valenz neutral“ fand sich ein signifikanter Unterschied in der Bewertung neutraler Bilder zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe zur Baseline. Die depressiven Probanden bewerteten neutrale Bilder schlechter als die gesunden Kontrollen. Dieser Unterschied war zu den nachfolgenden Messzeitpunkten nicht mehr vorhanden.

Es gibt widersprüchliche Theorien und Befunde im Hinblick auf die Verwendung des IAPS bei depressiven Probanden: Sowohl in der Studie von Rosenblau et al. (2012), Stratta et al. (2014) als auch bei Hägele et al. (2016) fanden sich keine Unterschiede in den Valenz-Ratings zwischen depressiven Probanden und einer Kontrollgruppe, was hinsichtlich des Parameters „Valenz positiv“ konform mit den vorliegenden Ergebnissen ist. Bei Scheele et al. (2012) zeigten die depressiven Probanden jedoch niedrigere Valenz-Ratings als die durchschnittlich angegebene Normbewertung. Die schlechtere Bewertung neutraler Bilder durch die Experimentalgruppe ließe sich, wie eingangs in Kapitel 9.3 erwähnt, durch den negativen Bias der depressiven Probanden erklären. Die depressiven Patienten bewerten neutrale Informationen eher negativ als gesunde Kontrollen.

Diese Interpretation ist konsistent mit verschiedenen Studien, die die Wahrnehmung von Emotionen mit Hilfe von verschiedenen Gesichtsausdrücken bei Depression untersucht haben. Depressive Probanden neigten dabei vermehrt zu einer negativen Beurteilung von Gesichtsausdrücken und schätzten neutrale Gesichter eher als traurig ein (Gur et al., 1992). Leppanen et al. (2004) fanden zudem keinen Gruppenunterschied in der Erkennung von Freude und Trauer zwischen Depressiven und Kontrollprobanden, die depressiven Probanden zeigten jedoch eine deutliche Tendenz, neutralen Gesichter eine emotionale Valenz zugeben. Sie ordneten neutralen Stimuli signifikant häufiger eine negative emotionale Valenz (Trauer) zu. Ebenso zeigten depressive Probanden eine verringerte neuronale Aktivierung (bspw. in der Amygdala und dem ventralen Striatum) in Reaktion auf glückliche Gesichter (Leppanen, 2006).

Hinsichtlich der fehlenden Signifikanz des Parameters „Valenz positiv“ ließe sich vor diesem Hintergrund argumentieren, dass die dargestellten positiven Reize (Geld, küssende Paare, lächelnde Familie) so eindeutig positiv waren, dass die Probanden das Positive als solches erkannt und somit (ggf. auch aus ihrer Erinnerung abgerufen) auch positiv bewertet haben. Pool et al. (2016) weisen beispielsweise darauf hin, dass die Art der Fragestellung einen Einfluss auf das Antwortverhalten der Probanden hat, da je nach Wortwahl introspektive oder retrospektive Prozesse abgefragt werden können. Dies meint die Unterscheidung „Wie fühle ich mich gerade?“ oder „Wie angenehm empfinde ich den Stimulus?“ vs. „Wie habe ich mich gefühlt?“ beziehungsweise „Wie angenehm habe ich den Stimulus empfunden?“. Die in den Instruktionen des Paradigmas verwendete Formulierung lautete „Wie sehr gefällt ihnen das Bild?“ und „Wie sehr regt sie dieses Bild auf?“, mit der Aufforderung „Bitte bewerten Sie jedes einzelne Bild nach ihre spontanen Gefühl heraus, es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.“, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sich das Urteil der Probanden auf die momentane Empfindung bezog.

Die Befunde legen zunächst nahe, dass der hedonische Wert (liking) bei Depression nicht verändert ist, da sich hinsichtlich des Parameters „Valenz positiv“ kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigt. Diese Annahme wäre konsistent mit der Theorie verschiedener Autoren, die Depression nicht notwendigerweise mit einer Reduktion konsumatorischer Freude (im Sinne des reduzierten likings) assoziieren (bspw. Rizvi et al., 2016). Auch wenn man das Konzept der Anhedonie (Verlust von Freude ODER Interesse) wie vorgeschlagen weiter in konsumatorische und antizipatorische Prozesse differenziert (vgl. Kapitel 1.3), wären die Befunde stimmig. Es scheinen sich bei depressiven Probanden eher Defizite hinsichtlich antizipatorischer und motivationaler Aspekte (schlechteres belohnungsabhängiges Lernen, schlechtere Strategieranpassung zum Erhalt von Belohnungen) zu zeigen.

### Aktivierung

Für den Parameter „Aktivierung positiv“ zeigte sich statistisch im zeitlichen Verlauf ein signifikantes Ergebnis, nachträgliche Analysen konnten dies jedoch nicht bestätigen. Das heißt es fand sich kein Unterschied in der Bewertung der Bilder zwischen den Gruppen. Die in Kapitel 8.2 gerechneten und in Kapitel 9.2 kurz diskutierten t-Tests für verbundene Stichproben für die Experimentalgruppe zeigten jedoch eine Signifikanz zwischen der Baseline und dem Messzeitpunkt post 1 für den Parameter „Aktivierung positiv“. Die depressiven Probanden bewerteten positive Bilder zu post 1 im Vergleich zur Baseline aktivierender, diese verbesserte Bewertung war auch zu post 2 zu finden. Dies



stimmt mit den subjektiven Berichten der Experimentalgruppe überein, die sich wieder als emotional stärker schwingungsfähig erlebte.

Für den Parameter „Aktivierung neutral“ zeigte sich zunächst kein signifikantes Ergebnis. Bei den weiterführenden Analysen fand sich jedoch zum Messzeitpunkt post 1 (on vs. off) ein signifikanter Unterschied zwischen der Experimental- und der Kontrollgruppe. Die depressiven Probanden bewerteten die neutralen Bilder aktivierender. Dieser Unterschied war zum dritten Messzeitpunkt jedoch nicht mehr vorhanden und ließe sich wie bereits in Kapitel 9.2 diskutiert dahingehend interpretieren, dass die Aussicht auf mögliche Stimulation zu einer grundsätzlich erhöhten Aktivierung beigetragen hat.

Pool et al. (2016) haben in ihrem Überblickartikel untersucht, auf welche Art Studien die Belohnungsprozesse „wanting“ und „liking“ (Tierstudien vs. Studien beim Menschen) erhoben haben. Sie kritisieren, dass im Gegensatz zu Tierstudien, bei 50 % der untersuchten Studien mit Menschen zum Thema „liking“ die Belohnung nicht direkt präsentiert wurde. Laut den Autoren wurden in der Regel entweder Belohnungshinweise verwendet oder Fragen bezüglich erwarteter, erinnerter oder imaginerter Freude gestellt. Es wäre also nicht auszuschließen, dass bei noch so konkret wie möglich formulierter Frage nach der momentanen Empfindung, nicht doch retrospektive und andere kognitive Prozesse das Urteil der Probanden zum hedonischen Wert im Sinne des likings konfundieren. Zu der Annahme würden auch die Ergebnisse aus dem Paradigma zum belohnungsabhängigen Lernen (reinforcement learning) passen. Das Belohnungslernen, also das Lernen neuer Belohnungen ist beeinträchtigt, einmal gelernt Belohnungen können hingegen als solche noch erkannt (höherer kognitiver Prozesse) werden. Dies wäre möglicherweise auch auf eine Problematik zwischen primären und sekundären Verstärkern zurückzuführen. Thomsen (2015) verweist in ihrem Review beispielsweise auf eine ähnlich positive Bewertung von angenehmen Gerüchen (primärer Verstärker) depressiver Probanden im Vergleich zu Kontrollen. Ergänzend hierzu ließen sich die Ergebnisse von Clery-Melin et al. (2011) anmerken. Dort berichteten die depressiven Probanden, sie hätten mehr Anstrengung aufgewendet, obwohl sich physikalisch kein Unterschied in der aufgewendeten Anstrengung (physikalischer Druck gemessen in Newton) finden ließ. Übertragen auf das Paradigma zur Erfassung des hedonischen Wertes (liking) wäre es also durch aus möglich, dass die Probanden ein positives Urteil (beeinflusst durch verschiedene kognitive Prozesse, ggf. Erinnerungen an retrospektive Freude) fällen, wobei sich nicht zwingend eine positive Reaktion auf objektiver (neuronaler und physiologischer) Ebene zeigen muss. Eine ähnliche Annahme formulieren auch Rizvi et al. (2016): depressive Probanden

können trotz reduzierter Freude positivere Urteile in „liking“ Aufgaben fällen, weil sie sich an ihre positiven Gefühle erinnern, als sie nicht depressiv waren.

Zusammenfassend sprechend die Befunde für ein verändertes affektiven Erleben bei Depression (schlechtere Bewertung neutraler Bilder zur Baseline, erhöhte positive Aktivierung zu post 1 und post 2), das sich jedoch nicht zwingenderweise in Urteilen bezüglich der positiven Valenz von Stimuli wieder spiegeln muss.

### **Einfluss der THS: Veränderung der Depressivität sowie der Belohnungsparameter im zeitlichen Verlauf, Vergleich on vs. off**

Die Veränderung des Schweregrads der Depression sowie der Belohnungsparameter im zeitlichen Verlauf ist für die Frage von Bedeutung, ob sich das Belohnungssystem durch die Tiefe Hirnstimulation direkt oder im Zusammenhang mit einer Reduktion des Schweregrads der Depression verändert.

Zunächst wurde zu Beginn der Studie, innerhalb dessen die vorliegende Arbeit erhoben wurde, angenommen, dass sich zum Messzeitpunkt post 1 (on vs. off) die beiden Patientengruppen „Stimulation“ und „Placebo“ aufgrund der begonnenen Tiefen Hirnstimulation hinsichtlich des Grades der Depressivität unterscheiden. Vor dem Hintergrund dieser Annahme wurden für diesen Messzeitpunkt auch die Belohnungsparadigmen für beide Gruppen verglichen, um zu prüfen, ob einzelne Funktionen des Belohnungssystems anders sind. Aufgrund der kleinen Stichprobe wurden, wie in Kapitel 7 berichtet, die entsprechenden Hypothesen jedoch konservativ formuliert und kein Unterschied angenommen.

Potenzielle Unterschiede in den Belohnungsparametern zwischen den experimentellen Gruppen („Stimulation“ vs. „Placebo“) wären bei fehlendem Unterschied in der Depressionsschwere zwischen den Gruppen direkt auf die Stimulation des medialen Vorderhirnbündels zurückzuführen und nicht auf den antidepressiven Effekt der Stimulation.

Grundsätzlich wurde zudem ein genereller Einfluss der Tiefen Hirnstimulation (THS) auf die unterschiedlichen Prozesse der Belohnungsverarbeitung angenommen. Die Kontrollen sollten über die Zeit gleichbleiben, die depressiven Probanden sich diesen zum dritten Messzeitpunkt annähern.

### Veränderung der Depressivität, Vergleich on vs. off

In Bezug auf den Schweregrad der Depression zeigten sowohl die Stimulations- als auch die Placebogruppe der Studie, in deren Rahmen die vorliegenden Daten erhoben wurden, eine klinische Verbesserung der Depression durch die Tiefe Hirnstimulation im zeitlichen Verlauf (Coenen et al., 2019).

Dies spiegelte sich auch in statistisch signifikanten Ergebnissen für die Parameter MADRS, HAMD und BDI wider, die die Depressionsschwere erhoben. Bezüglich der Verbesserung der Depressivität zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Baseline und dem ersten (post 1) sowie zweiten Messzeitpunkt (post 2). Der Unterschied zwischen dem zweiten Messzeitpunkt (on vs. off) und dem dritten Messzeitpunkt (alle on) war nicht signifikant.

Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Depressivität zwischen der Stimulations- und der Placebogruppe. Dieses Ergebnis kann zum einen durch mögliche Placeboeffekte als auch durch die Teststimulation im OP (5 Minuten Teststimulation auf jeder Seite) erklärt werden. Es ist nicht auszuschließen, dass zusätzlich eine Läsion des Gehirngewebes durch Platzierung der Elektroden einen möglichen Effekt hat (sogenannter Setzeffekt, Coenen et al., 2019).

### Veränderung in den Belohnungsparametern, Vergleich on vs. off

Es fanden sich für das Paradigma zum Verhalten unter Unsicherheit (risk) für den Parameter „Adaption“, für das Paradigma zum Belohnungsaufschub (temporal delay), für das Paradigma zur Aufwendung von Anstrengung (effort) für den Parameter „Reaktionszeit“ sowie für das Paradigma zum hedonischen Wert (liking, Valenz neutral) signifikante Ergebnisse.

Nachträgliche Analysen zeigten für den Parameter „Adaption“ (risk) einen Unterschied zwischen der Experimental- und Kontrollgruppe nur zur Baseline (die depressiven Probanden passten ihre Strategie weniger der Gewinnwahrscheinlichkeit an und waren somit weniger adaptiv). Hinsichtlich des Belohnungsaufschubs (temporal delay) fand sich, dass die Patientengruppe zum Messzeitpunkt post 2 impulsiver wurde (zur Baseline und zu post 1 gab es keinen signifikanten Unterschied). Ebenso zeigten die Patienten, neben einer grundsätzlich langsameren Reaktionszeit im Vergleich zu den Kontrollen, zu post 1 eine langsamere Reaktionszeit als zur Baseline und zu post 2. Bezüglich ihrer Bewertung neutraler Bilder unterschied sich die Patientengruppe zur Baseline von den Kontrollen, zum zweiten und dritten Messzeitpunkt fand sich dieser Unterschied nicht mehr.

Zu Messzeitpunkt post 1 (on vs. off) fand sich für keinen der Belohnungsparameter (reinforcement learning, risk, temporal delay, effort, liking) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen „Stimulation“ und „Placebo“. Lediglich die Gruppe „Stimulation“ wies zu Messzeitpunkt post 1 (on vs. off) eine langsamere Reaktionszeit als die Gruppe „Placebo“ auf, dieser Unterschied fand sich jedoch bereits zur Baseline. Weitere Analysen zeigten für die Stimulationsgruppe jedoch einen signifikanten Unterschied zwischen Baseline und post 1 (on vs. off) sowie zwischen post 1 und post 2. Für die Placebogruppe fand sich kein signifikantes Ergebnis.

Die direkt stimulierten Patienten wiesen zum zweiten Messzeitpunkt (post 1), der zeitnah nach dem Einschalten der Stimulation stattfand, eine langsamere Reaktionszeit als zu den beiden anderen Messzeitpunkten (Baseline, post 2) auf. Dies wäre, trotz der signifikant langsameren Reaktionszeit zur Baseline im Vergleich zur Placebogruppe, ein möglicher Hinweis darauf, dass die berichteten okulomotorischen Nebenwirkungen der Stimulation des sIMFB zum zweiten Messzeitpunkt (post 1) zumindest kurzfristig Einfluss auf die Reaktionszeit der Probanden hatten.

Abseits dessen lässt sich ein möglicher Effekt der Tiefen Hirnstimulation auf das mediale Vorderhirnbündel und somit auf die Belohnungsprozesse nicht von der antidepressiven Wirkung der THS unterscheiden. Es kann angenommen werden, dass die Normalisierung der unterschiedlichen Funktionen des Belohnungssystems auf die Reduktion der Depression zurückzuführen ist. Kritisch anzumerken ist in diesem Zusammenhang die sehr kleine Stichprobe (8 vs. 8).

## **Fazit**

Vor dem Hintergrund der Komplexität von Belohnungsprozessen ist es gelungen, fünf Verhaltenstests zu operationalisieren und einige Befunde zum veränderten Belohnungsverhalten bei Depression zu bestätigen. Hierbei unterschieden sich die depressiven Probanden in einigen Funktionen des Belohnungssystems (learning, risk, liking) von den gesunden Kontrollen. Die Beobachtung, dass sich Depressive und Gesunde nicht global in Bezug auf die verschiedenen Belohnungsparameter unterscheiden, deutet auf die Notwendigkeit hin, nicht eine grundsätzliche Einschränkung der Belohnungsprozesse bei Depression anzunehmen, sondern die einzelnen Unterformen im Detail näher zu analysieren. Ähnliches postulieren auch Rizvi et al. (2018) in ihrem Review. Um ein stimmiges Modell der Belohnungsverarbeitung zu entwickeln, ist es notwendig, verschiedene Verhaltenstest durchzuführen, um das Zusammenspiel der unterschiedlichen Prozesse wie dem

belohnungsabhängigen Lernen (reinforcement learning), dem Verhalten unter Unsicherheit (risk), dem Belohnungsaufschub (temporal delay), dem Aufwenden von Anstrengung (effort) sowie den hedonischen Wert (liking) zu erfassen. In Anbetracht der antidepressiven Wirksamkeit verschiedener Stimulationen des mesolimbischen Belohnungssystems im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation und der etablierten Meinung, dass der Depression nicht eine Beeinträchtigung einzelner Gehirnstrukturen sondern eine Dysfunktion mehrerer neuronaler Netzwerke zugrunde liegt (Drobisz & Damborska, 2019), ist eine umfassende Analyse umso bedeutsamer.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit kann man die Aussage treffen, dass das Belohnungssystem bei therapieresistenter Depression, in Teilen, verändert ist. Die Befunde sprechen für ein verringertes Belohnungslernen und für eine schlechtere Kosten-Nutzen-Analyse zur Vorhersage von Gewinnwahrscheinlichkeiten. Ebenso ist das affektive Erleben bei Depression verändert, wobei sich hier weniger die Unterschiede auf expliziter Ebene (Wahrnehmen, Beurteilen von positiven Stimuli), sondern mehr hinsichtlich impliziter Ebene/introspektiver Prozesse (Aktivierung, was löst das in mir aus?) zeigen. Das reduzierte Belohnungslernen (abzugrenzen von generellen kognitiven Defiziten) bleibt zunächst trotz Besserung der Depressionsschwere gleich. Dem Entgegen steht eine verbesserte Kosten-Nutzen-Rechnung, die die Probanden wieder treffen können, sowie ein höherer Anreiz durch sofort verfügbare Belohnungen, um belohnungsgerichtetes Verhalten zu zeigen.

#### 9.4 Probleme der Stichprobe und Methodenkritik

Bei der vorliegenden Studie ist zu beachten, dass es sich um ein sehr spezielles Patientenkollektiv handelt: schwer depressiv, chronisch krank und schwer therapieresistent. Die unterschiedlichen Funktionen des Belohnungssystems sollten somit deutlich beeinträchtigt sein als bei weniger schwer und weniger chronisch erkrankten Patienten. Ebenso ist der Einfluss von langjähriger Medikation und anderen Therapieversuchen wie bspw. Elektrokrampftherapie nicht auszuschließen. Zusätzlich handelt es sich um eine sehr kleine Stichprobe, die nur eingeschränkt repräsentativ für die Grundgesamtheit sein kann. Ist die Stichprobe sehr klein, muss die Korrelation extrem groß ausfallen, um signifikant sein zu können (kein signifikantes Ergebnis zwischen den Belohnungsparametern und dem Schweregrad der Depression gemessen mit dem MARDS).

In dem Review von Drobisz und Damborska (2019) zu den bisherigen Studien Tiefer Hirnstimulation bei Depression liegen die Fallzahlen zwischen 1 (Einzelfälle) und

30 und sind somit ebenfalls sehr niedrig. Eine größere Stichprobe würde eine präzisere Schätzung der Stichprobenkennwerte sowie eine höhere Teststärke bedeuten (höhere Wahrscheinlichkeit, einen vorhandenen Effekt zu finden). Ebenso wäre es sinnvoll, die verwendeten PC-Tests zur Erfassung der Belohnungsparameter um spezifische Fragebögen wie beispielsweise der Snaith-Hamilton-Pleasure-Scale (SHAPS) zur gezielte Erfassung der Anhedonie, oder beispielsweise Fragebögen zur Impulsivität und zum Risikoverhalten, zu ergänzen, um ein möglichst umfassendes Bild der Personen (Impulsivität, Arbeitsgedächtniskapazität, Aufmerksamkeitsspanne etc.) zu erhalten und so konfundierende Variablen zu erfassen.

