

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. P. Falkai

Fehler-Bewusstsein als Modell für Krankheitseinsicht bei Patienten  
mit unipolarer Depression – eine funktionelle MRT-Studie

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Felix Grubbe

aus  
Duisburg

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

PD Dr. med. R. Schennach

Mitberichterstatter:

PD Dr. Florian Seemüller

Prof. Dr. Hellmuth Braun-Scharm

PD Dr. Leonhard Schilbach

Prof. Dr. Inga Katharina Koerte

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dr. rer. nat. habil. E. F. Gutyrchik

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2019

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1. UNIPOLARE DEPRESSION	1
1.1.1. <i>Epidemiologie</i>	1
1.1.2. <i>Ätiopathogenese</i>	1
1.1.3. <i>Symptome depressiver Störungen</i>	5
1.1.4. <i>Diagnostik und Klassifikation</i>	5
1.1.5. <i>Therapie</i>	6
1.1.6. <i>Verlauf und Prognose</i>	7
1.2. KRANKHEITSEINSICHT	8
1.2.1. <i>Krankheitseinsicht und ihre neuronalen Grundlagen</i>	8
1.2.2. <i>Fehlerverarbeitung und Fehler-Bewusstsein als mögliches Modell für Krankheitseinsicht</i>	10
1.2.2.1. <i>Der anteriore zinguläre Kortex und seine Bedeutung für das Fehler-Bewusstsein</i>	10
1.2.3. <i>Krankheitseinsicht bei unipolarer Depression</i>	11
<b>2. ZIELSETZUNG DER ARBEIT</b>	<b>13</b>
<b>3. MATERIALIEN UND METHODEN</b>	<b>14</b>
3.1. STICHPROBE	14
3.2. ABLAUF DER REKRUTIERUNG	14
3.3. ETHIKKOMMISSION UND DATENSCHUTZ	14
3.4. EXPERIMENTE	14
3.4.1. <i>Error-Awareness-Task</i>	15
3.4.2. <i>Self-Appraisal of Illness Questionnaire</i>	16
3.5. VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	17
3.6. AUSWERTUNG	18
3.6.1. <i>Auswertung der Stichprobe</i>	19
3.6.2. <i>Auswertung der Verhaltens-Daten</i>	19
3.6.3. <i>Auswertung der Schnittbildgebungs-Daten</i>	20
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>24</b>
4.1. STICHPROBE	24
4.2. ERROR AWARENESS TASK	24
4.2.1. <i>Verhaltens-Daten</i>	24
4.2.2. <i>Schnittbildgebungs-Daten</i>	26
4.2.3. <i>Korrelationen</i>	31
4.3. SELF-APPRAISAL OF ILLNESS QUESTIONNAIRE	32
4.3.1. <i>Verhaltens-Daten</i>	32
4.3.2. <i>Schnittbildgebungs-Daten</i>	33
4.3.2.1. <i>Region of Interest-Analysen</i>	34
4.3.3. <i>Korrelationen</i>	34
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>35</b>
5.1. DER ANTERIORE ZINGULÄRE KORTIX ALS MÖGLICHER SCHLÜSSEL ZUR KRANKHEITSEINSICHT	35
5.2. ANDERE MÖGLICHE RELEVANTE HIRNAREALE FÜR DAS NETZWERK DER KRANKHEITSEINSICHT	40
5.2.1. <i>Dorsolateraler präfrontaler Kortex und Putamen</i>	40
5.2.2. <i>Insula</i>	41
5.2.3. <i>Inferiorer parietaler Lappen</i>	43
5.2.4. <i>Mittlerer zingulärer Kortex, temporale Areale und inferiorer frontaler Gyrus</i>	44
5.3. WEITERE ERGEBNISSE AUS DEN VERHALTENS DATEN	45
5.3.1. <i>Fehler-Aufgabe</i>	45
5.3.2. <i>Einsichts-Aufgabe</i>	45

5.4.	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER ARBEIT .....	46
6.	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b> .....	<b>47</b>
7.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>49</b>
8.	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>59</b>
9.	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>60</b>
10.	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>61</b>
11.	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>62</b>
12.	<b>ANHANG</b> .....	<b>64</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Unipolare Depression

Die unipolare Depression ist eine Erkrankung aus dem Spektrum der affektiven Störungen. Sie ist abzugrenzen von depressiven Episoden im Rahmen anderer Erkrankungen wie zum Beispiel der bipolaren Störung, bei der neben depressiven auch manische Episoden auftreten. Diese Arbeit begrenzt sich auf die unipolare Depression, welche durch die Hauptsymptome gedrückte Stimmung, Interessenlosigkeit und Antriebsschwäche gekennzeichnet ist und mit einer Vielzahl an psychischen und somatischen Begleitsymptomen und Komorbiditäten einhergehen kann. Aufgrund ihres hohen Leidensdrucks durch schwerwiegende Symptome einschließlich gesteigerter Suizidalität sowie ihrer hohen Inzidenz und Prävalenz stellt sie eine schwerwiegende und bedeutsame Volkskrankheit dar [1, 2].

### 1.1.1. Epidemiologie

In Deutschland ist die Depression mit einer Lebenszeitprävalenz von 17,1 % und einer 1-Jahresprävalenz von 10,7 % eine der häufigsten psychischen Erkrankungen. Frauen sind dabei mit einer Lebenszeitprävalenz von 23,3 % wesentlich häufiger betroffen als Männer mit einer Lebenszeitprävalenz von 11,1 % [3]. Depressionen treten allgemein in jedem Lebensalter auf, dabei ist die 1-Jahresprävalenz bei Frauen am höchsten im Alter zwischen 35 und 49 Jahren mit 12,7 %, bei Männern allerdings schon im Alter von 18 bis 34 Jahren mit 6,0 % [4].

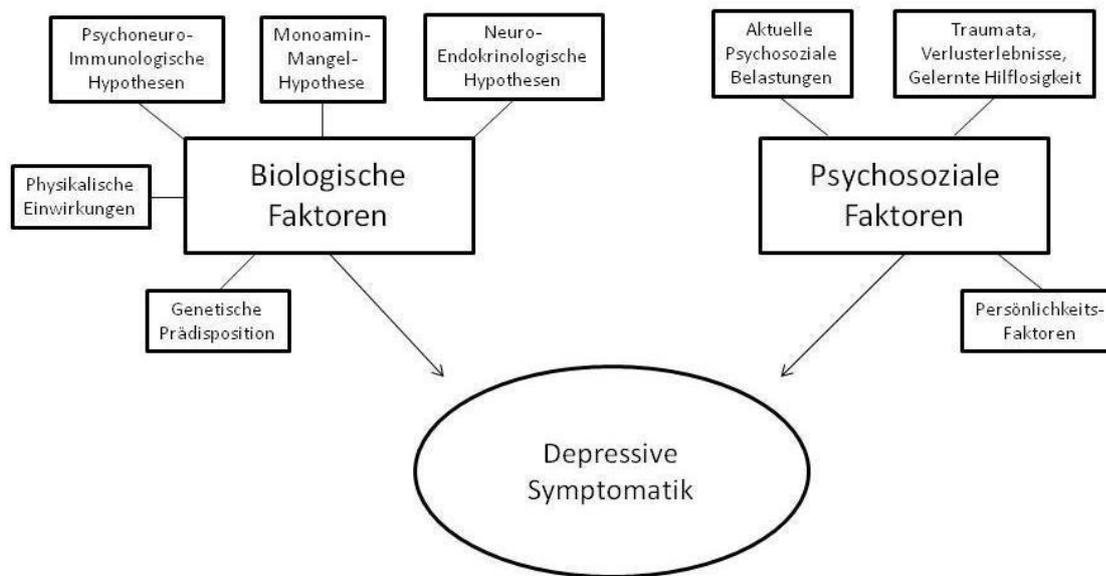
Nicht nur auf das Leben des einzelnen Patienten, sondern auch auf die Volksgesundheit und die Gesundheitsökonomie hat die Depression immense Auswirkungen. So steht laut Weltgesundheitsorganisation die Depression weltweit an vierter Stelle aller Erkrankungen bezüglich der „Disability-adjusted Life Years“, also der Jahre, die aufgrund einer Erkrankung verloren oder beeinträchtigt werden [5]. Darüber hinaus sind Patienten mit einer Depression im Schnitt mehr als dreimal so häufig arbeitsunfähig wie Nicht-Depressive [6].

### 1.1.2. Ätiopathogenese

Für das Auftreten einer depressiven Störung wird ein multifaktorielles Entstehungsmodell angenommen, das im Wesentlichen auf einem gemeinsamen Vorkommen von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren beruht, die sich auch gegenseitig beeinflussen [7].

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell basiert auf der Annahme, dass jeder Mensch eine angeborene Vulnerabilität für psychische Erkrankungen besitzt, die als eine individuelle Schwelle für Belastbarkeit verstanden werden kann. Erleidet der Mensch mehr negativen Stress, als er persönlich verträgt, kann es zur Entstehung einer Depression kommen [8].

Abb. 1: Wesentliche biologische und psychosoziale Faktoren in der Entstehung von Depressionen. Nach Möller et al. [2]



### 1.1.2.1. **Wesentliche biologische Faktoren**

Einen wesentlichen Anteil stellt die genetische Veranlagung für das Auftreten einer Depression dar. Leidet ein Angehöriger an einer Depression, ist die Wahrscheinlichkeit, selbst zu erkranken, gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht. Die Wahrscheinlichkeit ist umso größer, je näher der Verwandtschaftsgrad. Am höchsten ist das Risiko dementsprechend bei eineiigen Zwillingen [2, 7]. Welche Gene hierbei genau involviert sind, ist noch unklar. Dazu kommen epigenetische Veränderungen, die ebenfalls zur Entstehung einer Depression beitragen. Das sind im Laufe des Lebens erworbene Veränderungen an der Erbgut-Struktur, zum Beispiel durch Methylierung oder Histonprotein-Modifizierung. Diese Veränderungen können die Expression und damit die Auswirkung der betroffenen Gene beeinflussen, ohne die eigentliche Sequenz der Desoxyribonukleinsäure (DNS) zu verändern [9].

Auch Veränderungen der zentralen Monoamine beeinflussen die biologische Vulnerabilität des Patienten. Es wird angenommen, dass ein zentraler Mangel vor allem an Serotonin und Noradrenalin wesentlich an der Entstehung von Depressionen beteiligt ist. Diese über 40 Jahre alte Theorie geht auf die Entdeckung zurück, dass Antidepressiva über eine Konzentrations-Erhöhung von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt wirken [10, 11]. Inzwischen geht man davon aus, dass nicht primär ein Mangel dieser Neurotransmitter im Vordergrund steht, sondern vielmehr eine Dysbalance zwischen den verschiedenen Transmitter-Systemen zur Pathogenese der Depression beiträgt. Zudem scheinen auch Fehlregulierungen weiterer Transmitter wie Glutamat,  $\gamma$ -Aminobuttersäure und Dopamin hierfür bedeutend zu sein. Diese veränderten Neurotransmitter-Konzentrationen führen

letztendlich zu einer veränderten Gen-Expression und beeinflussen so die Entstehung einer Depression [2].

Vielfach wurde auch eine Veränderung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse, insbesondere eine Hochregulation von Kortisol, mit der Entstehung depressiver Erkrankungen assoziiert [2, 12-14]. In diesem Zusammenhang wurden auch Störungen im Bereich der Schilddrüsenhormone, der Sexualhormone (insbesondere Testosteron) und des Wachstumshormons beschrieben [2].

Weiterhin sind auch Veränderungen des Immunsystems bei depressiven Erkrankungen beschrieben. Vor allem eine veränderte Aktivität von Killerzellen, Akute-Phase-Reaktionen und die vermehrte Produktion von Zytokinen, also Entzündungsmediatoren wie Interleukin-6, sollen eine wichtige Rolle in der Entstehung und im Verlauf von Depressionen spielen. Diese Mechanismen sind auch im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Störungen der Kortisol-Achse zu betrachten, welche erhebliche Auswirkungen auf das Immunsystem haben [15].

Daneben haben auch chronobiologische und physikalische Faktoren wie die Jahreszeit und die Exposition von Tageslicht einen Einfluss auf die Genese von Depressionen. So kommt es vor allem im Herbst und im Winter vermehrt zum Auftreten von sogenannten saisonalen Depressionen [2].

#### **1.1.2.2. Wesentliche psychologische Faktoren**

Neben den oben genannten biologischen Faktoren spielen psychologische Faktoren eine große Rolle in der Pathogenese von Depressionen. Hierbei wurden im Laufe der Zeit unterschiedliche Modelle und Theorien entwickelt. Vereinfacht ist zu unterscheiden zwischen den psychodynamisch-psychoanalytischen Modellen und den kognitions- und lerntheoretischen Ansätzen.

Die psychoanalytischen Grundlagen der Depressions-Entstehung sind vielfältig und komplex und sollen hier nur vereinfacht wiedergegeben werden. Freud sah in der Depression, die er selbst als Melancholie bezeichnete, eine Trauerarbeit nach dem unbewusst gebliebenen Verlust eines geliebten Objektes [16]. Andere Konzepte gehen von einer Störung in der Persönlichkeitsentwicklung durch eine belastende Mutterbeziehung oder aufgrund erlebter Hilflosigkeit in der frühen Kindheit aus [2].

Eine wesentliche kognitionspsychologische Theorie von Beck behandelt die sogenannte kognitive Triade als typisches Denkmuster depressiver Patienten. Sie bestehe aus einer negativen Wahrnehmung des Selbst und der Lebenserfahrungen sowie negativer Erwartungen an die Zukunft [17]. Diese negativen Denkmuster könnten, durch Stress

aktiviert, zur Entstehung einer Depression führen [2]. Ein weiteres wichtiges verhaltenspsychologisches Konzept basiert auf gelernter Hilflosigkeit und beschreibt, dass Patienten mit einer Depression in der Kindheit empfundene echte Hilflosigkeit als grundlegendes Verhaltensmuster gelernt haben und sich in der Folge entsprechend dieser erlernten Muster verhalten, wenn sie sich in belastenden Situationen befinden [18].

Darüber hinaus spielen Persönlichkeitsfaktoren, kritische Lebensereignisse wie Todesfälle, Arbeitsplatzverlust und andere psychosoziale Faktoren wie Paarbeziehungen und Trennungen eine Rolle in der Entstehung von Depressionen [2].

### **1.1.3. Symptome depressiver Störungen**

Typische Symptome sind eine niedergedrückte Stimmung, ein Gefühl der inneren Leere sowie Interessen-, Freud- und Antriebslosigkeit. Dazu kommen im unterschiedlichen Maße u.a. Konzentrationsstörungen, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle und bei einer schweren Form der Depression auch Suizidgedanken. Auch wahnhaftige Symptome können vorkommen, typischerweise in Form eines synthymen, also zur Stimmung passenden, Schuld- oder Verarmungswahn. Psychomotorische Symptome können eine verminderte Bewegung zum Beispiel in Form eines depressiven Stupors, aber auch eine vermehrte Bewegung im Sinne einer ruhelosen Agitiertheit sein. Körperliche Symptome können sich in entgegengesetzten Extremen manifestieren. So kann es sowohl zu Schlaflosigkeit als auch zu vermehrtem Schlaf kommen. Weitere vegetative Symptome sind Störungen des Appetits, der Verdauung, des Sexual- und Lustempfindens, Schmerzen sowie ein allgemeines Schwächegefühl [2].

### **1.1.4. Diagnostik und Klassifikation**

Die Diagnose einer Depression erfolgt anhand des klinischen Bildes, dem psychopathologischen Befund sowie dem zeitlichen Verlauf, wobei somatische Erkrankungen als Auslöser der Depression ausgeschlossen werden müssen [7].

Für die Diagnose einer depressiven Störung nach ICD-10 sind die folgenden Kriterien notwendig:

- Die Symptome müssen über mindestens 14 Tage bestehen
- Hauptsymptome sind:
  - o Gedrückte Stimmung
  - o Interessenverlust
  - o Antriebsmangel
- Zusatzsymptome sind: verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühl und Gefühl der Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Suizidhandlungen, Schlafstörungen, verminderter Appetit.
- Darüber hinaus kann ein somatisches Syndrom vorliegen. Typische Symptome sind: Interessenverlust bzw. Verlust der Freude an eigentlich angenehmen Tätigkeiten, fehlende emotionale Reagibilität auf eine angenehme Umgebung oder positive Ereignisse, frühmorgendliches Erwachen (mindestens zwei Stunden vor der gewohnten Zeit), Morgentief, objektivierbare psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Libidoverlust.
- Für die Diagnose einer leichten Episode müssen mindestens zwei Hauptsymptome und zwei Zusatzsymptome bestehen, für eine mittelgradige Episode ebenfalls

mindestens zwei Hauptsymptome und drei oder vier Zusatzsymptome. Für eine schwere Episode müssen alle drei Hauptsymptome und mindestens vier Zusatzsymptome vorliegen.

- Die Diagnose eines somatischen Syndroms erfordert bei einer leichten oder mittelgradigen Episode das Vorliegen von mindestens vier der typischen Symptome. Im Falle einer schweren depressiven Episode wird das Vorliegen der somatischen Symptome angenommen.
- Ab der zweiten Episode spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung. Die Episoden können verschieden schwer sein [7, 19].

#### **1.1.5. Therapie**

Für die Therapie von Depressionen stehen inzwischen vielfältige Wege und Möglichkeiten zur Verfügung. Grundsätzlich basiert sie auf den Säulen Psychopharmakotherapie, nichtmedikamentöse somatische Therapien, Psychotherapie und Sozialtherapie. Außerdem kann allgemein zwischen einer Akuttherapie während der depressiven Episode und einer anschließenden Erhaltungstherapie sowie einer gegebenenfalls weiteren Rezidiv-Prophylaxe unterschieden werden [7].

Die psychopharmakologische Therapie basiert üblicherweise auf dem Einsatz eines Antidepressivums. Die meisten Antidepressiva wirken über verschiedene Neurotransmitter-Systeme, insbesondere Serotonin und Noradrenalin. Dies geschieht zum Beispiel durch Wiederaufnahme- oder Abbau-Hemmung. Die unterschiedlichen Antidepressiva-Gruppen unterscheiden sich dabei vor allem in ihrer Potenz und Selektivität für einen Neurotransmitter, ihren Nebenwirkungen und darin, ob sie durch Einfluss auch auf histaminerge oder cholinerge Rezeptoren eher zur Antriebssteigerung oder Sedierung führen. So wirken sich zum Beispiel die klassischen trizyklischen Antidepressiva auf diverse Transmitter-Konzentrationen aus, wogegen neuere, selektivere Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer vor allem die Serotonin-Konzentration beeinflussen. Die Wahl des Antidepressivums oder der Kombination mehrerer Antidepressiva wird daher aufgrund der individuellen Symptome des Patienten, der gewünschten oder unerwünschten Nebenwirkungen, der Präferenzen des Patienten und im Verlauf aufgrund der Wirksamkeit getroffen. Zur Wirkverstärkung bei unzureichendem Ansprechen (Augmentation) können zum Beispiel noch Antipsychotika oder Mood-Stabilizer eingesetzt werden [7]. In der Erprobung befindet sich die Ketamin-Infusions-Therapie, bei der Patienten mit einer Therapie-resistenten Depression einmalige oder wiederholte Infusionen mit Ketamin erhalten. Die bisherigen Ergebnisse sprechen für eine teilweise sehr gute Wirksamkeit [20].

Zu den nichtmedikamentösen somatischen Therapien zählen etablierte Verfahren wie die Elektrokrampftherapie, Licht- und Wochtherapie [7]. Ein jüngeres Verfahren ist zum Beispiel

die repetitive transkranielle Magnetstimulation, welche vielversprechende antidepressive Wirkung zeigt [21].

In der Psychotherapie von Depressionen kommen in Deutschland vor allem die kognitive Verhaltenstherapie, die interpersonelle Psychotherapie sowie die tiefenpsychologisch fundierte und analytische Psychotherapie zur Anwendung [7]. Im Falle chronisch depressiver Patienten kommt die „Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy“ (CBASP) dazu [22, 23].

Diese psychotherapeutischen Ansätze unterscheiden sich im theoretischen Ansatz zur Entstehung und auch in Inhalt und Ablauf der Therapie. Vereinfacht gesagt wird in der Verhaltenstherapie versucht, dysfunktionales Verhalten und Empfinden zu erkennen, neu zu lernen und somit Symptome zu mindern, wogegen bei der analytischen Psychotherapie das Bewusstwerden und Bewältigen unterbewusster, tiefgreifender innerer Konflikte im Vordergrund steht. Die interpersonelle Psychotherapie wurde speziell für die Behandlung von depressiven Störungen entwickelt und nutzt Konzepte aus Verhaltenstherapie und psychodynamischer Therapie und fokussiert sich dabei auf die Behandlung sozialer und interpersoneller Probleme [7]. Die CBASP vereinigt wiederum Inhalte der Verhaltenstherapie, psychodynamischen und interpersonellen Therapie und wurde für die Behandlung chronisch depressiver Patienten entwickelt [22, 23].

Die genannten Therapieformen kommen sowohl als Akut-, als auch als Erhaltungstherapien nach überstandener Episode in Frage. Im Falle einer erhöhten Rezidiv-Gefahr, z.B. aufgrund einer besonders schweren Episode oder bei einem bereits aufgetretenen Rezidiv, kann eine bis zu lebenslange Rezidiv-Prophylaxe erwogen werden [7].