Die verwendeten Tests wurden zwar insgesamt zeitlich jeweils gekürzt, um im Hinblick auf den Gesamtumfang der Untersuchung Ermüdungseffekte möglichst gering zu halten. Dennoch ist die zeitliche Dauer von 60 Minuten für alle fünf Belohnungsparadigmen umfangreich zu nennen. Die Probanden standen vor der Herausforderung, fünf ganz unterschiedliche Verhaltenstests zu absolvieren. Vor der Durchführung der Paradigmen wurde den Probanden die jeweilige Instruktion in Papierform vorgelegt und nachgefragt, ob diese das Vorgehen beziehungsweise die Aufgabe verstanden hätten. Zwar bejahten die Probanden diese Frage, dies kann jedoch auch als eine Antwort im Sinne sozialer Erwünschtheit interpretiert werden. Es ist möglich, dass sich die Probanden bemühten, sich als kompetent darzustellen, um den Versuchsleiter nicht zu enttäuschen. Es ist also nicht ganz auszuschließen, dass ein Teil der Belohnungsparadigmen von den Teilnehmern nicht richtig verstanden wurde. Eine Möglichkeit zur Überprüfung wäre es beispielsweise gewesen, die Probanden die Instruktionen in eigenen Worten noch einmal zusammen fassen zu lassen.

Die nicht einheitliche Medikation der Probanden ist an dieser Stelle ebenfalls aufzurühren. Ein Einfluss der zentralnervös wirksamen Medikamente auf die Performanz der Probanden im Rahmen der Belohnungsparadigmen ist nicht auszuschließen. Veränderungen in Bezug auf Verhalten, dass mit Belohnungsprozessen assoziiert ist, konnte sowohl bei Patienten mit (Kumar et al., 2008) und Patienten ohne Medikamente (Tremblay et al., 2005) nachgewiesen werden. Eine systematische Kontrolle dieses Faktors könnte dazu beitragen, den Einfluss von antidepressiver Medikation auf Verhaltensmuster näher zu untersuchen und zu kontrollieren, ist angesichts der Menge an Medikation, die Probanden mit einer therapieresistenten Depression häufig aufweisen, jedoch eine Herausforderung (siehe Angaben zu den Medikamenten der Studie in Coenen et al., 2019). Andersherum argumentiert, könnten sich bei der Fülle an unsystematischen Medikamenten jedoch auch

die Fehler zufällig verteilen. Eine weiterführende Frage könnte hier sein, ob alle Antidepressiva ähnliche Tendenzen bzw. Nebenwirkungen wie beispielsweise eine geringere Aufmerksamkeitsspanne aufweisen.

Hinsichtlich der Paradigmen sind folgende Kritikpunkte anzuführen: Beim Paradigma zum belohnungsabhängigen Lernen (reinforcement learning), dass mit der Verwendung von Distraktoren (falsches Feedback trotz richtiger Antwort des Probanden) an „response bias“ Aufgaben angelehnt war, um belohnungsabhängiges Lernen zu erfassen, mussten die Probanden nicht nur mit diesem irreführendem Feedback, sondern auch noch mit einem interkategoriellem (Form vs. Füllung) sowie intrakategorialen (voll vs. leer) Wechsel zurechtkommen. Diese kognitive Leistung kann die Aufgabe zusätzlich erschwert haben. Murphy et al. (2003) konnten im Rahmen ihrer Studie zeigen, dass depressive Probanden Schwierigkeiten hatten, im Angesicht von irreführendem Feedback ihre Antwortstrategie aufrecht zu erhalten. Diese Probanden wechselten nach einem negativen Feedback für eine korrekte Antwort doppelt so häufig auf den falschen Stimulus als die Kontrollen. Die Autoren schlussfolgern demnach, dass sich negatives Feedback nachteilig auf die Aufgabenperformanz von depressiven Probanden auswirken kann, wenn dieses irreführend oder mehrdeutig ist. Ist negatives Feedback hingegen korrekt und informativ, nutzen Depressive diese Informationen ähnlich wie gesunde Kontrollen. Zudem verweisen die Autoren auf Kluger und DeNisi (1996), die die Auswirkung auf Performanz-Feedback auf unterschiedliche, jedoch verbundene, Aspekte wie Aufmerksamkeitsfokussierung, Motivation, Aufgabenlernen und Meta-Prozesse (bspw. affektive Veränderungen) untersucht haben. Feedback kann nach den Autoren Einfluss auf die Aufgabenperformanz haben, wenn es den Fokus der Aufmerksamkeit von der Aufgabe weglenkt. Murphy et al. (2003) verweisen auf die Befunde, die einen erhöhten Selbstfokus bei Depressiven nach negativem Feedback nachgewiesen haben und schlussfolgern somit, dass negatives Feedback mit einer starken affektiven Komponente die Performanz von depressiven Probanden eher stören kann als Feedback, das einen Informationsgehalt hat.

Vor diesem Hintergrund könnte man das negative Feedback (ein roter Frowny also ein traurig guckender Smiley) gegebenenfalls neutraler gestalten und nur den nicht erzielten Gewinn (0 Cent) auf dem Schildschirm präsentieren. Um den Aspekt des Strategiewechsels nach einer (vermeintlich) falschen Antwort erfassen zu können, ließe sich das Paradigma zum belohnungsabhängigen Lernen gegebenenfalls um einen Parameter ergänzen, der das Antwortverhalten der Probanden nach einem falschen Feedback erfasst:

Wechseln die Teilnehmer die bisherige Antwortstrategie oder behalten sie sie bei? Diese Informationen waren nachträglich leider nicht mehr aus den Daten zu rekonstruieren.

Ergänzend hinsichtlich des Liking-Paradigmas könnte eine Untersuchung mittels primärer Verstärker, wie beispielsweise Essen als Belohnung, sein. Erotische/attractive Reize, angenehme Berührungen oder angenehme Aktivitäten wurden ebenso verwendet (Pool et al., 2016). Um einen zusätzlichen Vergleich zu haben, ließe sich das Paradigma zum hedonischen Wert (liking) auch in Bezug auf die Verwendung der aversiven Stimuli aus dem IAPS, ähnlich wie in der Studie von Scheele et al. (2013), gegebenenfalls noch erweitern. Die Bilder mit negativer Valenz aus dem IAPS umfassten beispielsweise Verstümmelungen, Verbrennungen oder tote Versuchstiere.

Da in der vorliegenden Studie der Fokus auf die positiven Empfindungen gelegt werden sollte, hätten die Bilder aus der negativen Kategorie nach Ansicht der Verfasserin keinen Mehrwert gebracht. Vor dem Hintergrund des negativen Bias bei Depression, wäre diese Bilderkategorie jedoch im Hinblick auf den Aspekt der Aktivierung (arousal) gegebenenfalls interessant gewesen (Bewerten depressive Probanden nicht nur neutrale, sondern auch negative Bilder aktivierender?). In der Untersuchung von Hägele et al. (2016) zeigte sich jedoch kein Unterschied in der Amygdala bei neutralen und aversiven Bildern bei Depressiven im Vergleich zu Kontrollprobanden.

Trotz des Matchings der Kontroll- und der Experimentalgruppe hinsichtlich des Alters und Geschlechts wäre es gegebenenfalls angemessen, in Anbetracht des durchschnittlichen Alters der Stichprobe (51.56 Jahre bei der Experimental-, 44.17 Jahre bei der Kontrollgruppe), die verwendeten Paradigmen zur Anpassung an die ältere Stichprobe zu modifizieren um den längeren Reaktionszeiten Rechnung zu tragen, damit den Probanden längere Zeitspannen zur Antwort zur Verfügung stehen. Ebenso wäre ein weiterer Messzeitpunkt interessant, um zu prüfen, wie sich die Belohnungsparameter gegebenenfalls noch längerfristiger verändern. Auch ein adaptiver Messzeitpunkt, beispielsweise bei Verschlechterung der Depressivität, könnte neben einem Vergleich von Respondern und Non-Respondern zur Baseline, interessant sein.

## 10 Zusammenfassung

Die unipolare depressive Störung gehört zu den weltweit häufigsten Erkrankungen. Sie stellt Behandler und Forscher aufgrund ihres hohen Anteils an therapieresistenten Fällen vor unterschiedlichste Herausforderungen. Zum einen ist es im Angesicht der Heterogenität der verschiedenen Symptome notwendig, die zugrundeliegende Pathophysiologie



der Erkrankung weiter zu untersuchen, um aktuell verfügbare Behandlungsmethoden optimieren und weiterentwickeln zu können. Zum anderen kommt der Erforschung gänzlich neuer Therapiekonzepte eine wichtige Bedeutung zu. Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist hier als neues, im Bereich der Depression noch als experimentell einzustufendes, Behandlungsverfahren zu nennen.

Die Tiefe Hirnstimulation baut auf Erkenntnissen aus tierexperimentellen, klinischen und bildgebenden Studien zur Pathophysiologie der Depression auf. Die als wichtig identifizierten Kerngebiete im Gehirn dienen als Stimulationorte, um bspw. die Störungen des mesolimbischen Belohnungssystems und somit die depressive Symptomatik beheben zu können. Dabei zeigten sich im Rahmen von experimentellen Studien bei den unterschiedlichsten Zielpunkten ähnliche Effekte, was die Frage nach der genauen Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation und dem optimalen Stimulationort aufgeworfen hat.

Belohnung, vermittelt durch das mesolimbische Belohnungssystem, ist kein einheitlicher Prozess, sondern setzt sich aus verschiedenen psychologischen (bspw. belohnungsabhängiges Lernen, Risikoverhalten) und neurobiologischen Mechanismen zusammen. Um die Frage nach der Wirkweise der THS beantworten und diese Behandlungsmethode weiter entwickeln zu können, ist es also notwendig, der Komplexität von Belohnungsprozessen Rechnung zu tragen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die angenommene Hypothese der dopaminergen Funktionsstörung des mesolimbischen Belohnungssystems auf behavioraler Ebene zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden aufgrund von bereits etablierten Verhaltenstest in publizierten Studien fünf Computertests entwickelt, die die verschiedenen psychologischen Aspekte des Belohnungsprozesses abbilden sollten. Diese Prozesse umfassten das Lernen von Reiz-Reaktions-Verknüpfungen (belohnungsabhängiges Lernen, learning), das Verhalten unter Unsicherheit (risk), den Belohnungsaufschub (temporal delay), das Aufwenden von Anstrengung (effort) sowie die hedonische Bewertung (liking). Die Entwicklung der Paradigmen auf der Grundlage bereits publizierter und zum Teil bildgebender Studien gewährleistete den Anspruch, Funktionen und Änderungen im mesolimbischen Belohnungssystem abbilden zu können. Zusätzlich sollte die Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels bei Depression auf diese Belohnungsprozesse untersucht werden.

Zu diesem Zweck wurde eine Experimentalgruppe (n = 16) aus einer laufenden THS-Studie sowie eine Kontrollgruppe (n = 12) rekrutiert. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Geschlechts, Alters und Bildungsstandes. Es wurde

angenommen, Unterschiede zwischen den depressiven Probanden und den gesunden Kontrollen aufzuzeigen und Effekte der Tiefen Hirnstimulation im zeitlichen Verlauf abbilden zu können. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich ein Effekt der THS von einem antidepressiven Effekt trennen lässt.


Auch für die besondere Stichprobe der schwer Depressiven schienen die verwendeten Verhaltenstests prinzipiell geeignet, die verschiedenen Belohnungsprozesse zu erfassen. Es ließen sich für einen Teil der Verhaltenstests für Depression typische Unterschiede in den Belohnungsprozessen nachweisen: depressive Probanden wiesen eine langsamere Reaktionszeit als die gesunden Kontrollen auf, zeigten eine geringere Risikobereitschaft, bewerteten neutrale Bilder schlechter und zeigten ein geringeres belohnungsabhängiges Lernen. Die gefundenen Unterschiede zwischen Depressiven und Gesunden normalisierten sich, bis auf die Befunde zum belohnungsabhängigen Lernen, im zeitlichen Verlauf in der Gruppe der Depressiven, was auf eine Normalisierung durch die Verbesserung der Depressionsschwere hindeutet. Die Gesamtzeit der Studie (ca. 3 Monate von Baseline bis zu post 2) ist ähnlich denen aus anderen Studien (Rosenblau et al., 2012; Vrieze et al., 2013). Bei dem behavioralen Test zur Aufwendung von Anstrengung zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Dieses Ergebnis lässt sich möglicherweise auf konzeptionelle und methodische Unterschiede im Aufbau des Experiments zurückführen. Auch darf die kleine Stichprobengröße, die aus der Besonderheit dieser Patientenpopulation resultiert, nicht vernachlässigt werden. Ebenso gut möglich ist, dass sich depressive und gesunde Probanden in dieser Hinsicht nicht unterscheiden.

Die fehlenden Unterschiede zwischen der Placebo- und der Stimulationsgruppe in den Belohnungsprozessen, trotz allgemeiner Verbesserung der Depressivität aller Probanden, lassen die Rückschlüsse zu, dass zumindest zu diesem Zeitpunkt der antidepressive Effekt für die Veränderungen in den Belohnungsprozessen verantwortlich und nicht eine direkte Folge der THS war.

Das Ziel der Studie, Veränderungen im mesolimbischen Belohnungssystem bei Depression und Effekte der Tiefen Hirnstimulation abzubilden, wurde erreicht. Die behavioralen Tests lassen sich im Alltag sowohl bei klinischen Probanden als auch bei gesunden Kontrollen leicht einsetzen. Sie ermöglichen es, verschiedene Prozesse der Belohnungsverarbeitung zu quantifizieren und zu objektivieren. Um das Gesamtpaket der verwendeten Paradigmen langfristig anwenden zu können, scheint eine Weiterentwick-

lung und Optimierung der behavioralen Tests lohnend. Mit ihren Ergebnissen und möglichen Anschlussprojekten liefert die vorgelegte Studie somit einen Beitrag zur Erforschung und Diskussion um die Bedeutung der verschiedenen Belohnungsprozesse bei Depression und die Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation.

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn



**universitäts  
klinikum**bonn****  
Klinik und Poliklinik für  
Psychiatrie und  
Psychotherapie

### Männliche Probanden (35 - 65 Jahre) gesucht!

Für ein psychologisches Experiment suchen wir als Kontrollprobanden männliche Teilnehmer im Alter zwischen 35 und 65 Jahren. An insgesamt vier Terminen in mehrwöchigen Abständen werden verschiedene Aufgaben am Computer bearbeitet. Die Dauer beträgt jeweils ca. eine Stunde.

Bei diesen Aufgaben werden verschiedene Aspekte des Belohnungsverhaltens (beispielsweise das Risikoverhalten oder die Fähigkeit zum Belohnungsaufschub) untersucht.

Bei jedem dieser Tests haben Sie die Möglichkeit, Geld zu gewinnen, dass Ihnen am Ende der Untersuchung ausgezahlt wird.

**Kontaktadresse:**  
Dipl.-Psych. Sabrina Gippert  
Brain Stimulation Group  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Mail: [sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de](mailto:sabrina.gippert@ukb.uni-bonn.de)  
Telefon: 0228-287-19476

Seite 1 von 1



## Patienteninformation

### „Einfluss der tiefen Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels bei therapieresistenter Depression auf Funktionen des Belohnungssystem“

Liebe Probandin, lieber Proband,

wir möchten Sie gerne bitten, als Kontrollproband an einer Studie teilzunehmen, die den Einfluss der Tiefen Hirnstimulation auf Funktionen des Belohnungssystems bei therapieresistenter Depression untersucht. Wir möchten die Wirkungen dieser Behandlungsmethode genauer verstehen lernen, um damit die Betreuung und Versorgung unserer Patienten zu verbessern. Dafür möchten wir Patienten zu einer Untersuchung einladen, bei denen bereits ein solcher Hirschrhythmus eingesetzt wurde. Insgesamt sollen 12 Patienten mit Hirschrhythmus, 20 Patienten mit der Diagnose einer Depression und 20 Kontrollprobanden ohne einen Hirschrhythmus untersucht werden.

#### Studienbeschreibung und -ablauf

Das Belohnungssystem des Menschen setzt sich aus verschiedenen, bestimmbar Gehirnbereichen sowie speziellen Botenstoffen, die an der Kommunikation dieser Nervenzellen untereinander beteiligt sind, zusammen. Diese Gehirnstrukturen regulieren und kontrollieren das Verhalten, in dem sie angenehme Effekte produzieren. Darunter fällt beispielsweise auch das sogenannte "Lernen", die geistige Verknüpfung eines gezeigten Verhaltens mit der Auftretenswahrscheinlichkeit – oder des Ausbleibens – einer Belohnung (= emotionaler Lernprozess).

Das mediale Vorderhirnbündel, das bei der Tiefen Hirnstimulation zur Behandlung von therapieresistenter Depression stimuliert wird, besitzt Verbindungen zu anderen Strukturen, die Teil dieses Belohnungssystems sind. Die Stimulation dieses Zielpunktes hat eine Besserung der depressiven Symptomatik, beispielsweise auch der Anhedonie (= Unfähigkeit, Freude oder Lust zu empfinden) gezeigt.

Um die Funktionen des Belohnungssystems genauer untersuchen zu können, haben wir fünf computergestützte Tests entwickelt, die wir gerne zu vier verschiedenen Zeitpunkten mit ihnen durchführen würden. Ziel ist es, die Veränderungen im Belohnungssystem näher zu untersuchen, um die Behandlung der Patienten gegebenenfalls weiter optimieren zu können.

#### Risiko und Nutzen

Bei den beschriebenen psychologischen Untersuchungen bestehen keinerlei Risiken für Ihre Gesundheit. Aus der Teilnahme an dieser Studie ergeben sich keine finanziellen Nachteile für Sie sowie keine Vor- oder Nachteile für Ihre Behandlung. Sie haben jedoch die Möglichkeit bei den computergestützten Tests einen bestimmten Geldbetrag zu gewinnen.



### **Freiwillige Teilnahme**

Ihre Teilnahme an dieser klinisch-experimentellen Studie ist **freiwillig** und Sie können, nachdem Sie Ihre Bereitschaft für die Studie erklärt haben, jederzeit ohne Begründung und ohne negative Folgen für Ihre Behandlung, davon wieder zurücktreten.

### **Vertraulichkeit der Daten**

Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten sind vertraulich. Sie werden mittels Fragebögen in Papierform oder mittels am Computer durchgeführten Tests erhoben und für statistische Auswertungen in pseudonymisierter Form (ohne Ihre Personalien) in einer Computerdatenbank gespeichert. Die Ordner mit den Originalfragebögen werden in einem Schrank in der Arbeitsgruppe eingeschlossen. Sie haben jederzeit das Recht, in die über sie erhobenen Daten Einsicht zu nehmen. Dieses Einsichtsrecht gilt auch für zuständige Behörden, selbstverständlich unter absoluter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht.

### **Einsichtsrecht der Behörden**

Alle Personen, die Zugang zu Ihren medizinischen Daten haben, sind an die berufliche Schweigepflicht gebunden und werden alle Einzelheiten vertraulich behandeln. Die zuständigen Behörden sowie die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät Bonn haben ein grundsätzliches Recht auf Dateneinsicht.

### **Publikation**

In Publikationen, die aus dieser Studie hervorgehen, wird ihr Name nicht erschließbar sein.

### **Kontaktpersonen**

Sollten Sie im Zusammenhang mit dieser Studie Fragen oder Kritik haben, wenden Sie sich bitte direkt an den Studienleiter oder die Studienverantwortliche.

### **Studienleiter**

Prof. Dr. med. Thomas E. Schläpfer  
Universitätsklinikum Bonn  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn  
Tel: 0228-287-15715

### **Studienverantwortliche**

Sabrina Maria Gippert, Diplom-Psychologin  
Universitätsklinikum Bonn  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn  
Tel: 0228-287-11451 oder -19476

Bonn, den 21.02.2013



## Patienteninformation

### „Veränderungen im Belohnungssystem bei unipolarer Depression: Charakterisierung mit Testverfahren und Effekte der tiefen Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels“

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie leiden derzeit unter einer depressiven Erkrankung und haben sich für die Behandlung mittels der Tiefen Hirnstimulation an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn entschieden. Wir möchten Sie gerne bitten, an einer Studie teilzunehmen, die den Einfluss dieser Methode auf das Belohnungssystem bei Depression untersucht.

#### Studienbeschreibung und -ablauf

Das Belohnungssystem des Menschen setzt sich aus verschiedenen, bestimmbaren Gehirnbereichen sowie speziellen Botenstoffen, die an der Kommunikation dieser Nervenzellen untereinander beteiligt sind, zusammen. Diese Gehirnstrukturen regulieren und kontrollieren das Verhalten, in dem sie angenehme Effekte produzieren. Darunter fällt beispielsweise auch das sogenannte „Lernen“, die geistige Verknüpfung eines gezeigten Verhaltens mit der Auftretenswahrscheinlichkeit – oder des Ausbleibens – einer Belohnung (= emotionaler Lernprozess).

Das mediale Vorderhirnbündel, das bei der Tiefen Hirnstimulation zur Behandlung von therapieresistenter Depression stimuliert wird, besitzt Verbindungen zu anderen Strukturen, die Teil dieses Belohnungssystems sind. Die Stimulation dieses Zielpunktes hat eine Besserung der depressiven Symptomatik, beispielsweise auch der Anhedonie (= Unfähigkeit, Freude oder Lust zu empfinden) gezeigt.

Um die Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation auf die Funktionen des Belohnungssystems genauer untersuchen zu können, haben wir fünf computergestützte Tests entwickelt, die wir gerne zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der Operation mit ihnen durchführen würden. Ziel ist es, die Wirkungsweise dieser neuen Behandlungsmethode näher zu untersuchen, um die Behandlung gegebenenfalls noch weiter optimieren zu können.

#### Risiko und Nutzen

Bei den beschriebenen psychologischen Untersuchungen bestehen keinerlei Risiken für Ihre Gesundheit. Aus der Teilnahme an dieser Studie ergeben sich keine finanziellen Nachteile für Sie sowie keine Vor- oder Nachteile für Ihre Behandlung. Sie haben jedoch die Möglichkeit bei den computergeschützten Tests einen bestimmten Geldbetrag zu gewinnen.

#### Freiwillige Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser klinisch-experimentellen Studie ist **freiwillig** und Sie können, nachdem Sie Ihre Bereitschaft für die Studie erklärt haben, jederzeit ohne Begründung und ohne negative Folgen für Ihre Behandlung, davon wieder zurücktreten.





### **Vertraulichkeit der Daten**

Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten sind vertraulich. Sie werden mittels Fragebögen in Papierform oder mittels am Computer durchgeführten Tests erhoben und für statistische Auswertungen in pseudonymisierter Form (ohne Ihre Personalien) in einer Computerdatenbank gespeichert. Die Ordner mit den Originalfragebögen werden in einem Schrank in der Arbeitsgruppe eingeschlossen. Sie haben jederzeit das Recht, in die über sie erhobenen Daten Einsicht zu nehmen. Dieses Einsichtsrecht gilt auch für zuständige Behörden, selbstverständlich unter absoluter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht.

### **Einsichtsrecht der Behörden**

Alle Personen, die Zugang zu Ihren medizinischen Daten haben, sind an die berufliche Schweigepflicht gebunden und werden alle Einzelheiten vertraulich behandeln. Die zuständigen Behörden sowie die Ethik-Kommission der medizinischen Fakultät Bonn haben ein grundsätzliches Recht auf Dateneinsicht.

### **Publikation**

In Publikationen, die aus dieser Studie hervorgehen, wird ihr Name nicht erschließbar sein.

### **Kontaktpersonen**

Sollten Sie im Zusammenhang mit dieser Studie Fragen oder Kritik haben, wenden Sie sich bitte direkt an den Studienleiter oder die Studienverantwortliche.

### **Studienleiter**

Prof. Dr. med. Thomas E. Schläpfer  
Universitätsklinikum Bonn  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn  
Tel: 0228-287-15715

### **Studienverantwortliche**

Sabrina Maria Gippert, Diplom-Psychologin  
Universitätsklinikum Bonn  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn  
Tel: 0228-287-11451 oder -19476

Bonn, den 21.02.2013





### Einwilligungserklärung

Name: .....

Geburtsdatum: .....

Das Original dieser Einwilligungserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wird dem Patienten ausgehändigt.

Ich .....  
Vorname, Name

erkläre, dass ich die Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung mit dem Titel

**“Veränderungen im Belohnungssystem bei unipolarer Depression:  
Charakterisierung mit Testverfahren und Effekte der tiefen  
Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels“**

erhalten, gelesen und verstanden habe.

- Ich wurde mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert. Meine offenen Fragen wurden mir zu meiner Zufriedenheit beantwortet.
- Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.
- Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich erhobenen Krankheitsdaten sowie meine sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.
- Ich bin mit der vorgehend geschilderten Vorgehensweise einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_  
Ort Datum

\_\_\_\_\_  
Proband

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_  
Ort Datum

\_\_\_\_\_  
Studienverantwortliche

\_\_\_\_\_  
Name der Studienverantwortlichen

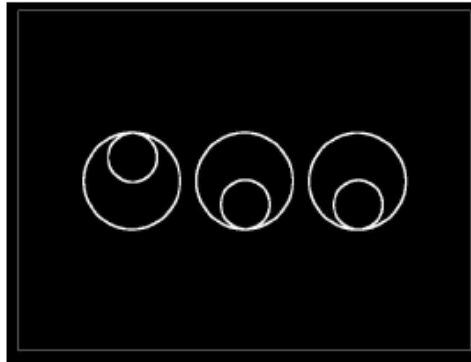
## **Instruktionen**

Zu jedem der fünf Experimente erhalten Sie vorab eine ausführliche Anleitung. Jedes der Experimente wird jedoch auch noch einmal auf dem Bildschirm des PC erklärt.

Lesen Sie sich die Anleitung bitte sorgfältig durch. Wenn Sie Fragen haben, können Sie diese jederzeit an den Versuchsleiter stellen. In vier der Experimente können Sie Geldgewinne erzielen. Der Gesamtgewinn aus den Experimenten wird Ihnen am Ende der heutigen Untersuchung in bar ausgezahlt. Bei einem der Experimente können Sie sich entscheiden, Geldbeträge erst später zu bekommen. Diese werden Ihnen dann (ebenfalls in bar) per Post zugesendet.

### Instruktionen

Bei diesem Experiment werden Ihnen nebeneinander drei Objekte präsentiert, von denen eines auf dem Kopf steht.



Sie werden gebeten, mit den entsprechenden Tasten (1, 2, 3) und dem Zeige-, Mittel- und Ringfinger Ihrer dominanten Hand (wenn Sie Rechtshänder sind, rechts) das Objekt auszuwählen, das nicht in die Reihe passt (also auf dem Kopf steht). Das heißt der Zeigefinger drückt Taste 1, der Mittelfinger Taste 2 und der Ringfinger Taste 3 (Falls Sie Linkshänder sind, drückt der Ringfinger die Taste 1, der Mittelfinger die Taste 2, und der Zeigefinger die Taste 3). Bevor das Experiment beginnt, erfolgt ein Probendurchgang, damit Sie sich an die Tastenbelegung gewöhnen können.

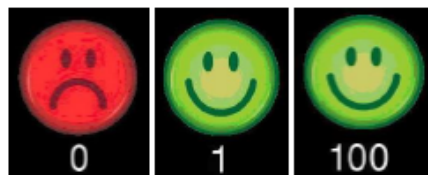
Danach folgt ein Durchgang, um Ihre durchschnittliche Reaktionszeit zu bestimmen. Hier sollen Sie versuchen, die Antworten so schnell wie möglich zu geben gleichzeitig aber falsche Antworten zu vermeiden. Während dieses Durchgangs können Sie noch nichts gewinnen.

Anschließend folgt das eigentliche Experiment. Hier können Sie kleine Geldbeträge gewinnen.

Bei einer falschen Auswahl gewinnen Sie nichts.

Bei einer richtigen Auswahl gewinnen Sie 1 Cent!

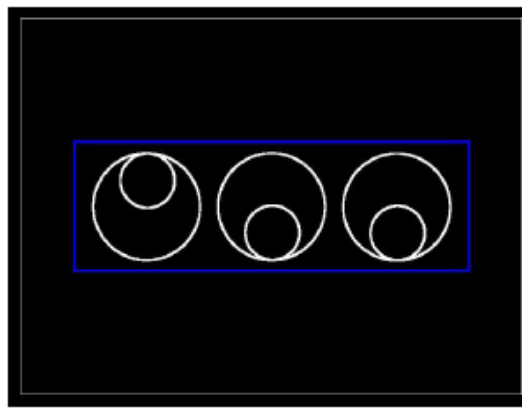
Bei einer richtigen **sehr schnellen** Auswahl, gewinnen Sie 100 Cent (also einen Euro).



Am Ende des Experimentes erhalten Sie den erspielten Gesamtbetrag.

Sie sollten also möglichst versuche, so schnell wie möglich zu reagieren, erneut aber falsche Antworten zu vermeiden.

Bitte beachten Sie: nicht in jedem Durchgang erzielen Sie einen Gewinn, selbst wenn Sie richtig geantwortet haben. Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie auch tatsächlich etwas gewinnen, hängt zusätzlich von der Farbe eines Rahmens ab, der die Objekte umgibt.



Bei einem **blauen** Rahmen erhalten Sie zu 90% bei einer richtigen Auswahl einen Gewinn (1 Cent bzw. 100 Cent bei einer sehr schnellen Antwort).

Bei einem **grünen** Rahmen erhalten Sie zu 50% bei einer richtigen Auswahl einen Gewinn.

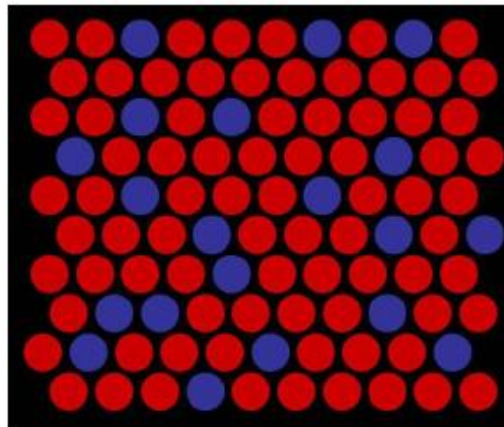
Bei dem **roten** Rahmen erhalten Sie zu 10% bei einer richtigen Auswahl einen Gewinn.

Daher „lohnen“ sich richtige und vor allem richtige und sehr schnelle Antworten am meisten, wenn ein blauer Rahmen erscheint, und am wenigstens, wenn ein roter Rahmen erscheint.

Viel Spaß!

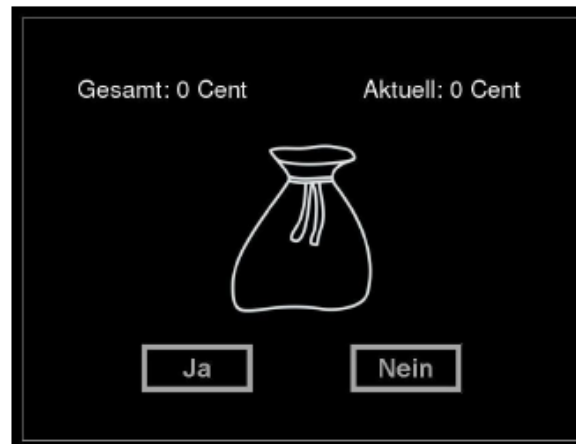
### Instruktionen

Bei dieser Aufgabe wird Ihnen eine unterschiedliche Anzahl von roten und blauen Murmeln präsentiert, beispielsweise so:



Das Verhältnis von roten und blauen Murmeln wird dabei immer unterschiedlich sein!  
Stellen Sie sich vor, dass sich diese Murmeln in einem Säckchen befinden. Sie können aus diesem Säckchen jetzt blind, durch Zufall, Murmeln „ziehen“. Wenn Sie eine rote Murmel ziehen, bekommen Sie 5 Cent gutgeschrieben. Sie können sich dann erneut entscheiden, ob Sie eine Murmel ziehen wollen, oder den in diesem Durchgang erspielten Geldbetrag „einsammeln“ möchten.

Achtung: Sobald Sie eine blaue Kugel ziehen, verlieren sie alles in diesem Durchgang erspielte Geld. Sollten Sie bereits als erste Kugel eine blaue Murmel ziehen und noch kein Geld erspielt haben, können Sie natürlich nichts verlieren.



So sieht der Bildschirm während des „Ziehens“ aus. „Ja“ bedeutet, dass Sie eine weitere Murmel ziehen möchten. „Nein“ bedeutet, dass Sie nicht weiter ziehen möchten. Sie bekommen dann den bisher in diesem Durchgang erspielten Geldbetrag (in diesem Fall 20 Cent) ausgezahlt, und der nächste Durchgang beginnt. Geld, das Sie „eingesammelt“ haben, wird Ihrem Konto gutgeschrieben. Dieses Geld haben Sie sicher. Sie können es nicht verlieren, wenn Sie in einem späteren Durchgang auf eine blaue Murmel stoßen.





Sobald Sie eine blaue Murmel ziehen oder auf den „Nein“ Knopf klicken, startet der nächste Spieldurchgang. Ihr Konto („Gesamt“) wird Ihnen am Ende des Experimentes ausgezahlt.

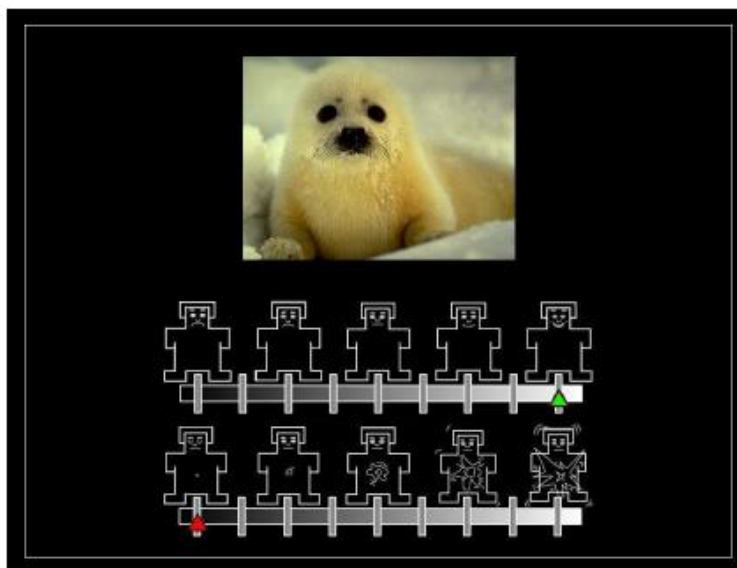
Viel Spaß!

### Instruktionen

Sie werden gleich gebeten, eine bestimmte Anzahl verschiedener Bilder hinsichtlich zweier Aspekte zu beurteilen:

- Wie sehr gefällt Ihnen das Bild?
- Wie sehr regt Sie dieses Bild auf?

Um diese beiden Aspekte zu bewerten, werden zwei visuelle Skalen verwendet:



Die Gesichtsausdrücke der Figuren repräsentieren hierbei Ihre Einschätzung. Das lächelnde Männchen ganz rechts der ersten Skala („Wie gut gefällt das Bild?“) bedeutet „sehr gut“, das Männchen ganz links der Skala „überhaupt nicht“; die Figuren und Balken dazwischen sind entsprechende Abstufungen.

Bei der zweiten Skala („Wie sehr regt das Bild auf?“) bedeutet das Männchen ganz rechts „sehr starke Erregung“ und das Männchen ganz links „keine Erregung“; die Figuren dazwischen sind wieder die entsprechenden Abstufungen.



Bitte bewerten Sie jedes einzelne Bild nach Ihrem spontanen Gefühl heraus, es gibt keine richtigen oder falschen „Antworten“.

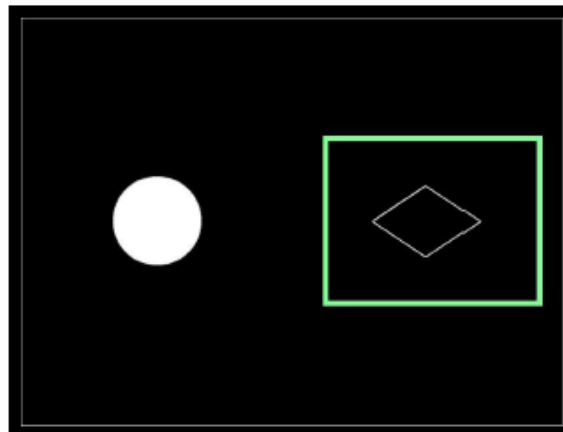
Treffen Sie ihre Auswahl bitte mit Hilfe der Pfeiltasten. Drücken Sie die Pfeiltaste der Tastatur nach rechts, um einen Balken rechts auf der Skala auszuwählen und die Pfeiltaste nach links, um einen Punkt links der Skala auszuwählen. Drücken Sie nach ihrer Auswahl auf der ersten Skala bitte die Entertaste, es erscheint ein grünes Dreieck als Markierung, danach können Sie das Bild auf der zweiten Skala bewerten.

**Viel Spaß!**

Instruktionen

Sie werden gleich auf dem Bildschirm zwei Objekte sehen, die sich in zwei Eigenschaften unterscheiden (*Form* - Kreis oder Raute - und *Füllung* - leer oder gefüllt -). Wir bitten Sie, durch Tastendruck ein beliebiges dieser Objekte auszuwählen.

Drücken Sie die Taste 1 für das linke Objekt und die Taste 4 für das rechte Objekt.



Eine der genannten Eigenschaften (*Form* - Kreis oder Raute -, *Füllung* - leer oder gefüllt -; zum Beispiel „Raute“) ist die „richtige“ Eigenschaft, die andere spielt keine Rolle. Sie bekommen nachdem Sie eins der Objekte ausgewählt haben eine Rückmeldung, ob Ihre Antwort richtig war oder nicht, das heißt ob eine gesuchte Eigenschaft dabei war oder nicht.



Ihre Aufgabe ist es, die gesuchte „richtige“ Eigenschaft (Raute oder Kreis oder leer oder voll) durch mehrmaliges Auswählen der Objekte heraus zu finden. Immer, wenn Sie richtig ausgewählt haben, gewinnen sie 10 Cent! Diese werden am Ende des Experimentes zusammen gerechnet.

Diese „richtige“ Eigenschaft wird sich nach einer bestimmten Anzahl an Durchgängen jedoch ändern, beispielsweise von Form (= Kreis) zu Füllung (= nicht gefüllt) – Ihre Aufgabe ist es, durch weiteres Ausprobieren, immer die „richtige“ Eigenschaft herauszufinden und auszuwählen.

In seltenen Fällen kann es passieren, dass Sie jedoch eine falsche Rückmeldung bekommen. Das heißt Sie haben vielleicht das Objekt mit der „richtigen“ Eigenschaft ausgewählt, bekommen jedoch ein negatives Feedback (roter Smiley). Genauso kann es passieren, dass Sie eine falsche Auswahl treffen, jedoch ein positives Feedback (grüner Smiley) bekommen.

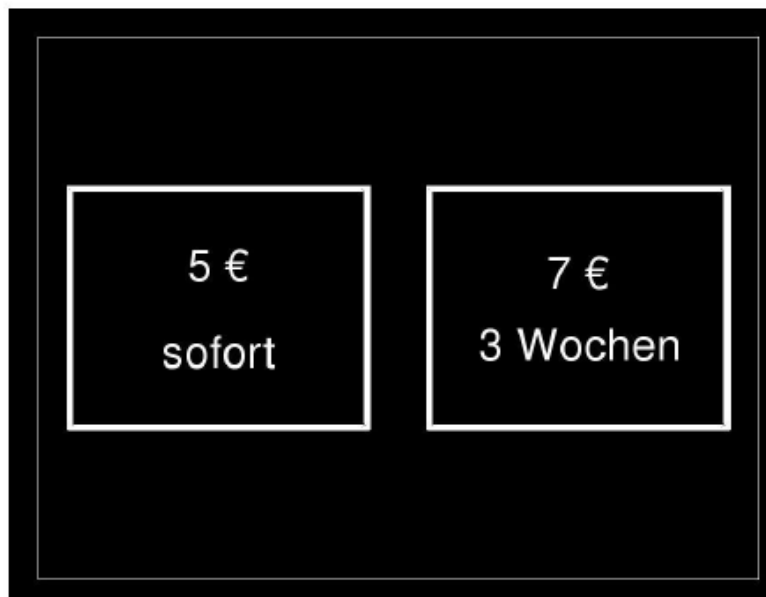
Lassen Sie sich davon nicht beirren!