#### **1.1.6. Verlauf und Prognose**

Typischerweise verläuft eine unipolare Depression in Episoden, also in zeitlich begrenzten Schüben. Die mittlere Dauer einer solchen Episode beträgt unter Behandlung ca. vier Monate, unbehandelt beträgt sie bis zu acht Monate [7, 24]. Dabei bestehen große interindividuelle Unterschiede im Verlauf der Erkrankung. Über 50 Prozent der Patienten erleiden nach einer überstandenen Episode im Laufe des Lebens ein Rezidiv, wonach sich das Risiko für ein erneutes Rezidiv weiter erhöht [7, 25-27]. In einigen Fällen kommt es nach einer Episode nicht zu einer vollständigen Remission und es bleibt ein residuelle Symptomatik bestehen. Auch dies stellt einen Risikofaktor für weitere Episoden dar [7]. Durchschnittlich sind von den behandelten Patienten nach sechs Monaten noch ca. 50 Prozent erkrankt und nach zwei Jahren noch ca. 20 Prozent. Bei Auftreten einer länger als zwei Jahre anhaltenden Episode spricht man auch von einer chronischen Depression, wobei auch hiervon im Laufe der Zeit noch ein Teil der Patienten eine Remission erreicht [28, 29].

## **1.2. Krankheitseinsicht**

Krankheitseinsicht beschreibt die Fähigkeit eines Patienten, seine Erkrankung als solche zu erkennen [30]. Eine fehlende Krankheitseinsicht wird auch als Anosognosie bezeichnet. Sie spielt im Feld der psychiatrischen Erkrankungen eine besondere Rolle. Zum einen ist hier die Grenze zwischen gesund und krank oft weniger klar abzugrenzen als bei somatischen Erkrankungen und für den Patienten verständlicherweise schwerer nachzuvollziehen. Vor allem aber ist bei psychiatrischen Erkrankungen das Gehirn selbst, also der Ursprung der Krankheitseinsicht, erkrankt, und die fehlende Krankheitseinsicht kann zum Teil als Symptom der Erkrankung verstanden werden.

Krankheitseinsicht wird als multidimensionales Konstrukt verstanden, das sich aus den Domänen allgemeines Bewusstsein für eine Erkrankung, Bewusstsein für den Nutzen einer Therapie und Bewusstsein für die sozialen Konsequenzen der Erkrankung zusammensetzt. Dabei ist zu beachten, dass Krankheitseinsicht in der Regel nicht vollständig vorliegt oder fehlt, sondern für verschiedene Domänen und Aspekte der Erkrankung unterschiedlich ausgeprägt sein kann [31]. Dabei beeinflusst der Grad der Krankheitseinsicht die Therapietreue der Patienten und damit auch den Verlauf und das Outcome, was die Relevanz der Krankheitseinsicht in der Behandlung deutlich macht. [30].

### **1.2.1. Krankheitseinsicht und ihre neuronalen Grundlagen**

Es gibt bisher nur wenige Studien, die grundlegende neuronale Prozesse der Krankheitseinsicht mittels funktioneller Magnet-Resonanz-Tomografie (fMRT) untersucht haben. Bei einer Untersuchung mittels fMRT wird im Gegensatz zur konventionellen Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) nicht primär die Struktur, sondern die Aktivität verschiedener Areale des Gehirns während eines Experiments gemessen. Hieraus lassen sich Rückschlüsse auf die Funktion und die Beteiligung der einzelnen Areale an zerebralen Prozessen ziehen.

Es gibt eine Reihe von konventionellen strukturellen MRT-Studien zum Thema Krankheitseinsicht bei Patienten mit einer Schizophrenie, welche heterogene Ergebnisse gezeigt haben. Häufig werden Korrelationen zwischen eingeschränkter Krankheitseinsicht und Substanzverlusten unterschiedlicher Bereiche des Kortex berichtet. Hierbei werden besonders häufig Läsionen in präfrontalen Arealen bzw. in den sogenannten kortikalen Mittellinien-Strukturen (im Original englisch: cortical midline structures, CMS) beobachtet [32-35]. Zu letzteren zählen der zinguläre Kortex, der mediale präfrontale Kortex, der orbitomediale präfrontale Kortex und der dorsomediale präfrontale Kortex, welche gemeinsam eine zentrale Rolle in der Verarbeitung Selbst-bezogener Reize spielen [36].

Alle Studien, die bislang Krankheitseinsicht bei psychiatrischen Erkrankungen mittels fMRT untersucht haben, haben schizophrene Patienten untersucht. Hierbei wurden

unterschiedliche Paradigmen genutzt. Bedford et al. verglichen die kortikale Aktivierung von Patienten mit einer Schizophrenie und Gesunden während einer Aufgabe mit Selbst-Bezug, die im fMRT-Gerät bearbeitet wurde, als ein Modell für Krankheitseinsicht. Hierbei zeigten sich vor allem in den CMS veränderte Aktivierungsmuster, die teilweise mit der Ausprägung von Krankheitseinsicht, welche außerhalb der fMRT-Untersuchung mittels Fragebogen erhoben wurde, korrelierten [37]. Ebenfalls anhand einer Aufgabe mit Selbst-Bezug untersuchten Van der Meer et al. 2013 die Krankheitseinsicht bei schizophrenen Patienten mittels fMRT und fanden heraus, dass eine wiederum außerhalb des fMRT-Gerätes erhobene gute Einsicht mit stärkerer Aktivierung in frontalen und parietalen Regionen sowie der Insula während der Selbst-Bezugs-Aufgabe assoziiert war [38]. Eine andere Herangehensweise, nämlich die direkte Bearbeitung eines Fragebogens zur Erhebung der Krankheitseinsicht durch schizophrene Patienten während einer fMRT-Messung, nutzten Raij et al. 2012. Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen CMS-Aktivierung bei Bearbeitung des Fragebogens und der Ausprägung von Krankheitseinsicht festgestellt werden [39]. Letztere Methodik dürfte den Vorteil haben, dass sie womöglich gezielter die Krankheitseinsicht mittels fMRT abbilden kann als Aufgaben, die lediglich einen allgemeinen Selbst-Bezug erfordern. In einer jüngst vorgestellten Studie von Gerretsen et al. war eine Einschränkung der Krankheitseinsicht mit verstärkter Aktivierung im linken temporo-parieto-okzipitalen Übergang und im linken medialen präfrontalen Kortex assoziiert [40]. Zwei Studien untersuchten schizophrene Patienten mit guter und schlechter Krankheitseinsicht im „Resting-State“, also in einem Ruhezustand, mittels fMRT und beobachteten dabei unterschiedliche Einsichts-bezogene Konnektivitäts-Muster unter anderem im anterioren zingulären Kortex (ACC), Precuneus und Insula [41, 42].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Erforschung der neuronalen Grundlagen von Krankheitseinsicht bei psychiatrischen Erkrankungen noch am Anfang steht. Die bisherigen Studien deuten aber überwiegend darauf hin, dass Areale wie der ACC und andere CMS wesentlich an der Entstehung von Einsicht beteiligt sind. Diese Erkenntnisse stammen allerdings allesamt aus Untersuchungen an Patienten mit einer Schizophrenie. Bisher fehlen Studien, die diese Zusammenhänge auch in anderen Patientengruppen untersuchen.

### **1.2.2. Fehlerverarbeitung und Fehler-Bewusstsein als mögliches Modell für Krankheitseinsicht**

Um das multidimensionale Konstrukt der Krankheitseinsicht konkreter erfassen zu können und mögliche neuronale Grundlagen zu identifizieren, werden unterschiedliche neuropsychologische Prozesse und deren neuronale Netzwerke als potentielle Modelle für Krankheitseinsicht evaluiert. Einen möglichen Ansatz bietet die Verarbeitung und bewusste Wahrnehmung von begangenen Fehlern.

In den letzten 25 Jahren wurden einige Kenntnisse darüber gewonnen, wie Fehler, die man bei der Lösung einer Aufgabe macht, auf neuronaler Ebene verarbeitet werden. Mittels Elektroenzephalografie- (EEG-) und fMRT-Forschung wurden spezifische Prozesse identifiziert, die in Folge eines begangenen Fehlers auftreten. So wurden mittels EEG-Forschung zwei elektrophysiologische Potentiale identifiziert, die nach begangenen Fehlern entstehen. Dies sind die Error-related Negativity (ERN) [43] und die Error Positivity (PE) [44]. In der fMRT-Forschung wurden einige Areale identifiziert, die in der Verarbeitung von Fehlern beteiligt sind. Eine zentrale Fragestellung in der Forschung zur Fehlerverarbeitung besteht darin, wie begangene Fehler bewusst wahrgenommen werden bzw. wie dieses Bewusstsein auf neuronaler Ebene entsteht.

Einige Autoren nehmen an, dass Krankheitseinsicht und Fehler-Bewusstsein gemeinsame neuronale Grundlagen teilen [45]. Smith et al. konnten zeigen, dass Anosognosie bei schizophrenen Patienten mit Einschränkungen der Exekutiv-Funktionen assoziiert ist [46]. Darunter versteht man diverse höhere Hirnleistungen wie Aufmerksamkeit, Handlungsplanung und auch Selbstkorrektur, die bei der Entwicklung von Lösungswegen gefordert sind. Einen weiteren Hinweis auf den Zusammenhang von Fehler-Bewusstsein und Anosognosie lieferte eine Studie von O'Keefe et al. Sie untersuchten eine Gruppe von Patienten mit fehlender Krankheitseinsicht nach Schädel-Hirn-Trauma. Diese erkannten umso weniger Fehler, je weniger sie auch ihre eigenen, verletzungsbedingten Defizite wahrnahmen [47]. Dies kann man als Hinweis auf eine gemeinsame neuronale Grundlage von Krankheitseinsicht und Fehler-Bewusstsein interpretieren, was möglicherweise neue Wege zur Erforschung der Krankheitseinsicht mittels fMRT eröffnet.

#### ***1.2.2.1. Der anteriore zinguläre Kortex und seine Bedeutung für das Fehler-Bewusstsein***

Der ACC wurde als Areal von besonderer Bedeutung für die Verarbeitung von Fehlern identifiziert [48]. Er gilt als Entstehungsort der oben erwähnten ERN [49] und zeigte in vielen fMRT-Studien verstärkte Aktivierung, nachdem Probanden Fehler begangen [48].

Auch bei der Beantwortung der Frage, wie Fehler-Bewusstsein (im Original englisch: Error awareness) entsteht, wird dem ACC eine große Bedeutung zugesprochen. Eine übliche Herangehensweise besteht darin, während EEG- oder fMRT-Messungen den Probanden Aufgaben zu stellen, die sie lösen sollen und bei deren Bearbeitung sie wahrscheinlich einige Fehler begehen. Diese bemerken die Probanden entweder selbst (bewusste Fehler) oder die Fehler bleiben unerkannt (unbewusste Fehler). Nun kann verglichen werden, wie sich die Prozesse im Gehirn zwischen bewussten und unbewussten Fehlern unterscheiden. Inzwischen wurde eine Reihe solcher Studien durchgeführt. Insbesondere der ACC, aber auch z.B. andere CMS, die Insula und Teile der Basalganglien zeigten bei fMRT-Studien häufig eine stärkere Aktivität für bewusst gewordene Fehler als für solche, die unerkannt blieben [45, 50-52]. Man kann daher davon ausgehen, dass Fehlerbewusstsein innerhalb eines komplexen Netzwerks unter Beteiligung des ACC entsteht [51]. Wenn nun der ACC mit dem Fehlerbewusstsein assoziiert ist und das Fehlerbewusstsein wiederum ein mögliches Maß für Krankheitseinsicht ist, stellt sich die Frage, inwieweit der ACC eine Rolle in dem Prozess der Einsicht in eine Erkrankung spielt. Dies ist bisher nicht untersucht worden.

### **1.2.3. Krankheitseinsicht bei unipolarer Depression**

Bislang haben sich die Untersuchungen zu Krankheitseinsicht bei Patienten mit psychischen Erkrankungen vor allem auf Patienten mit einer Schizophrenie-Erkrankung fokussiert [53]. Das mag daran liegen, dass bei dieser Erkrankung die Wahrnehmung der Realität am eindrücklichsten verändert ist und die klinische Krankheitseinsicht im Vergleich zu anderen Erkrankungen nachweislich besonders stark eingeschränkt ist [54]. Interessanterweise liegen für eine der häufigsten psychischen Erkrankungen, die unipolare Depression, nur wenige Untersuchungen zu Veränderungen der Krankheitseinsicht vor. Dies ist umso erstaunlicher, wenn man Berichte von eingeschränkter Therapietreue und hohen Rückfallraten bedenkt, die wiederum häufig mit Einbußen von Krankheitseinsicht assoziiert werden [55]. Die meisten der Studien, die sich bisher mit Krankheitseinsicht bei Patienten mit unipolarer Depression beschäftigt haben, haben einen klinischen Vergleich der Krankheitseinsicht zwischen verschiedenen Patientengruppen durchgeführt. Hierbei zeigte sich überwiegend einheitlich, dass Patienten mit einer Depression im Vergleich zu Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises, aber auch im Vergleich zu Patienten mit einer bipolaren Störung, ein relativ hohes Maß an Krankheitseinsicht haben [53, 54, 56, 57]. Eine Untersuchung konnte zeigen, dass innerhalb der Patientengruppe mit unipolarer Depression das Vorliegen von psychotischen Symptomen mit einer gering ausgeprägten Krankheitseinsicht korreliert [53]. Eine andere Untersuchung zeigte, dass bei Patienten mit unipolarer Depression die Schwere der depressiven Symptomatik (gemessen mit der „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“) positiv mit einer intakten Krankheitseinsicht korreliert [58]. Aber auch wenn die Depression im Vergleich zu anderen psychischen

Erkrankungen mit einer verhältnismäßig „guten“ Krankheitseinsicht einhergeht, so sind doch auch bei diesem Störungsbild Einschränkungen der Krankheitseinsicht nachgewiesen worden. Yen et al. konnten 2005 beispielsweise in einer Untersuchung mittels der „Mood Disorder Insight Scale“, einem Fragebogen zur Messung von Krankheitseinsicht bei affektiven Störungen, eine eingeschränkte Krankheitseinsicht bei über einem Drittel der untersuchten depressiven Patienten feststellen [58].

## 2. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, Krankheitseinsicht von Patienten mit einer Depression mittels fMRT zu untersuchen und somit messbar zu machen. Dazu werden zwei Experimente angewendet. In dem einen Experiment wird das Fehler-Bewusstsein der Patienten im Vergleich zu Gesunden untersucht und damit möglicherweise indirekt auch die Krankheitseinsicht. In dem anderen Experiment wird die Krankheitseinsicht depressiver Patienten direkt über einen klinischen Fragebogen untersucht.

Folgende Fragen sollen damit beantwortet werden:

1. Kann die Annahme, dass Fehlerbewusstsein in einem Netzwerk mit zentraler Beteiligung des ACC entsteht, bestätigt werden?
2. Zeigen sich bei der direkten Messung der Krankheitseinsicht gleiche neuronale Aktivierungsmuster unter Beteiligung des ACC wie bei der Untersuchung des Fehler-Bewusstseins? Ist die Untersuchung des Fehler-Bewusstseins somit eine neue Herangehensweise für die Erforschung der Krankheitseinsicht?
3. Zeigen die depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden ein vermindertes Fehler-Bewusstsein und ergeben sich Hinweise, dass auch depressive Patienten an einer eingeschränkten Krankheitseinsicht leiden?

### **3. Materialien und Methoden**

#### **3.1. Stichprobe**

Untersucht wurden 22 depressive Patienten im Alter zwischen 22 und 63 Jahren sowie 23 gesunde Kontrollprobanden im Alter zwischen 26 und 62 Jahren. Allgemeine Einschlusskriterien waren männliches Geschlecht, Rechtshändigkeit und Alter zwischen 20 und 65 Jahren. Ausschlusskriterien waren Farbenblindheit, eine nicht im MRT-Gerät korrigierbare Sehschwäche, hirnorganische sowie relevante Systemerkrankungen. Darüber hinaus galten die üblichen Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung, insbesondere das Vorliegen ferromagnetischer Fremdkörper. Einschlusskriterium für die Patienten war das Vorliegen mindestens einer mittelgradigen depressiven Episode. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen psychotischer oder manischer Symptome akut oder in der Vorgeschichte sowie das Vorliegen schwerwiegender Komorbiditäten, insbesondere Suchterkrankungen und Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises. Ausschlusskriterium für die Kontrollprobanden war das Vorliegen jeglicher psychiatrischer Erkrankungen akut oder in der Vorgeschichte.

#### **3.2. Ablauf der Rekrutierung**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität. Es wurden sowohl Patienten mit einer depressiven Störung in stationärer Behandlung als auch ambulante Patienten der Poliklinik über die Studie aufgeklärt. Die gesunden Kontrollprobanden wurden über öffentliche Aushänge, das private Umfeld und aus einem Pool von Teilnehmern vorhergehender fMRT-Studien rekrutiert. Alle Studienteilnehmer wurden schriftlich über die Teilnahme an der Studie und über die Durchführung des MRTs aufgeklärt und erhielten im Anschluss an die Untersuchung eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro.

Neben der aktuellen Diagnose wurden das Alter der Probanden, die Erkrankungsdauer, die Anzahl der durchgemachten depressiven Episoden sowie die aktuelle Medikation erhoben.

#### **3.3. Ethikkommission und Datenschutz**

Die Vorschriften des Datenschutzes und der ärztlichen Schweigepflicht wurden eingehalten. Die Studiendaten wurden anonymisiert und der Zugriff auf die Verschlüsselung wurde auf die Studienärztin und mich begrenzt. Die Durchführung der Studie war im Vorfeld von der zuständigen Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt worden.

#### **3.4. Experimente**

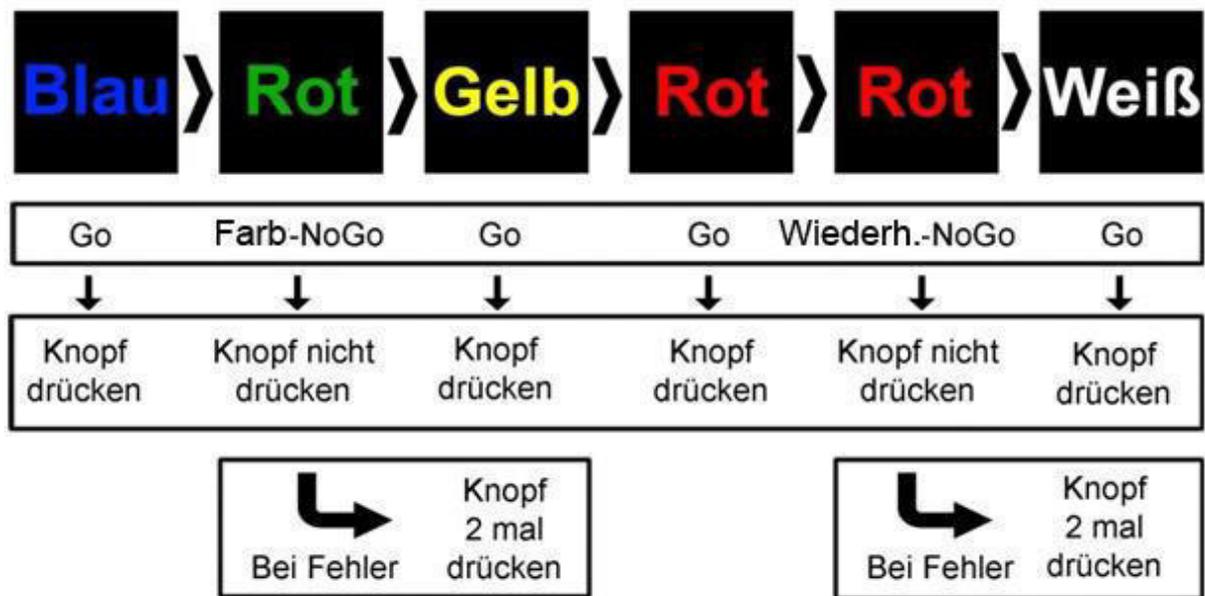
Es kamen zwei verschiedene Experimente zur Untersuchung der Krankheitseinsicht mittels fMRT zur Anwendung. Bei der Error-Awareness-Task (EAT) [59] wurde das Fehler-

Bewusstsein der Versuchsteilnehmer untersucht. Mittels des Self-Appraisal of Illness Questionnaire (SAIQ) [60] wurde die Krankheitseinsicht direkt untersucht.

#### **3.4.1. Error-Awareness-Task**

Um das Fehler-Bewusstsein als Korrelat für Krankheitseinsicht zu untersuchen, wurde eine EAT in Anlehnung an eine Publikation von Hester et al 2009 [50] genutzt, welche auf dem Stroop-Effekt basiert [61]. Den Probanden wurden nacheinander die Namen von mehreren Farben für eine Sekunde angezeigt. Hierbei kamen die Worte Rot, Grün, Blau, Weiß und Gelb zum Einsatz. Jedes Wort war in Großbuchstaben geschrieben und in derselben Schriftfarbe dargestellt, z.B. Rot in roter Schriftfarbe. Die Probanden wurden angewiesen, bei jedem Erscheinen eines Wortes einen Knopf zu drücken. Diese Situation wurde als Go-Stimulus bezeichnet. Hiervon gab es zwei Ausnahmen, bei denen der Knopfdruck zurückgehalten werden sollte. Zum einen, wenn das Wort und die Schriftfarbe nicht übereinstimmten (zum Beispiel „Rot“ in blauer Schriftfarbe) und zum anderen, wenn das gleiche Wort in gleicher Schriftfarbe zweimal direkt hintereinander angezeigt wurde. Diese beiden Situationen wurden als NoGo-Stimuli bezeichnet und jeweils 50-mal unregelmäßig verteilt in die Serie von 500 Go-Stimuli eingefügt. Drückten die Probanden während eines solchen NoGo-Stimulus auf den Knopf, galt dies als Fehler. Um zwischen bewusst gewordenen NoGo-Fehlern und unbewussten, also unbemerkten NoGo-Fehlern zu unterscheiden, wurden die Probanden aufgefordert, beim nächsten Stimulus den Knopf zweifach zu drücken, wenn Sie einen Fehler gemacht und diesen bemerkt hatten. Dieser nächste Stimulus selbst sollte dann ignoriert und die Aufgabe erst beim übernächsten Stimulus wieder aufgenommen werden. Durch die deutlich höhere Häufigkeit von Go-Stimuli als NoGo-Stimuli stand zu erwarten, dass die Probanden bei Erscheinen eines NoGo-Stimulus die Antwort schon geplant haben und aktiv zurückhalten müssen würden, um keinen Fehler zu machen [62].

Abb. 2: Error Awareness Task, modifiziert nach Hester et al. [59]

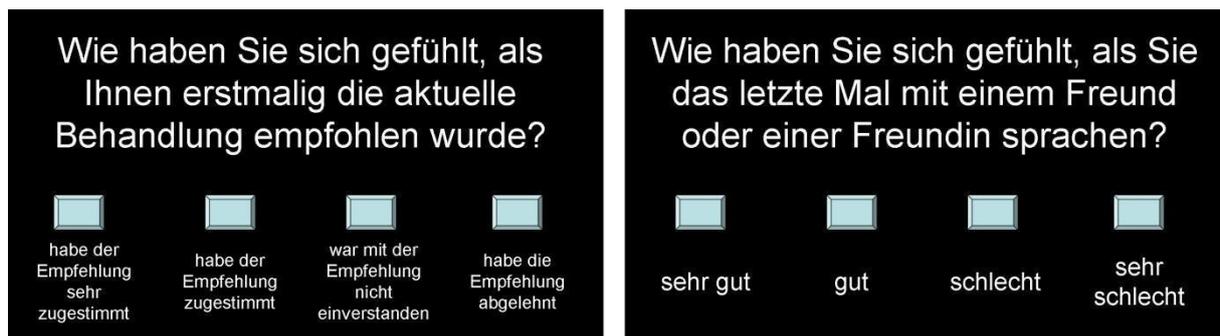


Den Probanden wurden nacheinander Farbnamen in gleicher Schriftfarbe angezeigt. Sie sollten bei jedem erscheinenden Wort einen Knopf drücken, es sei denn, Wort und Farbe stimmten nicht überein oder wenn es zu einer direkten Wiederholung kam. Machten die Probanden einen Fehler und bemerkten sie diesen, sollten sie beim folgenden Stimulus zweimal den Knopf drücken.

### 3.4.2. Self-Appraisal of Illness Questionnaire

Um die Krankheitseinsicht und ihre neuronalen Korrelate direkt zu untersuchen, wurde ausschließlich bei den Patienten zusätzlich der SAIQ angewandt, ein Self-Rating-Fragebogen zur Erhebung der Krankheitseinsicht, den Patienten selbstständig ausfüllen können. Er wurde ebenso wie die EAT direkt im MRT-Gerät durchgeführt. Der Fragebogen besteht aus 17 Fragen, aufgeteilt auf die drei Subskalen „Worry“ (Sorgen), „Need for Treatment“ (Behandlungsbedürftigkeit) und „Presence / Outcome“ (Zustand / Ausgang), und wurde ursprünglich zur Beurteilung der Krankheitseinsicht bei schizophrenen Patienten entwickelt. Da er aber keine speziell auf Schizophrenie bezogenen Fragen enthält und um die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus zukünftigen Untersuchungen mit schizophrenen Patienten zu ermöglichen, wurde er in der vorliegenden Arbeit bei den depressiven Patienten angewandt. Maximal kann ein Patient 68 Punkte erreichen, minimal 17. Ein hoher Wert entspricht dabei einer schlechten Krankheitseinsicht [60]. Außerdem wurden als Kontrollbedingung 17 Fragen gleicher Länge aber ohne Bezug zur Krankheitseinsicht verwendet. Zu jeder Frage wurden vier Antwortmöglichkeiten angezeigt, aus denen die Patienten die am besten zutreffende Antwort per Knopfdruck auswählen sollten. Hierdurch sollte die neuronale Aktivierung bei der direkten Beschäftigung mit der eigenen Krankheitseinsicht gemessen werden.

Abb. 3: Self-Appraisal of Illness Questionnaire, nach Marks et al. [60], und Kontrollfragen



Beispiele für Einsichts- (links) und Kontrollfragen (rechts), wie sie nacheinander im fMRT-Gerät angezeigt wurden. Jeder Antwort entsprach ein Knopf.

### 3.5. Versuchsdurchführung

Alle Messungen wurden in der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität am Campus Innenstadt durchgeführt. Die beiden Experimente wurden vor der Messung im MRT-Gerät zwei Mal außerhalb des MRT-Gerätes am Laptop (Fujitsu Siemens Lifebook, Japan) mit jedem Versuchsteilnehmer geübt, einmal innerhalb von zwei Wochen vor der MRT-Untersuchung und einmal unmittelbar vor der Messung.

Beide Experimente wurden mittels der Software Presentation® (NeuroBehavioral Systems, USA) programmiert. Sie wurden auf einem Laptop (Fujitsu Siemens Lifebook, Japan) im Kontrollraum abgespielt und auf einen 30“-LCD-Bildschirm (ESysfMRI von Invivo, USA) im Messraum übertragen. Der Bildschirm stand hinter dem MRT-Gerät und war für die Probanden über einen an der Kopfspule befestigten Spiegel einsehbar. Die Bilder wurden dementsprechend horizontal und vertikal gespiegelt, sodass sie dem Probanden lesbar dargestellt wurden. Die Antworten gaben die Probanden mittels LU400-Pair Response Pads (Lumina LP-400 von Cedrus, USA), welche ebenfalls mit dem Laptop verbunden wurden. Mittels einer SyncBox (NordicNeuroLab, Norway) wurden der Laptop und das MRT-Gerät zeitlich synchronisiert. Es wurden jeweils 4 Trigger-Pulse vom MRT-Gerät an den Laptop gesendet, bevor das jeweilige Experiment mit dem ersten Stimulus begann. Dementsprechend wurden jeweils die ersten 4 Volumen jedes Experiments verworfen, um den Start der Experimente mit dem tatsächlichen ersten Volumen zu synchronisieren.

Es wurde ein 3-Tesla Phillips ACHIEVA Ganzkörper-MRT-Gerät (Phillips, Niederlande) mit einer SENSE 8-Kanal Kopfspule (Phillips, Niederlande) genutzt. Die Probanden wurden mit Schaumstoffkissen in der Kopfspule gegen Bewegungen des Kopfes stabilisiert. Zunächst wurde eine T1-gewichtete, 3-dimensionale strukturelle Übersichtsaufnahme (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo, MPRAGE) als anatomische Referenz durchgeführt (Sagittale Schnittebene, T1-gewichtet, Schichten: 301, Dicke der Schichten 1,2 mm, Abstand zwischen Schichten 0,6 mm).

Im Anschluss wurden zwei T2\*-gewichtete Echo-Planar-Imaging-(EPI-)Sequenzen für die funktionellen Daten durchgeführt. Hierbei werden nicht primär die Struktur des Gehirns, sondern die räumlich unterschiedlichen Aktivierungen im Gehirn gemessen. Grundlage hierfür ist der „Blood Oxygen Level Dependend“- (BOLD)-Kontrast, also die Messung von Unterschieden in der hämodynamischen Funktion des Gehirns. Zuerst wurde die EAT angewendet. Es wurde ein Event-Related-Design verwendet. Das bedeutet, dass die hämodynamische Funktion näherungsweise zu einem einzelnen Zeitpunkt bestimmt wurde, hier dem Erscheinen eines neuen Wortes [63]. Hierbei wurde eine Serie von insgesamt 600 Stimuli, davon 500 Go- und 100 NoGo-Stimuli, abgespielt. Ein Stimulus dauerte 1000 ms, zwischen den Stimuli blieb der Bildschirm für 800 ms schwarz. Der Knopf der Fernbedienung wurde mit dem rechten Zeigefinger bedient. Für dieses Experiment wurden 608 zu einem Zeitpunkt gehörende Bilder (Volumen) aufgenommen (Axiale Schnittebene, T2\*-gewichtet, TR 1800 ms, TE 35 ms, Flip-Winkel 90°, Schichten pro Volumen 27, Dicke der Schichten 4mm, Abstand zwischen den Schichten 4,4 mm).

Für die Patienten schloss sich das SAIQ-Experiment an. In einem Block-Design wurden den Patienten die je 17 Fragen des SAIQ und Kontroll-Fragen über den Bildschirm präsentiert. Hierbei wurde die hämodynamische Funktion über die Dauer eines Blockes gemessen [63]. Es wurden Blöcke aus jeweils drei Fragen genutzt, jede Frage erschien 15 Sekunden lang auf dem Bildschirm und jeder Block dauerte damit insgesamt 45 Sekunden. Auf jeden Block folgte eine Pause von 15 Sekunden, während der der Bildschirm schwarz blieb. Auf die letzten beiden Blöcke fielen dann nur noch jeweils 2 Fragen. Es wechselten sich jeweils Einsichts- und Kontroll-Blöcke ab. Drückten die Patienten während einer Frage mehr als einmal einen Knopf, wurde immer die letzte während einer Frage gegebene Antwort gewertet. Hierbei wurden 275 Volumen aufgenommen (Axiale Schnittebene, T2\*-gewichtet, TR 2500 ms, TE 35 ms, Flip Winkel 90°, Schichten pro Volumen 36, Dicke der Schichten 3,5 mm, Abstand zwischen den Schichten 3,5 mm).

### **3.6. Auswertung**

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software IBM SPSS Statistics (Version 21, IBM, USA) bzw. im Falle der Schnittbildgebungsdaten mit der Software Statistical Parametric Mapping Version 8 (SPM8, The FIL Methods group, Großbritannien) durchgeführt. Lediglich Korrekturen für multiples Testen wurden separat durchgeführt. Teilweise werden im Folgenden auch nicht korrigierte Ergebnisse berichtet, wenn diese nach Korrektur Signifikanz verloren, aber dennoch erwähnenswert schienen. Diese sind explizit gekennzeichnet.

### **3.6.1. Auswertung der Stichprobe**

Es wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung für Alter, Erkrankungsdauer und Episodenzahl berechnet. Ein möglicher Altersunterschied zwischen Patienten und Kontrollprobanden wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft.

### **3.6.2. Auswertung der Verhaltens-Daten**

Die Verhaltens-Daten, welche das Verhalten der Probanden während der Experimente beschreiben, wurden als Logfile unabhängig von den Schnittbildgebungsdaten gespeichert. In einer Logfile wird festgehalten, zu welchem Zeitpunkt ein Stimulus erscheint und wann der Proband welche Antwort gibt. Auch der Beginn der MRT-Messung wird festgestellt. So kann ein synchrones Ablaufen von Experiment und Messung sichergestellt werden. Darüber hinaus berechnet das Programm selbständig die Reaktionszeit zwischen Stimulus und Antwort.

#### **3.6.2.1. Error Awareness Task**

Jedes Paar aus Stimulus und dazugehöriger Antwort bildete ein sogenanntes Trial und wurde als korrektes Go-Trial (Knopfdruck bei Go-Stimulus), korrekter Stopp (kein Knopfdruck bei NoGo-Stimulus), bewusster Fehler (Fehler mit anschließendem doppeltem Knopfdruck) oder unbewusster Fehler (Fehler ohne anschließenden doppelten Knopfdruck) eingestuft. Auf Basis dieser Einstufung erfolgte später die Definition der Bedingungs-Zeitpunkte (s. Abschnitt: Auswertung der Schnittbildgebungs-Daten – Error Awareness Task 3.6.3.2.1). Außerdem wurden individuelle Werte und Mittelwerte der Parameter Fehler-Bewusstseins-Quote (Anteil bewusster Fehler an allen Fehlern), Stopp-Genauigkeit (Anteil der korrekten Stopps an allen Stopps) und der Reaktionszeiten für Go-Trials, bewusste Fehler und unbewusste Fehler bestimmt. Alle Werte wurden mittels t-Test (Bonferroni-korrigiert) auf Gruppenunterschiede getestet. Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren Bedingung (mit den Stufen Go-Stimulus, bewusster Fehler und unbewusster Fehler) und Gruppe (mit den Stufen Patienten und Gesunde) durchgeführt. Daran schlossen sich post-Hoc-t-Tests (Bonferroni-korrigiert) an. Anschließend wurden nichtparametrische Korrelationen (Spearman-Korrelationskoeffizient) zwischen den Reaktionszeiten und der Fehler-Bewusstseins-Quote sowie der Stopp-Genauigkeit berechnet.

#### **3.6.2.2. Self-Appraisal of Illness Questionnaire**

Die Logfiles wurden ins Excel-Format übertragen, bereinigt und individuelle Werte sowie Mittelwerte für die Reaktionszeiten sowie die Skalenwerte des SAIQ ermittelt. Statistisch wurden Reaktionszeit-Unterschiede zwischen Einsichts- und Kontrollfragen mittels paarweisen t-Tests (Bonferroni-korrigiert) sowie nichtparametrische Korrelationen (Spearman-Korrelationskoeffizient) zwischen Reaktionszeiten und Skalenwerten untersucht.

### **3.6.3. Auswertung der Schnittbildgebungs-Daten**

#### **3.6.3.1. Preprocessing**

Die Verarbeitung der Schnittbildgebungsdaten erfolgte mit der Software SPM8. Vor der eigentlichen Analyse der Daten war eine Aufarbeitung (Preprocessing) notwendig, um sie an ein Normalgehirn anzugleichen und zeitliche und räumliche Artefakte auszugleichen. Erst hierdurch ließen sich die individuellen Messungen vergleichen und Gruppenergebnisse berechnen. Die folgenden Erklärungen zum Preprocessing stützen sich auf das SPM8 Manual [64] sowie das Lehrbuch „Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie“ [63].

##### **3.6.3.1.1. Umbenennung und Umwandlung der Dateien**

Als erstes wurden die Dateien im DICOM-Format aus dem MRT-Gerät mithilfe der Software Multiple Dicom Renaming (Jamaan Alghamdi & Dr. Vanessa Sluming, Großbritannien) so benannt, sodass alle zu einer Messung gehörenden Dateien anhand der Dateinamen zugeordnet werden konnten. Als nächstes erfolgte der Import der DICOM-Dateien in das für SPM lesbare NIfTI-Format.

##### **3.6.3.1.2. Realignment**

In diesem Schritt wurden alle Scans einer EPI-Sequenz auf Translations- und Drehbewegungen in und um die drei Raumachsen x, y und z im zeitlichen Verlauf analysiert und innerhalb eines Toleranzbereiches von 5 mm korrigiert. Größere Bewegungen können von der Software nicht zuverlässig korrigiert werden und mussten von den Analysen ausgeschlossen bzw. abgeschnitten werden.

##### **3.6.3.1.3. Slice Timing**

Ausschließlich für das EAT-Experiment schloss sich das Slice Timing an. Alle Schichten eines Scans wurden innerhalb einer Repetitionszeit (TR) aufgenommen. Dadurch entstanden zeitliche Abstände von fast einer TR zwischen der Aufnahme der ersten und der letzten Schicht eines Scans. Bei der Analyse der hämodynamischen Funktion werden aber alle Schichten als gleichzeitig entstanden angenommen. Dazu musste mittels Slice Timing die tatsächliche hämodynamische Funktion im zeitlichen Verlauf entsprechend der Reihenfolge der Schichtenaufnahmen berechnet werden. Dieser Schritt war nur für die EAT-Daten notwendig, da die zeitliche Auflösung im Blockdesign der Einsichts-Sequenz eine zu vernachlässigende Rolle spielte. Bei der EAT waren die 27 Schichten eines Scans aufsteigend aufgenommen worden und die Referenzschicht war Schicht 14.

#### **3.6.3.1.4. Coregistration**

Bei der Coregistration wurden die funktionellen EPI-Sequenzen mit den T1-gewichteten strukturellen MPRAGE-Bildern verbunden, um somit die räumliche Einordnung der funktionellen Daten anhand von Montreal Neurological Institute (MNI)-Koordinaten zu ermöglichen. Bei der folgenden Segmentation wurden die strukturellen T1-Daten noch in graue und weiße Substanz sowie Liquor cerebrospinalis aufgespalten.

#### **3.6.3.1.5. Normalization**

Bei der Normalization wurden die Schnittbilddaten jedes Probanden räumlich an eine Vorlage angepasst, sodass ein „Montreal Neurological Institute“- (MNI-)genormtes Koordinatensystem entstand, welches für jeden Probanden die gleichen Koordinaten und Hirnareale verband. Die Voxelgröße für die normalisierten Bilder wurde auf 2x2x2 mm gesetzt. Ein Voxel ist die kleinste dreidimensionale Einheit, in die das Gehirn bei einer MRT-Messung rechnerisch aufgespalten wird.

#### **3.6.3.1.6. Smoothing**

Zuletzt erfolgte noch das Smoothing. Bei diesem Schritt wurde jedes Voxel mittels eines Gauß-Kerns (Full Width at Half Maximum: 8x8x8 mm) und der benachbarten Voxel geglättet. So wurden durch zufällige Aktivierungen auf Voxel-Ebene bedingte Artefakte reduziert und kleine interindividuelle anatomische Unterschiede angeglichen.

### **3.6.3.2. Definition der Kontraste**

Im Anschluss an das Preprocessing erfolgte die eigentliche statistische Analyse der Schnittbildgebungsdaten anhand von Statistical Parametric Maps (SPM). Hierfür werden im Allgemeinen statistische Kontraste zwischen einer Bedingung und der Baseline oder einer anderen Bedingung definiert. Diese Kontraste beruhen auf t-Tests und stellen für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeit dar, dass ein Aktivierungsunterschied systematisch auf der untersuchten Bedingung beruht. Die Grundlage hiervon ist das allgemeine lineare Modell. Das Signifikanz-Niveau entspricht der Anzahl der Voxel, die zufällig als aktiviert angenommen werden. Bei einem Signifikanz-Niveau von  $p=0.05$  sind 5 von 100 Voxel-Aktivierungen falsch positiv und beruhen nicht auf den untersuchten Bedingung.

Diese Analyse der Kontraste wird stets auf zwei Stufen durchgeführt. Zunächst werden die Kontraste zwischen den verschiedenen Bedingungen auf Ebene jedes einzelnen Probanden erstellt (First-Level-Analysen). Die Ergebnisse werden anschließend für die Second-Level-Analysen auf Gruppenebene verrechnet, sodass Kontraste für die jeweiligen Gruppen oder auch für die Gesamtheit aller Probanden erstellt werden können.

#### **3.6.3.2.1. Error Awareness Task**

Bei der Auswertung der Schnittbilddaten des EAT-Experiments wurden drei Bedingungen definiert, nämlich korrekte Stopps, bewusste NoGo-Fehler und unbewusste NoGo-Fehler.

Als Zeitpunkt des Events wurde der Startzeitpunkt des zugehörigen Stimulus gewählt. Die Dauer jedes Events wurde als null Sekunden definiert, wodurch es näherungsweise als Zeitpunkt anstatt als Zeitspanne angenommen werden konnte. Alle übrigen Zeitpunkte bildeten die Baseline. Auf First Level wurden entsprechend die Kontraste „Stopps vs. Baseline“, „Bewusste Fehler vs. Baseline“ und „Unbewusste Fehler vs. Baseline“ erstellt. Auf Second Level wurde in Anlehnung an die Methodik der Publikation von Hester et al. 2009 [50] eine „Fehler vs. Baseline“-Map erstellt. Diese stellte den Kontrast zwischen den Fehlern beider Arten (bewusste und unbewusste) und der Baseline für beide Gruppen gemeinsam dar. Hier war das Signifikanz-Niveau  $p=0.01$  Familywise Error (FWE) korrigiert mit einem Grenzwert von 50 Voxel.