**Viel Spaß!**

### Instruktionen

In diesem Experiment haben Sie die Wahl, einen bestimmten Geldbetrag sofort (d.h. heute, nach dem Ende der Untersuchung gemeinsam mit den anderen erspielten Beträgen) ausgezahlt zu bekommen, oder einen anderen Geldbetrag zu einem späteren Zeitpunkt ausgezahlt zu bekommen. Dieser Betrag würde Ihnen per Einschreiben zu dem entsprechenden Zeitpunkt zugeschickt werden. Mit der Taste 1 wählen Sie den sofort ausgezahlten Betrag, mit der Taste 4 den später ausgezahlten Betrag.

Wählen Sie bitte immer die Möglichkeit aus, für die Sie sich spontan entscheiden würden. Am Ende wird einer der Durchgänge per Zufall ausgewählt und sie bekommen den von ihnen gewählten Betrag ausgezahlt – entweder sofort oder zu einem späteren Zeitpunkt, je nachdem, wie Sie sich in diesem Durchgang entschieden haben.



Viel Spaß!

**Visit:**

Name:

Datum:

Demographische Daten (Alter, Geschlecht)

Beschwerden? (keine neurologischen + psychiatrischen Erkrankungen!)

Medikamente

Sonstiges

**BDI II**

ID: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

**Anleitung:** Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch und suchen Sie dann in jeder Gruppe eine Aussage heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen einschließlich heute gefühlt haben. Kreuzen Sie die Zahl neben der Aussage an, die Sie sich herausgesucht haben (0, 1, 2, 3). Falls in einer Gruppe mehrere Aussagen gleichermaßen auf Sie zutreffen, kreuzen Sie die Aussage mit der höheren Zahl an. Achten Sie bitte darauf, dass Sie in jeder Gruppe nicht mehr als eine Aussage ankreuzen, das gilt auch für Gruppe 16 (Veränderung der Schlafgewohnheit) oder der Gruppe 18 (Veränderung des Appetits).

**1. Traurigkeit**

- 0 Ich bin nicht traurig
- 1 Ich bin oft traurig
- 2 Ich bin ständig traurig
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum aushalte

**2. Pessimismus**

- 0 Ich sehe nicht mutlos in die Zukunft
- 1 Ich sehe zeitweise mutlos in die Zukunft
- 2 Ich bin mutlos und erwarte nicht, dass meine Situation besser wird
- 3 Ich glaube, dass meine Zukunft hoffnungslos ist und nur noch schlechter wird

**3. Versagensgefühle**

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager
- 1 Ich habe häufiger Versagensgefühle
- 2 Wenn ich zurückblicke, sehe ich eine Menge Fehlschläge
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein

**4. Verlust von Freude**

- 0 Ich kann die Dinge genießen
- 1 Ich kann die Dinge etwas genießen
- 2 Dinge, die mir einmal Freude gemacht haben, kann ich kaum mehr genießen
- 3 Dinge, die mir einmal Freude gemacht haben, kann ich überhaupt nicht mehr genießen

**5. Schuldgefühle**

- 0 Ich habe keine besonderen Schuldgefühle
- 1 Ich habe oft Schuldgefühle wegen Dingen, die ich getan habe oder hätte tun sollen
- 2 Ich habe die meiste Zeit Schuldgefühle
- 3 Ich habe ständig Schuldgefühle

**6. Bestrafungsgefühle**

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, für etwas bestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein

**7. Selbstablehnung**

- 0 Ich halte von mir genauso viel wie andere von sich
- 1 Ich vertraue in mich verloren
- 2 Ich bin von mir enttäuscht
- 3 Ich lehne mich völlig ab

**8. Selbstvorwürfe**

- 0 Ich kritisiere oder tadle mich nicht mehr als normal
- 1 Ich bin mir gegenüber kritischer als sonst
- 2 Ich kritisiere mich für all meine Mängel
- 3 Ich gebe mir die Schuld für alles Schlimme, was passiert

**9. Selbstmordgedanken**

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte

**10. Weinen**

- 0 Ich weine nicht öfter als andere
- 1 Ich weine jetzt mehr als andere
- 2 Ich weine beim geringsten Anlass
- 3 Ich möchte gern weinen, aber ich kann nicht

\_\_\_\_\_ Subtotal Seite 1

**11. Unruhe**

- 0 Ich bin nicht unruhiger als andere
- 1 Ich bin unruhiger als andere
- 2 Ich bin so unruhig, das es mir schwer fällt, stillzusitzen
- 3 Ich bin so unruhig, dass ich mich ständig bewegen oder etwas tun muss

**12. Interessenverlust**

- 0 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Tätigkeiten nicht verloren
- 1 Ich habe weniger Interesse an anderen Menschen oder Dingen als andere
- 2 Ich habe das Interesse an anderen Menschen oder Dingen zum größten Teil verloren
- 3 Es fällt mir schwer, mich überhaupt für irgend etwas zu interessieren

**13. Entschlussunfähigkeit**

- 0 Ich bin so entschlossen wie andere
- 1 Es fällt mir schwerer als anderen, Entscheidungen zu treffen
- 2 Es fällt mir sehr viel schwerer als anderen, Entscheidungen zu treffen
- 3 Ich habe Mühe, überhaupt Entscheidungen zu treffen

**14. Wertlosigkeit**

- 0 Ich fühle mich nicht wertlos
- 1 Ich halte mich für weniger wertvoll und nützlich
- 2 Verglichen mit anderen Menschen fühle ich mich viel weniger wert
- 3 Ich fühle mich völlig wertlos

**15. Energieverlust**

- 0 Ich habe so viel Energie wie andere auch
- 1 Ich habe weniger Energie als andere
- 2 Ich habe so wenig Energie, dass ich kaum noch etwas schaffe
- 3 Ich habe keine Energie mehr, um überhaupt noch etwas zu tun

**16. Veränderungen der Schlafgewohnheiten**

- 0 Meine Schlafgewohnheiten sind wie bei anderen
- 1a Ich schlafe etwas mehr als andere
- 1b Ich schlafe etwas weniger als andere
- 2a Ich schlafe viel mehr als andere
- 2b Ich schlafe viel weniger als andere
- 3a Ich schlafe fast den ganzen Tag
- 3b Ich wache 1-2 Stunden früher auf als gewollt und kann nicht mehr einschlafen

**17. Reizbarkeit**

- 0 Ich bin nicht reizbarer als andere
- 1 Ich bin reizbarer als andere
- 2 Ich bin viel reizbarer als andere
- 3 Ich fühle mich dauernd gereizt

**18. Veränderung des Appetits**

- 0 Mein Appetit ist wie bei anderen
- 1a Mein Appetit ist etwas schlechter als bei anderen
- 1b Mein Appetit ist etwas größer als bei anderen
- 2a Mein Appetit ist viel schlechter als bei anderen
- 2b Mein Appetit ist viel größer als bei anderen
- 3a Ich habe überhaupt keinen Appetit
- 3b Ich habe ständig Heißhunger

**19. Konzentrationsschwierigkeiten**

- 0 Ich kann mich so gut konzentrieren wie andere
- 1 Ich kann mich nicht mehr so gut konzentrieren
- 2 Es fällt mir schwer, mich längere Zeit auf irgend etwas zu konzentrieren
- 3 Ich kann mich überhaupt nicht mehr konzentrieren

**20. Ermüdung oder Erschöpfung**

- 0 Ich fühle mich nicht müde oder erschöpfter als andere
- 1 Ich werde schneller müde oder erschöpft als andere
- 2 Für viele Dinge, die ich üblicherweise tue, bin ich zu müde oder zu erschöpft
- 3 Ich bin so müde oder erschöpft, dass ich fast nichts mehr tun kann

**21. Verlust an sexuellem Interesse**

- 0 Mein Interesse an Sexualität ist normal
- 1 Ich interessiere mich etwas weniger für Sexualität
- 2 Ich interessiere mich viel weniger für Sexualität
- 3 Ich habe das Interesse an Sexualität völlig verloren.

\_\_\_\_\_ Subtotal Seite 2

\_\_\_\_\_ Subtotal Seite 1

\_\_\_\_\_ **Summenwert**

<b>MADRS</b> Montgomery Asberg Depression Scale
--

Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

**Anleitung:**

Die Bewertung sollte nach einem Interview durchgeführt werden, das von mehr allgemeinen Fragen ausgeht und zu detaillierteren Symptomen führt, um eine genaue Bewertung des Schweregrades zu erreichen. Der Untersucher muss sich entscheiden, ob seine Beurteilung mit der genauen Beschreibung der Stufen 0, 2, 4, 6 übereinstimmt oder dazwischen liegt (1, 3, 5). Depressive Patienten, die nicht nach den folgenden 10 Items beurteilt werden können, sind extrem selten!

Wenn vom Patienten selbst keine genauen Antworten zu erhalten sind, sollte sich die Beurteilung auf alle relevanten Anhaltspunkte und Informationen aus anderen Quellen in Übereinstimmung mit der üblichen klinischen Erfahrung stützen.

**1. Sichtbare Traurigkeit**

Dieses Item beinhaltet die sich in Sprache, Mimik und Haltung ausdrückende Mutlosigkeit, Niedergeschlagenheit und Verzweiflung.

- 0 Keine Traurigkeit.
- 1
- 2 Sieht niedergeschlagen aus, ist aber ohne Schwierigkeiten aufzuheitern.
- 3
- 4 Wirkt die meiste Zeit über traurig und unglücklich.
- 5
- 6 Sieht die ganze Zeit über traurig und unglücklich aus. Extreme Niedergeschlagenheit.

**2. Berichtete Traurigkeit**

Beinhaltet die vom Patienten berichtete traurige Stimmung, gleichgültig ob sich diese sichtbar ausdrückt oder nicht, einschließlich Entmutigung, Niedergeschlagenheit, dem Gefühl der Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Dauer und dem Ausmaß der Stimmungsbeeinflussbarkeit durch äußere Ereignisse.

- 0 Vorübergehende Traurigkeit je nach den Umständen.
- 1
- 2 Traurig oder mutlos, jedoch ohne Schwierigkeiten aufzuheitern.
- 3
- 4 Intensives Gefühl der Traurigkeit und Hoffnungslosigkeit. Die Stimmung ist jedoch immer noch durch äußere Umstände beeinflussbar.
- 5
- 6 Andauernde oder unveränderliche Traurigkeit, Mutlosigkeit oder Hoffnungslosigkeit.

**3. Innere Spannung**

Beinhaltet sowohl ein schwer definierbares Gefühl von Missbehagen als auch Gereiztheit, Unruhe, innere Erregung bis hin zu Angst und Panik. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit, Dauer und Ausmaß, in dem Beruhigung gesucht wird.

- 0 Leicht. Nur vorübergehende innere Spannung.
- 1
- 2 Gelegentlich Gefühl von Missbehagen und Gereiztheit.
- 3
- 4 Anhaltendes Gefühl innerer Spannung oder Erregung. Kurzzeitige Panikanfälle, die der Patient nur mit Mühe beherrscht.
- 5
- 6 Nicht beherrschbare Angst oder Erregung. Überwältigende Panik.

**4. Schlaflosigkeit**

Beinhaltet die subjektive Erfahrung verminderter Schlafdauer oder -tiefe, verglichen mit dem vorher normalen Schlafverhalten.

- 0 Schläft wie gewöhnlich.
- 1
- 2 Leichte Schwierigkeiten einzuschlafen. Oberflächlicher, unruhiger Schlaf. Geringfügig verkürzte Schlafdauer.
- 3
- 4 Schlaf mindestens zwei Stunden verkürzt oder unterbrochen.
- 5
- 6 Weniger als 2 – 3 Stunden Schlaf.



### 5. Appetitverlust

Beinhaltet das Gefühl der Abnahme des Appetits, verglichen mit dem vorherigen normalen Zustand. Bewerten Sie nach Stärke des Appetitverlusts oder dem zum Essen benötigten Zwang.

- 0 Normaler oder verstärkter Appetit.
- 1
- 2 Geringfügige Appetitminderung.
- 3
- 4 Kein Appetit. Nahrung wie ohne Geschmack.
- 5
- 6 Nur mit Überreden zum Essen zu bringen.

### 6. Konzentrationsschwierigkeiten

Beinhaltet Schwierigkeiten der Konzentration, angefangen vom einfachen Sammeln der eigenen Gedanken bis zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit. Bewerten Sie nach Stärke, Häufigkeit und Ausmaß der Unfähigkeit zur Konzentration.

- 0 Keine Konzentrationsschwierigkeiten.
- 1
- 2 Gelegentliche Schwierigkeiten die eigenen Gedanken zu sammeln.
- 3
- 4 Schwierigkeiten sich zu konzentrieren und einen Gedanken festzuhalten..
- 5
- 6 Nicht in der Lage ohne Schwierigkeiten zu lesen oder ein Gespräch zu führen.

### 7. Untätigkeit

Beinhaltet Schwierigkeiten „in Schwung zu kommen“ oder Verlangsamung bei Beginn oder Durchführung der täglichen Arbeiten.

- 0 Nahezu keine Schwierigkeiten „in Schwung zu kommen. Keine Trägheit.
- 1
- 2 Schwierigkeiten aktiv zu werden.
- 3
- 4 Schwierigkeiten einfache Routinetätigkeiten in Angriff zu nehmen, Ausführung nur mit Mühe.
- 5
- 6 Vollständige Untätigkeit. Unfähig ohne Hilfe etwas zu tun.

### 8. Gefühllosigkeit

Beinhaltet das subjektive Empfinden des verminderten Interesses für die Umgebung oder Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten.

- 0 Normales Interesse für Umgebung oder für andere Menschen.
- 1
- 2 Vermindertes Interesse für Aktivitäten, die vorher Freude bereiteten.
- 3
- 4 Verlust des Interesses für die Umgebung. Verlust der Gefühle für Freunde und Angehörige.
- 5
- 6 Die Erfahrung der Gefühllosigkeit. Unfähig Ärger, Trauer oder Freude zu empfinden. Vollständiger oder schmerzhaft empfundener Verlust des Gefühls für nahe Verwandte und Freunde.

### 9. Pessimistische Gedanken

Beinhaltet Schuldgefühle, Minderwertigkeitsgefühle, Selbstvorwürfe, Versündigungsideen, Reuegefühle und Verarmungsideen.

- 0 Keine pessimistischen Gedanken.
- 1
- 2 Zeitweise Gedanken „versagt zu haben“, Selbstvorwürfe und Selbsterniedrigungen.
- 3
- 4 Beständige Selbstanklagen. Eindeutige, aber logisch noch haltbare Schuld- und Versündigungsideen. Zunehmend pessimistisch in Bezug auf die Zukunft.
- 5
- 6 Verarmungswahn, Reuegefühle nicht wieder gutzumachende Sünden und Schuld. Selbstanklagen, die logisch absurd, jedoch unkorrigierbar sind.

### 10. Selbstmordgedanken

Beinhaltet das Gefühl, das Leben sei nicht mehr lebenswert, der natürliche Tod sei eine Erlösung, Selbstmordgedanken und Vorbereitung zum Selbstmord. Selbstmordversuche sollten die Bewertung nicht direkt beeinflussen.

- 0 Freude am Leben oder die Ansicht, dass man im Leben die Dinge nehmen muss, wie sie kommen.
- 1
- 2 Lebensmüde. Nur zeitweise Selbstmordgedanken.
- 3
- 4 Lieber tot. Selbstmordgedanken sind häufig. Selbstmord wird als möglicher Ausweg angesehen, jedoch keine genauen Pläne oder Absichten.
- 5
- 6 Deutliche Selbstmordpläne und –absichten, falls sich Gelegenheit bietet. Aktive Vorbereitung zum Selbstmord.

**GESAMTWERT**

## Psychiatric Neuroimaging Group HAMD

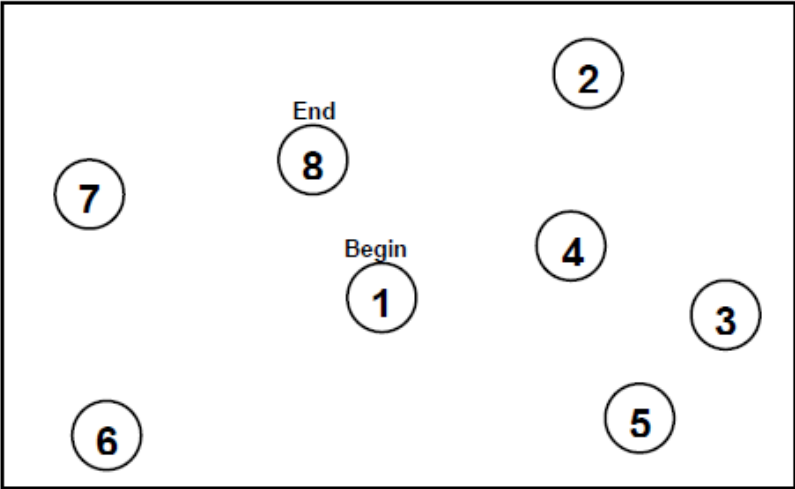
ID:	Date:
<p><b>1. Depressive Stimmung</b> (Gefühl der Traurigkeit, Hoffungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)</p> <p>0 = Keine.</p> <p>1 = Nur auf Befragen geäußert.</p> <p>2 = Vom Patienten spontan geäußert.</p> <p>3 = Aus dem Verhalten zu erkennen (z.B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen).</p> <p>4 = Patient drückt fast ausschließlich diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus. <input type="checkbox"/></p> <p><b>2. Schuldgefühl</b></p> <p>0 = Keine.</p> <p>1 = Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben.</p> <p>2 = Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“.</p> <p>3 = Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn.</p> <p>4 = Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen. <input type="checkbox"/></p> <p><b>3. Suizid</b></p> <p>0 = Keiner.</p> <p>1 = Lebensüberdruß.</p> <p>2 = Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod.</p> <p>3 = Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten.</p> <p>4 = Suizidversuche (jeder ernste Versuch = 4). <input type="checkbox"/></p> <p><b>4. Einschlafstörung</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0 = Keine.</p> <p>1 = Gelegentliche Einschlafstörungen (mehr als 1/2 Stunde).</p> <p>2 = Regelmäßige Einschlafstörungen.</p> <p><b>5. Durchschlafstörungen</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0 = Keine.</p> <p>1 = Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf.</p> <p>2 = Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Ham- oder Stuhlentleerung).</p> <p><b>6. Schlafstörungen am Morgen</b> <input type="checkbox"/></p> <p>0 = Keine.</p> <p>1 = Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen.</p> <p>2 = Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen.</p> <p style="text-align: right;">Summe: <input type="checkbox"/></p>	<p><b>7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten</b></p> <p>0 = Keine Beeinträchtigung.</p> <p>1 = Hält sich für leistungsunfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend.</p> <p>2 = Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muss sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder lässt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlussänderungen erkennen.</p> <p>3 = Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung „3“ ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt (Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station).</p> <p>4 = Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist „4“ anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. <input type="checkbox"/></p> <p><b>8. Depressive Hemmung</b> (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motork) <input type="checkbox"/></p> <p>0 = Sprache und Denken normal.</p> <p>1 = Geringe Verlangsamung bei der Exploration.</p> <p>2 = Deutliche Verlangsamung bei der Exploration.</p> <p>3 = Exploration schwierig. <input type="checkbox"/></p> <p>4 = Ausgeprägter Stupor. <input type="checkbox"/></p> <p><b>9. Erregung</b></p> <p>0 = Keine.</p> <p>1 = Zappeligkeit.</p> <p>2 = Spielen mit den Fingern, Haaren, usw.</p> <p>3 = Hin- und Herlaufen, nicht still sitzen können.</p> <p>4 = Händeringen, Nägelbeißen, Haarerufen, Lippenbeißen. <input type="checkbox"/></p> <p><b>10. Angst – Psychisch</b></p> <p>0 = Keine Schwierigkeit.</p> <p>1 = Subjektive Spannung und Reizbarkeit.</p> <p>2 = Sorgt sich um Nichtigkeiten.</p> <p>3 = Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert.</p> <p>4 = Ängste werden spontan hervorgebracht. <input type="checkbox"/></p> <p><b>11. Angst – Somatisch</b></p> <p>0 = Keine.</p> <p>1 = Geringe. Körperliche Begleiterscheinungen der Angst: -Gastrointestinale: Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, 2 = Mäßige. Durchfall, Krämpfe, Aufstossen. 3 = Starke.</p> <p>4 = Extreme (Patient ist Handlungs-unfähig). -Kardiovaskuläre: Herzklopfen, Kopfschmerzen. -Respiratorische: Hyperventilation, Seufzen. -Pollakisurie -Schwitzen <input type="checkbox"/></p> <p><b>12. Körperliche Symptome – Gastrointestinale</b></p> <p>0 = Keine.</p> <p>1 = Appetitmangel, isst aber ohne Zuspruch. Schweregefühle im Abdomen.</p> <p>2 = Muss zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate. <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Summe: <input type="checkbox"/></p>