Anschließend wurden anatomische Regions of Interest (ROI) erstellt, um die gleichen Areale wie Hester untersuchen zu können. Eine ROI beschreibt eine Region, die isoliert von dem übrigen Gehirn auf Aktivierungs-Unterschiede untersucht wird. Dies hat den Vorteil, dass in einer ROI individuelle Aktivierungswerte ( $\beta$ -Werte) für die verschiedenen Bedingungen und Gruppen berechnet und diese dann miteinander verglichen werden können. Anatomische ROI sind solche, die anhand einer anatomisch festgelegten Struktur wie zum Beispiel dem ACC definiert werden. Dem gegenüber stehen funktionelle ROI, welche um ein mittels eines Kontrastes gemessenes Aktivierungs-Maximum herum definiert werden. Die ROI-Analyse wurde mittels der SPM-Toolbox Marsbar (MARSeille Boîte À Région d'Intérêt) durchgeführt. Die statistischen Methoden von SPM werden dabei nicht verändert, weiterhin kommt das allgemeine lineare Modell (GLM) zur Anwendung [65]. Für jedes Areal, in dem Hester et al. aufgrund ihrer SPM eine funktionelle ROI definiert hatte, entstand in der vorliegenden Arbeit pro Hemisphäre eine anatomische ROI. Hierzu wurde die Sammlung anatomischer ROI Automated anatomical labeling-Atlas (AAL-Atlas) verwendet [66]. Die untersuchten ROI waren der ACC, die Insula, der mittlere frontale Gyrus (MFG), der inferiore parietale Lappen (IPL), der mittlere okzipitale Gyrus (MOG), das Putamen sowie das Cerebellum. Für letzteres wurde das Areal Cerebellum\_Crus1 aus dem AAL-Atlas verwendet, welches die Kleinhirn-Koordinaten von Hester et al. 2009 enthält [50] und anatomisch dem oberen Drittel des jeweiligen Lobus posterior der Kleinhirn-Hemisphären entspricht [67]. In jedem dieser Areale wurden die Aktivierungs-Werte der einzelnen Probanden für bewusste Fehler und unbewusste Fehler im Vergleich zur Baseline untersucht. Mit diesen Werten wurde eine ANOVA mit den Faktoren Art des Fehlers (bewusst oder unbewusst), Lateralisation (rechts oder links) und Gruppe (Patienten oder Gesunde) durchgeführt und innerhalb der Areale der Effekt dieser Faktoren auf die neuronale Aktivierung getestet. Die Ergebnisse wurden nach Bonferroni korrigiert. Als Post-Hoc-Tests schlossen sich t-Tests für gepaarte Stichproben an, hiermit wurden Unterschiede der Aktivierung zwischen bewussten und unbewussten Fehlern innerhalb einer Gruppe und innerhalb einer Region getestet. Diese Tests wurden für die

beiden Hemisphären getrennt durchgeführt und nach Bonferroni-Holms korrigiert. Außerdem wurde für jedes Areal und beide Gruppen getrennt die Aktivierungs-Differenz zwischen bewussten und unbewussten Fehlern berechnet in der Annahme, dass diese dem neuronalen Prozess des Fehler-Bewusstseins entsprechen.

Der Zusammenhang zwischen den Differenzen der kortikalen Aktivierungen und der Ausprägung der Fehler-Bewusstseins-Quote wurde untersucht. Einzeln für beide Gruppen wurden für jedes Areal Korrelationen (Spearman's Korrelationskoeffizient) zwischen den Differenzen der  $\beta$ -Werte und der Fehler-Bewusstseins-Quote berechnet.

#### **3.6.3.2.2. Self-Appraisal of Illness Questionnaire**

Das SAIQ-Paradigma wurde als Block-Design ausgewertet. Es wurden zwei Bedingungen unterschieden, zum einen die SAIQ-Fragen (Einsichts-Fragen) und zum anderen die Kontrollfragen. Für die Definition der Block-Zeiträume wurden jeweils die gesamten Zeiträume, während der Fragen der jeweiligen Art angezeigt wurden, verwendet. Als Baseline wurde die Summe der Interstimulus-Intervalle definiert. Die auf First-Level erstellten Kontraste entsprachen den Bedingungen: „Einsicht vs. Baseline“ und „Kontrolle vs. Baseline“. Auf Second-Level wurde der Kontrast „Einsichts- vs. Kontrollfragen“ erstellt, um die neuronale Grundlage der Beschäftigung und Wahrnehmung der eigenen Erkrankung im Vergleich zu anderen, selbstbezogenen Gedanken zu erfassen. Das Signifikanz-Niveau entsprach  $p=0.01$  Clusterweise korrigiert bei einem Grenzwert von 500 Voxel. Anschließend wurde eine ROI aus der Schnittmenge der aktivierten Areale im oben genannten Kontrast und dem bilateralen ACC mittels Marsbar definiert (aACC-ROI). So konnten die Aktivierungswerte der beiden Bedingungen für jeden Patienten bestimmt werden. Mit diesen Werten wurde anschließend ein t-Test für gepaarte Stichproben zur Testung auf einen signifikanten Unterschied gerechnet. Individuelle Ausprägungen der Aktivierungsdifferenz in der aACC-ROI zwischen Einsichts- und Kontroll-Fragen wurden mit den im Fragebogen erhobenen Werten für Krankheitseinsicht korreliert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Stichprobe

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 42.50 (Standardabweichung 12.44) Jahre, das Durchschnittsalter der Kontrollprobanden 39.13 (Standardabweichung 10.56) Jahre. Es lag kein signifikanter Altersunterschied vor ( $p=0.33$ ). 17 von 22 Patienten waren von ihren behandelnden Ärzten als rezidivierend depressiv eingestuft worden. Hiervon war bei 2 Patienten eine gegenwärtig leichte Episode (ICD 10 F33.0) diagnostiziert worden, bei 7 Patienten eine gegenwärtig mittelgradige Episode (ICD 10 F33.1) und bei 8 Patienten eine gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome (ICD 10 F33.2). Zwei Patienten litten erstmalig an einer schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome (ICD-10 F32.2), bei zwei Patienten wurde im weiteren klinischen Verlauf eine Angst- und depressive Störung gemischt (ICD10 F41.2) und bei einem eine Anpassungsstörung (ICD-10 F43.2) diagnostiziert. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 9.11 (Standardabweichung 10.59) Jahre, die durchschnittliche Anzahl der Episoden 4.14 (Standardabweichung 4.95). Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielten 9 Patienten Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, 4 Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, 3 Tetrazyklische Antidepressiva, 2 Trizyklische Antidepressiva, 2 Monoaminoxidase-Hemmer und einer Agomelatin. 6 Patienten erhielten atypische Neuroleptika, 5 Benzodiazepine, 3 Lithium, 2 Hypnotika, 2 Antikonvulsiva, einer Biperiden und einer Propanolol. 2 Patienten erhielten eine Studienmedikation, einer wurde mit Ketamin-Infusionen behandelt. 7 Patienten hatten eine Monotherapie, 12 eine Kombinationstherapie. 3 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Messung keine Medikation.

Ein Patient konnte nach den anatomischen Aufnahmen die Messungen nicht fortsetzen, da er die Lautstärke des MRTs nicht tolerierte. Von der Analyse der EAT mussten 5 Kontrollprobanden und 5 Patienten aufgrund einer technischen Panne, Missachtung der Anweisungen oder statistischen Ausreißern ausgeschlossen werden. In die Erstellung der Kontraste gingen im Endeffekt 18 Kontrollprobanden und 16 Patienten ein. Für das SAIQ-Paradigma musste einer der Patienten aufgrund einer kurzzeitigen technischen Störung ausgeschlossen werden.

### 4.2. Error Awareness Task

#### 4.2.1. Verhaltens-Daten

Die Patienten stoppten durchschnittlich bei 84.31 % (Standardabweichung 8.50 %) der NoGo-Stimuli korrekt, dies setzte sich zusammen aus 86.38 % (Standardabweichung 10.54 %) bei Wiederholungs-NoGo-Stimuli und 82.25 % (Standardabweichung 8.45 %) bei Farb-NoGo-Stimuli. Die Kontrollprobanden erreichten durchschnittlich eine Stopp-Genauigkeit von

81.06 % (Standardabweichung 10.49 %), zusammengesetzt aus 84.78 % (Standardabweichung 9.53 %) bei Wiederholungs-NoGo-Stimuli und 77.33 % (Standardabweichung 13.11 %) bei Farb-NoGo-Stimuli. Die Patienten erkannten durchschnittlich 74.60 % (Standardabweichung 27.06 %) ihrer Fehler, dabei waren sie sich 55.78 % (Standardabweichung 37.38 %) ihrer Wiederholungs-NoGo-Fehler und 89.97 % (Standardabweichung 27.74 %) ihrer Farb-NoGo-Fehler bewusst. Die Kontrollprobanden erkannten 78.20 % (Standardabweichung 9.06 %) ihrer Fehler, davon 61.28 % (Standardabweichung 18.25 %) der Wiederholungs-NoGo-Fehler und 89.25 % (Standardabweichung 10.67 %) der Farb-NoGo-Fehler. Die Patienten antworteten auf Go-Stimuli durchschnittlich nach 564.25 ms (Standardabweichung 49.06 ms), bei bewussten Fehlern erfolgte der Knopfdruck nach 537.30 ms (Standardabweichung 84.16 ms) und bei unbewussten Fehlern nach 636.54 ms (Standardabweichung 155.68 ms). Die Reaktionszeit der Kontrollprobanden betrug bei Go-Stimuli durchschnittlich 546.38 ms (Standardabweichung 56.28 ms), bei bewussten Fehlern 515.62 ms (Standardabweichung 63.02 ms) und bei unbewussten Fehlern 709.29 ms (Standardabweichung 202.26 ms). Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.

In der ANOVA zum Test auf Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Bedingung ( $F(2,28)=22.04$ ,  $p<0.001$ ), es gab keinen Gruppenunterschied. Auch die post-Hoc-t-Tests, welche nun für beide Gruppen gemeinsam berechnet wurden, waren jeweils signifikant (Go-Stimuli vs. bewusste Fehler: Mittlere Differenz 30.58 ms, Standardabweichung 46.00 ms,  $t(32)=3.82$ ,  $p=0.003$ ; Go-Stimuli vs. unbewusste Fehler: Mittlere Differenz -125.13 ms, Standardabweichung 160.93 ms,  $t(31)=-4.40$ ,  $p<0.001$ ; Bewusste Fehler vs. unbewusste Fehler: Mittlere Differenz -159.66 ms, Standardabweichung 163.84 ms,  $t(30)=-5.426$ ,  $p<0.001$ ).

In der Patientengruppe zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Reaktionszeit bei Go-Stimuli und der Stopp-Genauigkeit ( $r_s(16)=0.54$ ,  $p=0.031$  nicht korrigiert). Bei den Gesunden gab es keine signifikanten Korrelationen.

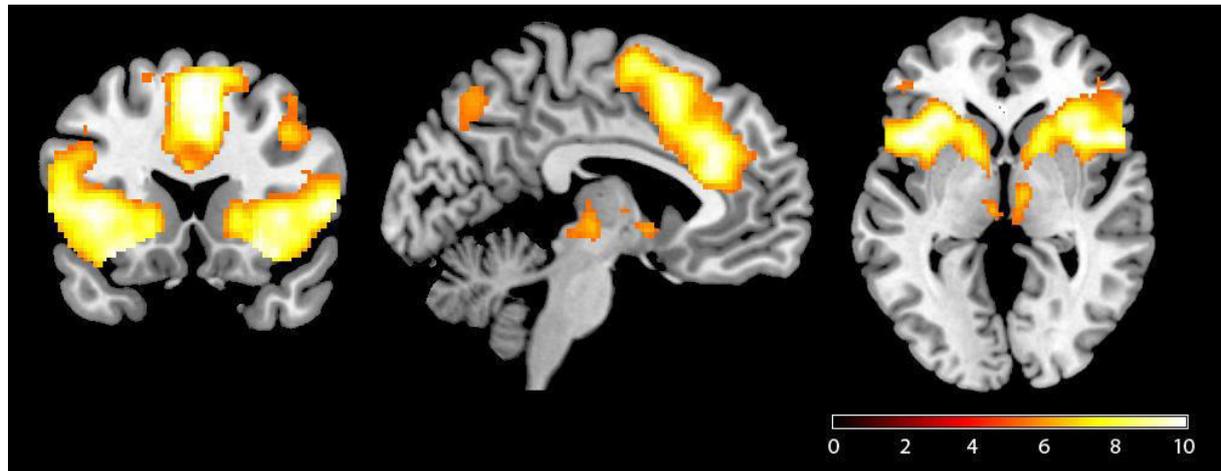
Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Stopp-Genauigkeit, der Fehler-Bewusstseins-Quote und der Reaktionszeiten während der EAT

<b>Kategorie</b>	<b>Kontrollprobanden</b>		<b>Depressive</b>	
	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- Abweichung</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- Abweichung</b>
Stopp-Genauigkeit (% korrekt)	81,06	10,49	84,31	8,50
- Wiederholungs-NoGo	84,78	9,53	86,38	10,54
- Farb-NoGo	77,33	13,11	82,25	8,45
Fehler-Bewusstseins-Quote (% bewusst)	78,20	9,06	74,60	27,06
- Wiederholungs-NoGo-Fehler	61,28	18,25	55,78	37,38
- Farb-NoGo-Fehler	89,25	10,67	89,97	27,74
Reaktionszeit Go-Stimuli (ms)	546,38	56,28	564,25	49,06
Reaktionszeit bewusste Fehler (ms)	515,62	63,02	537,30	84,16
Reaktionszeit unbewusste Fehler (ms)	709,29	202,26	636,54	155,68

#### 4.2.2. Schnittbildgebungs-Daten

Über beide Gruppen wurde der Kontrast „Fehler vs. Baseline“ erstellt. Das Signifikanz-Level entsprach  $p=0.01$  bei Familywise Error-Korrektur und einem Grenzwert von 50 Voxel. Der Kontrast ist in Abbildung 4 dargestellt, in Tabelle 2 die Cluster mit Größe, Koordinaten und Arealzuordnung.

Abb. 4: Kontrast „Fehler vs. Baseline“ beider Gruppen



Signifikanz-Level nach Familywise Error Korrektur  $p=0.01$ , Grenzwert 50 Voxel, geschnitten bei  $x=140$   $y=250$ ,  $z=140$

Tabelle 2: Aktivierte Areale im Kontrast „Fehler vs. Baseline“ beider Gruppen

Zentrale Areale	Volumen (Voxel)	MNI Koordinaten			Z-Wert
		x	y	z	
Mittlerer zingulärer Kortex R, Superiorer Motorischer Kortex L	5529	4	24	34	>8
Insula L, Gyrus frontalis inferior L	4134	-44	14	4	>8
Opperculum R, Gyrus frontalis inferior R, Weiße Substanz	4322	56	24	6	>8
Gyrus supramarginalis L, Inferiorer Parietaler Lappen L	805	-60	-36	36	7.14
Inferiorer Parietaler Lappen R, Gyrus angularis R, Gyrus supramarginalis R	1515	48	-50	40	7.08
Mittlerer frontaler Gyrus R	141	24	48	34	6.52
Precuneus R, Precuneus L	191	2	-68	52	5.76

R = rechts, L = links

### **4.2.2.1. Region of Interest Analysen**

#### **4.2.2.1.1. Varianzanalyse**

Der Haupteffekt Bewusstsein war nach Bonferroni-Korrektur signifikant im ACC ( $F(1,29)=11.37$ ,  $p=0.002$ ), der Insula ( $F(1,29)=6.26$ ,  $p=0.018$ ), dem MFG ( $F(1,29)=5.42$ ,  $p=0.027$ ), dem Putamen ( $F(1,29)=33.29$ ,  $p<0.001$ ) und dem Cerebellum ( $F(1,29)=5.88$ ,  $p=0.022$ ). Der Haupteffekt Lateralisation zeigte nach Bonferroni-Korrektur Signifikanz im ACC ( $F(1,29)=4.22$ ,  $p=0.001$ ), der Insula ( $F(1,29)=6.03$ ,  $p=0.02$ ) und dem IPL ( $F(1,29)=6.08$ ,  $p=0.02$ ). Es zeigten sich keine Signifikanzen für den Haupteffekt Gruppe. Außerdem lag eine signifikante Interaktion Lateralisation \* Bewusstsein im ACC ( $F(1,29)=11.64$ ,  $p=0.002$ ), im IPL ( $F(1,29)=5.07$ ,  $p=0.032$ ), im MFG ( $F(1,29)=8.09$ ,  $p=0.008$ ) und im Putamen ( $F(1,29)=6.12$ ,  $p=0.019$ ) vor. Für den MOG zeigten sich keine signifikanten Effekte.

#### **4.2.2.1.2. Post-Hoc-t-Tests**

In den folgenden Tabellen und in der Grafik sind die Ergebnisse der Post-Hoc t-Tests dargestellt. Da im MOG bereits in der ANOVA keine signifikanten Ergebnisse vorlagen, wurde dieser bei den post-Hoc-t-Tests nicht berücksichtigt. Diejenigen Aktivierungs-Differenzen, die nach Bonferroni-Holms Korrektur Signifikanz auf einem Niveau von mindestens  $p<0.05$  erreichten, sind in Tabelle 4 und 6 mit \* markiert und in Abbildung 5 als schwarzer Balken mit \* dargestellt.

Signifikante Aktivierungsunterschiede zwischen bewussten und unbewussten Fehlern zeigten sich nach Bonferroni-Holms-Korrektur bei den Patienten im ACC links (Mittlere Differenz: 1.43, Standardabweichung: 0.88,  $t(12)= 5.84$ ,  $p<0.001$ ) und rechts (Mittlere Differenz: 1.07, Standardabweichung: 0.79,  $t(12)= 4.90$ ,  $p<0.001$ ), nicht aber bei den Gesunden. Ebenfalls nur bei den Patienten zeigte sich ein Unterschied im linken MFG (Mittlere Differenz: 0.71, Standardabweichung: 0.75,  $t(12)=3.46$ ,  $p=0.4$ ). In beiden Gruppen gab es Aktivierungsunterschiede im Putamen, bei den Patienten links (Mittlere Differenz: 1.44, Standardabweichung: 0.74,  $t(12)= 6.96$ ,  $p<0.001$ ) und rechts (Mittlere Differenz: 1.20, Standardabweichung: 0.68,  $t(12)= 6.35$ ,  $p<0.001$ ) und bei den Kontrollprobanden links (Mittlere Differenz: 1.56, Standardabweichung: 1.69,  $t(17)= 3.91$ ,  $p=0.01$ ) und rechts (Mittlere Differenz: 1.29, Standardabweichung: 1.58,  $t(17)= 3.46$ ,  $p=0.03$ ). In keinem der Areale zeigten sich Unterschiede nur in der Kontrollgruppe.

Tabelle 3: ROI-Aktivierungen bei bewussten und unbewussten Fehlern in der Kontrollgruppe

<b>Areale</b>	<b>Fehlerart</b>	<b>Kontrollprobanden – Mittlere Aktivierung (<math>\beta</math>-Wert)</b>	<b>N</b>	<b>Standard- Abweichung</b>	<b>Standard- Fehler</b>
ACC L	Bewusst	2.09	18	1.36	0.32
	Unbewusst	0.98	18	2.66	0.63
ACC R	Bewusst	1.57	18	0.89	0.21
	Unbewusst	0.82	18	2.08	0.49
Cerebellum L	Bewusst	0.65	18	1.69	0.40
	Unbewusst	-0.90	18	2.58	0.61
Cerebellum R	Bewusst	0.87	18	1.79	0.42
	Unbewusst	-0.64	18	3.12	0.73
Insula L	Bewusst	2.02	18	1.13	0.27
	Unbewusst	0.81	18	1.98	0.47
Insula R	Bewusst	1.69	18	0.95	0.22
	Unbewusst	0.96	18	2.34	0.55
IPL L	Bewusst	1.44	18	1.73	0.41
	Unbewusst	0.56	18	2.12	0.50
IPL R	Bewusst	1.39	18	1.44	0.34
	Unbewusst	1.11	18	2.00	0.47
MFG L	Bewusst	1.61	18	0.77	0.18
	Unbewusst	0.47	18	2.29	0.54
MFG R	Bewusst	1.44	18	0.64	0.15
	Unbewusst	0.67	18	1.94	0.46
Putamen L	Bewusst	1.64	18	1.01	0.24
	Unbewusst	0.08	18	2.11	0.50
Putamen R	Bewusst	1.34	18	0.83	0.20
	Unbewusst	0.05	18	1.76	0.41

L = links, R = rechts

Tabelle 4: ROI-Aktivierungs-Differenzen zwischen bewussten und unbewussten Fehlern in der Kontrollgruppe

<b>Areale</b>		<b>Kontrollprobanden – Paarweiser t-Test</b>					<b>T</b>	<b>Freiheits- grade</b>	<b>Signi- fikanz (2- seitig)</b>
		<b>Mittlere Differenz</b>	<b>Standard- Abweichung</b>	<b>Standard- Fehler</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>				
					<b>Unteres</b>	<b>Oberes</b>			
ACC	L	1.10	2.41	0.57	-0.09	2.30	1.94	17	0.48
	R	0.75	2.05	0.48	-0.27	1.77	1.55	17	0.42
Cerebellum	L	1.55	2.91	0.69	0.10	3.00	2.26	17	0.33
	R	1.50	3.50	0.82	-0.24	3.24	1.82	17	0.43
Insula	L	1.22	1.92	0.45	0.26	2.17	2.68	17	0.16
	R	0.73	2.29	0.54	-0.40	1.87	1.36	17	0.38
IPL	L	0.88	2.03	0.48	-0.13	1.90	1.84	17	0.50
	R	0.29	1.76	0.41	-0.59	1.16	0.69	17	0.50
MFG	L	1.14	2.31	0.54	-0.01	2.28	2.10	17	0.41
	R	0.77	1.97	0.47	-0.21	1.75	1.65	17	0.47
Putamen	L	1.56	1.69	0.40	0.72	2.40	3.91	17	<b>0.01*</b>
	R	1.29	1.58	0.37	0.50	2.08	3.46	17	<b>0.03*</b>

Nach Bonferroni-Holms-Korrektur auf einem  $p < 0.05$  Niveau signifikante Differenzen sind mit \* markiert und fett geschrieben.  
L = links, R = rechts.

Tabelle 5: ROI-Aktivierungen bei bewussten und unbewussten Fehlern in der Patientengruppe

<b>Areale</b>	<b>Fehlerart</b>	<b>Patienten – Mittlere Aktivierung (β-Wert)</b>	<b>N</b>	<b>Standard-Abweichung</b>	<b>Standard-Fehler</b>
ACC L	Bewusst	1.92	13	1.00	0.28
	Unbewusst	0.50	13	0.83	0.23
ACC R	Bewusst	1.34	13	0.77	0.21
	Unbewusst	0.27	13	0.77	0.21
Cerebellum L	Bewusst	-0.32	13	1.21	0.34
	Unbewusst	-0.72	13	1.21	0.33
Cerebellum R	Bewusst	0.07	13	1.26	0.35
	Unbewusst	-1.01	13	1.69	0.47
Insula L	Bewusst	1.77	13	0.93	0.26
	Unbewusst	1.02	13	1.12	0.31
Insula R	Bewusst	1.28	13	0.87	0.24
	Unbewusst	0.69	13	1.10	0.30
IPL L	Bewusst	1.59	13	1.24	0.34
	Unbewusst	0.97	13	1.60	0.44
IPL R	Bewusst	1.67	13	1.22	0.34
	Unbewusst	1.54	13	1.53	0.42
MFGL	Bewusst	1.15	13	0.89	0.25
	Unbewusst	0.43	13	0.93	0.26
MFG R	Bewusst	0.92	13	0.67	0.19
	Unbewusst	0.72	13	0.89	0.25
Putamen L	Bewusst	1.32	13	0.95	0.26
	Unbewusst	-0.11	13	0.81	0.22
Putamen R	Bewusst	1.10	13	0.69	0.19
	Unbewusst	-0.10	13	0.79	0.22

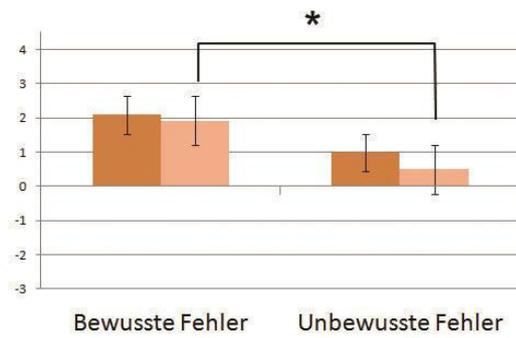
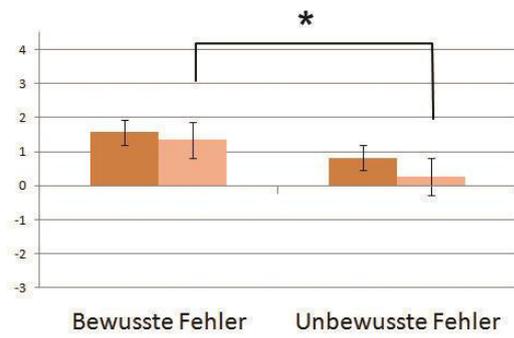
L = links, R = rechts

Tabelle 6: ROI-Aktivierungs-Differenzen zwischen bewussten und unbewussten Fehlern in der Patientengruppe

<b>Areale</b>		<b>Patienten – Paarweiser t-Test</b>					<b>T</b>	<b>Freiheitsgrade</b>	<b>Signifikanz (2-seitig)</b>
		<b>Mittlere Differenz</b>	<b>Standard-Abweichung</b>	<b>Standard-Fehler</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>				
					<b>Unteres</b>	<b>Oberes</b>			
ACC	L	1.43	0.88	0.24	0.89	1.96	5.84	12	<0.001*
	R	1.07	0.79	0.22	0.60	1.55	4.90	12	<0.001*
Cerebellum	L	0.40	1.60	0.45	-0.57	1.37	0.90	12	0.99
	R	1.07	1.72	0.48	0.03	2.12	2.25	12	0.31
Insula	L	0.74	1.54	0.43	-0.19	1.68	1.73	12	0.65
	R	0.58	1.43	0.40	-0.28	1.45	1.47	12	0.67
IPL	L	0.62	1.51	0.42	-0.29	1.54	1.48	12	0.82
	R	0.13	1.18	0.33	-0.58	0.85	0.40	12	0.70
MFG	L	0.71	0.75	0.21	0.26	1.16	3.46	12	0.04*
	R	0.20	0.81	0.23	-0.29	0.69	0.88	12	0.79
Putamen	L	1.44	0.74	0.21	0.99	1.89	6.96	12	<0.001*
	R	1.20	0.68	0.19	0.79	1.61	6.35	12	<0.001*

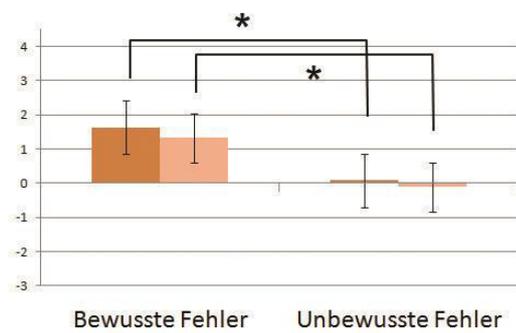
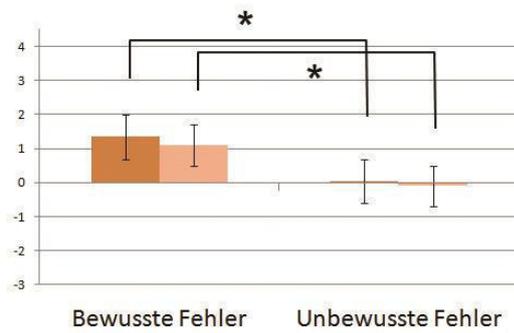
Nach Bonferroni-Holms-Korrektur auf einem  $p < 0.05$  Niveau signifikante Differenzen sind mit \* markiert und fett geschrieben. L= links, R= rechts.

Abb. 5: Balken-Diagramme mit den mittleren Aktivierungen (mit Standardfehler) bei bewussten bzw. unbewussten Fehlern für beide Gruppen getrennt



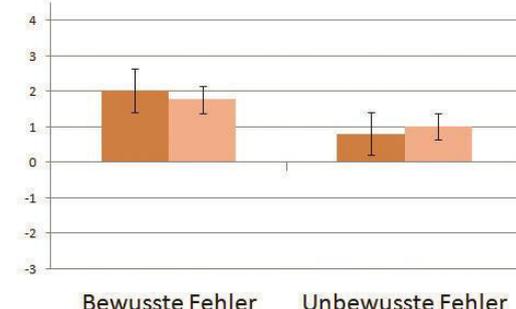
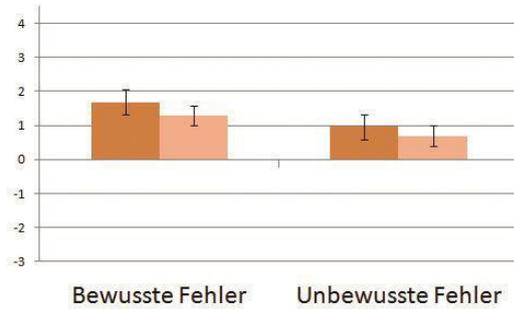
ACC rechts

ACC links



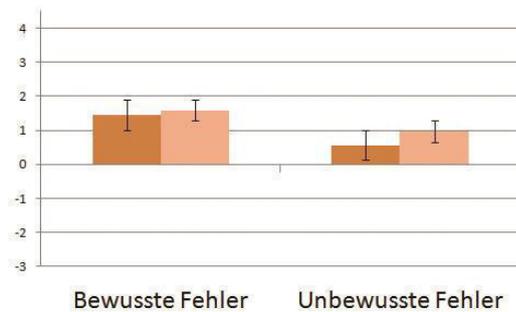
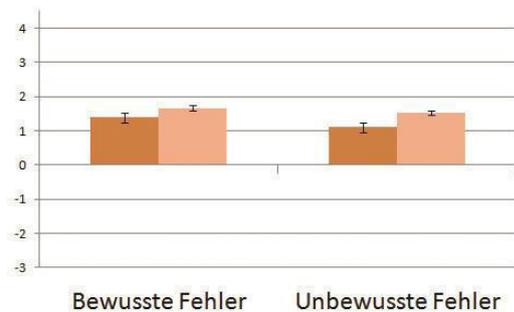
Putamen rechts

Putamen links



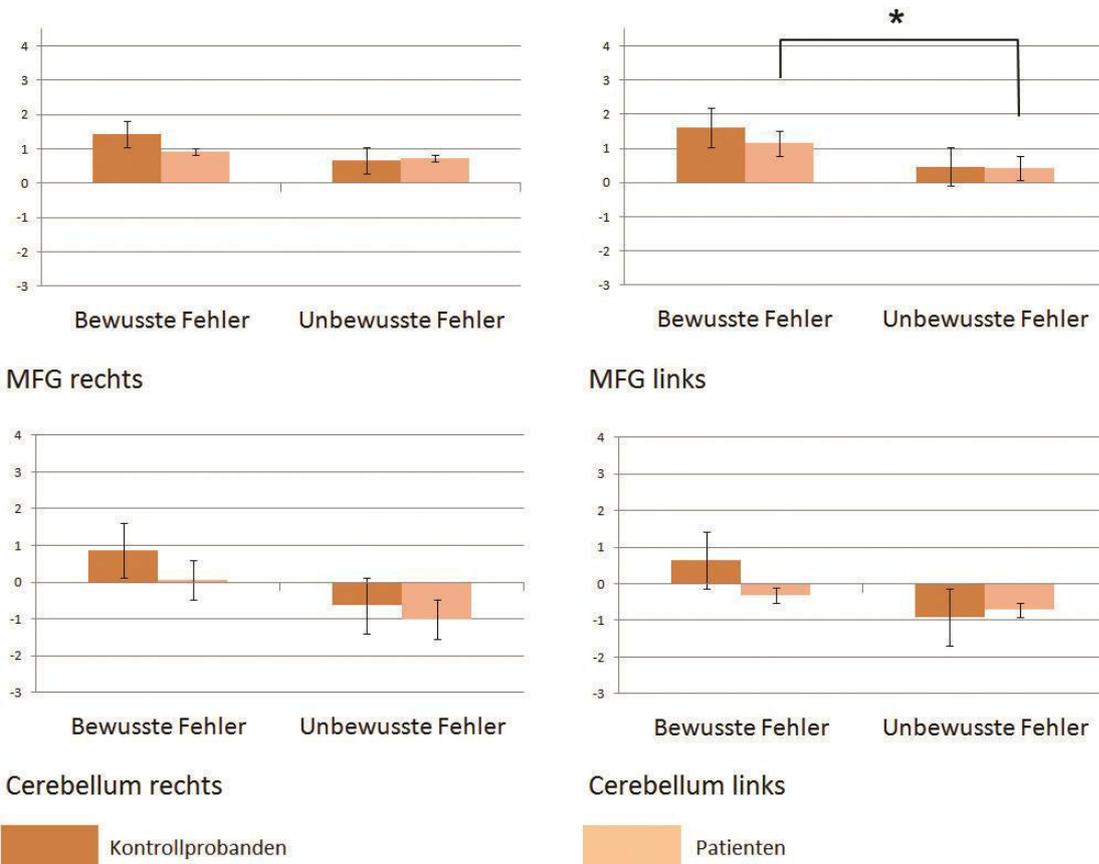
Insula rechts

Insula links



IPL rechts

IPL links



Signifikante ( $p < 0.05$ ) Aktivierungs-Unterschiede nach Bonferroni-Holms-Korrektur zwischen bewussten und unbewussten Fehlern sind als schwarzer Balken mit \* dargestellt.

#### 4.2.3. Korrelationen

Bei den Gesunden korrelierte die Aktivierungsdifferenz zwischen bewussten und unbewussten Fehlern in der linken Insula mit der Fehler-Bewusstseins-Quote positiv ( $r_s(18) = 0.48$ ,  $p = 0.042$  nicht korrigiert). In der Patientengruppe dagegen korrelierte die Aktivierungsdifferenz im rechten IPL mit der Fehler-Bewusstseins-Quote negativ ( $r_s(13) = -0.59$ ,  $p = 0.033$  nicht korrigiert).

### 4.3. Self-Appraisal of Illness Questionnaire

#### 4.3.1. Verhaltens-Daten

Die Patienten erreichten durchschnittlich einen Gesamtwert von 36.95 (Standardabweichung 6.49) bei minimal 17 und maximal 68 erreichbaren Punkten bei der Beantwortung des SAIQ. In der Subskala „Need for Treatment“ erreichten sie 10.05 Punkte (Standardabweichung 2.37), in der Subskala „Worry“ 16.95 Punkte (Standardabweichung 4.96) und in der Subskala „Presence / Outcome“ 10.10 Punkte (Standardabweichung 1.59). Die durchschnittliche Reaktionszeit bei Einsichtsfragen betrug 755.32 ms (Standardabweichung 100.41 ms), bei Kontrollfragen 725.57 ms (Standardabweichung 86.61 ms).

Tabelle 7: Mittelwerte des SAIQ sowie der Reaktionszeiten mit Standardabweichung

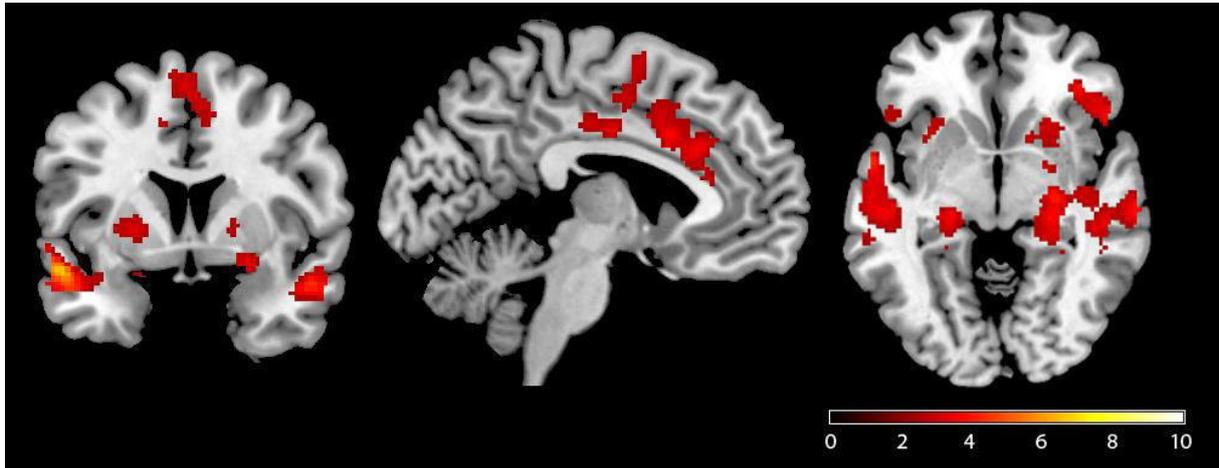
	<b>Need for Treatment</b>	<b>Worry</b>	<b>Presence / Outcome</b>	<b>Gesamtwert</b>	<b>Reaktionszeit Kontrollfragen (ms)</b>	<b>Reaktionszeit Einsichtsfragen (ms)</b>
Mittelwert	10.05	16.95	10.10	36.95	725.57	755.32
Standard-Abweichung	2.37	4.96	1.59	6.49	86.61	100.41

Der Reaktionszeit-Unterschied zwischen Einsichts- und Kontrollfragen wurde mittels t-Test auf Signifikanz geprüft. Es zeigte sich eine Tendenz (Mittlere Differenz 29.75ms, Standardabweichung 68.19,  $t(19)=1.95$ ,  $p=0.066$ ). Die Patienten benötigten mehr Zeit für die Beantwortung der Einsichtsfragen als für die Beantwortung der Kontrollfragen. Außerdem wurden Korrelationen zwischen erreichten Skalenwerten und Reaktionszeiten untersucht. Hier zeigten sich zwei Signifikanzen: Die Reaktionszeit für Einsichtsfragen korrelierte sowohl mit dem Wert auf der „Worry“-Subskala ( $r_s(20)=0.55$ ,  $p=0.013$  nicht korrigiert) als auch mit dem Gesamtwert des SAIQ ( $r_s(19)=0.58$ ,  $p=0.009$  nicht korrigiert) positiv. Da ein hoher Wert auf einer der Sub-Skalen einer geringen Krankheitseinsicht entspricht, bedeutet dies, dass Patienten mit geringer Krankheitseinsicht längere Zeit zum Antworten brauchten als solche mit einer ausgeprägten Einsicht.

### 4.3.2. Schnittbildgebungs-Daten

Über beide Gruppen wurde der Kontrast „Einsichts- vs. Kontrollfragen“ erstellt. Das Signifikanz-Niveau entsprach  $p=0.01$  Clusterweise korrigiert bei einem Grenzwert von 500 Voxel. Der Kontrast ist in Abbildung 6 dargestellt, in Tabelle 8 die Cluster mit Größe, Koordinaten und Areal-Zuordnung.

Abb. 6: Kontrast „Einsicht vs. Kontrolle“



Signifikanzniveau  $p=0.01$  Grenzwert 500 Voxel, geschnitten bei  $x=140$   $y=225$   $z=130$

Tabelle 8: Aktivierte Areale im Kontrast „Einsichts- vs. Kontroll-Fragen“

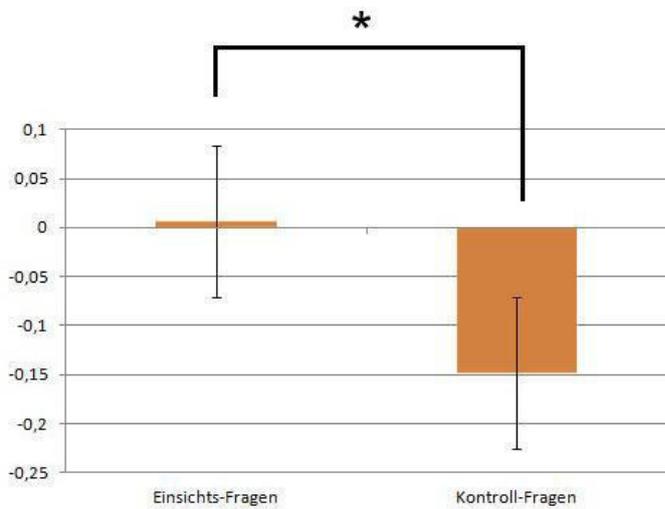
Zentrale Areale	Volumen (Voxel)	MNI Koordinaten			Z-Wert
		x	y	z	
Mittlerer temporaler Gyrus L, Superiorer temporaler Pol L, Putamen L	2688	-54	2	-14	5.38
Mittlerer temporaler Gyrus L, Mittlerer temporaler Gyrus R, Gyrus frontalis inferior R	2802	66	-24	0	4.22
Supplementär-motorischer Kortex L, Mittlerer zingulärer Kortex L	1536	-12	-2	48	3.97

R = rechts, L = links

#### 4.3.2.1. Region of Interest-Analysen

Im t-Test mit den  $\beta$ -Werten der aACC-ROI für die beiden Bedingungen „Einsichts-Fragen“ und „Kontroll-Fragen“ zeigte sich ein signifikanter Aktivierungs-Unterschied zwischen Einsichts- und Kontrollfragen (Mittlere Differenz: 0.15, Standardabweichung: 0.22,  $t(19)=3.18$ ,  $p=0.005$ ). Wie in Abbildung 7 zu sehen ist, war die Aktivierung im aACC-ROI während der Einsichtsfragen im Durchschnitt leicht positiv, wogegen die Aktivierung während der Kontrollfragen unter dem Baseline-Niveau lag.

Abb. 7: Balken-Diagramm mit den mittleren Aktivierungen (mit Standardfehler) bei Einsichts- bzw. Kontroll-Fragen



Ein signifikanter ( $p < 0.05$ ) Aktivierungs-Unterschied ist als schwarzer Balken mit \* dargestellt.

#### 4.3.3. Korrelationen

Es zeigte sich lediglich eine Tendenz für eine Korrelation zwischen der Aktivierungsdifferenz in der ROI aACC und dem Gesamtwert des SAIQ ( $r_s(19)=0.45$ ,  $p=0.056$  nicht korrigiert).

## 5. Diskussion

### 5.1. Der anteriore zinguläre Kortex als möglicher Schlüssel zur Krankheitseinsicht

In der folgenden Diskussion wird die in der vorliegenden Arbeit verwendete Version der EAT der Lesbarkeit halber als Fehler-Aufgabe bezeichnet, das SAIQ-Experiment als Einsichts-Aufgabe. Die von Hester und Kollegen in deren Studien verwendete Version der EAT wird weiterhin als EAT bezeichnet.

In beiden Experimenten konnten signifikante Aktivierungsunterschiede im ACC festgestellt werden. In der Fehler-Aufgabe wurde in der Patientengruppe im ACC eine stärkere Aktivierung bei bewussten als bei unbewussten Fehlern gemessen. In der Einsichts-Aufgabe zeigte sich in der aACC-ROI eine signifikant stärkere Aktivierung bei Einsichts- als bei Kontrollfragen.

Das Ergebnis aus der Fehler-Aufgabe stützt die Annahme, dass der ACC entscheidend an der bewussten Wahrnehmung von begangenen Fehlern beteiligt ist. Diese Schlussfolgerung deckt sich mit den Ergebnissen einer Veröffentlichung von Orr und Hester 2012 [51]. Sie hatten Aktivierungsunterschiede im dorsalen Anteil des ACC (dACC) zwischen bewussten und unbewussten Fehlern bei Anwendung der EAT in einer gesunden Probandengruppe entdeckt. Dafür hatten sie die EAT-Ergebnisse mehrerer gesunder Probandengruppen aus vorangegangenen fMRT-Studien zur Fehlerwahrnehmung von Hester und Kollegen kombiniert, neu ausgewertet und somit große statistische Power erreicht [51]. Auch in der vorliegenden Arbeit fand sich in der Fehler-Aufgabe ein Aktivierungsunterschied zwischen bewussten und unbewussten Fehlern, wenn auch dieser nur in der Patientengruppe statistische Signifikanz erreichte. In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden zeigte sich interessanterweise kein signifikanter Aktivierungsunterschied im ACC, ein signifikanter Gruppenunterschied im direkten Vergleich zu den depressiven Patienten lag allerdings auch nicht vor.