<b>Hamilton Depressionsskala</b>	
<p><b>13. Körperliche Symptome – Allgemeine</b></p> <p>0 = Keine.                      1 = Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit.                      2 = Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms „2“ ankreuzen. <input type="checkbox"/></p> <p><b>14. Genitalsymptome</b> (z.B. Libidoverlust, Menstruationsstörungen)</p> <p>0 = Keine.                      1 = Geringe.                      2 = Starke. <input type="checkbox"/></p> <p><b>15. Hypochondrie</b></p> <p>0 = Keine.                      1 = Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen).                      2 = Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit.                      3 = Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe usw.                      4 = Hypochondrische Wahnvorstellungen. <input type="checkbox"/></p> <p><b>16. Gewichtsverlust</b> (entweder a oder b ankreuzen)</p> <p><b>a. Aus Anamnese</b></p> <p>0 = Kein Gewichtsverlust.                      1 = Gewichtsverlust wahrscheinlich im Zusammenhang mit jetziger Krankheit.                      2 = Sicherer Gewichtsverlust laut Patient.</p> <p><b>b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust</b></p> <p>0 = Weniger als 0,5 kg pro Woche.                      1 = Mehr als 0,5 kg pro Woche.                      2 = mehr als 1 kg pro Woche. <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Summe: <input type="checkbox"/></p>	<p><b>17. Krankheitseinsicht</b></p> <p>0 = Patient erkennt, dass er depressiv und krank ist.                      1 = Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis usw. zurück.                      2 = Leugnet Krankheit ab. <input type="checkbox"/></p> <p><b>18. Tagesschwankungen</b></p> <p><b>a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern keine Tagesschwankungen auftreten, ist „0“ anzukreuzen</b></p> <p>0 = Keine Tagesschwankungen.                      1 = Symptome schlimmer am Morgen.                      2 = Symptome schlimmer am Abend. <input type="checkbox"/></p> <p><b>b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der Schwankungen an. Falls es keine gibt, kreuzen Sie „0“ an.</b></p> <p>0 = Keine                      1 = Gering.                      2 = Stark. <input type="checkbox"/></p> <p><b>19. Depersonalisation, Derealisation</b> (z.B. Unwirklichkeits-gefühle, nihilistische Ideen)</p> <p>0 = Keine.                      1 = Gering.                      2 = Mäßig.                      3 = Stark.                      4 = Extrem (Patient ist handlungsunfähig). <input type="checkbox"/></p> <p><b>20. Paranoide Symptome</b></p> <p>0 = Keine.                      1 = Misstrauisch.                      2 = Beziehungsideen.                      3 = Beziehungs- und Verfolgungswahn. <input type="checkbox"/></p> <p><b>21. Zwangssymptome</b></p> <p>0 = Keine.                      1 = Gering.                      2 = Stark. <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Summe: <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Gesamtpunktzahl HAMD 21: _____</p>

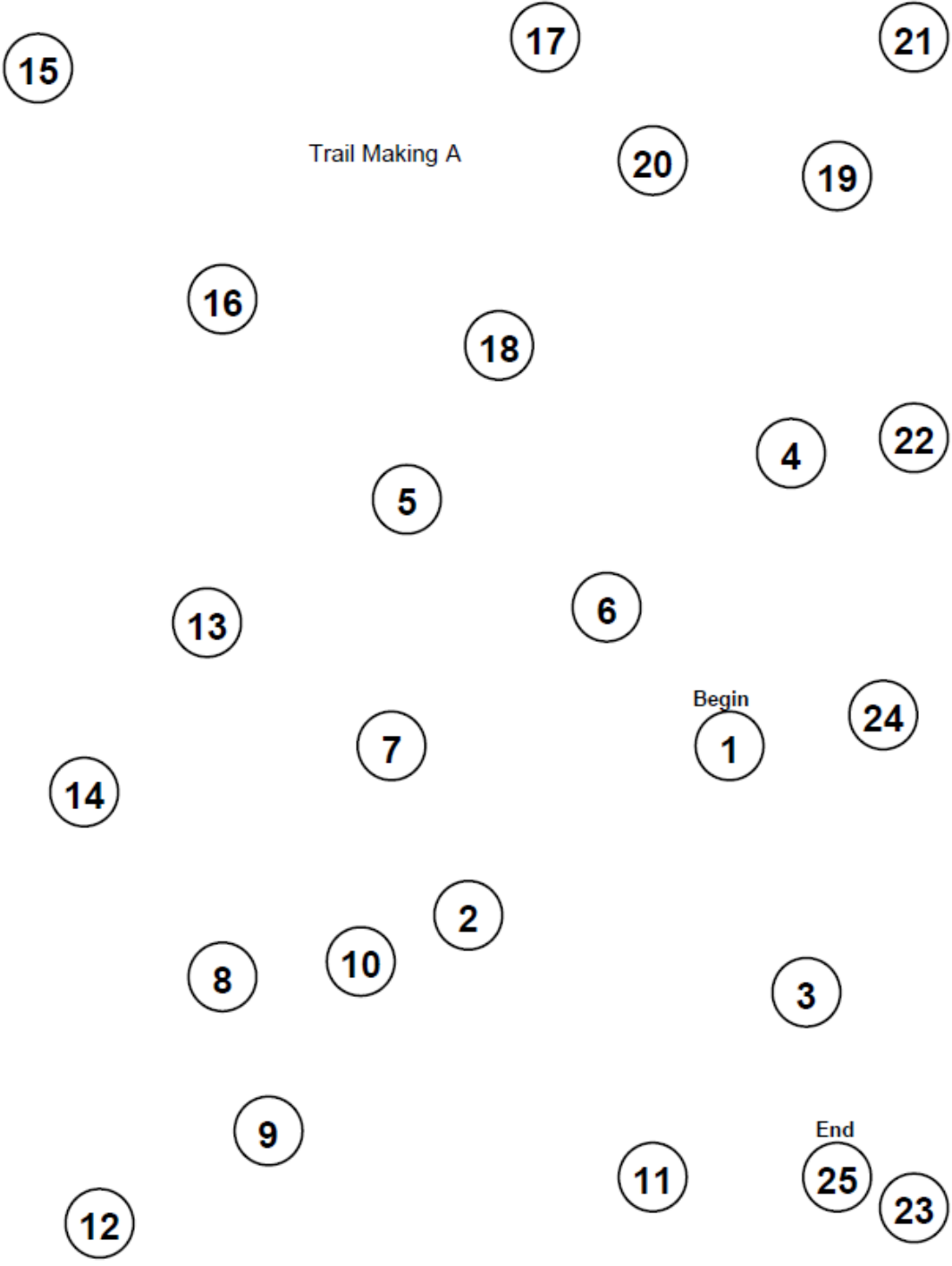
<b>Hamilton Depressionsskala</b>	
<p><b>22. Hilfslosigkeit</b></p> <p>0 = Nicht vorhanden.                      1 = Subjektives Gefühl, nur auf Befragen geäußert.                      2 = Patient spricht von sich aus über Gefühle der Hilfslosigkeit.                      3 = Braucht Hilfe, Führung und Bestätigung um etwas auszuführen.                      4 = Braucht physische Hilfe fürs Anziehen, Essen, persönliche Hygiene o.ä. <input type="checkbox"/></p> <p><b>23. Hoffnungslosigkeit</b></p> <p>0 = Nicht vorhanden.                      1 = Bezweifelt, dass die Dinge besser werden, kann aber versichert werden.                      2 = Fühlt sich durchgehend hoffnungslos, akzeptiert aber Versicherung.                      3 = Drückt Gefühle von Entmutigung, Verzweiflung oder Pessimismus bezüglich der Zukunft aus, kann nicht beeinflusst werden.                      4 = Spontanes und unangebrachtes Perseverieren: „Es wird mir nie wieder gut gehen“ o.ä. <input type="checkbox"/></p> <p><b>24. Wertlosigkeit</b> (Unterteilung von geringem Verlust des Selbstwerts, dem Gefühl von Ungenügen, Selbst-Herabsetzung bis zu dem Gefühl von totaler Wertlosigkeit)</p> <p>0 = Nicht vorhanden.                      1 = Gibt Gefühl der Wertlosigkeit (Verlust von Selbstwert) nur auf Befragen an.                      2 = Spricht spontan Gefühle der Wertlosigkeit (Verlust von Selbstwert) an.                      3 = Unterschied zu „2“: Grad: Patient gibt an „nicht gut“, „schlecht“ zu sein.                      4 = Nur Gefühl der Wertlosigkeit – z.B. „Ich bin eine Last“ o.ä. <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Summe: <input type="checkbox"/></p> <p>Gesamtpunktzahl HAMD 24: _____</p>	<p><b>25. Energielosigkeit</b> (Erschöpfbarkeit, fühlt sich müde oder ausgebrannt; Energieverlust; Schweregefühl in Armen oder Beinen)</p> <p>0 = Nicht vorhanden.                      1 = Mild: Nicht häufig, Gefühle bemerkt, aber nicht beklagt.                      2 = Schwer und unübersehbar: Ermüdet schnell, die meiste Zeit erschöpft, spontanes Vorbringen der Symptome. <input type="checkbox"/></p> <p><b>26. Hypersomnie</b></p> <p>0 = Keine.                      1 = Mild.                      2 = Mittel.                      3 = Schwer. <input type="checkbox"/></p> <p><b>27. Gesteigerter Appetit</b> (Veränderungen im Appetit bemerkt in vermehrten Essen)</p> <p>0 = Nicht vorhanden.                      1 = Mild: Minimaler Anstieg des Appetites, des Verlangens nach Essen.                      2 = Schwer: Vorhanden und bemerkt in erhöhter Essensaufnahme. <input type="checkbox"/></p> <p><b>28. Sensitivität auf Ablehnung</b> (Basierend auf der Geschichte oder im Interview bemerkt)</p> <p>0 = Nicht vorhanden.                      1 = Mild.                      2 = Mittel.                      3 = Schwer. <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Summe: <input type="checkbox"/></p> <p>Gesamtpunktzahl HAMD 28: _____</p>

# TRAIL MAKING

## Part A



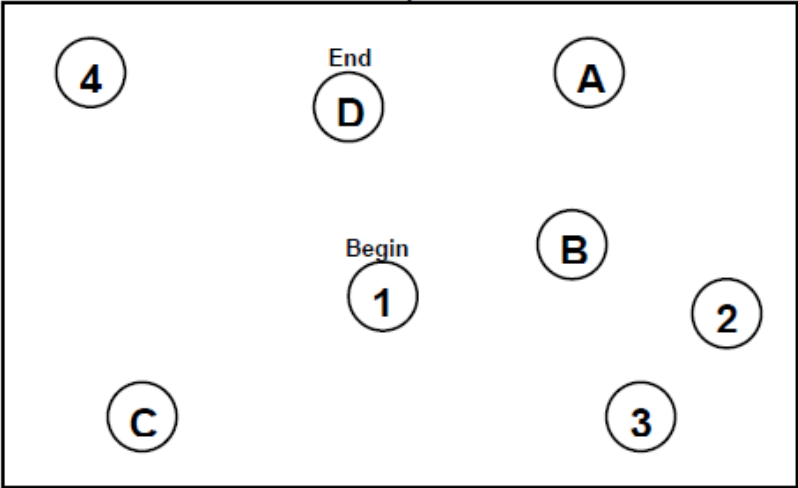
## Sample



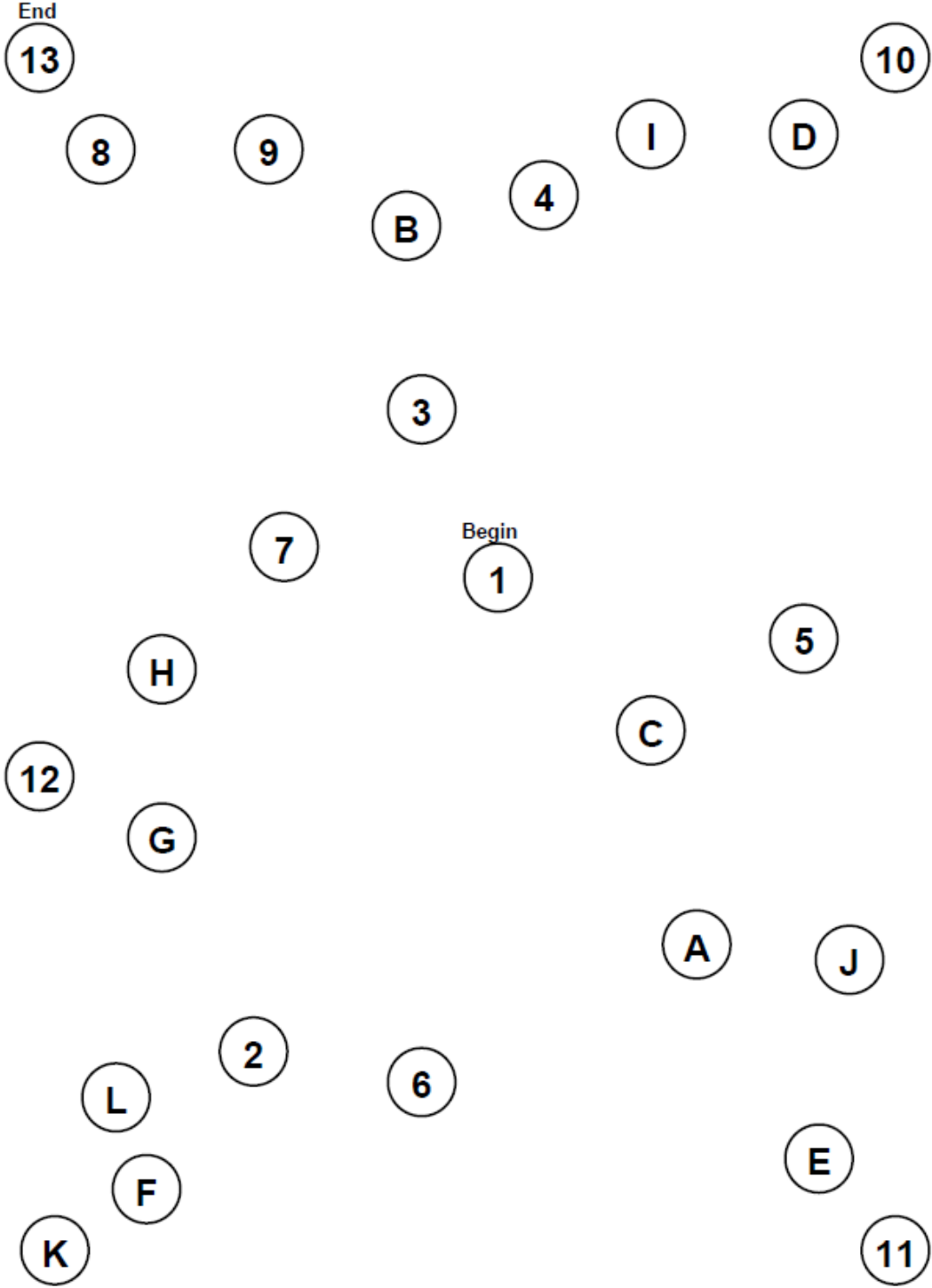
# TRAIL MAKING

## Part B

Sample



Trail Making B





## 12 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. An depressiver Symptomatik beteiligte Gehirnregionen. ....	24
Abb. 2. Überblick über die verschiedenen Prozesse der Belohnungsverarbeitung.....	28
Abb. 3. Zusammenspiel verschiedener Prozesse der Belohnungsverarbeitung. ....	31
Abb. 4. Consort-Diagramm. ....	57
Abb. 5. Screenshot des Paradigmas zum belohnungsabhängigen Lernen (learning).....	60
Abb. 6. Screenshots des Paradigmas zum Verhalten unter Unsicherheit (risk). ....	62
Abb. 7. Screenshot des Paradigmas zum Belohnungsaufschub (temporal delay). ....	64
Abb. 8. Screenshot des Paradigmas zur Aufwendung von Anstrengung (effort). ....	66
Abb. 9. Screenshot des Paradigmas zum hedonischen Wert (liking).....	68
Abb. 10. Boxplots für den Parameter Lernleistung.....	82
Abb. 11. Boxplots für den Parameter Adaption. ....	86
Abb. 12. Boxplots für den Parameter Gesamtgewinn. ....	88
Abb. 13. Boxplots für den Parameter Belohnungsaufschub (ln(k)). ....	91
Abb. 14. Boxplot für die Discountrate k zum dritten Messzeitpunkt (post 2). ....	92
Abb. 15. Boxplots für den Parameter Reaktionszeit. ....	95
Abb. 16. Boxplots für den Parameter Effort unjustiert. ....	97
Abb. 17. Boxplots für den Parameter Effort adjustiert. ....	97
Abb. 18. Die Reaktionszeit der Gruppen THS und KG geschichtet durch die Gewinnwahrscheinlichkeit zur Baseline. ....	99
Abb. 19. Die Reaktionszeit der Gruppen THS und KG geschichtet durch die Gewinnwahrscheinlichkeit zu post 1.....	99
Abb. 20. Die Reaktionszeit der Gruppen THS und KG geschichtet durch die Gewinnwahrscheinlichkeit zu post 2.....	100
Abb. 21: Boxplots für den Parameter Valenz positiv.....	103
Abb. 22. Boxplots für den Parameter Valenz neutral. ....	104
Abb. 23. Boxplots für den Parameter Aktivierung positiv.....	106
Abb. 24. Boxplots für den Parameter Aktivierung neutral. ....	107

## 13 Tabellenverzeichnis

Tab. 1. Kriterien für die Diagnose einer Depression nach ICD-10 und DSM-5.....	10
Tab. 2. Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie „Tiefe Hirnstimulation des medialen Vorderhirnbündels beidseits bei therapieresistenter uni- und bipolarer Depression“.....	55
Tab. 3. Ablauf- und Analyseplan zur Erhebung der Depressivität der Probanden und zur Untersuchung der verschiedenen Belohnungsprozesse.....	69
Tab. 4. Stichprobenvergleich der Patientengruppe (THS) und der Kontrollgruppe (KG) zur Baseline mittels t-Test.....	76
Tab. 5. Stichprobenvergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) zur Baseline hinsichtlich des Grades der Depressivität (MADRS, HAMD, BDI) mittels t-Test.....	76

Tab. 6. Stichprobenvergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) zur Baseline hinsichtlich der Belohnungsparameter mittels t-Test.....	77
Tab. 7. Allgemeines Lineares Modell mit den Belohnungsparametern als abhängige Variable und dem Faktor Zeit für die Kontrollgruppe (KG).....	78
Tab. 8. Allgemeines Lineares Modell mit den Belohnungsparametern als abhängige Variable und dem Faktor Zeit für die Patientengruppe (THS).....	79
Tab. 9. t-Tests für verbundene Stichproben für die Experimentalgruppe für den Belohnungsparameter „Reaktionszeit“ und „Aktivierung positiv“.....	80
Tab. 10. Korrelation des Parameters Lernleistung mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).....	81
Tab. 11. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Lernleistung.....	82
Tab. 12. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Lernleistung mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.....	83
Tab. 13. Korrelation des Parameters Adaption mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).....	84
Tab. 14. Korrelation des Parameters Gesamtgewinn mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).....	84
Tab. 15. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Adaption.....	85
Tab. 16. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Adaption mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.....	87
Tab. 17. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Gesamtgewinn.....	87
Tab. 18. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Gesamtgewinn mittels t-Test für alle drei Messzeitpunkte.....	88
Tab. 19. Korrelation des Parameters Belohnungsaufschub (ln(k)) mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).....	90
Tab. 20. Allgemeines Lineares Modell für den Parameters Belohnungsaufschub (ln(k)).	90
Tab. 21. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Belohnungsaufschub (ln(k)) mittels t-Test für alle drei Messzeitpunkte.	91
Tab. 22. Korrelation des Parameters Reaktionszeit mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).....	93
Tab. 23. Korrelation des Parameters Effort unjustiert mit dem MARDS für die Patientengruppe (THS).....	93
Tab. 24. Korrelation des Parameters Effort adjustiert mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).....	94
Tab. 25. Allgemeines Lineares Modell für die Reaktionszeit.....	94
Tab. 26. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Reaktionszeit mittels t-Test für alle drei Messzeitpunkte.....	95
Tab. 27. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Effort unjustiert.....	96
Tab. 28. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Effort adjustiert.....	96
Tab. 29. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Effort unjustiert mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.....	98
Tab. 30. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Effort adjustiert mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte.....	98

Tab. 31. Korrelation des Parameters Valenz positiv mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).....	101
Tab. 32. Korrelation des Parameters Valenz neutral mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).....	101
Tab. 33. Korrelation des Parameters Aktivierung positiv mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).....	102
Tab. 34. Korrelation des Parameters Aktivierung neutral mit dem MADRS für die Patientengruppe (THS).....	102
Tab. 35. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Valenz positiv. ....	103
Tab. 36. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Valenz neutral. ....	104
Tab. 37. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Valenz positiv mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte. ....	105
Tab. 38. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Valenz neutral mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte. ....	105
Tab. 39. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Aktivierung positiv. ....	106
Tab. 40. Allgemeines Lineares Modell für den Parameter Aktivierung neutral. ....	107
Tab. 41. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Aktivierung positiv mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte. ....	108
Tab. 42. Vergleich der Patientengruppe (THS) mit der Kontrollgruppe (KG) hinsichtlich des Parameters Aktivierung neutral mittels t-Tests für alle drei Messzeitpunkte. ....	108
Tab. 43. Stichprobenvergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) zu post 1 (on vs. off) hinsichtlich des Grades der Depressivität mittels t-Test.....	110
Tab. 44. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Lernleistung zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test. ....	110
Tab. 45. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Gesamtgewinn zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test. ....	111
Tab. 46. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Adaption zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test. .	111
Tab. 47. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Belohnungsaufschub (ln(k)) zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test.....	111
Tab. 48. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Reaktionszeit zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test sowie t-Tests für verbundene Stichproben für die Stimulations- und Placebogruppe ..	112
Tab. 49. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Effort unjustiert zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test. ....	113
Tab. 50. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Effort adjustiert zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test. ....	113
Tab. 51. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Valenz positiv zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test. ....	114

Tab. 52. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Valenz neutral zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test. ....	114
Tab. 53. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Aktivierung positiv zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test. ....	114
Tab. 54. Vergleich der Stimulationsgruppe (Stimulation) und der Placebogruppe (Placebo) hinsichtlich des Parameters Aktivierung neutral zu post 1 (on vs. off) mittels t-Test. ....	114
Tab. 55. Allgemeines Lineares Modell mit dem Grad der Depressivität als abhängige Variable und dem Faktor Zeit für die Patientengruppe (THS).....	115
Tab. 56. t-Test für verbundene Stichproben für die Patientengruppe (THS) zu allen drei Messzeitpunkten (Baseline, post 1, post 2). ....	115

## 14 Literaturverzeichnis

- Abelson, J. L., Curtis, G. C., Sagher, O., Albucher, R. C., Harrigan, M., Taylor, S. F. et al. (2005). Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 57(5), 510-516.
- Abler, B., Walter, H., Erk, S., Kammerer, H. & Spitzer, M. (2006). Prediction error as a linear function of reward probability is coded in human nucleus accumbens. *Neuroimage*, 31(2), 790-795.
- Adinoff, B. (2004). Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry*, 12(6), 305-320.
- Aharon, I., Etcoff, N., Ariely, D., Chabris, C. F., O'Connor, E. & Breiter, H. C. (2001). Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron*, 32(3), 537-551.
- Ainslie, G. (1975). Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychol Bull*, 82(4), 463-496.
- Ainslie, G. & Haslam, N. (1992). Hyperbolic discounting. In G. L. J. Elster (Hrsg.), *Choice over time*: Russell Sage Foundation. .
- Aklin, W. M., Lejuez, C. W., Zvolensky, M. J., Kahler, C. W. & Gwadz, M. (2005). Evaluation of behavioral measures of risk taking propensity with inner city adolescents. *Behav Res Ther*, 43(2), 215-228.
- Allott, K., Fisher, C. A., Amminger, G. P., Goodall, J. & Hetrick, S. (2016). Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain Behav*, 6(10), e00527.
- Anderson, D. & Ahmed, A. (2003). Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *J Neurosurg*, 98(5), 1104-1108.
- Anderson, R. J., Frye, M. A., Abulseoud, O. A., Lee, K. H., McGillivray, J. A., Berk, M. et al. (2012). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: efficacy, safety and mechanisms of action. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(8), 1920-1933.
- Azorin, J. M., Benhaïm, P., Hasbroucq, T. & Possamaï, C. A. (1995). Stimulus preprocessing and response selection in depression: A reaction time study. *Acta Psychologica*, 89(2), 95-100.
- Ballard, K. & Knutson, B. (2009). Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting. *Neuroimage*, 45(1), 143-150.

- Barch, D. M. & Dowd, E. C. (2010). Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull*, 36(5), 919-934.
- Bardgett, M. E., Depenbrock, M., Downs, N., Points, M. & Green, L. (2009). Dopamine modulates effort-based decision making in rats. *Behav Neurosci*, 123(2), 242-251.
- Beblo, T. (2016). Die Bedeutung kognitiver Beeinträchtigungen bei depressiven Patienten. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 27(2), 69-83.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H. & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15.
- Bechtereva, N. P., Bondartchuk, A. N., Smirnov, V. M., Meliutcheva, L. A. & Shandurina, A. N. (1975). Method of electrostimulation of the deep brain structures in treatment of some chronic diseases. *Confin Neurol*, 37(1-3), 136-140.
- Beck, A. (1976). *Cognitive Therapie and the Emotional Disorders.*: New York: International Universities Press.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S. & de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, 50(1-6), 344-346.
- Beric, A., Kelly, P. J., Rezai, A., Sterio, D., Mogilner, A., Zonenshayn, M. et al. (2001). Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg*, 77(1-4), 73-78.
- Berlim, M. T. & Turecki, G. (2007). What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol*, 17(11), 696-707.
- Berns, G. S., Laibson, D. & Loewenstein, G. (2007). Intertemporal choice--toward an integrative framework. *Trends Cogn Sci*, 11(11), 482-488.
- Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G. & Montague, P. R. (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *Journal of Neuroscience*, 21(8), 2793-2798.
- Berridge, K. C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*, 191(3), 391-431.
- Berridge, K. C. (2009). Wanting and Liking: Observations from the Neuroscience and Psychology Laboratory. *Inquiry (Oslo)*, 52(4), 378.
- Berridge, K. C. & Kringelbach, M. L. (2008). Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl)*, 199(3), 457-480.
- Berridge, K. C. & Robinson, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3), 309-369.
- Berridge, K. C. & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26(9), 507-513.
- Berridge, K. C., Robinson, T. E. & Aldridge, J. W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol*, 9(1), 65-73.
- Berton, O., McClung, C. A., Dileone, R. J., Krishnan, V., Renthal, W., Russo, S. J. et al. (2006). Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, 311(5762), 864-868.
- Bewernick, B., Kayser, S., Sturm, V. & Schlaepfer, T. E. (2012). Long-term Effects of Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression - Evidence for Sustained Efficacy. *Neuropsychopharmacology*, in press.
- Bewernick, B. H., Hurlmann, R., Matusch, A., Kayser, S., Grubert, C., Hadrysiewicz, B. et al. (2010). Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of

- depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, 67(2), 110-116.
- Bewernick, B. H., Kilian, H. M., Schmidt, K., Reinfeldt, R. E., Kayser, S., Coenen, V. A. et al. (2018). Deep brain stimulation of the supero-lateral branch of the medial forebrain bundle does not lead to changes in personality in patients suffering from severe depression. *Psychol Med*, 48(16), 2684-2692.
- Bieliauskas, L. A. & Lamberty, G. J. (1995). Simple reaction time and depression in the elderly. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 2(2), 128-131.
- Bjorklund, A. & Dunnett, S. B. (2007). Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*, 30(5), 194-202.
- Blood, A. J. & Zatorre, R. J. (2001). Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(20), 11818-11823.
- Blum, K., Oscar-Berman, M., Gardner, E. L., Simpatico, T., Braverman, E. R. & Gold, M. S. (2014). Neurogenetics and neurobiology of dopamine in anhedonia. In M. S. Ritsner (Hrsg.), *Anhedonia: A comprehensive handbook: Conceptual issues and neurobiological advances* (S. 179–208): Springer Science + Business Media.
- Bowden, C., Cheetham, S. C., Lowther, S., Katona, C. L. E., Crompton, M. R. & Horton, R. W. (1997). Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. *Brain Research*, 769(1), 135-140.
- Bradley, M. M. L., P. J. (2007). *The International Affective Picture System (IAPS) in the study of emotion and attention*: Oxford University Press.
- Brown, H. E., Hart, K. L., Snapper, L. A., Roffman, J. L. & Perlis, R. H. (2018). Impairment in delay discounting in schizophrenia and schizoaffective disorder but not primary mood disorders. *NPJ Schizophr*, 4(1), 9.
- Burgel, U., Madler, B., Honey, C. R., Thron, A., Gilsbach, J. & Coenen, V. A. (2009). Fiber tracking with distinct software tools results in a clear diversity in anatomical fiber tract portrayal. *Cen Eur Neurosurg*, 70(1), 27-35.
- Burkhouse, K. L., Gorka, S. M., Klumpp, H., Kennedy, A. E., Karich, S., Francis, J. et al. (2018). Neural Responsiveness to Reward as an Index of Depressive Symptom Change Following Cognitive-Behavioral Therapy and SSRI Treatment. *J Clin Psychiatry*, 79(4).
- Busch, M. A., Maske, U. E., Ryl, L., Schlack, R. & Hapke, U. (2013). [Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 733-739.
- Bylsma, L. M., Morris, B. H. & Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin Psychol Rev*, 28(4), 676-691.
- Bzdok, D., Laird, A. R., Zilles, K., Fox, P. T. & Eickhoff, S. B. (2013). An investigation of the structural, connectional, and functional subspecialization in the human amygdala. *Hum Brain Mapp*, 34(12), 3247-3266.
- Calder, A. J., Lawrence, A. D. & Young, A. W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci*, 2(5), 352-363.
- Cardinal, R. N. & Howes, N. J. (2005). Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neurosci*, 6, 37.
- Cavanagh, J. F., Bismark, A. J., Frank, M. J. & Allen, J. J. (2011). Larger Error Signals in Major Depression are Associated with Better Avoidance Learning. *Front Psychol*, 2, 331.

- Chandrasekhar Pammi, V. S., Pillai Geethabhavan Rajesh, P., Kesavadas, C., Rappai Mary, P., Seema, S., Radhakrishnan, A. et al. (2015). Neural loss aversion differences between depression patients and healthy individuals: A functional MRI investigation. *Neuroradiol J*, 28(2), 97-105.
- Chase, H. W., Kumar, P., Eickhoff, S. B. & Dombrovski, A. Y. (2015). Reinforcement learning models and their neural correlates: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 15(2), 435-459.
- Chase, H. W., Michael, A., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J. & Robbins, T. W. (2010). Paradoxical enhancement of choice reaction time performance in patients with major depression. *J Psychopharmacol*, 24(4), 471-479.
- Chau, D. T., Roth, R. M. & Green, A. I. (2004). The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 6(5), 391-399.
- Clery-Melin, M. L., Jollant, F. & Gorwood, P. (2019). Reward systems and cognitions in Major Depressive Disorder. *CNS Spectr*, 24(1), 64-77.
- Clery-Melin, M. L., Schmidt, L., Lafargue, G., Baup, N., Fossati, P. & Pessiglione, M. (2011). Why don't you try harder? An investigation of effort production in major depression. *PLoS One*, 6(8), e23178.
- Coenen, V. (2010). The medial forebrain bundle in man and its role in the circuitry of depression - an analysis with DTI fiber tracking.
- Coenen, V. A., Allert, N. & Madler, B. (2011a). A role of diffusion tensor imaging fiber tracking in deep brain stimulation surgery: DBS of the dentato-rubro-thalamic tract (drt) for the treatment of therapy-refractory tremor. *Acta Neurochir (Wien)*, 153(8), 1579-1585.
- Coenen, V. A., Bewernick, B. H., Kayser, S., Kilian, H., Bostrom, J., Greschus, S. et al. (2019). Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: a gateway trial. *Neuropsychopharmacology*, 44(7), 1224-1232.
- Coenen, V. A., Honey, C. R., Hurwitz, T., Rahman, A. A., McMaster, J., Burgel, U. et al. (2009). Medial forebrain bundle stimulation as a pathophysiological mechanism for hypomania in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 64(6), 1106-1114; discussion 1114-1105.
- Coenen, V. A., Schlaepfer, T. E., Allert, N. & Madler, B. (2012). Diffusion tensor imaging and neuromodulation: DTI as key technology for deep brain stimulation. *Int Rev Neurobiol*, 107, 207-234.
- Coenen, V. A., Schlaepfer, T. E., Maedler, B. & Panksepp, J. (2010). Cross-species affective functions of the medial forebrain bundle-Implications for the treatment of affective pain and depression in humans. *Neurosci Biobehav Rev*.
- Coenen, V. A., Schlaepfer, T. E., Maedler, B. & Panksepp, J. (2011b). Cross-species affective functions of the medial forebrain bundle-implications for the treatment of affective pain and depression in humans. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(9), 1971-1981.
- Coenen V. A., Amtage F., Volkmann J., Schläpfer T.E. (2015). Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders. *Dtsch Arztebl Int*; 112: 519–26.
- Cohen, M., Axmacher, N., Lenartz, D., Elger, C., Sturm, V., Schlaepfer, T. (2009a). Neuroelectric Signatures of Reward Learning and Decision-Making in the Human Nucleus Accumbens. *Neuropsychopharmacology* 34. 1649-58.
- Cohen, M. X., Axmacher, N., Lenartz, D., Elger, C. E., Sturm, V. & Schlaepfer, T. E. (2009b). Good vibrations: cross-frequency coupling in the human nucleus accumbens during reward processing. *J Cogn Neurosci*, 21(5), 875-889.

- Cohen, M. X., Young, J., Baek, J. M., Kessler, C. & Ranganath, C. (2005). Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. *Brain Res Cogn Brain Res*, 25(3), 851-861.
- Coles, A. S., Kozak, K. & George, T. P. (2018). A review of brain stimulation methods to treat substance use disorders. *Am J Addict*, 27(2), 71-91.
- Cousins, M. S., Atherton, A., Turner, L. & Salamone, J. D. (1996). Nucleus accumbens dopamine depletions alter relative response allocation in a T-maze cost/benefit task. *Behavioural Brain Research*, 74(1-2), 189-197.
- Crow, T. & Dakin, J. (1978). Brain reinforcement centers and psychoactive drugs. *Res. Adv. Alcohol Drug Probl.*, 4, 25-76.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M. & Damasio, A. R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 265(5176), 1159.
- Daviu, N., Bruchas, M. R., Moghaddam, B., Sandi, C. & Beyeler, A. (2019). Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol Stress*, 11, 100191.
- de la Fuente-Fernandez, R., Phillips, A. G., Zamburlini, M., Sossi, V., Calne, D. B., Ruth, T. J. et al. (2002). Dopamine release in human ventral striatum and expectation of reward. *Behav Brain Res*, 136(2), 359-363.
- Delgado, J. M., Hamlin, H. & Chapman, W. P. (1952). Technique of intracranial electrode placement for recording and stimulation and its possible therapeutic value in psychotic patients. *Confin Neurol*, 12(5-6), 315-319.
- Delgado, P. L. (2000). Depression: the case for a monoamine deficiency. *Clin Psychiatry*, 61.
- Der-Avakian, A. & Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*, 35(1), 68-77.
- Dervic, K., Garcia-Amador, M., Sudol, K., Freed, P., Brent, D. A., Mann, J. J. et al. (2015). Bipolar I and II versus unipolar depression: clinical differences and impulsivity/aggression traits. *Eur Psychiatry*, 30(1), 106-113.
- DGPPN. (2. Auflage 2015). *S3-Leitlinie/ Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, Langfassung*. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-0051\\_S3\\_Unipolare\\_Depression\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0051_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf) (Zugriffsdatum: 29.05.2019).
- Dichter, G. S. (2010). Anhedonia in Unipolar Major Depressive Disorder: A Review~!2009-10-26~!2010-02-18~!2010-04-08~! *The Open Psychiatry Journal*, 4(1), 1-9.
- Dickinson A, D. M. (1979). Appetitive-aversive interactions and inhibitory processes. . In A. D. R. A. Boakes (Hrsg.), *Mechanisms of learning and motivation* (S. 203-231): Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Dodd, M. L., Klos, K. J., Bower, J. H., Geda, Y. E., Josephs, K. A. & Ahlskog, J. E. (2005). Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Arch Neurol*, 62(9), 1377-1381.
- Dombrowski, A. Y., Siegle, G. J., Szanto, K., Clark, L., Reynolds, C. F. & Aizenstein, H. (2012). The temptation of suicide: striatal gray matter, discounting of delayed rewards, and suicide attempts in late-life depression. *Psychol Med*, 42(6), 1203-1215.
- Drevets, W. C., Gautier, C., Price, J. C., Kupfer, D. J., Kinahan, P. E., Grace, A. A. et al. (2001). Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. *Biol Psychiatry*, 49(2), 81-96.
- Driver-Dunckley, E., Samanta, J. & Stacy, M. (2003). Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 61(3), 422-423.



- Drobisz, D. & Damborska, A. (2019). Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behav Brain Res*, 359, 266-273.
- Dryman, A. & Eaton, W. W. (1991). Affective symptoms associated with the onset of major depression in the community: findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program. *Acta Psychiatr Scand*, 84(1), 1-5.
- Elliott, R., Dolan, R. J. & Frith, C. D. (2000). Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 10(3), 308-317.
- Evans, A. H., Pavese, N., Lawrence, A. D., Tai, Y. F., Appel, S., Doder, M. et al. (2006). Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol*, 59(5), 852-858.
- Farakhor, S., Shalchyan, V. & Daliri, M. R. (2019). Adaptation effects of medial forebrain bundle micro-electrical stimulation. *Bioengineered*, 10(1), 78-86.
- Fava, M. & Davidson, K. G. (1996). Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*, 19(2), 179-200.
- Fava, M. & Kendler, K. S. (2000). Major Depressive Disorder. *Neuron*, 28(2), 335-341.
- Fenoy, A. J., Schulz, P., Selvaraj, S., Burrows, C., Spiker, D., Cao, B. et al. (2016). Deep brain stimulation of the medial forebrain bundle: Distinctive responses in resistant depression. *J Affect Disord*, 203, 143-151.
- Fenoy, A. J., Schulz, P. E., Selvaraj, S., Burrows, C. L., Zunta-Soares, G., Durkin, K. et al. (2018). A longitudinal study on deep brain stimulation of the medial forebrain bundle for treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*, 8(1), 111.
- Figner, B., Knoch, D., Johnson, E. J., Krosch, A. R., Lisanby, S. H., Fehr, E. et al. (2010). Lateral prefrontal cortex and self-control in intertemporal choice. *Nat Neurosci*, 13(5), 538-539.
- Forbes, E. E., Shaw, D. S. & Dahl, R. E. (2007). Alterations in reward-related decision making in boys with recent and future depression. *Biol Psychiatry*, 61(5), 633-639.
- Forbes, E. E., Williamson, D. E., Ryan, N. D. & Dahl, R. E. (2004). Positive and negative affect in depression: Influence of sex and puberty. In *Adolescent brain development: Vulnerabilities and opportunities*. (S. 341-347). New York, NY, US: New York Academy of Sciences.
- Formolo, D. A., Gaspar, J. M., Melo, H. M., Eichwald, T., Zepeda, R. J., Latini, A. et al. (2019). Deep Brain Stimulation for Obesity: A Review and Future Directions. *Front Neurosci*, 13, 323.
- Foti, D. & Hajcak, G. (2009). Depression and reduced sensitivity to non-rewards versus rewards: Evidence from event-related potentials. *Biol Psychol*, 81(1), 1-8.
- Fukunaga, R., Brown, J. W. & Bogg, T. (2012). Decision making in the Balloon Analogue Risk Task (BART): anterior cingulate cortex signals loss aversion but not the infrequency of risky choices. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 12(3), 479-490.
- Gabriels, L., Cosyns, P., Nuttin, B., Demeulemeester, H. & Gybels, J. (2003). Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand*, 107(4), 275-282.
- Galvez, J. F., Keser, Z., Mwangi, B., Ghouse, A. A., Fenoy, A. J., Schulz, P. E. et al. (2015). The medial forebrain bundle as a deep brain stimulation target for treatment resistant depression: A review of published data. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 58, 59-70.

- Gorwood, P. (2008). Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci*, 10(3), 291-299.
- Gottfried, J. A., O'Doherty, J. & Dolan, R. J. (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, 301(5636), 1104-1107.
- Gradin, V. B., Kumar, P., Waiter, G., Ahearn, T., Stickle, C., Milders, M. et al. (2011). Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*, 134(Pt 6), 1751-1764.
- Greden, J. F. (2001). The burden of disease for treatment-resistant depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 26-31.
- Green, L. & Myerson, J. (2004). A discounting framework for choice with delayed and probabilistic rewards. *Psychol Bull*, 130(5), 769-792.
- Green, L., Myerson, J., Lichtman, D., Rosen, S. & Fry, A. (1996). Temporal discounting in choice between delayed rewards: The role of age and income. *Psychology and Aging*, 11(1), 79-84.
- Green, L., Myerson, J. & McFadden, E. (1997). Rate of temporal discounting decreases with amount of reward. *Mem Cognit*, 25(5), 715-723.
- Greenberg, B. D., Malone, D. A., Friehs, G. M., Rezai, A. R., Kubu, C. S., Malloy, P. F. et al. (2006). Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 31(11), 2394.
- Gribbin, K. & Schaie, K. W. (1976). Monetary incentive, age, and cognition. *Exp Aging Res*, 2(5), 461-468.
- Grubert, C., Hurlemann, R., Bewernick, B. H., Kayser, S., Hadrysiewicz, B., Axmacher, N. et al. (2011). Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: Effects of 12-month stimulation. *World J Biol Psychiatry*.
- Gur, R. C., Erwin, R. J., Gur, R. E., Zvil, A. S., Heimberg, C. & Kraemer, H. C. (1992). Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Research*, 42(3), 241-251.
- Hägele, C., Friedel, E., Schlagenhauf, F., Sterzer, P., Beck, A., Bermpohl, F. et al. (2016). Affective responses across psychiatric disorders-A dimensional approach. *Neurosci Lett*, 623, 71-78.
- Hamani, C., Mayberg, H., Snyder, B., Jacobbe, P., Kennedy, S. & Lozano, A. M. (2009). Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus for depression: anatomical location of active contacts in clinical responders and a suggested guideline for targeting Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, 111(6), 1209-1215.
- Hamann, S. & Mao, H. (2002). Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *Neuroreport*, 13(1), 15-19.
- Hamilton, M. (1960). Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-61.
- Hardesty, D. E. & Sackeim, H. A. (2007). Deep brain stimulation in movement and psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 61(7), 831-835.
- Hariz, M. I., Blomstedt, P. & Zrinzo, L. (2010). Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus*, 29(2), E1.
- Harris, E. C. & Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 170, 205-228.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H. & Keller, F. (1994). *Beck-Depressions-Inventar (BDI): Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch.*: Bern: Hans Huber.

- Hayward, G., Goodwin, G. M., Cowen, P. J. & Harmer, C. J. (2005). Low-dose tryptophan depletion in recovered depressed patients induces changes in cognitive processing without depressive symptoms. *Biol Psychiatry*, 57(5), 517-524.
- Heath, R. (1964). Pleasure response of human subjects to direct stimulation of the brain: Physiologic and psychodynamic considerations. In H. RG (Hrsg.), *The Role of Pleasure in Behavior* (S. 219–243): Hoeber, Harper and Row, New York
- Heath, R. (1971). *Depth recording and stimulation studies in patients*: Springfield.
- Heath, R. G. (1963). Electrical Self-Stimulation of the Brain in Man. *Am J Psychiatry*, 120, 571-577.
- Heckhausen, H., Rheinberg, Falko,. (1980). Lernmotivation im Unterricht, erneut betrachtet In *Unterrichtswissenschaft* (Bd. 8, Nr. 1, S. 7 - 47).
- Henriques, J. B. & Davidson, R. J. (2000). Decreased responsiveness to reward in depression. *Cognition & Emotion*, 14(5), 711-724.
- Hernandez Lallement, J., Kuss, K., Trautner, P., Weber, B., Falk, A. & Fliessbach, K. (2014). Effort increases sensitivity to reward and loss magnitude in the human brain. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 9(3), 342-349.
- Hevey, D., Thomas, K., Laureano-Schelten, S., Looney, K. & Booth, R. (2017). Clinical Depression and Punishment Sensitivity on the BART. *Front Psychol*, 8, 670.
- Hilker, R., Klein, C., Hedrich, K., Ozelius, L. J., Vieregge, P., Herholz, K. et al. (2002a). The striatal dopaminergic deficit is dependent on the number of mutant alleles in a family with mutations in the parkin gene: evidence for enzymatic parkin function in humans. *Neuroscience Letters*, 323(1), 50-54.
- Hilker, R., Voges, J., Thiel, A., Ghaemi, M., Herholz, K., Sturm, V. et al. (2002b). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus versus levodopa challenge in Parkinson's disease: measuring the on- and off-conditions with FDG-PET *J Neural Transm (Vienna)*, 109(10), 1257-1264.
- Holtzheimer, P. E., Kelley, M. E., Gross, R. E., Filkowski, M. M., Garlow, S. J., Barrocas, A. et al. (2012). Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*, 69(2), 150-158.
- Hunt, M. K., Hopko, D. R., Bare, R., Lejuez, C. W. & Robinson, E. V. (2005). Construct validity of the Balloon Analog Risk Task (BART): associations with psychopathy and impulsivity. *Assessment*, 12(4), 416-428.
- IHME, I. f. H. M. a. E. (2018). *Findings from the Global Burden of Disease Study 2017*. Verfügbar unter: [http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy\\_report/2019/GBD\\_2017\\_Bookletpdf](http://www.healthdata.org/sites/default/files/files/policy_report/2019/GBD_2017_Bookletpdf) (Zugriffsdatum: 29.05.2019).
- Ilango, A., Shumake, J., Wetzel, W., Scheich, H. & Ohl, F. W. (2012). The role of dopamine in the context of aversive stimuli with particular reference to acoustically signaled avoidance learning. *Front Neurosci*, 6, 132.
- Ille, R., Hofmann, P., Ebner, C. & Kapfhammer, H.-P. (2013). Mood-Related Negative Bias in Response to Affective Stimuli in Patients with Major Depression. *Open Journal of Depression*, 02(04), 64-71.
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K. et al. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*, 167(7), 748-751.
- Insel, T. R. & Cuthbert, B. N. (2015). Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science*, 348(6234), 499-500.
- Irwin, W., Davidson, R. J., Lowe, M. J., Mock, B. J., Sorenson, J. A. & Turski, P. A. (1996). Human amygdala activation detected with echo-planar functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*, 7(11), 1765-1769.

- Israel, M., Steiger, H., Kolivakis, T., McGregor, L. & Sadikot, A. F. (2010). Deep brain stimulation in the subgenual cingulate cortex for an intractable eating disorder. *Biol Psychiatry*, 67(9), e53-54.
- Ito, R., Robbins, T. W. & Everitt, B. J. (2004). Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nat Neurosci*, 7(4), 389-397.
- Iversen, L. (2005). The monoamin hypothesis. In *Biology of depression* (S. 71-86). Weinheim: wiley-vch verlag gmbh & co kгаа J Licinio, ML Wong.
- Iverson, G. L. (2006). Sensitivity of computerized neuropsychological screening in depressed university students. *Clin Neuropsychol*, 20(4), 695-701.
- Jacobi, F., Hofler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L. et al. (2016). [Erratum to: Mental disorders in the general population. Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)]. *Nervenarzt*, 87(1), 88-90.
- Jacobi, F., Wittchen, H. U., Holting, C., Hofler, M., Pfister, H., Muller, N. et al. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 34(4), 597-611.
- Jakubczyk, A., Klimkiewicz, A., Topolewska-Wochowska, A., Serafin, P., Sadowska-Mazuryk, J., Pupek-Pyziol, J. et al. (2012). Relationships of impulsiveness and depressive symptoms in alcohol dependence. *J Affect Disord*, 136(3), 841-847.
- Jayaro C, d. I. V. I., Diaz-Marsa M, Montes A, Carrasco JL (2008). The use oft he International Affective Picture System for the study of affective dysregulation in mental disorders. *Actas Esp Psiquiatr* 36(3), 177-182
- Jenkins, E. & Goldner, E. M. (2012). Approaches to understanding and addressing treatment-resistant depression: a scoping review. *Depress Res Treat*, 2012, 469680.
- Juckel, G., Schlagenhauf, F., Koslowski, M., Wustenberg, T., Villringer, A., Knutson, B. et al. (2006). Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage*, 29(2), 409-416.
- Kalb, R., Dorner, M. & Kalb, S. (2006). Opposite effects of depression and antidepressants on processing speed and error rate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30(2), 244-250.
- Kalivas, P. W. & Nakamura, M. (1999). Neural systems for behavioral activation and reward. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(2), 223-227.
- Kaviani, H., Gray, J. A., Checkley, S. A., Raven, P. W., Wilson, G. D. & Kumari, V. (2004). Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *J Affect Disord*, 83(1), 21-31.
- Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C., Brammer, M. J. & Phillips, M. L. (2005). The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 58(11), 843-853.
- Kennedy, S. H., Giacobbe, P., Rizvi, S. J., Placenza, F. M., Nishikawa, Y., Mayberg, H. S. et al. (2011). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry*, 168(5), 502-510.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R. & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(6), 593-602.
- Klein, D. (1987). *Depression and anhedonia.*: New York: PMA publishing.
- Klein, D. F. (1974). Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision. *Arch Gen Psychiatry*, 31(4), 447-454.

- Kluger, A. N. & DeNisi, A. (1996). The effects of feedback interventions on performance: A historical review, a meta-analysis, and a preliminary feedback intervention theory. *Psychological Bulletin*, *119*(2), 254-284.
- Knowland, D. & Lim, B. K. (2018). Circuit-based frameworks of depressive behaviors: The role of reward circuitry and beyond. *Pharmacol Biochem Behav*, *174*, 42-52.
- Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W. & Hommer, D. (2001a). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci*, *21*(16), RC159.
- Knutson, B., Bhanji, J. P., Cooney, R. E., Atlas, L. Y. & Gotlib, I. H. (2008). Neural responses to monetary incentives in major depression. *Biol Psychiatry*, *63*(7), 686-692.
- Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L. & Hommer, D. (2001b). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*, *12*(17), 3683-3687.
- Konorski, J. (1967). *Integrative Activity of the Brain: An Interdisciplinary Approach*.: Chicago: University of Chicago Press.
- Kring, A. M. & Barch, D. M. (2014). The motivation and pleasure dimension of negative symptoms: neural substrates and behavioral outputs. *Eur Neuropsychopharmacol*, *24*(5), 725-736.
- Kringelbach, M. L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*, *6*(9), 691-702.
- Kringelbach, M. L. & Berridge, K. C. (2009). Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends Cogn Sci*, *13*(11), 479-487.
- Kringelbach, M. L., Jenkinson, N., Owen, S. L. & Aziz, T. Z. (2007). Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci*, *8*(8), 623-635.
- Kringelbach, M. L., O'Doherty, J., Rolls, E. T. & Andrews, C. (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex*, *13*(10), 1064-1071.
- Kuhn, J., Bauer, R., Pohl, S., Lenartz, D., Huff, W., Kim, E. H. et al. (2009). Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res*, *15*(4), 196-201.
- Kuhn, J., Lenartz, D., Huff, W., Lee, S., Koulousakis, A., Klosterkoetter, J. et al. (2007). Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(10), 1152-1153.
- Kumar, P., Waiter, G., Ahearn, T., Milders, M., Reid, I. & Steele, J. D. (2008). Abnormal temporal difference reward-learning signals in major depression. *Brain*, *131*(Pt 8), 2084-2093.
- Lammel, S., Lim, B. K. & Malenka, R. C. (2014). Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology*, *76 Pt B*, 351-359.
- Lang, P. J. (1995). The emotion probe: Studies of motivation and attention. *American Psychologist*, *50*(5), 372-385.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., and Cuthbert, B. N. (1997). International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. *NIMH Center for the Study of Emotion and Attention*.
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M. & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, *30*(3), 261-273.

- Lasaitis, C., Ribeiro, R. L. & Bueno, O. F. A. (2008). Brazilian norms for the International Affective Picture System (IAPS): comparison of the affective ratings for new stimuli between Brazilian and North-American subjects. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 57(4), 270-275.
- Laxton, A. W., Tang-Wai, D. F., McAndrews, M. P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R. et al. (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 68(4), 521-534.
- Leahy, R. L., Tirsch, D. D. & Melwani, P. S. (2012). Processes Underlying Depression: Risk Aversion, Emotional Schemas, and Psychological Flexibility. *International Journal of Cognitive Therapy*, 5(4), 362-379.
- LeDoux, J. E. (1995). Emotion: clues from the brain. *Annu Rev Psychol*, 46, 209-235.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23, 155-184.
- Leigh, B. C. (1999). Peril, chance, adventure: concepts of risk, alcohol use and risky behavior in young adults. *Addiction*, 94(3), 371-383.
- Lejuez, C. W., Aklin, W. M., Zvolensky, M. J. & Pedulla, C. M. (2003). Evaluation of the Balloon Analogue Risk Task (BART) as a predictor of adolescent real-world risk-taking behaviours. *Journal of Adolescence*, 26(4), 475-479.
- Lejuez, C. W., Read, J. P., Kahler, C. W., Richards, J. B., Ramsey, S. E., Stuart, G. L. et al. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *J Exp Psychol Appl*, 8(2), 75-84.
- Lejuez, C. W., Simmons, B. L., Aklin, W. M., Daughters, S. B. & Dvir, S. (2004). Risk-taking propensity and risky sexual behavior of individuals in residential substance use treatment. *Addict Behav*, 29(8), 1643-1647.
- Lempert, K. M. & Pizzagalli, D. A. (2010). Delay discounting and future-directed thinking in anhedonic individuals. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 41(3), 258-264.
- Leppanen, J. M. (2006). Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*, 19(1), 34-39.
- Leppanen, J. M., Milders, M., Bell, J. S., Terriere, E. & Hietanen, J. K. (2004). Depression biases the recognition of emotionally neutral faces. *Psychiatry Res*, 128(2), 123-133.
- Leyton, M. (2002). Amphetamine-Induced Increases in Extracellular Dopamine, Drug Wanting, and Novelty Seeking A PET/[11C]Raclopride Study in Healthy Men. *Neuropsychopharmacology*, 27(6), 1027-1035.
- Lipsman, N., Neimat, J. S. & Lozano, A. M. (2007). Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: the search for a valid target *Neurosurgery*, 61(1), 1-11; discussion 11-13.
- Loewenstein, G. & Prelec, D. (1992). Anomalies in Intertemporal Choice: Evidence and an Interpretation. *The Quarterly Journal of Economics*, 107(2), 573-597.
- Loewenstein, G., Rick, S. & Cohen, J. D. (2008). Neuroeconomics. *Annu Rev Psychol*, 59, 647-672.
- Lohani, M., Gupta, R. & Srinivasan, N. (2013). Cross-Cultural Evaluation of the International Affective Picture System on an Indian Sample. *Psychological Studies*, 58(3), 233-241.
- Lohr, J. B., May, T. & Caligiuri, M. P. (2013). Quantitative assessment of motor abnormalities in untreated patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 146(1), 84-90.
- Lozano, A. M., Giacobbe, P., Hamani, C., Rizvi, S. J., Kennedy, S. H., Kolivakis, T. T. et al. (2012). A multicenter pilot study of subcallosal cingulate area deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *J Neurosurg*, 116(2), 315-322.

- Lozano, A. M., Mayberg, H. S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R. C. & Kennedy, S. H. (2008). Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, *64*(6), 461-467.
- Malkoc, S. A. & Zauberan, G. (2018). Psychological analysis of consumer intertemporal decisions. *Consumer Psychology Review*.
- Mallet, L., Mesnage, V., Houeto, J. L., Pelissolo, A., Yelnik, J., Behar, C. et al. (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*, *360*(9342), 1302-1304.
- Martin-Soelch, C. (2009). Is depression associated with dysfunction of the central reward system? *Biochem Soc Trans*, *37*(Pt 1), 313-317.
- Mauras, T., Masson, M., Fossati, P. & Pessiglione, M. (2016). Incentive Sensitivity as a Behavioral Marker of Clinical Remission From Major Depressive Episode. *J Clin Psychiatry*, *77*(6), e697-703.
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A. et al. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, *156*(5), 675-682.
- Mayberg, H. S., Lozano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., Seminowicz, D., Hamani, C. et al. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, *45*(5), 651-660.
- Mazur, J. (1987). An adjusting procedure for studying delayed reinforcement. . In C. M. e. al (Hrsg.), *In The Effect of Delay and of Intervening Events on Reinforcement Value Quantitative Analyses of Behavior (Vol. 5) (S. 55-73)*.
- McCabe, S. B. & Gotlib, I. H. (1995). Selective attention and clinical depression: Performance on a deployment-of-attention task. *Journal of Abnormal Psychology*, *104*(1), 241-245.
- McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G. & Cohen, J. D. (2004a). Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science*, *306*(5695), 503-507.
- McClure, S. M., York, M. K. & Montague, P. R. (2004b). The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of FMRI. *Neuroscientist*, *10*(3), 260-268.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*, *27*, 1-28.
- McIntyre, C. C., Grill, W. M., Sherman, D. L. & Thakor, N. V. (2004a). Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol*, *91*(4), 1457-1469.
- McIntyre, C. C., Mori, S., Sherman, D. L., Thakor, N. V. & Vitek, J. L. (2004b). Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol*, *115*(3), 589-595.
- McIntyre, C. C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L. & Vitek, J. L. (2004c). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin Neurophysiol*, *115*(6), 1239-1248.
- McIntyre, C. C., Savasta, M., Walter, B. L. & Vitek, J. L. (2004d). How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J Clin Neurophysiol*, *21*(1), 40-50.
- McKerchar, T. L., Green, L., Myerson, J., Pickford, T. S., Hill, J. C. & Stout, S. C. (2009). A comparison of four models of delay discounting in humans. *Behav Processes*, *81*(2), 256-259.
- McLaughlin, N. C., Didie, E. R., Machado, A. G., Haber, S. N., Eskandar, E. N. & Greenberg, B. D. (2013). Improvements in anorexia symptoms after deep brain

- stimulation for intractable obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 73(9), e29-31.
- McNeely, H. E., Mayberg, H. S., Lozano, A. M. & Kennedy, S. H. (2008). Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months. *J Nerv Ment Dis*, 196(5), 405-410.
- Mehrabian, A., & Russell, J. A. (1974). An approach to environmental psychology. *USA: The Massachusetts Institute of Technology.*, 216–217.
- Melchior, H., Schulz, H. & Härter, M. (2014). *Faktencheck Gesundheit. Regionale Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Depressionen.* (Zugriffsdatum: 31.05.2019). Verfügbar unter: <http://depression.faktencheck-gesundheit.de/fachinformation/fachinformation-startseite> [Zugriff].
- Miocinovic, S., Somayajula, S., Chitnis, S. & Vitek, J. L. (2013). History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA Neurol*, 70(2), 163-171.
- Montgomery, S. A. & Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-389.
- Moreau, J. L., Jenck, F., Martin, J. R., Mortas, P. & Haefely, W. E. (1992). Antidepressant treatment prevents chronic unpredictable mild stress-induced anhedonia as assessed by ventral tegmentum self-stimulation behavior in rats. *European Neuropsychopharmacology*, 2(1), 43-49.
- Moutoussis, M., Rutledge, R. B., Prabhu, G., Hrynkiewicz, L., Lam, J., Ousdal, O. T. et al. (2018). Neural activity and fundamental learning, motivated by monetary loss and reward, are intact in mild to moderate major depressive disorder. *PLoS One*, 13(8), e0201451.
- Mueller, T. I. & Leon, A. C. (1996). Recovery, Chronicity, and Levels of Psychopathology in Major Depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 19(1), 85-102.
- Murphy, F. C., Michael, A., Robbins, T. W. & Sahakian, B. J. (2003). Neuropsychological impairment in patients with major depressive disorder: the effects of feedback on task performance. *Psychol Med*, 33(3), 455-467.
- Murray, C. & Lopez, A. (1996). *The global burden of disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 Projected to 2020.* Cambridge, MA.
- Murray, G. K., Clark, L., Corlett, P. R., Blackwell, A. D., Cools, R., Jones, P. B. et al. (2008). Incentive motivation in first-episode psychosis: a behavioural study. *BMC Psychiatry*, 8, 34.
- Must, A., Horvath, S., Nemeth, V. L. & Janka, Z. (2013). The Iowa Gambling Task in depression - what have we learned about sub-optimal decision-making strategies? *Front Psychol*, 4, 732.
- Nestler, E. J. & Carlezon, W. A., Jr. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry*, 59(12), 1151-1159.
- Nierenberg, A. A. & Amsterdam, J. D. (1990). Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry*, Jun;51.
- Nuttin, B., Cosyns, P., Demeulemeester, H., Gybels, J. & Meyerson, B. (1999). Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet*, 354(9189), 1526.
- Nuttin, B. J., Gabriels, L. A., Cosyns, P. R., Meyerson, B. A., Andriewitch, S., Sunaert, S. G. et al. (2003). Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery*, 52(6), 1263-1272; discussion 1272-1264.



- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J. & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*, 4(1), 95-102.
- O'Doherty, J., Rolls, E. T., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F., Kopal, G. et al. (2000). Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport*, 11(2), 399-403.
- O'Doherty, J. P., Deichmann, R., Critchley, H. D. & Dolan, R. J. (2002). Neural Responses during Anticipation of a Primary Taste Reward. *Neuron*, 33(5), 815-826.
- Olds, J. & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 47(6), 419-427.
- Ormel, J., VonKorff, M., Ustun, T. B., Pini, S., Korten, A. & Oldehinkel, T. (1994). Common mental disorders and disability across cultures. Results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. *JAMA*, 272(22), 1741-1748.
- Oswald, F. & Sailer, U. (2013). Slow cortical potentials capture decision processes during temporal discounting. *Eur J Neurosci*, 37(7), 1159-1168.
- Padoa-Schioppa, C. & Cai, X. (2011). The orbitofrontal cortex and the computation of subjective value: consolidated concepts and new perspectives. *Ann N Y Acad Sci*, 1239, 130-137.
- Padrao, G., Mallorqui, A., Cucurell, D., Marco-Pallares, J. & Rodriguez-Fornells, A. (2013). Neurophysiological differences in reward processing in anhedonics. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 13(1), 102-115.
- Panksepp, J. (2010). Panksepp J. (2010). Affective neuroscience of the emotional BrainMind: evolutionary perspectives and implications for understanding depression. *Dialogues in clinical neuroscience*, 12(4), 533-545.
- Park, S. K., Nguyen, M. D., Fischer, A., Luke, M. P., Affar el, B., Dieffenbach, P. B. et al. (2005). Par-4 links dopamine signaling and depression. *Cell*, 122(2), 275-287.
- Park, Y. S., Sammartino, F., Young, N. A., Corrigan, J., Krishna, V. & Rezai, A. R. (2019). Anatomic Review of the Ventral Capsule/Ventral Striatum and the Nucleus Accumbens to Guide Target Selection for Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *World Neurosurg*, 126, 1-10.
- Patten, S. & Juby, H. (2008). *A profile of clinical depression in Canada*. Verfügbar unter: <https://dspace.ucalgary.ca/bitstream/1880/46327/6/PattenRSS1.pdf> [Zugriff].
- Pauls, F., Lepach, A. C. & Petermann, F. (2013). [Depression and memory: comparison of memory performances in depressive and healthy adults]. *Gesundheitswesen*, 75(11), 754-760.
- Payne, T. & Thompson, M. (2015). Impaired Mental Processing Speed With Moderate to Severe Symptoms of Depression. In Y.-K. Kim (Hrsg.), *Major Depressive Disorder - Cognitive and Neurobiological Mechanisms*: IntechOpen.
- Pechtel, P., Dutra, S. J., Goetz, E. L. & Pizzagalli, D. A. (2013). Blunted reward responsiveness in remitted depression. *J Psychiatr Res*, 47(12), 1864-1869.
- Pecina, M., Sikora, M., Avery, E. T., Heffernan, J., Pecina, S., Mickey, B. J. et al. (2017). Striatal dopamine D2/3 receptor-mediated neurotransmission in major depression: Implications for anhedonia, anxiety and treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol*, 27(10), 977-986.
- Pelizza, L. & Ferrari, A. (2009). Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait? *Ann Gen Psychiatry*, 8, 22.

- Peters, J. & Buchel, C. (2011). The neural mechanisms of inter-temporal decision-making: understanding variability. *Trends Cogn Sci*, 15(5), 227-239.
- Pizzagalli, D. A., Iosifescu, D., Hallett, L. A., Ratner, K. G. & Fava, M. (2008). Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task. *J Psychiatr Res*, 43(1), 76-87.
- Pizzagalli, D. A., Jahn, A. L. & O'Shea, J. P. (2005). Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach. *Biol Psychiatry*, 57(4), 319-327.
- Platt, M. L. & Huettel, S. A. (2008). Risky business: the neuroeconomics of decision making under uncertainty. *Nat Neurosci*, 11(4), 398-403.
- Pool, E., Sennwald, V., Delplanque, S., Brosch, T. & Sander, D. (2016). Measuring wanting and liking from animals to humans: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 63, 124-142.
- Proudfit, G. H. (2015). The reward positivity: from basic research on reward to a biomarker for depression. *Psychophysiology*, 52(4), 449-459.
- Puigdemont, D., Perez-Egea, R., Portella, M. J., Molet, J., de Diego-Adelino, J., Gironell, A. et al. (2012). Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 15(1), 121-133.
- Pulcu, E., Trotter, P. D., Thomas, E. J., McFarquhar, M., Juhasz, G., Sahakian, B. J. et al. (2014). Temporal discounting in major depressive disorder. *Psychol Med*, 44(9), 1825-1834.
- Ranck, J. B., Jr. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res*, 98(3), 417-440.
- Rao, H., Korczykowski, M., Pluta, J., Hoang, A. & Detre, J. A. (2008). Neural correlates of voluntary and involuntary risk taking in the human brain: an fMRI Study of the Balloon Analog Risk Task (BART). *Neuroimage*, 42(2), 902-910.
- Ribot, T. (1986). *La psychologie des sentiments (Die Psychologie der Gefühle)*: Felix Alcan, Paris.
- Rizvi, S. J., Lambert, C. & Kennedy, S. (2018). Presentation and Neurobiology of Anhedonia in Mood Disorders: Commonalities and Distinctions. *Curr Psychiatry Rep*, 20(2), 13.
- Rizvi, S. J., Pizzagalli, D. A., Sproule, B. A. & Kennedy, S. H. (2016). Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. *Neurosci Biobehav Rev*, 65, 21-35.
- Robert-Koch-Institut. (2015). *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/02\\_gesundheit\\_in\\_deutschland.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/02_gesundheit_in_deutschland.pdf?__blob=publicationFile) (Zugriffsdatum: 29.05.2019).
- Rodewald, K., Bartolovic, M., Debelak, R., Aschenbrenner, S., Weisbrod, M. & Roeschely, D. (2012). Eine Normierungsstudie eines modifizierten Trail Making Tests im deutschsprachigen Raum. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 23(1), 37-48.
- Rohe, T., Weber, B. & Fliessbach, K. (2012). Dissociation of BOLD responses to reward prediction errors and reward receipt by a model comparison. *Eur J Neurosci*, 36(3), 2376-2382.
- Rolls, E. T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex*, 10(3), 284-294.
- Rolls, E. T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct*, 224(9), 3001-3018.

- Romer Thomsen, K., Whybrow, P. C. & Kringelbach, M. L. (2015). Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Front Behav Neurosci*, 9, 49.
- Rosenblau, G., Sterzer, P., Stoy, M., Park, S., Friedel, E., Heinz, A. et al. (2012). Functional neuroanatomy of emotion processing in major depressive disorder is altered after successful antidepressant therapy. *J Psychopharmacol*, 26(11), 1424-1433.
- Rothkirch, M., Tonn, J., Kohler, S. & Sterzer, P. (2017). Neural mechanisms of reinforcement learning in unmedicated patients with major depressive disorder. *Brain*, 140(4), 1147-1157.
- Rush, A. J., Fava, M., Wisniewski, S. R., Lavori, P. W., Trivedi, M. H., Sackeim, H. A. et al. (2004). Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. *Controlled Clinical Trials*, 25(1), 119-142.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D. et al. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*, 163(11), 1905-1917.
- Russo, S. J. & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci*, 14(9), 609-625.
- Sackeim, H. A. (2001). The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 16, 10-17.
- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A. & Mingote, S. M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology (Berl)*, 191(3), 461-482.
- Salamone, J. D., Cousins, M. S., McCullough, L. D., Carriero, D. L. & Berkowitz, R. J. (1994). Nucleus accumbens dopamine release increases during instrumental lever pressing for food but not free food consumption. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49(1), 25-31.
- Scheele, D., Mihov, Y., Schwederski, O., Maier, W. & Hurlemann, R. (2013). A negative emotional and economic judgment bias in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263(8), 675-683.
- Schlaepfer, T. E., Bewernick, B. H., Kayser, S., Hurlemann, R. & Coenen, V. A. (2014). Deep brain stimulation of the human reward system for major depression--rationale, outcomes and outlook. *Neuropsychopharmacology*, 39(6), 1303-1314.
- Schlaepfer, T. E., Bewernick, B. H., Kayser, S., Madler, B. & Coenen, V. A. (2013). Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry*, 73(12), 1204-1212.
- Schlaepfer, T. E., Cohen, M. X., Frick, C., Kosel, M., Brodesser, D., Axmacher, N. et al. (2008). Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*, 33(2), 368-377.
- Schlaepfer, T. E. & Lieb, K. (2005). Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *The Lancet*, 366(9495), 1420-1422.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 1(3), 199-207.
- Schultz, W. (2006). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol*, 57, 87-115.
- Schultz, W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci*, 30, 259-288.

- Schultz, W., Apicella, P. & Ljungberg, T. (1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *The Journal of Neuroscience*, *13*(3), 900-913.
- Schultz, W., Dayan, P. & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, *275*(5306), 1593-1599.
- Schupbach, M., Gargiulo, M., Welter, M. L., Mallet, L., Behar, C., Houeto, J. L. et al. (2006). Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology*, *66*(12), 1811-1816.
- Sherdell, L., Waugh, C. E. & Gotlib, I. H. (2012). Anticipatory pleasure predicts motivation for reward in major depression. *J Abnorm Psychol*, *121*(1), 51-60.
- Shestyuk, A. Y., Deldin, P. J., Brand, J. E. & Deveney, C. M. (2005). Reduced sustained brain activity during processing of positive emotional stimuli in major depression. *Biol Psychiatry*, *57*(10), 1089-1096.
- Silva, J. R. (2011). International Affective Picture System (IAPS) in Chile: A cross-cultural adaptation and validation study. *Terapia psicológica*, *29*(2), 251-258.
- Small, D. M., Gregory, M. D., Mak, Y. E., Gitelman, D., Mesulam, M. M. & Parrish, T. (2003). Dissociation of Neural Representation of Intensity and Affective Valuation in Human Gustation. *Neuron*, *39*(4), 701-711.
- Small, D. M., Zatorre, R. J., Dagher, A., Evans, A. C. & Jones-Gotman, M. (2001). Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain*, *124*(Pt 9), 1720-1733.
- Smoski, M. J., Lynch, T. R., Rosenthal, M. Z., Cheavens, J. S., Chapman, A. L. & Krishnan, R. R. (2008). Decision-making and risk aversion among depressive adults. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, *39*(4), 567-576.
- Solomon, R. L. & Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev*, *81*(2), 119-145.
- Spijker, J., Bijl, R. V., de Graaf, R. & Nolen, W. A. (2001). Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatr Scand*, *103*(2), 122-130.
- Steele, J. D., Meyer, M. & Ebmeier, K. P. (2004). Neural predictive error signal correlates with depressive illness severity in a game paradigm. *Neuroimage*, *23*(1), 269-280.
- Stefani, A., Fedele, E., Galati, S., Raiteri, M., Pepicelli, O., Brusa, L. et al. (2006). Deep brain stimulation in Parkinson's disease patients: biochemical evidence. *J Neural Transm Suppl*(70), 401-408.
- Stratta, P., Tempesta, D., Bonanni, R. L., de Cataldo, S. & Rossi, A. (2014). Emotional reactivity in bipolar depressed patients. *J Clin Psychol*, *70*(9), 860-865.
- Sturm, V., Lenartz, D., Koulousakis, A., Treuer, H., Herholz, K., Klein, J. C. et al. (2003). The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat*, *26*(4), 293-299.
- Synofzik, M. & Schlaepfer, T. E. (2008). Stimulating personality: ethical criteria for deep brain stimulation in psychiatric patients and for enhancement purposes. *Biotechnol J*, *3*(12), 1511-1520.
- Takahashi T, O. H., Inoue T, Boku S, Kako Y, Kitaichi Y, Kusumi I, Masui T, & Nakagawa S, S. K., Tanaka T, Koyama T, Radford MH. (2008). Depressive patients are more impulsive and inconsistent in intertemporal choice behavior for monetary gain and loss than healthy subjects--an analysis based on Tsallis' statistics. *Neuro Endocrinol Lett*, *29*(3), 351-358.

- Tastevin, M., Spatola, G., Regis, J., Lancon, C. & Richieri, R. (2019). Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 15, 1259-1272.
- Thomsen, K. R. (2015). Measuring anhedonia: impaired ability to pursue, experience, and learn about reward. *Front Psychol*, 6, 1409.
- Treadway, M. T., Bossaller, N. A., Shelton, R. C. & Zald, D. H. (2012). Effort-based decision-making in major depressive disorder: a translational model of motivational anhedonia. *J Abnorm Psychol*, 121(3), 553-558.
- Treadway, M. T., Buckholtz, J. W., Schwartzman, A. N., Lambert, W. E. & Zald, D. H. (2009). Worth the 'EEfRT'? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS One*, 4(8), e6598.
- Treadway, M. T. & Zald, D. H. (2011). Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(3), 537-555.
- Tremblay, L. & Schultz, W. (1999). Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature*, 398(6729), 704-708.
- Tremblay, L. & Schultz, W. (2000). Reward-related neuronal activity during go-nogo task performance in primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol*, 83(4), 1864-1876.
- Tremblay, L. K., Naranjo, C. A., Graham, S. J., Herrmann, N., Mayberg, H. S., Hevenor, S. et al. (2005). Functional Neuroanatomical Substrates of Altered Reward Processing in Major Depressive Disorder Revealed by a Dopaminergic Probe. *Arch Gen Psychiatry*, 62(11), 1228-1236.
- Voges, J., Muller, U., Bogerts, B., Munte, T. & Heinze, H. J. (2013). Deep brain stimulation surgery for alcohol addiction. *World Neurosurg*, 80(3-4), S28 e21-31.
- Volkman, J., Schläpfer, T., Bewernick, B., Gippert, S. M. & Galert, T. (2016). *Hirnstimulation - Neurologische, psychiatrische und philosophische Aspekte* (Bd. Band 18): Verlag Karl Alber, Freiburg.
- Vrieze, E., Pizzagalli, D. A., Demyttenaere, K., Hompes, T., Sienaert, P., de Boer, P. et al. (2013). Reduced reward learning predicts outcome in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 73(7), 639-645.
- Warden, D., Rush, A. J., Trivedi, M. H., Fava, M. & Wisniewski, S. R. (2007). The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*, 9(6), 449-459.
- Wardle, M. C., Treadway, M. T., Mayo, L. M., Zald, D. H. & de Wit, H. (2011). Amping up effort: effects of d-amphetamine on human effort-based decision-making. *J Neurosci*, 31(46), 16597-16602.
- Watters, A. J. & Williams, L. M. (2011). Negative biases and risk for depression; integrating self-report and emotion task markers. *Depress Anxiety*, 28(8), 703-718.
- White, T. L., Lejuez, C. W. & de Wit, H. (2008). Test-retest characteristics of the Balloon Analogue Risk Task (BART). *Exp Clin Psychopharmacol*, 16(6), 565-570.
- Whitton, A. E., Treadway, M. T. & Pizzagalli, D. A. (2015). Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 28(1), 7-12.
- WHO. (2004). *The global burden of disease, Update 20004*. Verfügbar unter: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf?ua=1](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf?ua=1) (Zugriffsdatum: 29.05.2019).
- Willner, P. (1997). The mesolimbic dopamine system as a target for rapid antidepressant action. *Int Clin Psychopharmacol*, 12 Suppl 3, S7-14.

- Winer, E. S., Jordan, D. G. & Collins, A. C. (2019). Conceptualizing anhedonias and implications for depression treatments. *Psychol Res Behav Manag*, 12, 325-335.
- Wing, V. C., Barr, M. S., Wass, C. E., Lipsman, N., Lozano, A. M., Daskalakis, Z. J. et al. (2013). Brain stimulation methods to treat tobacco addiction. *Brain Stimul*, 6(3), 221-230.
- Wise, R. (1982). Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences*, 5(1), 39-53.
- Wise, R. (1985). The anhedonia hypothesis: Mark III. *Behavioral and Brain Sciences*, 8(1), 178-186.
- Wise, R. A. (1980). The dopamine synapse and the notion of 'pleasure centers' in the brain. *Trends in Neurosciences*, 3(4), 91-95.
- Wise, R. A. (1996). Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu Rev Neurosci*, 19, 319-340.
- Woodward, D. J., Chang, J. Y., Janak, P., Azarov, A. & Anstrom, K. (1999). Mesolimbic neuronal activity across behavioral states. *Ann N Y Acad Sci*, 877, 91-112.
- Yang, X. H., Huang, J., Lan, Y., Zhu, C. Y., Liu, X. Q., Wang, Y. F. et al. (2016). Diminished caudate and superior temporal gyrus responses to effort-based decision making in patients with first-episode major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 64, 52-59.
- Yang, X. H., Huang, J., Zhu, C. Y., Wang, Y. F., Cheung, E. F., Chan, R. C. et al. (2014). Motivational deficits in effort-based decision making in individuals with subsyndromal depression, first-episode and remitted depression patients. *Psychiatry Res*, 220(3), 874-882.
- Yoon, K. L., Joormann, J. & Gotlib, I. H. (2009). Judging the intensity of facial expressions of emotion: depression-related biases in the processing of positive affect. *J Abnorm Psychol*, 118(1), 223-228.
- Yu, D., Yan, H., Zhou, J., Yang, X., Lu, Y. & Han, Y. (2019). A circuit view of deep brain stimulation in Alzheimer's disease and the possible mechanisms. *Mol Neurodegener*, 14(1), 33.
- Zald, D. H. & Treadway, M. T. (2017). Reward Processing, Neuroeconomics, and Psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 13, 471-495.
- Zarate, C. A., Jr., Payne, J. L., Singh, J., Quiroz, J. A., Luckenbaugh, D. A., Denicoff, K. D. et al. (2004). Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*, 56(1), 54-60.
- Zhang, F. F., Peng, W., Sweeney, J. A., Jia, Z. Y. & Gong, Q. Y. (2018). Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neurosci Ther*, 24(11), 994-1003.
- Zhou, S., Nie, L., Wang, Z., Wang, M. & Zheng, Y. (2019). Aberrant reward dynamics in trait anticipatory anhedonia. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 14(8), 899-909.
- Zrinzo, L., Foltynie, T., Limousin, P., Hariz, M.I. (2012). Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg*. Jan;116(1):84-94.