Dieses Ergebnis scheint zunächst den Ergebnissen von Hester et al in ihrer fMRT-Studie zu Unterschieden in der Fehlerverarbeitung zwischen Cannabis-Konsumenten und Kontrollprobanden von 2009 zu entsprechen, an deren Methodik die Fehler-Aufgabe angelehnt ist [50]. Dort wurde ebenfalls ein signifikanter Aktivierungsunterschied im dACC zwischen bewussten und unbewussten Fehlern ausschließlich in der Patientengruppe festgestellt und nicht in der Kontrollgruppe. Dabei zeigte sich darüber hinaus auch eine absolute Hypo-Aktivierung während unbewusster Fehler in der Cannabis-Gruppe, also eine Aktivierung unter Baseline-Niveau, während die Kontrollgruppe auch bei unbewussten Fehlern eine Aktivierung über der Baseline zeigte. Diese dACC-Hypo-Aktivierung der

Cannabisgruppe wurde, zusammen mit einer schlechteren Performance der Cannabis-Konsumenten bei dem Erkennen von begangenen Fehlern, als Hinweis für eine eingeschränkte Fähigkeit zur Fehlerwahrnehmung interpretiert. In der vorliegenden Arbeit dagegen lag die Aktivierung im ACC in der depressiven Patientengruppe auch bei unbewussten Fehlern über der Baseline. Auch schlossen sie bei der Bearbeitung der Aufgabe nicht schlechter ab als die gesunden Kontrollprobanden. Es fanden sich bei der Fehler-Aufgabe keine signifikanten Gruppenunterschiede bei der Stopp-Genauigkeit, der Fehler-Bewusstseins-Quote oder den Reaktionszeiten. Dies legt den Rückschluss nahe, dass das Fehler-Bewusstsein der depressiven Patienten keinesfalls eingeschränkt ist und dass sich auch ihre neuronale Verarbeitung prinzipiell nicht von Gesunden unterscheidet. Ausgehend von der Annahme, dass das Fehler-Bewusstsein hier auch die Krankheitseinsicht widerspiegelt, spricht dies für eine gut funktionierende Krankheitseinsicht der untersuchten Patienten. Dafür spricht auch, dass die Patienten bei der Bearbeitung des SAIQ-Fragebogens durchschnittlich einen Wert von 36.95 erreichten. Bei minimal 17 und maximal 68 erreichbaren Punkten liegt der Wert der Patienten deutlich in der unteren Hälfte der Skala, wobei ein niedriger Punktwert einer gut funktionierenden Einsicht entspricht. Die genaue Einordnung dieses Ergebnisses erfordert weitere Studien mit anderen Patientengruppen und den Vergleich der erreichten Werte bei Bearbeitung des SAIQ. Allerdings ist bekannt, dass Patienten mit Depression ohne psychotische Symptome im Vergleich zu Patienten mit Depression mit psychotischen Symptomen, bipolarer Störung oder zu schizophrenen Patienten über eine gute Krankheitseinsicht verfügen [53, 54, 56].

Bei der Diskussion der Ergebnisse sollte auch die Episodenschwere der Patienten berücksichtigt werden, da die überwiegende Anzahl der Patienten bereits eine Teilremission der depressiven Symptomatik erreicht hatte. Patienten mit deutlicher depressiver Symptomatik zeigen häufig Einschränkungen der Exekutiv-Funktionen wie Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis sowie der kognitiven Kontrolle. Daher hätte man erwartet, dass sie mehr Fehler machen und weniger davon erkennen als gesunde Kontrollprobanden [68, 69]. Möglicherweise war die Krankheitsschwere in dem vorliegenden Patientenkollektiv insgesamt zu milde, um einen Gruppenunterschied in Stopp-Genauigkeit und Fehler-Bewusstseins-Quote festzustellen. Auf der anderen Seite ist davon auszugehen, dass Patienten mit einer akuten, schweren Symptomatik aufgrund der damit verbundenen kognitiven Einschränkungen die Aufgaben wesentlich schlechter hätten lösen können, ohne dass dies notwendigerweise auf eine eingeschränkte Krankheitseinsicht zurückzuführen gewesen wäre. Solche Störfaktoren sollten vermieden werden.

Es fand sich zwar in der gesunden Kontrollgruppe kein signifikanter Aktivierungsunterschied zwischen bewussten und unbewussten Fehlern, bei Betrachtung der Aktivierungs-Mittelwerte für bewusste und unbewusste Fehler (s. Abb. 5) zeigt sich aber, dass in beiden Gruppen und in allen untersuchten Arealen Aktivierungsunterschiede zwischen bewussten und unbewussten Fehlern vorlagen. Diese erreichten in vielen Fällen keine statistische Signifikanz. Insofern ist es durchaus möglich, dass ein Aktivierungsunterschied im ACC der Kontrollgruppe vorlag, ohne statistisch signifikant zu werden. Gründe hierfür könnten eine zu geringe Fallzahl oder auch zu strenge statistische Korrekturen für multiples Testen sein.

Auch hierin zeigt sich eine Parallele zu Untersuchungen von Hester und Kollegen. In ihrer ersten fMRT-Studie 2005, in der eine Version der EAT zur Untersuchung der bewussten Fehlerwahrnehmung an einer gesunden Probandengruppe vorgestellt wurde [59], konnte ebenfalls kein Aktivierungsunterschied zwischen bewussten und unbewussten Fehlern im dACC festgestellt werden, ebenso wenig wie 2009 in der Kontrollgruppe [50]. In der von Orr und Hester 2012 publizierte Neuauswertung der Daten aller gesunden Probanden aus ihren bisherigen EAT-fMRT-Studien konnte, wie oben beschrieben, auch für gesunde Probanden eine stärkere Aktivierung für bewusste als für unbewusste Fehler im dACC gezeigt werden [51]. Dies lässt vermuten, dass auch in der vorliegenden Studie der Aktivierungsunterschied zwischen bewussten und unbewussten Fehlern in der Kontrollgruppe womöglich Signifikanz erreicht hätte, wenn zum Beispiel die Fallzahl höher gewesen wäre.

Das Ergebnis der vorliegenden Studie, dass der ACC eine wesentliche Rolle bei der bewussten Wahrnehmung von Fehlern spielt, lässt sich auch anhand aktueller Erkenntnisse aus der EEG-Forschung stützen. Die Error-related Negativity (ERN) [43] ist wie anfangs beschrieben ein elektrophysiologisches Potential, als dessen Ursprungsort der ACC angesehen wird und das in Folge von begangenen Fehlern beobachtet wird [49]. Lange herrschte Uneinigkeit, ob die ERN von der bewussten Wahrnehmung der Fehler abhängt oder davon unabhängig ist, also auch bei unbemerkten Fehlern erzeugt wird. Bis 2012 hatten mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der ERN und der bewussten Wahrnehmung gemachter Fehler zeigen können [70-76], in anderen war dies dagegen nicht gelungen [77-81]. 2012 analysierte Wessel diese widersprüchlichen Ergebnisse anhand von methodischen Vergleichen und sprach sich klar für den Zusammenhang der ERN und der bewussten Wahrnehmung von Fehlern aus [82]. Zwei neuere Studien konnten zeigen, dass die Ausprägung der ERN nicht nur klar von der bewussten Wahrnehmung der Fehler abhängt, sondern auch davon, wie sicher sich die Probanden des begangenen Fehlers waren [83, 84].

Auch in der Einsichts-Aufgabe zeigte sich im ACC ein signifikanter Aktivierungs-Unterschied zwischen Einsichts-Fragen und Kontroll-Fragen, wenn die Patienten diese bearbeiteten.

Betrachtet man das Präsentieren der Einsichts- und Kontrollfragen als einen dem Probanden gebotenen Reiz, könnte der Aktivierungsunterschied zwischen den verschiedenen Fragen mit dem Salienz-Netzwerk (Im Original englisch: Saliency Network) in Verbindung gebracht werden [85]. Salienz beschreibt in der Psychologie allgemein das Herausstechen eines Reizes aus dem Kontext. Die Funktion des Salienz-Netzwerkes ist es, herausstechenden Reize als solche zu erkennen, die Aufmerksamkeit darauf zu lenken und diese Reize der höheren kognitiven Verarbeitung sowie dem Arbeitsgedächtnis zugänglich zu machen [86]. Man nimmt an, dass vor allem der ACC und die Insula dieses Salienz-Netzwerk bilden [85]. Die Annahme liegt nahe, dass die Einsichts-Fragen für die Patienten einen Reiz von stärkerer Salienz als die Kontroll-Fragen darstellen, da sie sich auf die Erkrankung, die Symptome und die Therapie beziehen und damit eine größere emotionale Bedeutung als die neutraleren Kontrollfragen haben. Dies angenommen, könnte man die stärkere Aktivierung im ACC während der Einsichts-Fragen als Korrelat einer verstärkten Aktivität des Salienz-Netzwerkes betrachten.

Auch kann man annehmen, dass bewusst gewordene Fehler einen Reiz von größerer Salienz darstellen, als unbemerkt gebliebene Fehler. Harsay et al. konnten zeigen, dass es große Schnittstellen zwischen der Wahrnehmung von Fehlern und der Wahrnehmung salienter Reize gibt, nämlich in Form von gemeinsamen neuronalen Aktivierungs-Mustern mit Beteiligung von ACC, Insula, Thalamus, supplementär-motorischer Kortex, Hirnstamm und Parietallappen [87]. Damit konnten sie eine Hypothese von Ullsperger et al. stützen, nämlich dass die Wahrnehmung von Fehlern auf der Basis des Salienz-Netzwerkes funktioniert [88].

Aufgrund der oben angeführten Ergebnisse und Theorien kann das Salienz-Netzwerk als eine mögliche gemeinsame Grundlage von Krankheitseinsicht und Fehlerwahrnehmung angesehen werden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass der hier untersuchte ACC nur einen Teil des Salienz-Netzwerkes darstellt. Eine ebenso große Bedeutung hierfür spielt anscheinend die Insula, für die bei der Einsichts-Aufgabe keine ROI-Analyse durchgeführt wurde [85]. Die Ergebnisse für die Insula aus der Fehler-Aufgabe werden weiter unten diskutiert. Außerdem sollte erwähnt werden, dass auch wenn das Salienz-Netzwerk die übergeordnete neuronale Grundlage sowohl für die Fehler-Wahrnehmung als auch für Krankheitseinsicht bilden sollte, daraus nicht geschlossen werden kann, wieweit die neuronalen Überschneidungen zwischen beiden Prozessen im Detail reichen.

Als Hinweis darauf, dass die während der Einsichtsfragen gemessene Aktivierungsdifferenz zwischen Einsichts- und Kontrollfragen im ACC tatsächlich die neuronale Grundlage der klinischen Krankheitseinsicht widerspiegelt, wurde eine Korrelation zwischen der Aktivierungs-Differenz und den klinischen Werten der Krankheitseinsicht aus dem SAIQ berechnet. Es zeigte sich hierbei eine positive Tendenz für den Gesamtwert, die beinahe

Signifikanz erreichte. Ein hoher Wert im SAIQ entspricht einer schlechten Krankheitseinsicht, also war die Krankheitseinsicht umso schlechter, je größer die individuelle Aktivierungs-Differenz war. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass Patienten mit einer allgemein guten Krankheitseinsicht weniger neuronale Ressourcen benötigen, um Einsicht in ihre Erkrankung zu erlangen. Für Patienten mit einer schlechten Einsicht dagegen wäre dies mit größerer kognitiver Arbeit verbunden und dementsprechend die Mehr-Aktivierung während Einsichtsfragen bei Ihnen stärker ausgeprägt.

## **5.2. Andere mögliche relevante Hirnareale für das Netzwerk der Krankheitseinsicht**

Der für die Fehler-Aufgabe angewandte Second-Level-Kontrast „Fehler vs. Baseline“ orientierte sich an der Methodik von Hester et al. 2009 und diente der Suche nach Regionen, die generell an der Verarbeitung von Fehlern beteiligt sind [50]. Während der Fehler-Aufgabe konnte nicht nur im ACC, sondern auch im linken MFG in der Patientengruppe sowie beidseits im Putamen in beiden Gruppen eine signifikant stärkere Aktivierung bei bewussten als bei unbewussten Fehlern festgestellt werden, was darauf hindeutet, dass auch diese Areale bei der Fehler-Erkennung eine Rolle spielen. Mit der Mehr-Aktivierung im Putamen findet sich eine weitere Schnittstelle mit der Einsichts-Aufgabe, bei der es zu einer Mehr-Aktivierung während Einsichtsfragen im Vergleich zu Kontrollfragen im linken Putamen kam.

### **5.2.1. Dorsolateraler präfrontaler Kortex und Putamen**

Einen wichtigen Teil des mittleren frontalen Gyrus machen die Brodmann-Areale 9 und 46 aus, welche gemeinsam den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) bilden [89-92]. Das Putamen dagegen ist ein Teil der Basalganglien und bildet zusammen mit dem Nucleus caudatus das Corpus Striatum, welches unter anderem eine zentrale Schaltstelle motorischer Impulse darstellt [67].

Auch Hester et al. konnten 2005 [59] im DLPFC beidseits einen Aktivierungs-Unterschied zwischen bewussten und unbewussten Fehlern finden, ebenso 2009 im MFG beidseits und im rechten Putamen in der Patientengruppe [50].

Der DLPFC scheint in enger Verbindung mit dem ACC und den Basalganglien (insbesondere dem Striatum) zu stehen und eine zentrale Rolle in der Erkennung und Lösung von Konflikten zu spielen [93]. Eine etablierte Theorie besagt, dass Konflikte, welche im Falle der Fehler-Aufgabe zum Beispiel durch begangene Fehler oder auch allgemein durch die sich widersprechenden Antwortmöglichkeiten entstehen, vom ACC erkannt werden [94-96]. In der Folge davon kommt es zu einer Aktivierung des DLPFC als Kontrollzentrum, was in einer gesteigerten Aufmerksamkeit und verbesserten Leistung resultiert und im Falle der Fehler-Aufgabe zu weniger Fehlern führt [48, 97]. Eine aktuelle Publikation konnte zeigen, dass bei Aufgaben, die kognitive Kontrolle erfordern, eine Ko-Aktivierung des Striatums mit dem DLPFC erfolgt [98]. Es wird schon länger angenommen, dass Verbindungen zwischen Basalganglien und Präfrontalen Kortex die Umsetzung der kognitiven Kontrolle in Aktionen regulieren und evaluieren [99-101].

Somit lässt sich vermuten, dass die beobachteten Aktivierungs-Unterschiede zwischen bewussten und unbewussten Fehlern im linken MFG (entsprechend dem linken DLPFC) der Patientengruppe sowie beidseits im Putamen (als Teil des Striatums) beider Gruppen

Ausdruck der gesteigerten kognitiven Kontrolle und deren Umsetzung während bewusster Fehler im Vergleich zu unbewussten Fehlern ist. Auch für die vermehrte Aktivierung im linken Putamen während der Einsichtsfragen im Vergleich zu den Kontrollfragen bietet dies eine mögliche Erklärung, wenn man davon ausgeht, dass die Beschäftigung mit der eigenen Erkrankung womöglich konfliktbehafteter ist und somit mehr kognitive Kontrolle erfordert als die Bearbeitung der Kontrollfragen.

### **5.2.2. Insula**

Eine weitere Region, die in der aktuellen Forschung zur Fehlerwahrnehmung und Bewusstsein ebenfalls viel Beachtung erfährt, ist die Insula. Klein et al. nahmen an, dass insbesondere der anteriore Insula-Kortex (AIC) als Teil eines Netzwerkes unter anderem die bewusste Wahrnehmung von Fehlern ermöglicht [45].

Auch wenn bei der Fehler-Aufgabe im post-Hoc-t-Test, bei der die Areale Seiten- und Gruppen-getrennt betrachtet wurden, kein Aktivierungs-Unterschied zwischen bewussten und unbewussten Fehlern in der Insula festgestellt werden konnte, so war doch in der ANOVA der Haupteffekt Bewusstsein auch in der Insula statistisch signifikant. Dies deutet darauf hin, dass auch die Insula eine Funktion bei der Wahrnehmung bewusster Fehler einnimmt, wenn auch womöglich aufgrund zu kleiner Fallzahlen oder zu strenger statistischer Korrekturen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden konnte. Hierfür spricht, dass auch bei Hester und Kollegen in einigen Studien (insbesondere bei der Meta-Analyse aus dem Jahr 2012 mit der größten statistischen Power) die Insula signifikante Mehr-Aktivierung bei bewussten Fehlern zeigte [50, 51], in einer vorherigen Untersuchung mit kleinerer Fallzahl aber nicht [59].

Interessanterweise zeigte sich auch eine positive Korrelation zwischen der Aktivierungs-Differenz der linken Insula in der Kontrollgruppe und der Fehler-Bewusstseins-Quote auf Verhaltens-Ebene. Das heißt, je größer der Anteil der bewusst gewordenen Fehler war, desto größer war die Aktivierungs-Differenz in der linken Insula. Klein et al. fanden 2007 in einer fMRT-Untersuchung zum Fehler-Bewusstsein mittels einer Antisaccade-Task bei einer Gruppe von 13 gesunden Probanden eine Mehr-Aktivierung für bewusste Fehler im Vergleich zu unbewussten Fehlern im linken AIC, wogegen kein Unterschied im ACC festgestellt werden konnte. Eine mögliche Korrelation zwischen Fehler-Bewusstseins-Quote auf Verhaltensebene und neuronaler Aktivität wurde nicht berechnet [52]. Hester und Kollegen konnten 2009 einen Aktivierungs-Unterschied in der rechten Insula bei Cannabis-Konsumenten und gesunden Kontrollprobanden sowie 2012 einen Aktivierungs-Unterschied beidseits feststellen [50, 51]. 2009 konnte auch eine Korrelation zwischen der Aktivierungs-Differenz in der Insula und der Fehler-Bewusstseins-Quote gezeigt werden, wenn auch diese nur beinahe signifikant war [50].

In einem Review diskutierten Klein et al. 2013 die Bedeutung der Insula für die bewusste Wahrnehmung von Fehlern und sprachen ihr dabei eine entscheidende Rolle zu, unter anderem auf der Grundlage der oben genannten Studien von Klein et al. sowie Hester et al. [45]. Sie ordneten ihre Annahme, dass die Insula Entstehungsort für Fehler-Bewusstsein sei, in eine übergeordnete Theorie von Craig ein, der die Insula als Schlüsselregion für die Entstehung von allgemeinem Bewusstsein ansieht [102]. Dazu passend stellten Seth et al. 2011 ein Modell vor, in dem die Insula als zentral für übergeordnete Interozeption und somit für Selbst-Wahrnehmung angesehen wird, eine für funktionierende Krankheitseinsicht sicherlich notwendige Bedingung [103]. Interessanterweise berichtete Craig 2009 in seinem Review über eine Ko-Aktivierung von ACC und AIC in der Mehrheit der von ihm analysierten Studien zum Thema emotionale Wahrnehmung [102]. Dies führte er auf die von ihm postulierte Funktionen dieser Areale als motorische (ACC) und sensorische (AIC) Komponenten eines limbischen Systems zurück, in welchem unter anderem emotionales Bewusstsein entstehen soll [102, 104].

Die Wichtigkeit der Insula bei der Erkennung von Fehlern könnte darauf hinweisen, dass die Insula auch für Prozesse der Krankheitseinsicht relevant ist. Ähnlich wie bei der Wahrnehmung von Fehlern bedarf es im Zusammenhang mit Einsicht in eine psychiatrische Erkrankung auch der Fähigkeit, fehlerhafte beziehungsweise pathologische kognitive und emotionale Prozesse selbst zu erkennen. Eine weitere Verbindung zwischen der Insula und Krankheitseinsicht lässt sich auch über das Konzept der Anosognosie (also das Fehlen von Krankheitseinsicht) für das Vorliegen einer Hemiplegie (AHP) herstellen. AHP beschreibt das Phänomen, dass Patienten, die nach einem Schlaganfall an einer Lähmung einer Körperhälfte leiden, dieses Defizit selbst nicht wahrnehmen können [105]. AHP als mangelhafte Wahrnehmung der eigenen gesundheitlichen Defizite könnte gewissermaßen der fehlenden Krankheitseinsicht bei psychiatrischen Erkrankungen entsprechen, wenn auch nicht gesagt werden kann, ob beide Phänomene die gleiche pathophysiologische Grundlage teilen. Vocat et al. konnten 2010 eine signifikante Korrelation zwischen AHP und Läsionen in der Insula feststellen, insbesondere in den ersten Stunden und Tagen nach dem Schlaganfall [106]. Berti et al. fanden 2005 heraus, dass Hemiplegie-Patienten mit AHP im Vergleich zu Hemiplegie-Patienten ohne AHP signifikant vermehrt Läsionen unter anderem in der Insula (sowie im dorsalen prämotorischen Kortex, im primär motorischen Kortex und im DLPFC) aufwiesen [107]. Karnath et al. stellten fest, dass Hemiplegie-Patienten mit AHP signifikant mehr Läsionen in der Insula aufwiesen als Hemiplegie-Patienten ohne AHP [108-110]. Vocat und Vuilleumier vermuteten 2010 eine gemeinsame neuronale Basis von AHP und Defiziten in der Fehlerwahrnehmung [111]. Klein et al. nahmen 2013 an, dass die Selbstwahrnehmung in der Insula diese gemeinsame Schnittstelle darstelle [45]. Dies könnte

womöglich auch eine Schnittstelle von Fehlerwahrnehmung und Krankheitseinsicht bei psychiatrischen Erkrankungen darstellen.

Vieles spricht dafür, dass die Insula eine wichtige Rolle in der Selbst-Wahrnehmung, der Fehlerwahrnehmung und wahrscheinlich auch in der Krankheitseinsicht einnimmt. Dabei ist sie vermutlich als Teil eines größeren Netzwerkes unter Beteiligung weiterer Regionen wie dem ACC und dem DLPFC zu betrachten, was zum Beispiel die von Craig beobachtete häufige Ko-Aktivierung von ACC und AIC [102] oder die von Berti et al. sowie Vocat et al. festgestellten Korrelationen zwischen AHP und Läsionen in u.a. ACC und DLPFC nahelegen [106, 107]. Diese anzunehmende, zusammenhängende Bedeutung von ACC und Insula in neuronalen Netzwerken sowohl der Fehler-Wahrnehmung als auch der Krankheitseinsicht spricht auch dafür, dass diese Prozesse wesentliche neuronale Grundlagen teilen.

### **5.2.3. Inferiorer parietaler Lappen**

Hester et al. ordneten den Inferioren parietalen Lappen (IPL) als Teil eines Netzwerkes ein, in dem er zusammen mit Insula und ACC an der Fehlerwahrnehmung beteiligt ist [51], nachdem sie hier wiederholt eine verstärkte Aktivierung bei bewussten Fehlern messen konnten [50, 51, 59]. In der vorliegenden Arbeit konnte allerdings kein signifikanter Aktivierungs-Unterschied zwischen bewussten und unbewussten Fehlern im IPL festgestellt werden. Dies könnte durch eine zu geringe statistische Power oder auch durch minimale Unterschiede in den angewendeten Experimenten bedingt sein. Auch in der Untersuchung von Klein et al. 2007 konnte keine Mehr-Aktivierung bei bewussten Fehlern im IPL festgestellt werden [52]. Damals wurde wie oben beschrieben eine Antisaccade-Aufgabe verwendet, ein anderes Experiment zur Erzeugung von Fehlern als bei Hester und Kollegen [52].

In der vorliegenden Studie wurde im Patientenkollektiv eine negative Korrelation zwischen der Aktivierungs-Differenz im rechten IPL und der Fehler-Bewusstseins-Quote auf Verhaltensebene festgestellt. Das heißt, je größer der Anteil der Fehler war, den die Probanden wahrnahmen, desto kleiner war die Aktivierungs-Differenz im rechten IPL. Hierin besteht ein Unterschied zur linken Insula, wo eine positive Korrelation der Aktivierungs-Differenz und der Fehler-Bewusstseins-Quote in der Kontrollgruppe beobachtet werden konnte. Eine mögliche Erklärung wäre, dass die Patienten mit einer guten Fehlerwahrnehmung weniger Aktivierung im rechten IPL benötigten, um Fehler zu erkennen. Dies könnte auf eine regulatorische Funktion des IPL in der Fehlerwahrnehmung hindeuten. Vermutlich ist die Korrelation allerdings nur begrenzt zu interpretieren, zumal der IPL zumindest im vorliegenden Experiment nicht sicher an der Fehlerwahrnehmung beteiligt war. Für eine genauere Interpretation fehlen außerdem Erfahrungswerte aus der Literatur,

Hester und Kollegen konnten ausschließlich positive Korrelationen zwischen Aktivierungs-Differenzen und Fehler-Bewusstseins-Quote in ACC und Insula nachweisen [50].

#### **5.2.4. Mittlerer zingulärer Kortex, temporale Areale und inferiorer frontaler Gyrus**

In der Einsichts-Aufgabe konnten weitere Areale neben dem ACC gezeigt werden, die bei Einsichts-Fragen eine vermehrte Aktivierung im Vergleich zu bei den Kontrollfragen zeigten. Die Mittelpunkte der Aktivierungen lagen im mittleren temporalen Gyrus beidseits, im superioren temporalen Pol links, im Putamen links, im inferioren frontalen Gyrus rechts, im supplementären motorischen Kortex links und im mittleren zingulären Kortex (MCC) links.

Bezüglich des MCC muss erwähnt werden, dass die Verwendung dieses Terminus uneinheitlich gehandhabt wird. Viele Autoren teilen den zingulären Kortex nur in den anterioren (ACC) und posterioren zingulären Kortex (PCC) auf. So lagen zum Beispiel die Aktivierungs-Koordinaten, die Hester et al. 2009 [50] dem dACC zuordneten, nach Definition des AAL-Atlas im vorderen Anteil des MCC [66]. Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Aktivierung beim Kontrast „Einsichts- vs. Kontrollfragen“ im MCC lag in dessen vorderer Hälfte, welche alternativ auch dem ACC zugeordnet werden kann.

In aktuellen fMRT-Studien zur Krankheitseinsicht bei Schizophrenie stellten Gerretsen et al. Zusammenhänge zwischen verminderter Krankheitseinsicht und linkshemisphärischer Dominanz sowie verstärkter Resting-State-Konnektivität im linken Gyrus angularis und der linken Insula fest [40, 41]. Eine gute Einsicht korrelierte dagegen mit erhöhter Resting-State-Konnektivität im rechten inferioren frontalen Kortex und im linken ACC [41]. In einer anderen Studie war eine schlechte Einsicht mit verminderter Konnektivität im ACC assoziiert [42]. Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann dies insofern nachvollzogen werden, dass im ACC und im rechten inferioren frontalen Kortex vermehrte Aktivierung während der Einsichtsfragen gemessen werden konnte, was die Beteiligung dieser Areale an der Entstehung von Krankheitseinsicht widerspiegeln könnte. Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass sich die Methodik der vorliegenden Arbeit stark von den genannten Resting-State-Arbeiten unterscheidet und Konnektivität in Resting-State-Netzwerken nicht mit Aktivierungen in klassischen fMRT-Studien wie der vorliegenden gleichgesetzt werden kann.

Eine häufige Herangehensweise an die Untersuchung von mangelnder Krankheitseinsicht und ihrer neuronalen Korrelate insbesondere bei Schizophrenie ist die Untersuchung von kortikalen Substanzverlusten mittels strukturellem MRT. Diverse Studien konnten Zusammenhänge zwischen Substanzminderung in einzelnen Arealen und verminderter Krankheitseinsicht zeigen. Von den Regionen, die in der Einsichts-Aufgabe eine vermehrte Aktivierung während Einsichtsfragen zeigten, wurden für die temporalen Areale [32, 112,

113], den zingulären Kortex [32] und den inferioren frontalen Kortex [114] Substanzminderungen im Zusammenhang mit Anosognosie gefunden. Darüber hinaus wurden auch in anderen, insbesondere präfrontalen Regionen, Substanzverminderungen mit eingeschränkter Krankheitseinsicht in Verbindung gebracht [112, 114]. Dies deutet auf die Bedeutung dieser Areale für die Entstehung von Krankheitseinsicht hin, wenn auch noch nicht beantwortet werden kann, welche konkrete Funktion die einzelnen Areale dabei einnehmen.

### **5.3. Weitere Ergebnisse aus den Verhaltensdaten**

#### **5.3.1. Fehler-Aufgabe**

Es fand sich eine positive Korrelation zwischen Stopp-Genauigkeit und Reaktionszeit bei Go-Stimuli in der Patientengruppe, das heißt, je langsamer die Patienten bei den Go-Stimuli reagierten, desto weniger Fehler machten sie. Dies könnte man als Ausdruck von größerer Sorgfalt und Aufmerksamkeit bei der Bearbeitung der Aufgabe verstehen.

#### **5.3.2. Einsichts-Aufgabe**

Die Patienten brauchten im Durchschnitt länger, um Einsichts-Fragen zu beantworten, als für die Beantwortung von Kontroll-Fragen. Dies lässt sich als Hinweis darauf interpretieren, dass die Einsichts-Fragen mehr Selbst-Reflexion und damit mehr Zeit in Anspruch nahmen als die Kontroll-Fragen. Außerdem brauchten die Patienten umso länger für die Beantwortung der Einsichts-Fragen, je schlechter ihre Krankheitseinsicht war. Dies wiederum lässt sich möglicherweise damit erklären, dass die Bearbeitung der Fragen bei einer schlechten Krankheitseinsicht eine größere Herausforderung darstellte und dementsprechend mehr Zeit in Anspruch nahm.

#### **5.4. Stärken und Schwächen der Arbeit**

Zunächst ist zu betonen, dass es bislang nur sehr wenige Arbeiten gibt, die sich gezielt mit der Krankheitseinsicht von Patienten mit einer depressiven Störung auseinandergesetzt haben. Bis zum heutigen Zeitpunkt liegt keine andere Studie vor, die hierzu funktionelle MRT-Untersuchungen durchgeführt hat. Dabei ist die Krankheitseinsicht bei depressiven Störungen ein wichtiges Thema angesichts der Vielzahl der betroffenen Patienten, dem häufig schlechten Outcome und der großen sozioökonomischen Bedeutung der Erkrankung [7]. Insofern ist die vorliegende Arbeit als ein erstes Herangehen an ein noch nicht beforschtes Feld und als Versuch, hierfür eine neue Methodik zu etablieren, zu betrachten. Dabei konnte in Anlehnung an die Arbeit von Hester et al. 2009 auf ein etabliertes Experiment zur Untersuchung des Fehler-Bewusstseins zurück gegriffen werden [50]. Auch die Einsichts-Aufgabe basierte auf einem validierten Messinstrument. Eine Einschränkung besteht darin, dass der SAIQ bislang nicht bei depressiven Patienten angewendet wurde und Referenzwerte für die Auswertung fehlen [60].

Die Fallzahlen mit 18 Kontrollprobanden und 16 Patienten, die in die Auswertung einfließen, waren durchschnittlich hoch für funktionelle MRT-Studien. Dennoch zeigte sich in Arbeiten anderer Autoren, dass teilweise deutlich höhere Fallzahlen nötig waren, um signifikante Unterschiede dort aufzuzeigen, wo in kleineren Untersuchungen keine zu finden waren (vergleiche hierfür die Arbeiten von Hester et al. 2009 und Orr und Hester 2012 [50, 51]). Dazu kommt, dass in der vorliegenden Arbeit viele Areale und Bedingungen zugleich untersucht wurden und somit durch strenge, statistische Korrektur-Verfahren für multiples Testen die Signifikanz-Schwelle sehr hoch lag. Möglicherweise hätten bei weniger untersuchten Regionen und Bedingungen und größeren Fallzahlen weitere signifikante Unterschiede gefunden werden können, die so unbemerkt blieben.

Eine Limitierung der vorliegenden Arbeit ist, dass die Bildgebungsdaten beider Experimente jeweils einzeln mittels SPM8 statistisch ausgewertet wurden. Nicht durchgeführt wurde eine sogenannte Konjunktionsanalyse, bei der die Bildgebungsdaten beider Experimente direkt in SPM8 auf Gemeinsamkeiten der Aktivierungsmuster hin untersucht werden. Eine solche Konjunktionsanalyse könnte eine sinnvolle Ergänzung der vorliegenden Arbeit darstellen.

## 6. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der ACC der zentrale Entstehungsort für Fehler-Bewusstsein sein könnte. Dafür spricht die Tatsache, dass bei den Patienten ein signifikanter Aktivierungs-Unterschied zwischen bewussten und unbewussten Fehlern im ACC vorlag und auch bei den Gesunden die mittlere Aktivierung im ACC bei bewussten Fehlern stärker war als bei unbewussten, auch wenn dieser Unterschied bei den Gesunden keine Signifikanz erreichte. Vor dem Hintergrund aktueller Literatur scheint es insgesamt sicher, dass der ACC an der Entstehung von Fehler-Bewusstsein beteiligt ist. Dabei scheinen auch weitere Regionen wie die Insula, der DLPFC und die Basalganglien eine wesentliche Rolle zu spielen. Dies zeigt die Komplexität der neuronalen Abläufe bei der Entstehung von Fehler-Bewusstsein und schließlich, dass die Antwort auf die Frage nach ihrer Lokalisation nicht in einem einzelnen Areal, sondern in einem größeren Netzwerk zu suchen ist. Um die genauere Funktion des ACC und der anderen Areale innerhalb dieses Netzwerks zu untersuchen, werden in Zukunft komplexere Versuchsanordnungen und Auswertungen notwendig sein.

Darüber hinaus konnten mehrere Schnittstellen zwischen Fehler-Bewusstsein und Krankheits-Einsicht gezeigt werden, was für eine gemeinsame neuronale Grundlage von Fehler-Bewusstsein und Krankheits-Einsicht spricht. Für beide Phänomene zeigte sich im ACC eine Aktivierung, die stärker war als für die jeweilige Kontrollbedingung. Ob dies darauf zurückzuführen ist, dass sowohl die begangenen Fehler als auch die Beschäftigung mit der eigenen Erkrankung saliente Stimuli sind, oder ob eine komplexere, tiefere Verbindung zwischen Fehler-Bewusstsein und Krankheitseinsicht besteht, lässt sich noch nicht differenzieren. Allerdings ist dies die erste Studie, die versucht hat, Krankheitseinsicht und Fehler-Bewusstsein in einer Gruppe psychiatrischer Patienten gemeinsam auf neuronaler Ebene abzubilden und zu vergleichen.

In unserer Untersuchung zeigten die Patienten keine wesentlichen Einschränkungen des Fehler-Bewusstseins im Vergleich zu den gesunden Probanden. Dies spricht unter Annahme einer gemeinsamen neuronalen Grundlage auch für eine funktionierende Krankheitseinsicht der untersuchten Patienten. Interessant wäre der zukünftige Vergleich mit schwerer erkrankten depressiven Patienten und Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises oder einer bipolaren Störung.

Sollte sich in weiteren Untersuchungen die angenommene Verbindung zwischen Fehler-Bewusstsein und Krankheitseinsicht bestätigen, könnte dies auch Auswirkungen auf die Therapie und das Outcome psychiatrischer Patienten haben. Denkbar wären spezifische

kognitive Trainings, mit denen über die Wahrnehmung von Fehlern auch die Krankheitseinsicht trainiert werden könnte. Auch eine standardisierte klinische Erhebung der Krankheitseinsicht bei Patienten mit einer Depression könnte durch das Feststellen und die Therapie von Defiziten zu einem besseren Outcome führen. Zuletzt könnten in Zukunft strukturelle und funktionelle MRT-Untersuchungen dazu beitragen, gestörte Netzwerke der Krankheitseinsicht zu identifizieren und den Bedarf für eine gezielte Therapie aufzuzeigen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Harris, E.C. and B. Barraclough, *Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis*. The British Journal of Psychiatry, 1997. **170**(3): p. 205-228.
2. Möller, H.-J. and G. Laux, *Psychiatrie und Psychotherapie*. 3 ed. Vol. 2. 2008, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
3. Jacobi, F., et al., *Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS)*. Psychol Med, 2004. **34**(4): p. 597-611.
4. Jacobi, F., M. Klose, and H.U. Wittchen, *Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage*. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2004. **47**(8): p. 736-744.
5. Lopez, A.D. and C.C. Murray, *The global burden of disease, 1990-2020*. Nat Med, 1998. **4**(11): p. 1241-3.
6. Ormel, J., et al., *Common mental disorders and disability across cultures: results from the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care*. Jama, 1994. **272**(22): p. 1741-1748.
7. DGPPN, et al., *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression-Langfassung, 1. Auflage*. 2009, DGPPN, ÄZQ, AWMF: Berlin, Düsseldorf.
8. Hankin, B.L. and J.R.Z. Abela, *Development of Psychopathology: A Vulnerability-Stress Perspective*. 2005: SAGE Publications.
9. Paslakis, G., et al., *Epigenetische Mechanismen der Depression*. Der Nervenarzt, 2011. **82**(11): p. 1431-1439.
10. Schildkraut, J.J., *The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence*. American Journal of Psychiatry, 1965. **122**(5): p. 509-522.
11. Copen, A., *The Biochemistry of Affective Disorders*. Br J Psychiatry, 1967. **113**(504): p. 1237-1264.
12. Dinan, T.G., *Glucocorticoids and the genesis of depressive illness. A psychobiological model*. Br J Psychiatry, 1994. **164**(3): p. 365-71.

13. Dinan, T.G. and L.V. Scott, *Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic–pituitary–adrenal axis overactivity and the role of vasopressin*. *Journal of Anatomy*, 2005. **207**(3): p. 259-264.
14. Holsboer, F., *Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implicatons for therapy*. *Journal of Affective Disorders*, 2001. **62**(1–2): p. 77-91.
15. Leonard, B.E., *The immune system, depression and the action of antidepressants*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2001. **25**(4): p. 767-780.
16. Freud, S., *Trauer und Melancholie*. *Internationale Zeitschrift für Ärztliche Psychoanalyse*, 1917. **4**(6): p. 288-301.
17. Beck, A.T., *Cognitive therapy and the emotional disorders*. 1976, New York: International Universities Press. 356 p.
18. Miller, W.R. and M.E. Seligman, *Depression and learned helplessness in man*. *Journal of abnormal psychology*, 1975. **84**(3): p. 228.
19. WHO, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision*. Vol 1, 1992: Geneva.
20. Hasselmann, H.W., *Ketamine as antidepressant? Current state and future perspectives*. *Curr Neuropharmacol*, 2014. **12**(1): p. 57-70.
21. De Raedt, R., M.-A. Vanderhasselt, and C. Baeken, *Neurostimulation as an intervention for treatment resistant depression: from research on mechanisms towards targeted neurocognitive strategies*. *Clinical psychology review*, 2015. **41**: p. 61-69.
22. McCullough, J.P., *Cognitive-Behavioral Analysis System of Psychotherapy: An Interactional Treatment Approach for Dysthymic Disorder*. *Psychiatry*, 1984. **47**(3): p. 234-250.
23. McCullough Jr, J.P., *Treatment for chronic depression: Cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP)*. Vol. 13. 2003: Educational Publishing Foundation.

24. Kessler, R.C., et al., *The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. *Jama*, 2003. **289**(23): p. 3095-3105.
25. Kupfer, D.J., *Long-term treatment of depression*. *Journal of clinical psychiatry*, 1991. **52**: p. 28-34.
26. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Global and regional descriptive epidemiology of disability: incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability*. *The global burden of disease*, 1996. **1**: p. 201-246.
27. Wittchen, H.-U., et al., *Erscheinungsformen, Häufigkeit und Versorgung von Depressionen. Ergebnisse des bundesweiten Gesundheitssurveys "Psychische Störungen"*. *Fortschritte der medizin*, 2000. **118**: p. 4-10.
28. Keller, M.B., et al., *Long-term outcome of episodes of major depression: Clinical and public health significance*. *JAMA*, 1984. **252**(6): p. 788-792.
29. Keller, M.B., *The long-term treatment of depression*. *The Journal of clinical psychiatry*, 1999. **60 Suppl 17**: p. 41-5; discussion 46-8.
30. David, A.S., *Insight and psychosis*. *Br J Psychiatry*, 1990. **156**: p. 798-808.
31. Amador, X.F., et al., *Assessment of insight in psychosis*. *Am J Psychiatry*, 1993. **150**(6): p. 873-9.
32. Ha, T.H., et al., *Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations*. *Psychiatry Res*, 2004. **132**(3): p. 251-60.
33. Shad, M.U., S. Muddasani, and M.S. Keshavan, *Prefrontal subregions and dimensions of insight in first-episode schizophrenia--a pilot study*. *Psychiatry Res*, 2006. **146**(1): p. 35-42.
34. Sapara, A., et al., *Prefrontal cortex and insight in schizophrenia: a volumetric MRI study*. *Schizophr Res*, 2007. **89**(1-3): p. 22-34.
35. Morgan, K.D., et al., *Insight, grey matter and cognitive function in first-onset psychosis*. *Br J Psychiatry*, 2010. **197**(2): p. 141-8.
36. Northoff, G. and F. Bermpohl, *Cortical midline structures and the self*. *Trends Cogn Sci*, 2004. **8**(3): p. 102-7.

37. Bedford, N.J., et al., *Self-evaluation in schizophrenia: an fMRI study with implications for the understanding of insight*. BMC Psychiatry, 2012. **12**: p. 106.
38. van der Meer, L., et al., *Insight in schizophrenia: involvement of self-reflection networks?* Schizophr Bull, 2013. **39**(6): p. 1288-95.
39. Raij, T.T., T.J.J. Riekk, and R. Hari, *Association of poor insight in schizophrenia with structure and function of cortical midline structures and frontopolar cortex*. Schizophrenia Research, 2012. **139**(1–3): p. 27-32.
40. Gerretsen, P., et al., *Illness denial in schizophrenia spectrum disorders: a function of left hemisphere dominance*. Hum Brain Mapp, 2015. **36**(1): p. 213-25.
41. Gerretsen, P., et al., *Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: resting state functional connectivity*. Schizophr Res, 2014. **160**(1-3): p. 43-50.
42. Liemburg, E.J., et al., *Reduced connectivity in the self-processing network of schizophrenia patients with poor insight*. PLoS One, 2012. **7**(8): p. e42707.
43. Gehring, W.J., et al., *A neural system for error detection and compensation*. Psychological science, 1993. **4**(6): p. 385-390.
44. Falkenstein, M., et al., *Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1991. **78**(6): p. 447-55.
45. Klein, T.A., M. Ullsperger, and C. Danielmeier, *Error awareness and the insula: links to neurological and psychiatric diseases*. Front Hum Neurosci, 2013. **7**: p. 14.
46. Smith, T.E., et al., *Insight, symptoms, and neurocognition in schizophrenia and schizoaffective disorder*. Schizophr Bull, 2000. **26**(1): p. 193-200.
47. O'Keefe, F.M., P.M. Dockree, and I.H. Robertson, *Poor insight in traumatic brain injury mediated by impaired error processing? Evidence from electrodermal activity*. Brain Res Cogn Brain Res, 2004. **22**(1): p. 101-12.
48. Carter, C.S. and V. van Veen, *Anterior cingulate cortex and conflict detection: an update of theory and data*. Cogn Affect Behav Neurosci, 2007. **7**(4): p. 367-79.
49. Dehaene, S., M.I. Posner, and D.M. Tucker, *Localization of a Neural System for Error Detection and Compensation*. Psychological Science, 1994. **5**(5): p. 303-305.

50. Hester, R., L. Nestor, and H. Garavan, *Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users*. *Neuropsychopharmacology*, 2009. **34**(11): p. 2450-8.
51. Orr, C. and R. Hester, *Error-related anterior cingulate cortex activity and the prediction of conscious error awareness*. *Front Hum Neurosci*, 2012. **6**: p. 177.
52. Klein, T.A., et al., *Neural correlates of error awareness*. *Neuroimage*, 2007. **34**(4): p. 1774-81.
53. Peralta, V. and M.J. Cuesta, *Lack of insight in mood disorders*. *J Affect Disord*, 1998. **49**(1): p. 55-8.
54. Trevisi, M., et al., *Insight and awareness as related to psychopathology and cognition*. *Psychopathology*, 2012. **45**(4): p. 235-43.
55. Breen, R. and J. Thornhill, *Noncompliance with Medication for Psychiatric Disorders*. *CNS Drugs*, 1998. **9**(6): p. 457-471.
56. Dell'Osso, L., et al., *Insight into illness in patients with mania, mixed mania, bipolar depression and major depression with psychotic features*. *Bipolar Disord*, 2002. **4**(5): p. 315-22.
57. Yen, C.F., et al., *Comparisons of insight in schizophrenia, bipolar I disorder, and depressive disorders with and without comorbid alcohol use disorder*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2008. **62**(6): p. 685-90.
58. Yen, C.F., et al., *Insight and correlates among outpatients with depressive disorders*. *Compr Psychiatry*, 2005. **46**(5): p. 384-9.
59. Hester, R., et al., *Neural mechanisms involved in error processing: a comparison of errors made with and without awareness*. *Neuroimage*, 2005. **27**(3): p. 602-8.
60. Marks, K.A., et al., *Self-Appraisal of Illness Questionnaire (SAIQ): relationship to researcher-rated insight and neuropsychological function in schizophrenia*. *Schizophr Research*, 2000. **45**(3): p. 203-11.
61. Stroop, J.R., *Studies of interference in serial verbal reactions*. *Journal of Experimental Psychology*, 1935. **18**(6): p. 643.

62. Jones, A.D., et al., *A computational model of anterior cingulate function in speeded response tasks: effects of frequency, sequence, and conflict*. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2002. **2**(4): p. 300-17.
63. Schneider, F. and G. Fink, *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2007, Springer Medizin Verlag: Heidelberg.
64. Ashburner, J., et al., *SPM8 manual*. Functional Imaging Laboratory, Institute of Neurology, 2012.
65. Brett, M., et al., *Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract]*, in *8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*. 2002: Sendai, Japan.
66. Tzourio-Mazoyer, N., et al., *Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain*. *Neuroimage*, 2002. **15**(1): p. 273-89.
67. Trepel, M., *Neuroanatomie*. 4. ed. 2008, Munich: Elsevier GmbH.
68. Joormann, J. and M.E. Quinn, *Cognitive Processes and Emotion Regulation in Depression*. *Depression and Anxiety*, 2014. **31**(4): p. 308-315.
69. Hertel, P.T., *On the Contributions of Deficient Cognitive Control to Memory Impairments in Depression*. *Cognition and Emotion*, 1997. **11**(5-6): p. 569-583.
70. Dhar, M., J.R. Wiersema, and G. Pourtois, *Cascade of neural events leading from error commission to subsequent awareness revealed using EEG source imaging*. *PLoS One*, 2011. **6**(5): p. e19578.
71. Hewig, J., et al., *Dissociation of Pe and ERN/Ne in the conscious recognition of an error*. *Psychophysiology*, 2011. **48**(10): p. 1390-6.
72. Maier, M., M. Steinhauser, and R. Hubner, *Is the error-related negativity amplitude related to error detectability? Evidence from effects of different error types*. *J Cogn Neurosci*, 2008. **20**(12): p. 2263-73.
73. Scheffers, M.K. and M.G. Coles, *Performance monitoring in a confusing world: error-related brain activity, judgments of response accuracy, and types of errors*. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 2000. **26**(1): p. 141-51.

74. Steinhauser, M. and N. Yeung, *Decision processes in human performance monitoring*. J Neurosci, 2010. **30**(46): p. 15643-53.
75. Wessel, J.R., C. Danielmeier, and M. Ullsperger, *Error awareness revisited: accumulation of multimodal evidence from central and autonomic nervous systems*. J Cogn Neurosci, 2011. **23**(10): p. 3021-36.
76. Woodman, G.F., *Masked targets trigger event-related potentials indexing shifts of attention but not error detection*. Psychophysiology, 2010. **47**(3): p. 410-4.
77. Endrass, T., C. Franke, and N. Kathmann, *Error awareness in a saccade countermanding task*. Journal of Psychophysiology, 2005. **19**(4): p. 275-280.
78. Endrass, T., B. Reuter, and N. Kathmann, *ERP correlates of conscious error recognition: aware and unaware errors in an antisaccade task*. European Journal of Neuroscience, 2007. **26**(6): p. 1714-1720.
79. Nieuwenhuis, S., et al., *Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: Evidence from an antisaccade task*. Psychophysiology, 2001. **38**(5): p. 752-760.
80. O'Connell, R.G., et al., *The role of cingulate cortex in the detection of errors with and without awareness: a high-density electrical mapping study*. Eur J Neurosci, 2007. **25**(8): p. 2571-9.
81. Shalgi, S., I. Barkan, and L.Y. Deouell, *On the positive side of error processing: error-awareness positivity revisited*. Eur J Neurosci, 2009. **29**(7): p. 1522-32.
82. Wessel, J.R., *Error awareness and the error-related negativity: evaluating the first decade of evidence*. Front Hum Neurosci, 2012. **6**: p. 88.
83. Navarro-Cebrian, A., R.T. Knight, and A.S. Kayser, *Error-monitoring and post-error compensations: dissociation between perceptual failures and motor errors with and without awareness*. J Neurosci, 2013. **33**(30): p. 12375-83.
84. Shalgi, S. and L.Y. Deouell, *Is any awareness necessary for an Ne?* Front Hum Neurosci, 2012. **6**: p. 124.
85. Seeley, W.W., et al., *Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control*. J Neurosci, 2007. **27**(9): p. 2349-56.

86. Menon, V. and L.Q. Uddin, *Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function*. *Brain Struct Funct*, 2010. **214**(5-6): p. 655-67.
87. Harsay, H.A., et al., *Error awareness and salience processing in the oddball task: shared neural mechanisms*. *Front Hum Neurosci*, 2012. **6**: p. 246.
88. Ullsperger, M., et al., *Conscious perception of errors and its relation to the anterior insula*. *Brain Struct Funct*, 2010. **214**(5-6): p. 629-43.
89. Brodmann, K., *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde : in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. 1909, Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag.
90. Rajkowska, G. and P.S. Goldman-Rakic, *Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach Coordinate System*. *Cereb Cortex*, 1995. **5**(4): p. 323-37.
91. Rajkowska, G. and P.S. Goldman-Rakic, *Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: I. Remapping of areas 9 and 46 using quantitative criteria*. *Cereb Cortex*, 1995. **5**(4): p. 307-22.
92. Mylius, V., et al., *Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age*. *Neuroimage*, 2013. **78**: p. 224-32.
93. Shenhav, A., M.M. Botvinick, and J.D. Cohen, *The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function*. *Neuron*, 2013. **79**(2): p. 217-40.
94. Carter, C.S., et al., *Anterior Cingulate Cortex, Error Detection, and the Online Monitoring of Performance*. *Science*, 1998. **280**(5364): p. 747-749.
95. van Veen, V., et al., *Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing*. *Neuroimage*, 2001. **14**(6): p. 1302-8.
96. Botvinick, M.M., et al., *Conflict monitoring and cognitive control*. *Psychol Rev*, 2001. **108**(3): p. 624-52.
97. Kerns, J.G., et al., *Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control*. *Science*, 2004. **303**(5660): p. 1023-6.

98. Choi, E.Y., B.T. Yeo, and R.L. Buckner, *The organization of the human striatum estimated by intrinsic functional connectivity*. J Neurophysiol, 2012. **108**(8): p. 2242-63.
99. Frank, M.J., B. Loughry, and R.C. O'Reilly, *Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model*. Cogn Affect Behav Neurosci, 2001. **1**(2): p. 137-60.
100. O'Reilly, R.C. and M.J. Frank, *Making working memory work: a computational model of learning in the prefrontal cortex and basal ganglia*. Neural Comput, 2006. **18**(2): p. 283-328.
101. Wiecki, T.V. and M.J. Frank, *A computational model of inhibitory control in frontal cortex and basal ganglia*. Psychol Rev, 2013. **120**(2): p. 329-55.
102. Craig, A.D., *How do you feel--now? The anterior insula and human awareness*. Nat Rev Neurosci, 2009. **10**(1): p. 59-70.
103. Seth, A.K., K. Suzuki, and H.D. Critchley, *An interoceptive predictive coding model of conscious presence*. Front Psychol, 2011. **2**: p. 395.
104. Craig, A.D., *How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body*. Nat Rev Neurosci, 2002. **3**(8): p. 655-66.
105. Babinski, J., *Contribution à l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique cérébrale (anosognosie)*. Revue Neurologique, 1914. **27**: p. 845-848.
106. Vocat, R., et al., *Anosognosia for hemiplegia: a clinical-anatomical prospective study*. Brain, 2010. **133**(Pt 12): p. 3578-97.
107. Berti, A., et al., *Shared cortical anatomy for motor awareness and motor control*. Science, 2005. **309**(5733): p. 488-91.
108. Karnath, H.O., B. Baier, and T. Nagele, *Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex?* J Neurosci, 2005. **25**(31): p. 7134-8.
109. Baier, B. and H.O. Karnath, *Tight link between our sense of limb ownership and self-awareness of actions*. Stroke, 2008. **39**(2): p. 486-8.
110. Karnath, H.O. and B. Baier, *Right insula for our sense of limb ownership and self-awareness of actions*. Brain Struct Funct, 2010. **214**(5-6): p. 411-7.

111. Vocat, R. and P. Vuilleumier, *Neuroanatomy of impaired body awareness in anosognosia and hysteria: a multicomponent account*, in *The Study of Anosognosia*, G.P. Prigatano, Editor. 2010, Oxford University Press: Oxford. p. 359-406.
112. Buchy, L., et al., *Cortical thickness is associated with poor insight in first-episode psychosis*. *Journal of Psychiatric Research*. **45**(6): p. 781-787.
113. Cooke, M.A., et al., *Neurological basis of poor insight in psychosis: A voxel-based MRI study*. *Schizophrenia research*, 2008. **103**(1): p. 40-51.
114. Sapara, A., et al., *Prefrontal cortex and insight in schizophrenia: A volumetric MRI study*. *Schizophrenia Research*. **89**(1): p. 22-34.

## 8. Zusammenfassung

Bislang gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Erforschung der Krankheitseinsicht psychiatrischer Patienten mittels funktionellem MRT (fMRT) beschäftigt haben. Dementsprechend gibt es bisher keine dafür etablierte Methodik. Ebenfalls wenig erforscht ist die Krankheitseinsicht bei Patienten mit unipolarer Depression. Diesen wird zwar im Vergleich zu anderen psychiatrischen Patientengruppen eine gute Krankheitseinsicht zugesprochen, Untersuchungen zur neuronalen Grundlage für diese Einsicht fehlen aber weitestgehend. Ziel dieser Arbeit war es, eine neue Methode zur Untersuchung der Krankheitseinsicht psychiatrischer Patienten mittels fMRT bei depressiven Patienten zu entwickeln. Ausgangspunkt hierfür war die Untersuchung des Fehler-Bewusstseins, welches die bewusste Wahrnehmung selbst begangener Fehler bezeichnet. Man geht davon aus, dass der anteriore zinguläre Kortex (ACC) eine zentrale Rolle bei der Entstehung dieses Bewusstseins spielt. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Entstehung von Krankheitseinsicht auf den gleichen neuronalen Grundlagen basiert. Um diese Gemeinsamkeiten zu untersuchen, wurden zwei Experimente durchgeführt. Im ersten wurde das Fehlerbewusstsein einer depressiven Patientengruppe mit einer gesunden Kontrollgruppe mittels einer Error-Awareness-Task im fMRT verglichen. Hierbei bearbeiteten die Probanden eine Aufgabe, bei der sie mit großer Wahrscheinlichkeit Fehler machten und diese, wenn sie sie bemerkten, meldeten. So konnten die Unterschiede in der neuronalen Aktivierung zwischen bewussten und unbewussten Fehlern untersucht werden. Im zweiten Experiment bearbeiteten die Patienten im fMRT den Self-Appraisal of Illness Questionnaire, einen Fragebogen zur Erhebung der Krankheitseinsicht. So konnte die neuronale Aktivierung bei der Beschäftigung mit der eigenen Erkrankung gemessen werden. Um Gemeinsamkeiten im Aktivierungsmuster insbesondere im Bereich des ACC gezielter feststellen zu können, wurden für beide Experimente sogenannte Region of Interest Analysen für den ACC durchgeführt, wodurch die Aktivierung in diesem Bereich genau berechnet werden konnte. Es zeigte sich eine verstärkte Aktivierung unter anderem im ACC sowohl während der bewussten Wahrnehmung von Fehlern als auch während der Beschäftigung mit der eigenen Erkrankung. Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede bezüglich des Fehler-Bewusstseins zwischen depressiven Patienten und Gesunden. Zusammen spricht dies dafür, dass es gemeinsame neuronale Grundlagen von Fehler-Bewusstsein und Krankheitseinsicht mit Beteiligung des ACC gibt und dass die Untersuchung des Fehlerbewusstseins ein sinnvoller Ansatz für die Untersuchung der Krankheitseinsicht ist, welcher weitere Forschungen erforderlich macht. Darüber hinaus scheint die Krankheitseinsicht der untersuchten depressiven Patienten gut erhalten zu sein.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

aACC-ROI	Region of Interest aus Schnittmenge des bilateralen anterioren zingulären Kortex und Aktivierung im Kontrast "Einsichts- vs. Kontrollfragen"
AAL	Automated anatomical labeling
ACC	Anteriorer zingulärer Kortex
AHP	Anosognosie für das Vorliegen einer Hemiparese
AIC	Anteriorer Insula-Kortex
ANOVA	Varianzanalyse
β-Werte	Aktivierungswerte
BOLD	Blood Oxygen Level Depending
CBASP	Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy
CMS	Cortical midline structures
dACC	Dorsaler anteriorer zingulärer Kortex
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EAT	Error-Awareness-Task
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	Echo-Planar-Imaging
ERN	Error-related Negativity
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Familywise Error
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IPL	Inferiorer parietaler Lappen
MCC	Mittlerer zingulärer Kortex
MFG	Mittlerer frontaler Gyrus
MNI	Montreal Neurological Institute
MOG	Mittlerer okzipitaler Gyrus
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
PCC	Posteriorer zingulärer Kortex
PE	Error Positivity
ROI	Region of Interest
SAIQ	Self-Appraisal of Illness Questionnaire
SPM	Statistical Parametric Map (Kontrast)
SPM8	Statistical Parametric Mapping Version 8 (Software)
TE	Echozeit
TR	Repetitionzeit

## 10. Danksagung

Großer Dank gebührt allen Patienten, die an einer so schwerwiegenden und belastenden Erkrankung wie der Depression leiden und dennoch bereitwillig an wissenschaftlichen Studien wie dieser teilnehmen. Daher möchte ich ihnen, ebenso wie den gesunden Kontrollprobanden, die den wissenschaftlichen Fortschritt uneigennützig unterstützen, meinen tiefen Dank aussprechen.

Frau PD Dr. med. Rebecca Schennach danke ich für die Überlassung des Themas und die umfassende fachliche und persönliche Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Dr. rer. nat. habil. Evgeny Gutyrchik und Herrn Prof. Dr. Ulrich Ettinger danke ich für die umfassende fachliche und persönliche Betreuung und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. i.R. Ernst Pöppel und Herrn Dr. phil. Kai Fehse sowie allen Mitarbeitern ihrer Arbeitsgruppe möchte ich für die Bereitstellung von Räumlichkeiten und Technik sowie viele gute Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit danken.

Herrn PD Dr. med. Janusch Blautzik und Herrn Dr. Marco Paolini sowie allen beteiligten MTRAs und studentischen Hilfskräften des Instituts für klinische Radiologie danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Frau Nina Keller danke ich für die gute Zusammenarbeit und viele gute Ratschläge.

Ich möchte mich bei allen Ärzten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München bedanken, die geholfen haben, geeignete Patienten für diese Studie zu vermitteln.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für all die Unterstützung, die ich durch sie im Studium und bei der Durchführung dieser Arbeit erfahren habe.





## 12. Anhang

Self-Appraisal of Illness Questionnaire, nach Marks et al. [60]

1 Wie haben Sie sich gefühlt, als Ihnen erstmalig die aktuelle Therapie empfohlen wurde?  
Habe sehr zugestimmt   Habe zugestimmt   War nicht einverstanden   Habe abgelehnt

2 *Wie viel Sorgen machen Sie sich im Allgemeinen?*  
Gar keine   Manchmal   Öfters   Sehr oft

3 *Wie sehr sorgen Sie sich um Ihre Gesundheit?*  
Gar nicht   Manchmal   Öfters   Sehr oft

4 *Wie oft sorgen Sie sich, dass Ihr Zustand sich verschlechtern könnte?*  
Gar nicht   Manchmal   Öfters   Sehr oft

5 *Wie häufig machen Sie sich Sorgen darüber, dass Sie wegen Ihrer Gesundheit Freunde verlieren könnten?*  
Gar nicht   Manchmal   Öfters   Sehr oft

6 *Wie oft sorgen Sie sich darüber, dass Sie wegen Ihres Zustandes nicht mehr arbeiten können?*  
Gar nicht   Manchmal   Öfters   Sehr oft

7 *Wie häufig belastet Sie der Gedanke, dass Sie nicht mehr gesund werden könnten?*  
Gar nicht   Manchmal   Öfters   Sehr oft

8 *Ich denke, dass sich meine gesundheitlichen Probleme von selbst lösen werden.*  
Stimme ich sehr zu   Stimme ich zu   Stimme ich nicht zu   Stimme ich überhaupt nicht zu

9 *Es gibt keinen Zweifel, dass es mir in Zukunft wieder besser gehen wird.*  
Stimme ich sehr zu   Stimme ich zu   Stimme ich nicht zu   Stimme ich überhaupt nicht zu

10 Glauben Sie, dass Ihre aktuelle Behandlung notwendig ist?  
Sehr   Wahrscheinlich   Wahrscheinlich nicht   Sicher nicht

11 Wenn Sie keine Behandlung erhalten würden, wie würden sie Ihren Gesundheitszustand einschätzen?  
Sehr schlecht   Schlecht   Ganz gut   Sehr gut

12 Ich profitiere von meiner Behandlung.  
Stimme ich sehr zu   Stimme ich zu   Stimme ich nicht zu   Stimme ich überhaupt nicht zu

13 Wenn ich die Behandlung heute abbrechen würde, dann würde es mir gut gehen.  
Stimme ich sehr zu   Stimme ich zu   Stimme ich nicht zu   Stimme ich überhaupt nicht zu

14 *Wie sehr behindern Sie Ihre Gedanken und Gefühle dabei, Ihren alltäglichen Aktivitäten nachzugehen?*  
Überhaupt nicht   Etwas   Ziemlich   Stark

15 Ich denke, dass ich psychiatrisch behandelt werden muss.  
Stimme ich sehr zu   Stimme ich zu   Stimme ich nicht zu   Stimme ich überhaupt nicht zu

16 Ich habe Symptome einer psychischen Erkrankung.  
Stimme ich sehr zu   Stimme ich zu   Stimme ich nicht zu   Stimme ich überhaupt nicht zu

17 *Wie schwer schätzen Sie Ihre Erkrankung ein?*  
Überhaupt nicht krank   Etwas krank   Ziemlich Krank   Schwer Krank

Übersetzt aus dem Englischen. Jede Frage ergibt einen Punktwert zwischen 1 und 4. Je höher die erreichte Punktzahl ist, desto schlechter ist die Krankheitseinsicht. Kursiv formatierte Fragen wurden umgekehrt bewertet.



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

# Grubbe, Felix

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Fehler-Bewusstsein als Modell für Krankheitseinsicht bei Patienten mit unipolarer Depression  
– eine funktionelle MRT-Studie**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Augsburg, 26.03.2019**

Ort, Datum

**Felix Grubbe**

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand