

Aus dem Zentrum für Integrative Psychiatrie und Psychosomatik

- Direktor: Prof. Dr. F. Hohagen -
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**RÄUMLICHE ORIENTIERUNG GESUNDER UND DEPRESSIVER IN VIRTUELLER
UMGEBUNG ALS MÖGLICHER TEST FÜR NEURONEOGENESE IM MENSCHEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

ROTRAUDT ROSENTRAEGER

aus Berlin

Kiel 2013

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Josef Aldenhoff

2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. Gunnar Wasner

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Dezember 2013

**Zum Druck genehmigt in Kiel, am 06. Juni 2013
von Herrn Prof. Dr. Johann Roider (Ausschussvorsitzender)**

Für Herbert

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1.	Neurogenese	1
1.2.	Hippocampus	1
1.3.	Neuroneogenese im menschlichen Hippocampus	3
1.3.1.	Zeitlicher Verlauf der Neurogenese im Hippocampus	4
1.3.2.	Funktion der neuen Neurone	5
1.4.	Hippocampus und Raumkognition	5
1.5.	Testmethoden zur Erfassung räumlicher Leistungen	7
1.5.1.	Tierexperimentelle Verfahren	7
1.5.2.	Verfahren zur Erfassung räumlicher Leistungen beim Menschen	7
1.5.3.	Virtuelle Verfahren	7
1.6.	Exkurs Raumkognition und Depression	8
1.6.1.	Klassifikation und Krankheitsbild	8
1.6.2.	Hippocampus, Neurogenese und Depression	8
1.6.3.	Depression und Raumkognition	10
1.7.	Fragestellung	11
2	Material und Methoden	12
2.1.	Versuchsaufbau	12
2.2.	Verwendete Computer, Joystick, Programme	14
2.3.	Versuchsdurchführung und Testablauf	14
3	Aufteilung in zwei Experimente	16
3.1.	Experiment – 1	16
3.1.1.	Stichprobe	16
3.1.2.	Statistik	16
3.1.2.1.	Lerneffekt	16
3.1.2.2.	Erfassung der Leistung der Delaygruppen	18
3.1.2.3.	Bezeichnung unterschiedlicher Strategien	18
3.1.2.4.	Welche Strategie in welcher Delaygruppe?	19
3.1.2.5.	Strategie als Faktor	19
3.1.3.	Ergebnisse	20
3.1.3.1.	Lerneffekt	20
3.1.3.2.	Erfassung der Leistung der Delaygruppen	21

3.1.3.3.	Bezeichnung unterschiedlicher Strategien	22
3.1.3.3.1.	Inter-Rater-Reliabilität	22
3.1.3.3.2.	Welche Strategie in welcher Delaygruppe?	22
3.1.3.3.3.	Strategie als Faktor	23
3.1.4.	Diskussion	25
3.1.4.1.	Unterscheidung nach Delay	25
3.1.4.2.	Lernen	25
3.1.4.3.	Abruf	25
3.1.4.4.	Unterscheidung nach Strategie	28
3.2.	Experiment-2	30
3.2.1.	Stichprobe	30
3.2.2.	Statistik	31
3.2.2.1.	Lerneffekt	31
3.2.2.2.	Erfassung der Leistung im Abruf	31
3.2.2.3.	Unterscheidung nach Strategie	31
3.2.2.4.	Strategie als Faktor	31
3.2.3.	Ergebnisse	32
3.2.3.1.	Lerneffekt	32
3.2.3.2.	Erfassung der Leistung im Abruf	33
3.2.3.3.	Unterscheidung nach Strategie	33
3.2.3.4.	Inter-Rater-Reliabilität	33
3.2.3.5.	Kreuztabelle Gruppe*Strategie	34
3.2.3.6.	Strategie als Faktor	34
3.3.	Diskussion	36
3.3.1.	Lernen	36
3.3.2.	Abruf	36
3.3.3.	Unterscheidung nach Strategie	36
4	Beantwortung der Fragestellung	38
4.1.	Experiment-1	38
4.2.	Experiment-2	38
5	Zusammenfassung und Ausblick	39
6	Literaturverzeichnis	41
7	Anhang	48
7.1.	Instruktionen	48

7.2. Übersicht Depression: ICD-10-GM Version 2010 – Auszug	49
7.3. Ethikvotum	51
8 Danksagung	52
9 Lebenslauf	53
10 Veröffentlichungen	54

Abkürzungen

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of Variance
BDI	Beck Depressionsinventar
BrdU	Bromdesoxyuridin
CA	Cornu Ammonis
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
DG	Gyrus dentatus
EC	entorhinaler Cortex
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
HAMD	Hamilton rating scale for depression
iRF	initialer Richtungsfehler
KLM	Kiel – Locomotor - Maze
LTP	Langzeitpotenzierung
MWM	Morris – Water - Maze
rDZA	Differenz aus relativer Verweildauer im Zielquadranten und Zeit im alternativen präferierten Quadranten
rVapQ	relative Verweildauer im alternativen präferierten Quadranten
rVZQ	relative Verweildauer im Zielquadranten
SUB	Subiculum
TGA	transiente globale Amnesie
U	Umweg
VR	virtuelle Realität
VWM	Virtuelles Water Maze

1. Einleitung

1.1 Neurogenese

„Nervenzellen können nicht neu gebildet werden!“ Dieses Dogma wurde durch die Aussage Santiago Ramón y Cajals geprägt: „Die Pfade dieser Nerven sind fixiert, beendet, unveränderlich. Alles kann sterben, nichts kann regeneriert werden.“ (Ramon y Cajal 1928). Seit Beginn der modernen Neurowissenschaft im späten 19. Jahrhundert hielt sich die Vorstellung, dass sich die neuronalen Strukturen des ZNS bis kurz nach der Geburt ausbilden und für den Rest des Lebens unveränderlich bestehen bleiben. Bereits in den sechziger Jahren konnte die Arbeitsgruppe um Altman und Das dieses Dogma mittels ³H-Thymidin-Autoradiographie in Frage stellen (Altman und Das 1965). ³H-Thymidin wird von sich teilenden Zellen während der DNA-Synthese aufgenommen und kann als Marker proliferierender Zellen verwendet werden. Im Hippocampus und dem Bulbus olfactorius adulter Ratten und Katzen denen ³H-Thymidin verabreicht worden war, konnten so Hinweise auf neu entstandene Zellen gefunden werden (Altman und Das 1965). Erst seit Ende der siebziger Jahre bestätigten verschiedene Studien mittels Strukturanalyse dieser markierten Zellen, dass es sich tatsächlich um Neurone handelt (Gueneau et al. 1982; Kaplan und Hinds 1977; Stanfield und Trice 1988). Trotz allem wurde die Hypothese der Neuroneogenese in Säugetieren bis in die neunziger Jahre angezweifelt (Eckenhoff und Rakic 1988; Rakic 1985). Erst dann konnte mittels neuer immunhistochemischer Untersuchungsmethoden sowie dem Bromdesoxyuridin (BrdU) als einfaches nachzuweisendes Thymidin-Analogon, Neurogenese in Nagern bestätigt werden (Cameron et al. 1993; Kuhn et al. 1996). Schließlich fand die Neuroneogenesetheorie weite Akzeptanz durch den Nachweis der BrdU-Aufnahme in Nervenzellen im menschlichen Hippocampus durch die Arbeitsgruppe um Eriksson und Gage (Eriksson et al. 1998).

1.2 Hippocampus

Der Hippocampus liegt als S-förmige Struktur im medialen Temporallappen beider Hirnhälften. Die Hippocampusformation besteht anatomisch aus dem Gyrus dentatus, dem Cornu Ammonis und dem Subiculum. Dem S-förmigen Verlauf folgend durchquert man verschiedene Zonen (Abb. 1).

Beginnend am Gyrus dentatus folgen die Areale des Cornu Ammonis (CA) CA4, CA3, CA2 und CA1. Diese Areale sind dicht gepackt mit Pyramidenzellen. Der Region CA1 folgt das so genannte Subiculum und diesem der entorhinale Cortex (Amaral und Lavenex 2006).

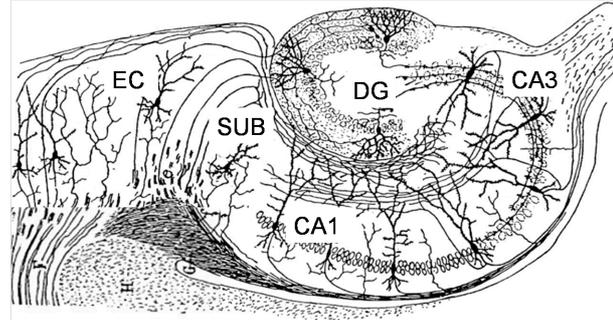


Abbildung 1: Zonen im Hippocampus modifiziert nach Ramon y Cayal aus (Nicoll und Schmitz 2005). (EC = entorhinaler Cortex, SUB = Subiculum, DG = Gyrus dentatus, CA = Cornu Ammonis)

Afferenzen erreichen den Hippocampus hauptsächlich im Tractus perforans aus dem entorhinalen Cortex. Der Informationsfluss geht von dort über den Gyrus dentatus und CA4 bis CA1 in das Subiculum, von wo aus der Hauptteil der Efferenzen zurück zum entorhinalen Cortex zieht, und mit Teilen des Neocortex in Verbindung steht. Hinzu kommen Afferenzen aus thalamischen und hypothalamischen Regionen sowie den Mamillarkörpern. Über den Fornix ziehen Efferenzen zum Septum, dessen Kerne über die Striae terminales auch mit den Amygdalae in Verbindung stehen. Commissuren stellen eine enge Verbindung zwischen den Hippocampi beider Seiten dar (Abb. 2).

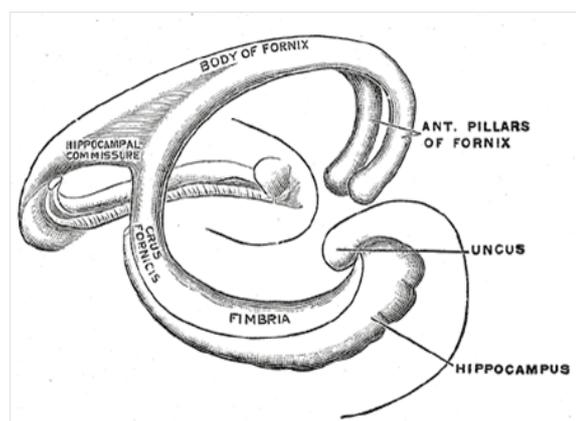
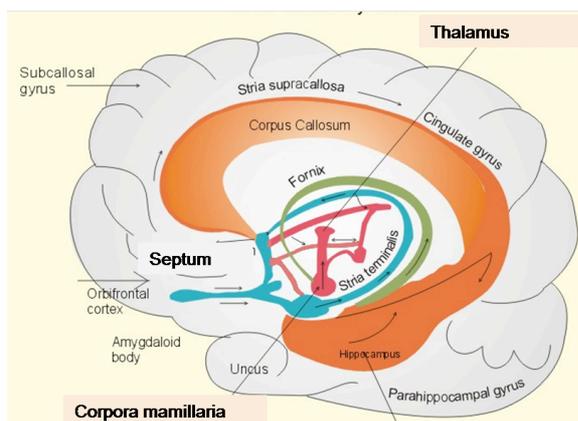


Abbildung 2: Faserbahnen des Hippocampus nach (Paulev 1999) und (Gray 1918).

Auf Grund dieser Faserbahnen kann Information, die den entorhinalen Cortex aus einem bestimmten Rindengebiet erreicht, die hippocampale Formation durchqueren und anschließend wieder in Rindengebiete zurückkehren. Bei dieser Durchquerung

können Veränderungen im Gehirn auf molekularer, synaptischer und zellulärer Ebene stattfinden, welche eine Speicherung der Information im Langzeitgedächtnis ermöglichen.

Der Gyrus dentatus besteht aus drei Zellschichten: der Molekularschicht (Stratum moleculare), der Körnerzellschicht (Stratum granulosum) und der polymorphen Schicht (Hilus, CA4-Region). Die Molekularschicht ist relativ zellarm und wird unterteilt in äußere und innere Molekularschicht. Sie enthält die Dendriten der Körnerzellen, Interneurone und die axonalen Enden hauptsächlich der entorhinalen, kommissuralen und septalen Projektionen. Die Körnerzellschicht besteht aus den für den Gyrus dentatus typischen Körnerzellen, die mit ihren Axonen den sogenannten Moosfasertrakt, eine Verbindung zu den Pyramidenzellen von CA3, bilden.

1.3 Neuroneogenese im menschlichen Hippocampus

Der menschliche Hippocampus ist in den vergangenen Jahren wegen seiner Fähigkeit, bis ins hohe Alter Nervenzellen neu zu bilden zu einem Fokus in der neuropsychiatrischen Forschung geworden. Die subgranuläre Zone des Gyrus dentatus im Hippocampus ist eine der wenigen Hirnregionen in welcher auch im erwachsenen Menschen Neurogenese stattfindet (Altman und Das 1965; Cameron und McKay 2001; Eriksson et al. 1998; Frisen et al. 1998; Kaplan und Hinds 1977). In dieser Hirnstruktur existiert eine Population sich teilender Stamm- oder Vorläuferzellen. Ein Teil dieser Zellen differenziert kontinuierlich bis ins hohe Alter in Nerven- oder Gliazellen (Eriksson et al. 1998). Mit Hilfe elektrophysiologischer Methoden konnte inzwischen gezeigt werden, dass neu gebildete Zellen im adulten Hippocampus zu funktionsfähigen Neuronen heranreifen (van Praag 2002; Zhao et al. 2006). Während der Reifung sind die jungen Neurone besonders leicht elektrisch erregbar und zeigen eine auffallend große synaptische Plastizität (Schmidt-Hieber et al. 2004). Im Gegensatz dazu besitzen die benachbarten reifen Neurone sehr viel stabilere synaptische Verbindungen. Dieser Mechanismus, der die synaptische Plastizität verstärkt, könnte von Bedeutung für die Bildung neuer Gedächtnisinhalte sein (Schmidt-Hieber et al. 2004).

Der Hippocampus spielt im Hinblick auf Lernen und Erinnern eine übergeordnete Rolle (Barnea und Nottebohm 1994; Gross 2000). Lernen wiederum wurde durch

tierexperimentelle Arbeiten mit verstärkter Neurogenese in der subgranulären Zone des Hippocampus in Zusammenhang gebracht (Cameron und McKay 2001; Gould et al. 1999). Andere Faktoren wie Sport (z.B. laufen), eine reizreiche Umgebung („enriched environment“) und verschiedene Medikamente können eine verstärkte Neurogenese auslösen und wurden auch mit verbesserten Leistungen in Hippocampus-assoziierten Tests in Verbindung gebracht (Kempermann et al. 1997; Santarelli et al. 2003; van Praag et al. 1999; van Praag et al. 1999).

1.3.1 Zeitlicher Verlauf der Neurogenese im Hippocampus

Die Arbeitsgruppe um Fred Gage untersuchte mittels Retrovirus - vermittelter Gentransduktion und Ki67-Labeling das Wachstum der Axone und Dendriten neuer Neurone im adulten Gyrus dentatus von Mäusen nach Lauftraining und konnte eine deutliche Unterscheidung

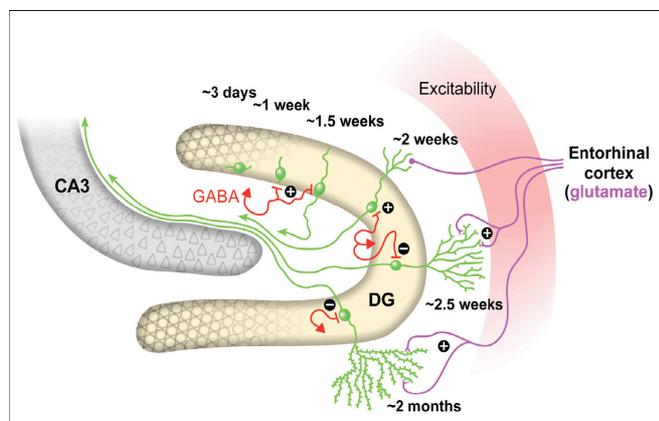


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Neurogenese aus (Aimone et al. 2006)

morphologischer Stadien und Ebenen der Konnektivität zeigen (Zhao et al. 2006) (Tab. 1 und Abb 3). Es wurde gezeigt, dass neue Neurone in der Zeitspanne von vier bis 28 Tagen nach Teilung die Lernfähigkeit beeinflussen.

Tabelle 1 nach (Zhao et al. 2006): Phasen der Neurogenese.

Stadium	Zeitraum	Beschreibung
A	Tag 1-3	Polarisation, Migration, initiale Axon- und Dendritenausbildung
B1	1-1,5 Wochen	Wachstum des Neuriten (Axon und Dendriten), GABA exzitatorisch
B2	2 Wochen	Axone erreichen CA3
C	2,5-8 Wochen	Ausbildung von Dornen, GABA inhibitorisch, exzitatorische Afferenzen aus entorhinalem Cortex. (Tag28: Entwicklungsstand wie reife Zellen, jedoch erst 75% Dornen-Dichte reifer Zellen erreicht)
D	4-18 Wochen	strukturelle Modifikation der Dornen, Zunahme der Dichte

1.3.2 Funktion der neuen Neurone

Bedeutend für die Funktion des Hippocampus sind die verschiedenen Zellgebiete dieser Struktur. Entscheidend für die Gedächtnisfunktion des Hippocampus ist, dass die Pyramidenzellen der CA1 Region bei wiederholter, tetanischer Reizung der Präsynapse ein als Langzeitpotenzierung bezeichnetes Phänomen zeigen (Kandel 2004). Dadurch bedingte postsynaptische Reaktionen können noch Stunden bis Monate später nachgewiesen werden (Bliss und Collingridge 1993). Die Langzeitpotenzierung der CA1 Region wird heute als wesentlicher Teil der neurobiologischen Basis für die Gedächtnisbildung und -konsolidierung angesehen.

Über die Funktion von neugeborenen Nervenzellen im Gyrus dentatus existieren hingegen nur Hypothesen. Während der Reifung sind die Neurone besonders leicht elektrisch erregbar und zeigen eine auffallend große synaptische Plastizität (Schmidt-Hieber et al. 2004). Besonders stark reagieren die jungen Zellen auf neue Umweltbedingungen (Makino et al. 2005).

Snyder et al. untersuchten die Aktivierung der Zellen des Gyrus dentatus in Ratten, welche in einem Water-Maze mit oder ohne Plattform, oder gar nicht lernten. Von besonderem Interesse war hier die Aktivierung junger und adulter Neurone in den Subregionen des Gyrus dentatus (DG). Der ventralen Region wird eher eine angstbezogene Rolle zugesprochen, der dorsalen die Verarbeitung räumlicher Inhalte. Es zeigte sich, dass im dorsalen DG der Ratten Neurogenese und die Aktivität der Körnerzellen höher war als im ventralen DG. Die Aktivität der adulten Neurone war hingegen im ventralen DG höher. Die Testpopulationen unterschieden sich nur während der Lernphase. Die Forschergruppe schließt daraus, dass den jungen Neuronen die Rolle des Lernens zukommt und adulte Zellen eher eine nicht-räumliche, Angst-bezogene Funktion haben (Snyder et al. 2009).

1.4 Hippocampus und Raumkognition

1971 wurden von O'Keefe und Dostrovsky erstmalig einzelne Zellen aus der CA1 und CA3 Region beschrieben, die in Abhängigkeit von bestimmten Lokationen feuern. Die einzelnen sogenannten „Ortszellen“ feuern in Bezug auf einen umschriebenen Abschnitt der physikalischen Umgebung (O'Keefe und Dostrovsky 1971). Möglich ist durchaus, dass eine Zelle mehrere Umweltbereiche repräsentiert.

Ortszellen sind Neurone in der CA1- und CA3-Region des Hippocampus (Fox und Ranck 1981). Sie werden mit rezeptiven Feldern im Raum verknüpft und bilden so die Umgebung in einer Art Koordinatensystem ab (McNaughton et al. 2006). O'Keefe und Nadel erklären auf Grundlage der beschriebenen Ortszellen das „locale system“, ein Orientierungssystem in dem der Hippocampus als neuronale Grundlage gilt. Während des sogenannten „place-learning“ werden Orte in Relation zu mehreren Landmarken in einer räumlichen Umgebung allozentrisch, d.h. unabhängig von der eigenen Position in der Umgebung erlernt. Diese erworbene kognitive Karte bleibt stabil im Langzeitgedächtnis vorhanden und ist Veränderungen der Umwelt gegenüber flexibel (O'Keefe und Nadel 1978). Demgegenüber stellen die Autoren das weniger flexible und störanfälligere „taxon system“. Als neurobiologisches Korrelat gelten hier extrahippocampale Hirnstrukturen, hauptsächlich Striatum und Thalamus (McDonald und White 1994; O'Keefe und Nadel 1978). Bei diesem egozentrisch erworbenen Referenzsystem wird durch motorisches und assoziatives Lernen ein Routenwissen erlangt (O'Keefe und Nadel 1978).

Verschiedene Studien mit z.B. hippocampektomierten oder hippocampusgeschädigten Tieren werden als Beleg für die Theorie von O'Keefe und Nadel gewertet (Morris et al. 1982). Studien mit bilateral hippocampal geschädigten oder lobektomierten Patienten zeigen vergleichbare Ergebnisse beim Menschen (Spiers et al. 2001; Vargha-Khadem et al. 1997). Besonders der rechte Hippocampus wird mit dem Vorgang der Navigation in Verbindung gebracht. Heute stützt sich die „mapping theorie“ u.a. auf Untersuchungen an transgenen Mäusen mit Hinblick auf die Langzeitpotenzierung (LTP), deren Einfluss auf die Ortszellen und auf das räumliche Gedächtnis (Rotenberg et al. 2000; Rotenberg et al. 1996). Ungefähr die Hälfte der Pyramidenzellen des Hippocampus sind Ortszellen (Rotenberg et al. 1996). Es stellt sich die Frage, inwieweit Neurogenese Einfluss auf das räumliche Gedächtnis hat. Diese Arbeit versucht mittels spezifischer neuropsychologischer Testverfahren Hinweise dafür zu finden.

1.5 Testmethoden zur Erfassung räumlicher Leistungen

1.5.1 Tierexperimentelle Verfahren

Im tierexperimentellen Bereich gilt das von Morris et al. entwickelte Morris-Water-Maze (MWM) heute noch als Standardparadigma zur Erfassung räumlicher Leistungen (Morris 1981). In dieser Versuchsanordnung werden Ratten in ein rundes Schwimmbecken gesetzt, welches sich in einem Laborraum befindet, in dem z.B. Türen, Fenster, Schränke und andere visuelle Stimuli sichtbar sind. Diese dienen als distale Hinweisreize zur Orientierung. In dem „hidden-platform“ - Paradigma befindet sich ca. 1 cm unterhalb der Wasseroberfläche eine Plattform, welche für die Tiere nicht sichtbar ist. Die Aufgabe der Ratten besteht darin, die Plattform in kürzester Zeit, bzw. auf kürzestem Wege zu finden. Die Motivation der Tiere ist sehr hoch, da Ratten eine Aversion gegen Wasser haben. Morris konnte zeigen, dass die Ratten mithilfe der distalen Stimuli die Position der Plattform erlernen konnten. Auch wenn sich die Startpositionen unterschieden, waren die Tiere in der Lage den Standort der Plattform relativ zur Lokation der distalen Hinweisreize zu erfassen und das Erlernete flexibel auf neue Situationen anzuwenden. Mit dem so genannten „no-platform“ - Paradigma wird die Plattform aus dem Becken entfernt und getestet wie lange sich die Tiere im vermeintlichen Zielquadranten aufhalten, ohne das Ziel zu finden. In diesem Durchgang wird die räumliche Gedächtnisleistung der Tiere abgefragt (Morris 1984).

1.5.2 Verfahren zur Erfassung räumlicher Leistungen beim Menschen

Ein Paradigma zur Erfassung räumlicher Leistungen des Menschen ist das Kiel- Locomotor-Maze. In einer abgedunkelten, vollkommen schwarz gestrichenen, akkustisch isolierten Kammer lernen Probanden sich anhand fluoreszierender Hinweisreize in den Ecken der Kammer, zu orientieren. Ziel ist, sich ausgehend von einem Startpunkt den kürzesten Weg zu einem Zielpunkt einzuprägen (Leprow et al. 1998).

1.5.3 Virtuelle Verfahren

Virtuelle Realität (VR), als Forschungsmethode, hat in den vergangenen Jahren verstärkt Einzug in psychologische Untersuchungen gehalten. Für die Raumkognitionsforschung stellt sie mittlerweile ein Standardparadigma dar. Reale

Untersuchungsaufbauten sind zeitintensiv, kostspielig und schlecht kontrollierbar, bzw. reproduzierbar. Zahlreiche Studien konnten raumkognitive Leistungsparameter in virtueller Umgebung erfassen, und zwar in ökologisch valideren Situationen als dies mit Papier-Bleistift oder Table-Top-Test möglich wäre (Astur et al. 2005; Bohbot et al. 2007; Skelton et al. 2000). In mehreren Studien ergaben sich Übereinstimmungen zwischen den räumlichen Gedächtnisleistungen in realer Umgebung und in einem VR Modell (Arthur et al. 1997; Regian und Yadrick 1994 ; Ruddle et al. 1997 ; Witmer und Bailey 1996). Das Design betreffend, scheinen realistisch wirkende Landmarken eine bessere Navigation zu ermöglichen (Burgess et al. 2002).

1.6 Exkurs Raumkognition und Depression

1.6.1 Klassifikation und Krankheitsbild

Als medizinischer Begriff wird die Depression zu den affektiven Störungen gezählt. Nach ICD-10 wird die Diagnose allein nach Symptomen und Verlauf gestellt. Es bleibt offen, ob die Krankheit reaktiv, neurotisch oder endogen entstanden ist (WHO 1991). Eine Übersicht über die verschiedenen Diagnosen befindet sich im Anhang.

Das Krankheitsbild der Depression ist charakterisiert durch die Symptomverbindung von affektiver Verstimmtheit, Antriebshemmung, Lust- und Interessenlosigkeit, innerer Unruhe, Schlafstörungen, und körperliche Beschwerden. Aufmerksamkeit, Konzentration, Merkfähigkeit, Gedächtnis sowie Vegetativum können ebenfalls beeinträchtigt sein. Häufig besteht eine Selbstgefährdung im Sinne von Suizidalität.

1.6.2 Hippocampus, Neurogenese und Depression

Eine Theorie zur Entstehung der Depression vermutet einen Zusammenhang mit Stress. Chronischer Stress führt über eine andauernde Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) zu einer übermäßigen Ausschüttung von Glucocorticoiden ins Blut (Holsboer 2000). Bei Depressiven lassen sich überhöhte Mengen des Stresshormons Cortisol im Blut und Urin nachweisen (Weber et al. 2000). Deshalb wurde schon früh ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Depressionen und Stress vermutet.

Die Steuerung der Glucocorticoidsekretion erfolgt zentral durch die neurosekretorischen Neurone aus dem Nc. paraventricularis des Hypothalamus. Corticotropin Releasing Hormone (CRH), das von diesen Neuronen gebildet wird, stimuliert zunächst die Bildung und Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Adenohypophyse. Dieses wiederum führt über eine Aktivierung der Nebennierenrinde zu einer Ausschüttung von Gluco- und Mineralocorticoiden. Die bei Depressionen beschriebene Dysregulation der HHN - Achse zeigt sich in einer erhöhten basalen Sekretion von ACTH und Cortisol, in einer verminderten Suppression von Cortisol im Dexamethason Hemmttest und in einer verminderten ACTH-Sekretion nach Gabe von CRH (Holsboer 2001). Durch die erhöhte Ausschüttung von Glucocorticoiden bei Stress können bestimmte Regionen des Gehirns geschädigt werden. Der Hippocampus ist aufgrund seiner hohen Dichte an Glucocorticoidrezeptoren besonders empfindlich für deren Wirkung. Störungen der kognitiven Verarbeitungsprozesse bzw. der Gedächtnisleistungen, wie sie auch bei Depressionen vorkommen, lassen sich funktionell dieser Formation zuordnen. Sie korrelieren mit einer erhöhten Konzentration von Glucocorticoiden in dieser Region als Folge von chronischen Stresseinflüssen. Glucocorticoide scheinen dabei z.B. für die deutliche „Ausdünnung“ von Dendriten in den Pyramidenneuronen dieser Formation verantwortlich zu sein (Holsboer 2000).

Auch die Fähigkeit zur Neurogenese des Hippocampus scheint durch die schädigende Wirkung der Glucocorticoide im Stress bei Depression beeinträchtigt zu sein (Tanapat et al. 2001; Wong und Herbert 2004). Diverse Studien legen nahe, dass die hippocampale Neurogenese und vermutlich auch die Hippocampusfunktion bei neuropsychiatrischen Erkrankungen (z.B. Depression) beeinträchtigt sein könnten (Duman et al. 2000; Kempermann 2002; Kempermann und Kronenberg 2003; Sheline et al. 1996). Ausgangspunkt dieser Vermutung war unter anderem die beobachtete Einschränkung der Hippocampus-assoziierten kognitiven Funktion (Veiel 1997), das Wirken von Antidepressiva und Elektrokonvulsivtherapie (EKT) auf die hippocampale Plastizität auf der einen, und die depressive Symptomatik auf der anderen Seite.

Einige Arbeitsgruppen gehen davon aus, dass die beschriebenen Veränderungen bei

Depression gerade wegen der regenerativen Fähigkeit des Hippocampus reversibel sind. Die Vermutung wird vom präklinischen Befund gestützt, dass therapeutische Interventionen, wie Antidepressiva oder EKT die Neurogenese im zeitlichen Verlauf der klinischen Wirkung steigern (Madsen et al. 2000; Malberg et al. 2000; Santarelli et al. 2003; Sartorius et al. 2003). Dabei konnte im Tierversuch eine Verstärkung der Proliferation der hippocampalen neuralen Stammzellen mittels EKT um das 2,5-fache und unter Gabe von Antidepressiva um das 1,5-fache beobachtet werden (Warner-Schmidt und Duman 2006). Andererseits führt ein Unterdrücken der Zellproliferation weder zu erlernter Hilflosigkeit bei Ratten, noch zu Depressionsverhalten oder Angst in Mäusen (David et al. 2009; Santarelli et al. 2003; Vollmayr et al. 2003). Grundlage dieser Untersuchungen war, dass Antidepressiva und EKT sich positiv auf die depressive Symptomatik auswirken. Diese Tiermodelle geben jedoch nur Hinweise, dass Neuroneogenese in diesem Zusammenhang ein wichtiger Mechanismus sein könnte.

Post-mortem- und MRI-Studien zeigen, dass Depression mit zellulärer und struktureller Atrophie der Hippocampusformation korreliert (Sheline 1996, Bremner 2000, Frodl 2002). Nicht klar ist, ob ein kleineres Hippocampusvolumen dabei eine Folge oder einen Risikofaktor darstellt (Frodl 2002). Andere Studien hingegen fanden keinen klaren Hinweis auf einen solchen Zusammenhang (Ashtari et al. 1999; Lucassen et al. 2001).

1.6.3 Depression und Raumkognition

Eine Möglichkeit der Erfassung eines hippocampalen Defizits, wäre die Abbildung der räumlichen Orientierung mit einer auf virtueller Realität basierenden Navigationsaufgabe. Eine verminderte hippocampale Neurogenese zöge eine Abnahme von Lernleistung und Konsolidierung nach sich.

In einer ersten Arbeit der Arbeitsgruppe um Gould zeigten depressive Patienten schlechtere Lern- und Abrufleistungen als eine gesunde Vergleichsgruppe (Gould et al. 2007). Dieser Versuch wird in der Diskussion des zweiten Experiments näher beschrieben.

1.7 Fragestellung

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit untersucht in einem ersten Teil anhand unterschiedlicher Zeitspannen zwischen Lernen und Abruf eine mögliche Korrelation zwischen theoretisch stattfindender Neurogenese und der Konsolidierung des Erlernten. Laut Theorie müssten Probanden, welche nach einer längeren Zeitspanne räumliche Gedächtnisinhalte abrufen, ein besseres, bzw. zumindest kein schlechteres Ergebnis erzielen, da die Information stabil in das Langzeitgedächtnis integriert wurde. Als Testzeitpunkte wurden vier unterschiedliche Zeitspannen innerhalb von vier Wochen gewählt. Dies ist die Zeit, die für die grundsätzliche Reifung einer neuen Zelle im Hippocampus laut Literatur benötigt wird (Schmidt-Hieber 2004, Zhao 2006). Anhand der Stadieneinteilung nach Zhao (siehe 1.3.1) wurden die Testzeitpunkte von vier Untersuchungsgruppen auf 2, 7, 14 und 28 Tage nach dem Lernen festgelegt. Somit wäre es theoretisch möglich jedes Stadium der Neurogenese mittels Navigationstest abzubilden. Am Tag 28 ist die Reifung der Neurone nicht vollständig, dennoch zum größten Teil abgeschlossen.

Als Hypothesen für Experiment-1 werden formuliert:

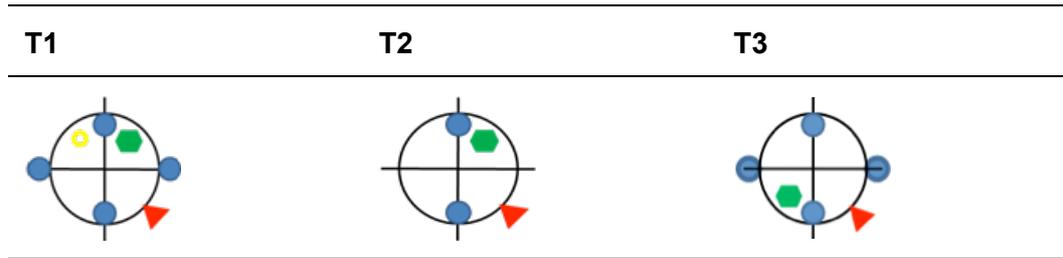
1. Die vier Gruppen lernen gleich.
2. Je länger das Delay, desto besser die Leistung der Probanden, welche eine Hippocampus-assoziierte Strategie wählen.

Ein zweites Experiment beschäftigt sich mit dem Einfluss neuropsychiatrischer Erkrankungen, hier der Depression, auf die Raumkognition als mögliches Korrelat einer gestörten Hippocampusfunktion. In dieser Vorabstudie soll untersucht werden, inwieweit depressive Patienten in der Lage sind, das Maze zu absolvieren. Unterschiede zu gesunden Kontrollpersonen sollen aufgezeigt werden. Da laut Theorie die Neurogenese bei depressiven Patienten gemindert ist, müssten sie eine schlechtere Leistung erzielen, als gesunde Kontrollen.

Als Hypothesen für Experiment-2 werden formuliert:

1. Patienten lernen anders als Kontrollen.
2. Die Abrufleistung der Patienten ist schlechter als die der Kontrollen.

Tabelle 4: Versuchsaufbau modellhaft, Abrufphase.



Der Versuchsablauf gliedert sich in eine Lern- und eine Abrufphase. Die Lernphase gliedert sich in einen Explorations- und acht Übungsdurchgänge, die Abrufphase in drei Abrufdurchgänge (Tab. 3 und 4).

Während des Explorationsdurchgangs dient ein über dem Ziel fliegender Heißluftballon als proximaler Hinweis (Tab. 3). Nach dem ersten Auffinden der Kiste erhalten die Probanden 60sec Zeit um sich die Fundstelle einzuprägen. Die folgenden acht Übungsdurchgänge beginnen von vier unterschiedlichen Startpunkten (Nordost, Südost, Südwest und Nordwest). Die Kiste befindet sich immer im nordöstlichen Quadranten.

In den Abrufdurchgängen starten die Probanden ausschließlich vom südöstlichen Startpunkt. Um die Orientierungsstrategie der Probanden unterscheiden zu können verändert sich der Versuchsaufbau hinsichtlich der Landmarken in jedem Durchgang. Probanden, die den Hippocampus zur Orientierung nutzen, können von anderen unterschieden werden. Da sich die Auswirkungen der Neurogenese nur in den Leistungen der „Hippocampus-Nutzer“ abbilden kann, ist es notwendig diese Unterscheidung vorzunehmen.

Wie im Explorationsdurchgang befindet sich im ersten Abrufdurchgang (T1) ein Heißluftballon über der Insel, jedoch im nordwestlichen Quadranten und somit auf der gegenüberliegenden Seite, um zu unterscheiden, ob sich die Probanden eher an proximalen (intra - maze) Hinweisen oder distalen Landmarken orientieren (Tab. 4).

Im zweiten Abrufdurchgang (T2) wird der östliche und westliche Hinweisreiz entfernt (cue deletion) (Tab. 4). Ein Proband, welcher die Position des Ziels allozentrisch erlernt hat, wird in diesem Versuchsaufbau das Ziel direkt anlaufen, ohne sich von der Veränderung des Versuchsaufbaus beeinflussen zu lassen.

Im dritten Abrufdurchgang (T3) sind alle distalen Landmarken vorhanden. Die Insel wurde ausgehend von den Landmarken um 180° gedreht (cue rotation). Das Ziel befindet sich nun im südwestlichen Quadranten (Tab. 4). Mit diesem „no-platform“ - Paradigma (Morris 1984) wird getestet wie lange sich die Probanden im vermeintlichen Zielquadranten aufhalten, ohne das Ziel zu finden. In diesem Durchgang wird letztendlich die räumliche Gedächtnisleistung der Probanden abgefragt.

2.2 Verwendete Computer, Joystick, Programme

Die Testungen erfolgten auf einem handelsüblichen Notebook (MSI Megabook L715, (Megabook L), Prozessor: AMD Turion 64 MT-34, 1.8 GHz, Grafikkarte: ATI Mobility Radeon X700 - 256 MB, Bildwiederholfrequenz 60Hz, Bildschirm: 17.1 Zoll 16:10, 1680x1050 Pixel, WSXGA+). Der für die Steuerung verwendete Joystick (Competition Pro SL6602) ist einfach in der Handhabung. Das Programm stellt sich in der Ich-Perspektive dar. Wenn der Joystick nach rechts bewegt wird, dreht sich das Blickfeld auf dem Bildschirm ebenfalls nach rechts, entsprechend nach links, vorwärts und rückwärts.



Abbildung 5: Competition Pro

Die während des Testvorgangs erhobenen Daten wurden als prc-Dateien und Excel-csv-Dateien gespeichert. Die Datenextraktion der prc-Dateien erfolgte mit *Dataviewer* (MLU, Universität Halle-Wittenberg). Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS15.

2.3 Versuchsdurchführung und Testablauf

Aufgrund von Untersuchungen der Raumkognitionsforschung können verschiedene Faktoren benannt werden, die Einfluss auf die räumlichen Fähigkeiten haben. Besonderes Augenmerk gilt dem Geschlecht (Astur, Ortiz et al. 1998; Astur, Tropp et al. 2004; Levy, Astur et al. 2005), dem Alter (Driscoll, Hamilton et al. 2005) (Moffat et al. 2001), dem Bildungsniveau, sowie der Computererfahrung der Versuchsteilnehmer (Weber, Fritze et al. 2002).

Vor Beginn der Testung wurden Alter, Geschlecht, Bildung der Probanden und die Erfahrung im Umgang mit 3D-Computerspielen und Joystick erhoben. Die Computererfahrung wurde auf einer 4-Punkte Likert Skala vermerkt (0 – niemals, 1 – selten, 2 – gelegentlich, 3 – häufig)

Nach grundsätzlicher Zustimmung zur Teilnahme wurden die Probanden in den Umgang mit virtueller Realität und Joystick eingewiesen. Zu diesem Zweck wurde ein Trainingsprogramm benutzt, welches die Aufgabe beinhaltete, nacheinander sieben von weitem sichtbare Kisten anzulaufen. Dabei gab es keine Zeitbegrenzung und die Kisten wurden so oft angelaufen, bis die Probanden sich im Umgang mit dem Joystick und der virtuellen Situation sicher fühlten.

Nach dem Training bewerkstelligten alle Probanden die oben beschriebene Lernphase und laut dem festgelegten zeitlichen Abstand von 2, 7, 14 oder 28 Tagen die Abrufphase. Die Dauer des Trainings und der Lernphase betrug je nach Computererfahrung 20 bis 60 Minuten, die des Abrufdurchgangs nicht mehr als 20 Minuten.

3. Aufteilung in zwei Experimente

3.1 Experiment - 1

3.1.1 Stichprobe

Ausgehend von 56 gesunden Probanden wurden vier Gruppen gebildet, welche der Lernphase folgend nach unterschiedlichen Verzögerungen (2, 7, 14 oder 28 Tagen) den Testdurchlauf absolvierten.

Tabelle 5: Übersicht Stichprobe Experiment-1.

Stichprobe Experiment-1				
Gruppenkürzel	G2	G7	G14	G28
„Delay“ in Tagen	2	7	14	28
Anzahl Probanden	14	14	14	14
Geschlecht w/m	10/4	10/4	10/4	10/4
Alter (MW)	32,9	27,9	29,1	27,5
Bildungsgrad Abitur/Realschule	10/4	10/4	10/4	10/4
PC-Erfahrung 0/1/2/3	5/6/2/1	4/6/3/1	7/4/2/0	3/5/3/2

Die Probandengruppen G2, G7, G14 und G28 setzen sich aus gesunden Menschen im Alter von 18 bis 45 Jahren zusammen. Die Gruppen wurden hinsichtlich des Geschlechts, Alters, des Bildungsniveaus, sowie der Computere Erfahrung der Versuchsteilnehmer weitgehend parallelisiert. Alle vier Gruppen bestehen aus jeweils 10 Frauen und 4 Männern, sowie je 10 Studierten und 4 Probanden mit Realschulabschluss und Berufsausbildung (Tab. 5).

3.1.2 Statistik

3.1.2.1 Lerneffekt

Eine Lernkurve beschreibt den Erfolgsgrad des Lernens. Werden zu Beginn einer neuen Aufgabe noch viele Fehler gemacht, nehmen während des weiteren Verlaufs die Fehler ab, dann folgt ein sogenanntes Lernplateau. Um eine Lernkurve darstellen zu können, müssen über den Verlauf der Zeit vergleichbare Ereignisse gemessen werden.

Der oben beschriebene Versuchsaufbau macht deutlich, dass sich die Startpunkte und damit die Schwierigkeitsgrade der Lerndurchgänge unterscheiden. Hinzu kommt, dass die Schwierigkeitsgrade nicht gleichmäßig gesteigert oder verringert werden. Um dennoch einen Lerneffekt ermitteln zu können, erfolgte eine Blockbildung der Durchgänge (Astur et al. 2002). Beide Blöcke fassen drei Durchgänge mit unterschiedlichen Startpunkten zusammen: L1-3 = Block-1 und L6-8 = Block-2. Die Schwierigkeitsgrade beider Blöcke sind miteinander vergleichbar, obwohl sich die Reihenfolge der Startpunkte der einzelnen Durchgänge unterscheidet (Block-1: NW-NO-SO, Block-2: NW-SO-NO). Durchgang L-5 gleicht dem Explorationsdurchgang und wurde aus der Datenauswertung ausgeschlossen. Um beide Blöcke vergleichen zu können, wurde auch der letzte Durchgang L-9, welcher L-3 und L-6 gleicht, ebenfalls ausgeschlossen. Die raumkognitive Leistung wurde über die Parameter Umweg (U), den initialen Richtungsfehler (iRF), und die relative Verweildauer im Zielquadranten (rVZQ) operationalisiert (Tab. 6).

Das Bestehen eines Lerneffekts und eventueller Interaktionen der unterschiedlichen Delays wurde über einen Vergleich von Block-1 und Block-2 mittels ANOVA mit Messwiederholungen überprüft (Innensubjektfaktoren: Block1 und 2; Zwischensubjektfaktor: Delay).

Tabelle 6: Übersicht Variablen.

Variable	Abkürzung	Beschreibung
Umweg	U	Verhältnis zwischen der Entfernung zum Ziel beim Start und dem tatsächlich zurück gelegten Weg
initialer Richtungsfehler	iRF	Initiale (1. Sekunde nach Start) Abweichung vom direkten Weg
relative Verweildauer im Zielquadranten	rVZQ	Verweildauer im Zielquadranten, relativ zur Gesamtdauer des jeweiligen Durchgangs
relative Verweildauer im alternativ präferierten Quadranten	rVapQ	Verweildauer in dem Quadranten, in dem neben dem Zielquadranten die meiste Zeit verbracht wurde, relativ zur Gesamtdauer des jeweiligen Durchgangs
rVZQ- rVapQ	rDZA	Differenz aus rVZQ- und rVapQ

3.1.2.2 Erfassung der Leistung der Delaygruppen

Die raumkognitive Leistung im Abruf wurde in Durchgang T3 über die Parameter Umweg (U), initialer Richtungsfehler (iRF) und relative Verweildauer im Zielquadranten (rVZQ) operationalisiert. Es wurde eine einfaktorische ANOVA mit dem Faktor Delay gerechnet, um einen Einfluss dieses Parameters auf die Gesamtvariabilität zu testen.

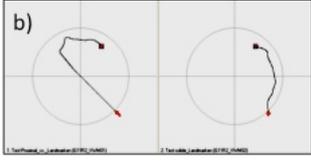
Zusätzlich wurden zwei weitere Variablen in die Leistungserfassung mit einbezogen, um herauszufinden in welchem Quadranten sich die Probanden am längsten aufhielten (Tab. 6). Obwohl sie sich länger als „zufällig“ (25%) im Zielquadranten bewegen, ist es möglich, dass sie sich genauso lange oder länger in einem anderen Quadranten aufhalten (Bolding und Rudy 2006). Dieser wurde als „alternativ präferierter Quadrant“ (apQ) definiert. Um abzubilden ob die Probanden mehr Zeit im Zielquadranten oder dem apQ verbrachten, wurde die Differenz aus der relativen Verweildauer im Zielquadranten und der relativen Verweildauer im apQ gebildet. Ergebnisse > 0 bedeuten hier eine längere Verweildauer im Zielquadranten. Diese Variable (rDZA) wurde ebenfalls in die ANOVA mit dem Faktor Delay miteinbezogen.

3.1.2.3 Bezeichnung unterschiedlicher Strategien

Bei der visuellen Auswertung der Plots der zurückgelegten Wege fiel auf, dass verschiedene Probanden ähnliche oder fast identische Muster bildeten. Besonders auffällig schien dies im ersten (T1) und zweiten (T2) Abrufdurchgang. Um eine sinnvolle Auswertung dieser Muster zu gewährleisten, führten zwei Experten unabhängig voneinander ein Rating durch (Astur et al. 2004). Am sinnvollsten schien es, die durch den zurückgelegten Weg entstandenen Muster in drei Gruppen einzuteilen (Tab. 7).

Die initiale Orientierung an dem aus der Exploration bekannten Heißluftballon im benachbarten Quadranten fiel auf als „indirekte Strategie“. Das direkte Ansteuern des Ziels in beiden Testdurchgängen zeigt, dass sich die Probanden nicht von dem proximalen Hinweis haben beeinflussen lassen. Muster, welche undifferenzierbare Bewegungsmuster abbildeten, wurden unter „sonstige“ zusammengefasst.

Tabelle 7: Einteilung der Orientierungsstrategien.

Plots	Beschreibung	Strategie
 <p>a)</p>	In T1 und T2 wurde direkt das Ziel aufgesucht.	direkt
 <p>b)</p>	In T1 wurde zuerst der Ballon und dann das Ziel aufgesucht, in T2 direkt das Ziel.	indirekt
 <p>c)</p>	Undifferenzierbare Bewegungsmuster	sonstige

Statistisch konnte eine Inter-Rater-Reliabilität mittels Cohen Kappa bestimmt werden, welche das zufällig erwartete Ausmaß an Übereinstimmung bestimmt. Die Einschätzung eines Raters wird dabei unabhängig getroffen. Kappa kann Werte zwischen +1.0 (bei hoher Konkordanz) und ≤ 0 (bei niedriger Konkordanz) annehmen.

3.1.2.4 Welche Strategie in welcher Delaygruppe?

Im nächsten Schritt erfolgte die qualitative Unterscheidung der Delaygruppen nach Strategie. Mittels Kreuztabelle wurde die Merkmalsverteilung von Strategie und Delay dargestellt. Der Chi²-Test überprüft statistisch die Verteilungseigenschaften und die Unabhängigkeit der Merkmale.

3.1.2.5 Strategie als Faktor

Schließlich wurde die raumkognitive Leistung der drei Strategiegruppen im Durchgang T3 über die relative Verweildauer im Zielquadranten (rVZQ) verglichen. Es wurde eine einfaktorielle ANOVA mit dem Faktor Strategie gerechnet. Hierbei bleibt zu erwähnen, dass die Strategiebestimmung und die Bewertung der Leistung im Abruf nicht mit Hilfe der gleichen Abrufdurchgänge vorgenommen wurden.

3.1.3 Ergebnisse

3.1.3.1 Lerneffekt

Die Auswertung der Diagramme zeigt, dass sich die Leistungen der Probanden aller Gruppen für die erhobenen Variablen von Block1 auf Block2 verbessern. Das heißt, der Umweg und der initiale Richtungsfehler nehmen ab, die relative Verweildauer im Zielquadranten nimmt zu (Abb. 6).

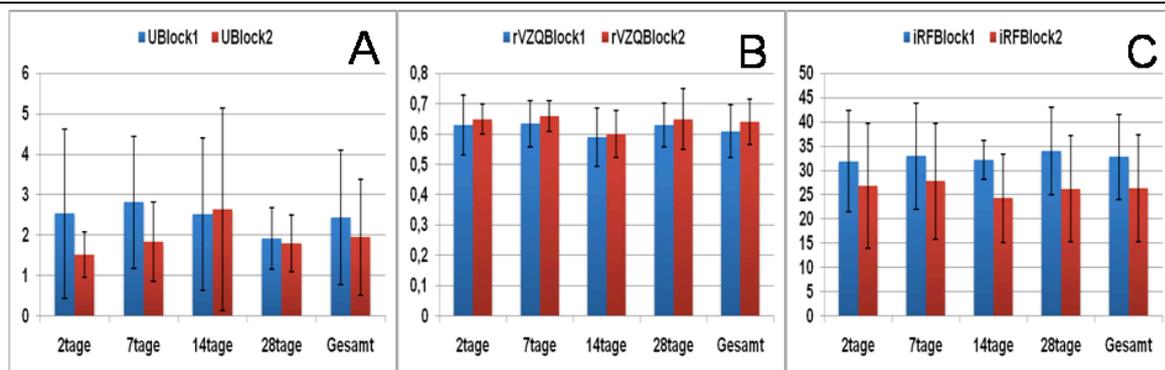


Abbildung 6: Balkendiagramme des Lerneffekts der Delaygruppen für (A) Umweg, (B) rVZQ, (C) iRF.

Tabelle 8: ANOVA mit Messwiederholung mit Umweg, rVZQ und iRF.

		df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Umweg wiederholung	1	6,915	2,635	,111
2	Umweg wiederholung * delay	3	2,390	,911	,442
3	rVZQ wiederholung	1	,022	3,671	,061(*)
4	rVZQ wiederholung * delay	3	,003	,440	,726
5	iRF wiederholung	1	1177,028	18,345	,000**
6	iRF wiederholung * delay	3	16,827	,262	,852

Dieser Lerneffekt ist nicht für alle Variablen statistisch signifikant. Die ANOVA mit Messwiederholungen ergibt für den Umweg auf Grund der hohen Varianz kein signifikantes Ergebnis (Tab. 8, Zeile 1). Die Veränderung der relativen Verweildauer von Block1 zu Block2 zeigt einen Trend der Verbesserung welcher knapp das Signifikanzniveau verfehlt, aber auch hier besteht eine große Varianz (Tab. 8, Zeile 3). Für den initialen Richtungsfehler zeigt sich ein signifikanter Lerneffekt bei einer sehr hohen Varianz (Tab. 8, Zeile 5). Eine Interaktion zwischen messwiederholtem Faktor (Lernleistung) und dem Delay ist für keine der Variablen signifikant (Tab. 8, Zeilen 2, 4 und 6).

3.1.3.2 Erfassung der Leistung der Delaygruppen

Die Auswertung der Diagramme zeigt für keine der Variablen einen deutlichen Unterschied der Abrufleistung der unterschiedlichen Gruppen (Abb. 7). Unsere Theorie stützt sich auf die Annahme, dass mit zunehmender Zeit die Konsolidierung des Erlernten im Hippocampus fortschreitet. Probanden mit längerem Delay sollten somit ein besseres, bzw. zumindest kein schlechteres Ergebnis erzielen.

Die Variablen Umweg (U), initialer Richtungsfehler (iRF), relative Verweildauer im alternativen präferierten Quadranten (rVapQ), sowie die Differenz (rDZA) aus dieser und der relativen Verweildauer im Zielquadranten (rVZQ) sollte mit längerem Delay abnehmen und rVZQ entsprechend zunehmen.

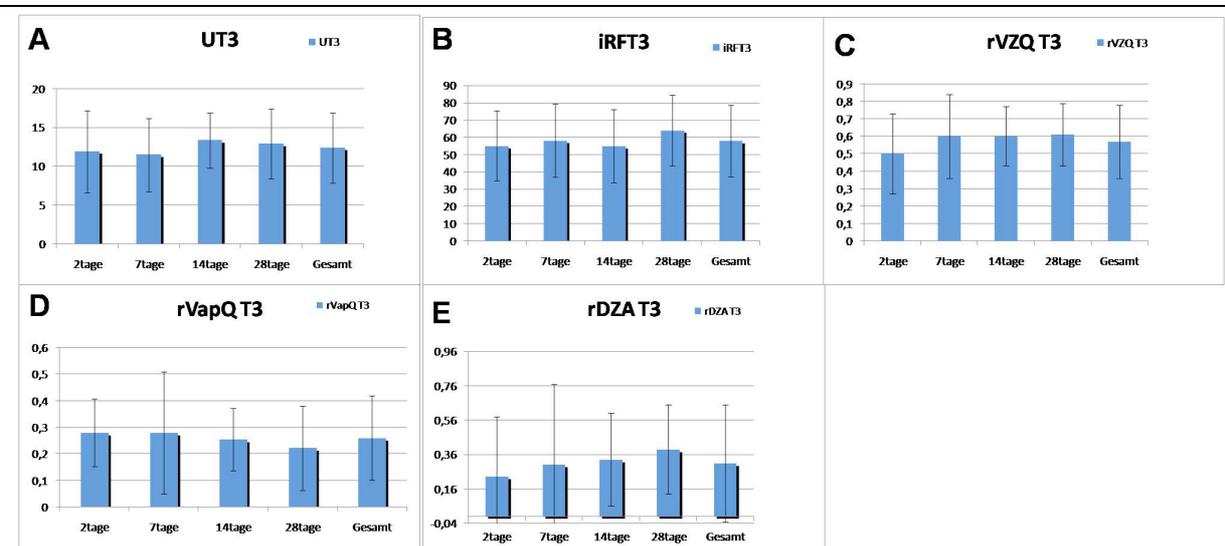


Abbildung 7: Balkendiagramme der Abrufleistung der Delaygruppen für (A) Umweg, (B) iRF, (C) rVZQ, (D) rVapQ, (E) rDZA.

Tabelle 9: Oneway-ANOVA mit dem Faktor Delay.

	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
rVZQ	3	,024	,531	,663
rVapQ	3	,013	,464	,709
rDZA	3	,061	,493	,689
U	3	9,711	,464	,709
iRF	3	242,351	,558	,645

Auch statistisch unterscheiden sich die Leistungen für keinen der Parameter zwischen den unterschiedlichen Gruppen, was sich in der einfaktoriellen ANOVA mit dem Faktor Delay in einem fehlenden Effekt auf die Gesamtvariabilität der Parameter äußert (Tab. 9).

3.1.3.3 Bezeichnung unterschiedlicher Strategien

3.1.3.3.1 Inter-Rater-Reliabilität

Nach der visuellen Auswertung der gelaufenen Wege der Probanden konnte die Inter-Rater-Reliabilität bestimmt werden (Erläuterung siehe 3.1.2.3.). Die Korrelation zwischen dem Rating beider Experten beträgt $k=0,812$ (Cohens Kappa), d.h. es besteht eine hohe Konkordanz (Tab. 10).

Tabelle 10: Rating und Inter-Rater Reliabilität der Strategien.

		Rating Halle			
		direkt	indirekt	Sonstige	Gesamt
Rating Kiel	Direkt	21	0	4	25
	Indirekt	0	15	3	18
	Sonstige	0	0	13	13
	Gesamt	21	15	20	56

	Wert	Asymptotischer Standardfehler	Näherungsweis e Signifikanz
Maß der Übereinstimmung: Kappa	,812	,065	,000**
Anzahl der gültigen Fälle	56		

3.1.3.3.2 Welche Strategie in welcher Delaygruppe?

Das Diagramm (Abb. 8) stellt die Verteilung der Strategien innerhalb der unterschiedlichen Gruppen dar. Durchschnittlich wendeten 44,6% der Probanden die direkte und 32,1% die indirekte Strategie an. 23,2% der Probanden konnte keine der beiden Strategien zugeordnet werden. Es fällt auf, dass die Mehrheit (57,1%)

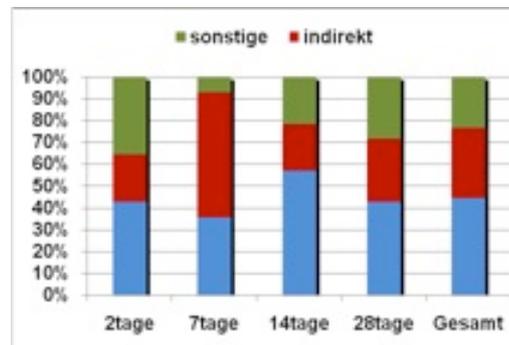


Abbildung 8: Verteilung der Strategien innerhalb der Delaygruppen.

der Probanden der Gruppe, welche nach 7 Tagen getestet wird die indirekte Strategie gewählt hat. Statistisch unterscheiden sich die Gruppen nicht voneinander (Tab. 11).

Tabelle11: Kreuztabelle Delay * Strategie und Chi²

		Strategie			Delay	
		direkt	indirekt	sonstige		
delay	2tage	Anzahl	6	3	5	14
		% von delay	42,9%	21,4%	35,7%	100,0%
	7tage	Anzahl	5	8	1	14
		% von delay	35,7%	57,1%	7,1%	100,0%
	14tage	Anzahl	8	3	3	14
		% von delay	57,1%	21,4%	21,4%	100,0%
	28tage	Anzahl	6	4	4	14
		% von delay	42,9%	28,6%	28,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	25	18	13	56
		% von delay	44,6%	32,1%	23,2%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,230(a)	6	,300
Likelihood-Quotient	7,268	6	,297

3.1.3.3 Strategie als Faktor

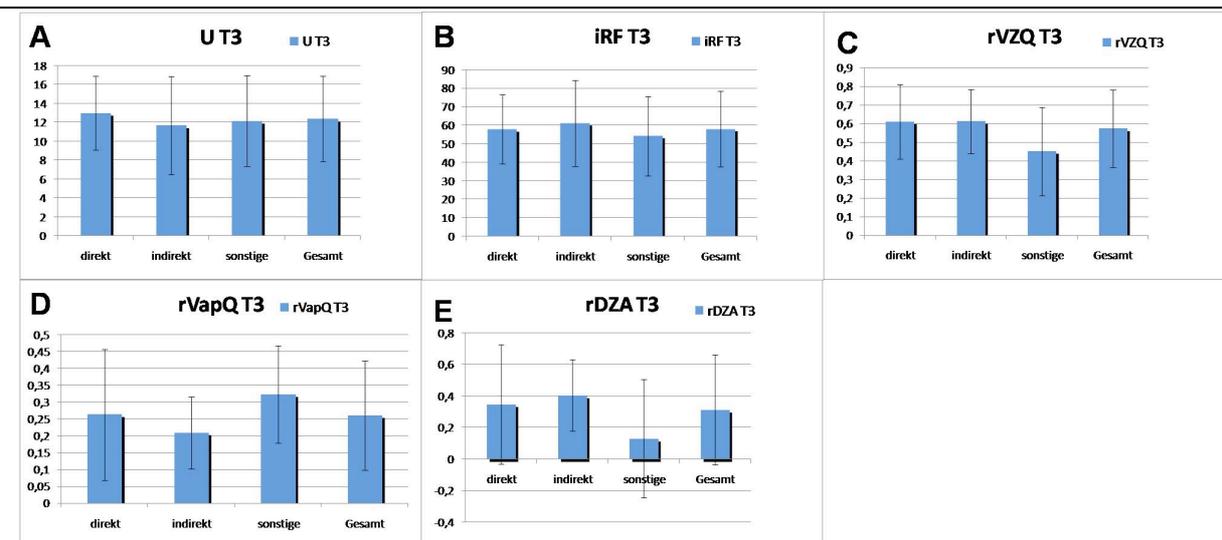


Abbildung 9: Balkendiagramm der Abrufleistung in Abhängigkeit von der Strategie von (A) Umweg, (B) iRF, (C) rVZQ, (D) rVzapQ, (E) rDZA.

Auf die Parameter Umweg (U) und initialer Richtungsfehler (iRF) hat die Strategie laut Diagramm keinen Einfluss. Für die relative Verweildauer im Zielquadranten (rVZQ) zeigt sich, dass Probanden ohne nachvollziehbare Strategie den Zielquadranten schneller verlassen, als Probanden mit entweder der direkten oder der indirekten Strategie. Allerdings macht es keinen Unterschied, ob man die direkte oder die indirekt Strategie gewählt hat. Probanden ohne nachvollziehbare Strategie haben somit eine hohe relative Verweildauer im alternativen präferierten Quadranten (rVnpQ), was sich ebenfalls in der Differenz der beiden Parameter (rDZA) zeigt. Hier

zeigt sich auch, dass die Probanden länger im Zielquadranten verweilen als in einem anderen (Abb. 9).

Tabelle 12: Oneway-ANOVA mit dem Faktor Strategie.

	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1 rVZQT3	2	,126	3,098	,054(*)
2 rVapQ	2	,048	1,866	,165
3 rDZA	2	,304	2,665	,079(*)
4 UT3	2	8,969	,432	,651
5 iRFT3	2	178,022	,411	,665

Tabelle 13: PostHoc-Vergleich für rVZQ.

Abhängige Variable	(I) Strategie	(J) Strategie	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz
rVZQ T3	Direkt	Indirekt	-,00194	,06389	1,000
		Sonstige	,15888	,06941	,083(*)
	Indirekt	Direkt	,00194	,06389	1,000
		Sonstige	,16081	,07426	,106
	Sonstige	Direkt	-,15888	,06941	,083(*)
		Indirekt	-,16081	,07426	,106

In der einfaktoriellen ANOVA mit dem Faktor Strategie zeigt sich für die rVZQ ein Trend ($P = 0,054$) für einen Effekt auf die Variabilität des gemessenen Parameters „relative Verweildauer im Zielquadranten“. Dies zieht einen Trend für einen Effekt der Strategie auf den Parameter rDZA nach sich ($P = 0,079$) (Tab. 12, Zeile 1 und 3).

Die Mehrfachvergleiche der Scheffé-Prozedur zeigen, dass dieser Effekt wenn überhaupt, Auswirkungen auf die Leistungsunterschiede der Gruppen mit direkter Strategie im Vergleich zur Gruppe ohne nachvollziehbare Strategie hat (Tab. 13). Probanden welche die Zielposition ohne bestimmte Strategie erlernt haben, halten sich tendenziell kürzer im Zielquadranten auf als Probanden mit einer Strategie.

3.1.4 Diskussion

In diesem Teil der Arbeit wurde das räumliche Gedächtnis gesunder Probanden in Abhängigkeit von der Zeit zwischen Lernen und Abruf getestet. Dazu wurden 56 gesunde Probanden vier vergleichbaren Gruppen zugeordnet. Die Testzeitpunkte erfolgten 2, 7, 14 oder 28 Tage nach dem Lernen. Die Fragestellung bezog sich auf die Erfassung des räumlichen Gedächtnisses unter dem Gesichtspunkt des Zeitverlaufs der hippocampalen Neurogenese mittels eines Virtuellen Water Maze.

3.1.4.1 Unterscheidung nach Delay

Im Wesentlichen fällt auf, dass bei allen Berechnungen sehr große Varianzen auftreten, daher ist es schwierig signifikante Ergebnisse zu erhalten.

3.1.4.2 Lernen

Einen Lerneffekt erleben im Mittel alle Probanden. Dieser wird jedoch nur für die initiale Richtungsfindung signifikant, d.h. die Probanden lernen die Richtung, die sie ausgehend vom Startpunkt einschlagen müssen gut. Für die relative Verweildauer im Zielquadranten innerhalb der Lernphase zeigt sich ein Trend hin zu Verbesserung. Die genaue Ortsbestimmung wird unterschiedlich gut gelernt. Dies zeigt auch die große Varianz bei der Betrachtung der Umwege. Es scheint, als führe das Zeigen des Heißluftballons in der Explorationsphase, was das Erlernen des Weges betrifft zu einem Deckeneffekt. Daher stellte sich die Wahl des Umwegs als Variable im Nachhinein als ungeeignet heraus. In ihrem Lernverhalten unterscheiden sich die vier Gruppen nicht, das heißt die Leistungen der Gruppen sind vergleichbar.

3.1.4.3 Abruf

Die Fragestellung in diesem Teil der Arbeit hinterfragt, ob man eine theoretisch beschriebene Reifung der Neurone im Hippocampus mit einer Prüfung der räumlichen Gedächtnisleistung abbilden kann. Laut Theorie dauert die Reifung neuer Neurone im Hippocampus vier Wochen und während dieser Zeit ist die Langzeitpotenzierung ausgeprägter als bei reifen Zellen (Schmidt-Hieber et al. 2004). Informationen sind nach dieser Zeit in das Langzeitgedächtnis eingegliedert. Gelernte Wege sollten über die Zeit besser kognitiv integriert sein. Nach dieser

Theorie erfolgte die Festlegung der vier Zeitspannen (2, 7, 14, 28 Tage), um unterschiedliche Stadien während der Neurogenese abzufragen (Zhao et al. 2006).

In diesem Versuch hat das Delay keinen Effekt auf die Abrufleistung. Zumindest zeigt sich nach einer längeren Zeitspanne keine Verschlechterung. Die Varianzen sind auch hier sehr groß. Ungünstig scheint, dass die Abrufleistung erst im dritten Abrufdurchgang (T3) erhoben wird. Zuvor finden zwei Testdurchgänge (T1, T2) statt, in denen die angewandte Strategie der Probanden überprüft wird. Die Probanden reagieren auf diese Anforderungen sehr unterschiedlich, somit entsteht eine starke Varianz. Wenn der Delay - Effekt gering ist, reicht die Stichprobengröße nicht aus um ihn zu detektieren, d.h. Mittelwertunterschiede werden nicht signifikant. Im Hinblick auf zukünftige Testungen sollte das VWM in dieser Hinsicht verändert werden.

Den Nachweis, dass das VWM tatsächlich hippocampale Leistungen der Raumkognition abfragt, liefern Ergebnisse einer Arbeitsgruppe der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. In dieser Studie wurden Patienten mit transienter globaler Amnesie (TGA) untersucht (Bartsch et al. 2010). Das VWM war für diese Probanden nicht zu lösen. TGA ist eine vollständig remittierende bis zu 24 Stunden dauernde Gedächtnisstörung unbekannter Ursache mit entsprechender Orientierungsstörung zu Situation, Zeit und Ort. Eine weitere Studie dieser Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass das neurobiologische Korrelat dieser Erkrankung eine akute Funktionsstörung der CA1-Neurone des Hippocampus (u.a. Ortszellen) darstellt (Bartsch et al. 2008). MRT-Untersuchungen zeigten Mikroläsionen im lateralen Hippocampus (Lee et al. 2007).

Um herauszufinden, inwieweit der Hippocampus zu Konsolidierungsvorgängen (Kodierung, Speicherung, Konsolidierung und Abruf) des räumlichen, deklarativen und episodischen Gedächtnisses beisteuert, untersuchten Riedel et al. mittels AMPA/Kainat-Glutamat-Rezeptor-Antagonist eine synaptische Übertragung im Hippocampus. In einem Maze wurden Ratten nach unterschiedlichem Delay hinsichtlich Speicherung, Konsolidierung und Abrufleistung untersucht. Den Tieren wurde vor, während oder nach einem Training im MWM fortwährend oder einmalig ein Medikament in den dorsalen Hippocampus infundiert. Bei Inaktivierung des Hippocampus durch das Medikament während des Trainings, des Abrufs, oder beidem zeigten die Tiere eine schlechtere Leistung. Tiere, die nur während des

Abrufs inaktiviert wurden, zeigten ein fokussiertes Suchverhalten, allerdings in einem falschen Quadranten. Eine Inaktivierung nach einem Training zog ebenfalls eine Beeinträchtigung der Abrufleistung nach sich. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Aktivität des Hippocampus sowohl für die Kodierung, wie auch für den Abruf räumlicher Gedächtnisinhalte notwendig ist, außerdem für das Lernen von Wegen und das Langzeitgedächtnis. Die Suchstrategie, nicht jedoch der Ort, kann trotz Inaktivierung abgerufen werden, wenn sie einmal gelernt wurde. Das bedeutet, dass die Suchstrategie Hippocampus - unabhängig gespeichert wird (Riedel et al. 1999).

Der Versuchsaufbau dieser Arbeit (VWM) unterscheidet sich von dem der Gruppe Riedel et al. in der Art, dass die Strategie im VWM ausschließlich während der Abrufphase erhoben wird. Zudem bewegen sich die Ratten tatsächlich im Maze und orientieren sich u.a. mittels Propriozeption. Die Probanden des VWM bewegen sich mit Hilfe eines Joysticks. Ob diese Ergebnisse ohne weiteres vergleichbar sind, bleibt somit fraglich.

Bolding et al. untersuchten die Retention des Ortsgedächtnis nach verschiedenen Retentionsintervallen im Hinblick auf das Vergessen. Ratten lernten während 10 Trainingsdurchgängen eine Plattform im MWM zu finden. Nach unterschiedlichen Delays (10 und 30 Minuten, 4, 24 und 48 Stunden) wurde in einem Testdurchgang die Abrufleistung der Tiere untersucht. Die relative Verweildauer im Zielquadranten verschlechterte sich mit zunehmendem Delay. Nach 10 und 30 Minuten suchten die Tiere selektiv im Zielquadranten. Mit zunehmender Retentionszeit nahm die Zeit im alternativen präferierten Quadranten (rVapQ) zu. Die Differenz dieser beiden Variablen (rDZA) ergab, dass nach einer Zeit von 48 Stunden länger in einem anderen Quadranten gesucht wurde als im Zielquadranten (Bolding und Rudy 2006).

In dieser Arbeit zeigt sich eher ein gegenteiliger Effekt. Je länger das Delay, desto länger halten sich die Probanden im Zielquadranten im Vergleich zum alternativen präferierten Quadranten auf. Statistisch werden die Mittelwertunterschiede jedoch nicht signifikant. Allerdings nahm die rVZQ mit zunehmendem Delay auch nicht ab. Dies ließe sich allerdings mit dem Versuchsaufbau erklären, in dem die Probanden vor dem eigentlichen Leistungsabruf zwei Durchgänge absolvieren, in denen die Suchstrategie erhoben wird. Sicherlich kommt es währenddessen zu einem erneuten Lerneffekt.

3.1.4.4 Unterscheidung nach Strategie

Grundsätzlich unterscheiden sich die Delaygruppen in ihrer gewählten Strategie nicht voneinander. Es fällt auf, dass rund 60% der Probanden der Gruppe, welche nach 7 Tagen getestet wird, die indirekte Strategie gewählt hat, und 60% der Gruppe, welche nach 14 getestet wird die direkte. Dies wird statistisch jedoch nicht signifikant. Probanden ohne nachvollziehbare Strategie verlassen den Zielquadranten schneller, als Probanden mit entweder der direkten oder der indirekten Strategie. Allerdings macht es keinen Unterschied, ob man die direkte oder die indirekt Strategie gewählt hat. Auch hier zeigt sich bedingt durch die Abfolge der Testdurchgänge eine große Varianz. Günstiger erscheint ein mit den Lerndurchgängen vergleichbarer Abrufdurchgang. Die Strategieerfassung sollte bereits während der Lernphase erfolgen, zusätzlich könnte man Probanden zu ihrer Strategie befragen (Bohbot et al. 2007). Die Schwierigkeit des räumlichen Lernens liegt in ihrer Komplexität. Viele Abläufe erfolgen unbewusst. Diese impliziten Vorgänge sind dadurch schwer zu erheben, bleiben jedoch eine unverzichtbare Information. In folgenden Untersuchungen könnte ein Fragebogen erstellt und die Ergebnisse mit den Erhebungen visueller Auswertung oder anderen Methoden, z.B. Nonnegative Matrix Factorization (Guillamet et al. 2001) abgeglichen werden.

An das Morris-Water-Maze adaptierte Virtuelle-Water-Maze für Menschen zeigten zuerst nur eine parahippocampale Aktivität wegen eines zu einfach gehaltenem Versuchsaufbaus (Aguirre et al., 1996; Bohbot et al., 1998; Maguire et al., 1998b). Studien, in denen gut zwischen ego- und allozentrischer Strategie unterschieden werden konnte, verwendeten Labyrinth, wie z.B. das Virtual-Arm-Maze (Etchamendy und Bohbot 2007; Iaria et al. 2003; Jordan et al. 2004). Nachgewiesen werden konnte eine hippocampale Aktivität bei Lernen von Wegen und Orten in einer virtuellen Stadt, oder Abrufen eines zuvor erlernten Weges in reeller Umgebung (Maguire et al., 1997; Ghaem et al., 1997). Den Beweis für eine Beteiligung des rechten Hippocampus an der Navigation erbrachten Untersuchungen an lobektomierten Patienten und Patienten mit bilateraler hippocampaler Pathologie (Spiers et al. 2001; Vargha-Khadem et al. 1997). Aus diesen Studien geht hervor, dass eine Aktivierung des rechten Hippocampus während allozentrischer Orientierung in komplexer Umgebung erfolgte, die des rechten Hippocampus und bilateralen Gyrus parahippocampalis posterior während allgemeiner Erinnerung an

Objektstandorte. Auffällig ist eine Aktivität des rechten Hippocampus nach einem Delay, weil allozentrische Strategien wahrscheinlich nachhaltiger sind als egozentrische und somit nach einem Delay notwendig werden. Laut Theorie wählen ungefähr 50% der Probanden eine allozentrische Strategie (Iaria et al. 2003; McDonald und White 1994).

Ob sich in diesem Versuch Probanden allozentrisch orientiert haben, ist nicht sicher festzustellen. Wie im Explorationsdurchgang befindet sich im ersten Abrufdurchgang (T1) ein Heißluftballon über der Insel, allerdings auf der gegenüberliegenden Seite. Die Probanden müssen sich entscheiden, dem Ballon zu folgen oder nicht. Die Aufgabenstellung wird aus der Lernphase erinnert, d.h. es handelt sich um eine Abfrage des Langzeitgedächtnisses, jedoch nicht das des räumlichen. Daher hat das Delay keinen Einfluss auf die Abrufleistung. Eine möglicherweise stattgehabte Neurogenese der Ortszellen wird nicht abgebildet.

Im zweiten Abrufdurchgang (T2) werden zwei Landmarken entfernt. Ein Proband, welcher die Position des Ziels allozentrisch erlernt hat, wird in diesem Versuchsaufbau das Ziel direkt anlaufen, ohne sich von der Veränderung des Versuchsaufbaus beeinflussen zu lassen. Gleichwohl könnte dies ein Proband, der sich z.B. nur an der nördlichen Landmarke orientiert hatte und im Abruf wieder „schräg rechts neben dem Leuchtturm“ sucht. Das bedeutet für die direkte Strategie, in welcher in T1 und T2 direkt das Ziel angelaufen wird, dass es sich wahrscheinlich um eine egozentrische Strategie handelt. Der Proband lässt sich von der Entscheidung „Ballon ja / nein“ nicht verwirren. In T2 findet er unabhängig vom veränderten Versuchsaufbau die Zielposition sicher. Mithilfe der indirekten Strategie wird in T1 zuerst der Ballon und dann das Ziel aufgesucht, in T2 direkt das Ziel. Probanden folgen zunächst nur einem erlernten Hinweis, um dann die Zielposition „eher rechts davon“ zu erinnern. Auch hier handelt es sich wahrscheinlich um eine egozentrische Strategie. Dies erklärt warum sich diese beiden Strategien in ihren Leistungen nicht unterscheiden, und dass sie keinen Effekt auf die Leistung nach unterschiedlichen Retentionszeiten haben. Eine allozentrische Strategie konnte nicht sicher unterschieden werden. Somit gelang es ebenfalls nicht, eine mögliche Neurogenese in den Abrufleistungen abzubilden.

3.2 Experiment-2

3.2.1 Stichprobe

In dieser Pilotstudie wurden 13 nach ICD-10 als depressiv diagnostizierte Patienten, die im Zentrum für Integrative Psychiatrie in Kiel behandelt wurden, sowie eine Kontrollgruppe untersucht. Hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, des Bildungsgrads und der Computere Erfahrung wurden Kontroll- und Patientengruppe parallelisiert. Die Gruppen setzen sich aus jeweils 5 Männern und 8 Frauen im Alter von 21 bis 42 Jahren zusammen. Die Diagnosen wurden anhand der Vorgaben des ICD-10 gestellt. Zur Erhebung des Ausmaßes der Depressivität wurden der HAMD (Hamilton rating scale for depression) sowie der BDI (Beck Depressionsinventar) erhoben (Beck et al. 1961; Hamilton 1960). Fast alle Patienten erhielten bereits eine Medikation (Tab. 14). Als Ausschlusskriterien galten Alkohol- oder Benzodiazepinabhängigkeit, Bipolar affektive Störung und Schizoaffektive Störung, bzw. Schizophrenie.

Tabelle 14: Übersicht Stichprobe Experiment-2.

CodeP	Alter	G	PC-Erf.	SB	ICD-10	Medikation	HAMD	BDI	CodeG	Alter	G	PC-Erf.	SB
PD01	39,11	m	1	RS	F33.3	Mirtazapin, Doxepin, Zolpidem, Zyprexa	NA	NA	G01	40,4	m	1	RS
PD02	21,5	m	3	Abi	F32.3	Venlafaxin	11	31	G02	21,3	m	3	Abi
PD03	42,3	m	1	RS	F32.1	Cipralext, Doxepin	29	35	G03	44	m	1	RS
PD04	41,11	f	0	Abi	F32.1	Mirtazapin	17	14	G04	40,9	f	0	Abi
PD05	34,8	f	1	RS	F33.1	Notrilen	19	28	G05	36,4	f	0	RS
PD06	24,6	f	1	Abi	F32.9	Cipralext	25	31	G06	25,5	f	1	Abi
PD07	40,7	m	1	Abi	F33.1	Stangyl, Cipramil	NA	15	G07	39,7	m	1	Abi
PD08	29,8	f	1	Abi	F32.1	Remergil, Endronax	NA	NA	G08	30,4	f	1	Abi
PD09	34,9	m	3	Abi	F32.1	Cipramil	8	41	G09	34,8	m	1	Abi
PD10	33,6	f	1	RS	F32.2	Remergil, Trevilor, Tavor	NA	24	G10	35,3	f	0	RS
PD11	39,7	f	0	Abi	F33.2	Citalopram, Quilonum	19	NA	G11	41,2	f	0	Abi
PD12	32,6	f	1	RS	F32.1 F34.1	Remergil, Atosil	NA	NA	G12	31,5	f	1	RS
PD13	30,7	f	0	Abi	F33.1	keine	NA	38	G13	30,6	f	0	Abi
Gesamt	34,27	8f/5m	3/8/0/2	5RS/8Abi					34,77	8f/5m	5/7/0/1	5RS/8Abi	

G = Geschlecht, PC-Erf. = PC-Erfahrung, SB = Schulbildung, RS = Realschule

3.2.2 Statistik

3.2.2.1 Lerneffekt

Die Bestimmung eines Lerneffekts erfolgte wieder über die Blockbildung der Durchgänge L1-3 = Block-1 und L6-8 = Block-2 (Astur et al. 2002). Die raumkognitive Leistung wurde ebenfalls über die Parameter Umweg (U), initialer Richtungsfehler (iRF), und relative Verweildauer im Zielquadranten (rVZQ) operationalisiert. Das Bestehen eines Lerneffekts und eventueller Lernunterschiede der Gruppen wurde über den Vergleich von Block-1 und Block-2 mittels ANOVA mit Messwiederholungen überprüft (Innensubjektfaktoren: Block1 und 2, Außensubjektfaktor: Strategie).

3.2.2.2 Erfassung der Leistung im Abruf

Schließlich wurde die raumkognitive Leistung im Durchgang T3 über die relative Verweildauer im Zielquadranten (rVZQ) operationalisiert. Es wurde ein t-Test mit gepaarten Stichproben gerechnet.

Die Strategiebestimmung und die Bewertung der Leistung im Abruf wurden mittels unterschiedlicher Abrufdurchgänge vorgenommen. Die Strategiebestimmung erfolgte mit Hilfe der Durchgänge T1 und T2, die Erhebung der Leistung anhand des Durchgangs T3.

3.2.2.3 Unterscheidung nach Strategie

Die Interrater-Reliabilität wurde mittels visueller Auswertung der Plots und Berechnung der Cohen-Kappa wie in Experiment-1 durchgeführt und eine Einteilung in Strategiegruppen vorgenommen.

3.2.2.4 Strategie als Faktor

Schließlich wurde die raumkognitive Leistung im Durchgang T3 über die relative Verweildauer im Zielquadranten (rVZQ) operationalisiert. Es wurde eine einfaktorielle ANOVA mit dem Faktor Strategie gerechnet.

3.2.3 Ergebnisse

3.2.3.1 Lerneffekt

Abbildung 10 zeigt für die Parameter Umweg (U) und initialer Richtungsfehler (iRF) eine Verbesserung der Leistung von Block1 zu Block2. Kontrollen wie auch Patienten zeigen einen Lerneffekt. Die Kontrollgruppe beginnt jedoch schon mit einer besseren Leistung. Die relative Verweildauer im Zielquadranten (rVZQ) ist im Block1 für beide Gruppen gleich und verbessert sich in der Lernleistung der Kontrollen, nicht jedoch der Patienten. Die ANOVA mit Messwiederholungen (Innensubjektfaktoren: Block1 und 2, Außensubjektfaktor: Gruppe) ergibt jedoch keine statistisch signifikanten Effekte, bzw. Interaktionen (Tab. 15).

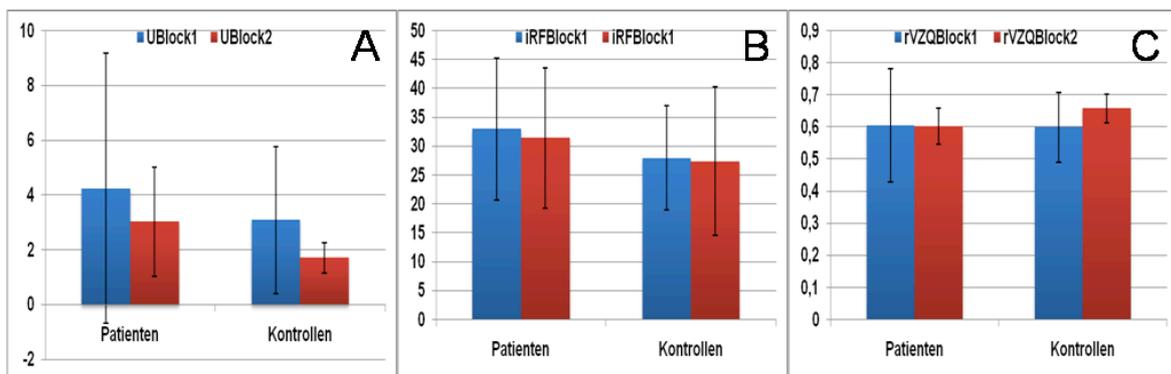


Abbildung 10: Lerneffekt für Patienten- und Kontrollgruppe für (A) Umweg, (B) iRF, (C) rVZQ.

Tabelle 15: ANOVA mit Messwiederholungen für Umweg, rVZQ und iRF.

Umweg	df	Mittel Quadrat	F	Signifikanz
wiederholung	1	21,719	2,687	,127
gruppe	1	19,676	2,068	,176
wiederholung * gruppe	1	,087	,007	,935
rVZQ				
wiederholung	1	,010	,758	,401
gruppe	1	,008	,585	,459
wiederholung * gruppe	1	,013	1,602	,230
iRF				
wiederholung	1	14,773	,162	,695
gruppe	1	264,466	1,020	,332
wiederholung * gruppe	1	3,373	,035	,854

3.2.3.2 Erfassung der Leistung im Abruf

Abbildung 11 und der t-Test mit gepaarten Stichproben (Tab. 16) zeigen, dass sich die Abrufleistung der Patienten und Kontrollen für keinen der Parameter voneinander unterscheidet. Die Gruppenzugehörigkeit hat keinen Effekt auf die Leistung.

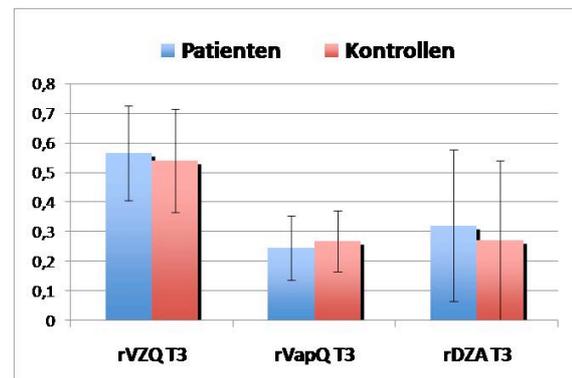


Abbildung 11: Abrufleistung für Patienten- und Kontrollgruppe.

Tabelle16: T-Test für gepaarte Stichproben der Abrufleistung.

	Gepaarte Differenzen			T	df	Signifikanz (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes			
rVZQ33P -rVZQ33G	0,02538	0,27618	0,07660	0,331	12	0,746
rVapQ _P-rVapQ _G	-0,02385	0,16475	0,04569	-0,522	12	0,611
rDZA_P-rDZA_G	0,04923	0,42785	0,11866	0,415	12	0,686

3.2.3.3 Unterscheidung nach Strategie

Das Experten-Rating mittels visueller Auswertung der Plots wurde wie in Experiment-1 durchgeführt und eine Einteilung in Strategiegruppen vorgenommen.

3.2.3.4 Inter-Rater-Reliabilität

Tabelle17: Rating und Inter-Rater-Reliabilität der Strategien.

		Rating Halle			Gesamt
		Direkt	indirekt	Sonstige	
Rating	Direkt	10	0	2	12
Kiel	Indirekt	0	4	2	6
	Sonstige	0	1	7	8
Gesamt		10	5	11	26
		Wert	Asymptotischer Standardfehler	Näherungsweise Signifikanz	
Maß der Übereinstimmung: Kappa		,703	,1168	,000**	

Nach der visuellen Auswertung der gelaufenen Wege der Probanden konnte die Inter-Rater-Reliabilität bestimmt werden. Die Korrelation zwischen dem Rating beider

Experten beträgt $k=0,703$ (Cohens Kappa), d.h. es besteht eine moderate Konkordanz (Tab. 17).

3.2.3.5 Kreuztabelle Gruppe*Strategie

Abbildung 12 und Tabelle 18 zeigen, dass weniger Patienten die direkte Strategie gewählt haben als Kontrollen ($P=38,5\%$ vs. $K=53,8\%$). Die indirekte Strategie wählten Probanden beider Gruppen gleichermaßen. Patienten wählten öfter keine der beiden Strategien ($P=38,5\%$ vs. $K=23,1\%$). Statistisch ergeben sich dafür keine Unterschiede in der Verteilung.

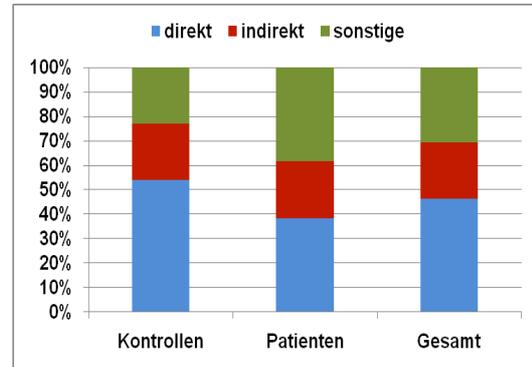


Abbildung 12: Strategieverteilung in Patienten- und Kontrollgruppe.

Tabelle 18: Kreuztabelle Gruppe * Strategie und χ^2

		Strategie			Gruppe	
		direkt	indirekt	sonstige		
Gruppe	Kontrolle	Anzahl	7	3	3	13
		% von gruppe	53,8%	23,1%	23,1%	100%
	Patient	Anzahl	5	3	5	13
		% von gruppe	38,5%	23,1%	38,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	12	6	8	26
		% von gruppe	46,2%	23,1%	30,8%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,833(a)	2	0,659
Likelihood-Quotient	0,840	2	0,657

3.2.3.6 Strategie als Faktor

Aus Abbildung 13 geht hervor, dass die Wahl der Strategie für die Abrufleistung der Patienten keinen Unterschied macht. Die relativen Verweildauern im Zielquadranten (rVZQ), wie auch im alternativen präferierten Quadranten (rVapQ) unterscheiden sich nicht. Patienten halten sich vergleichbar lange im Zielquadranten auf wie gesunde Kontrollen. Die Dauer der rVapQ beträgt um die 25%, d.h. sie ist zufällig. Die Kontrollgruppe bietet eine Tendenz der Leistungsunterschiede in Abhängigkeit von der gewählten Strategie.

Hier decken sich die Ergebnisse mit denen aus Experiment-1. Probanden, welche eine der beiden Strategien wählten, haben den anderen gegenüber einen Vorteil. Deutlich wird dies beim Vergleich der Leistungen der Gruppe mit direkter Strategie und der Gruppe ohne nachvollziehbare Strategie. Kontrollpersonen ohne Strategie halten sich länger im alternativen präferierten Quadranten auf als im Zielquadranten.

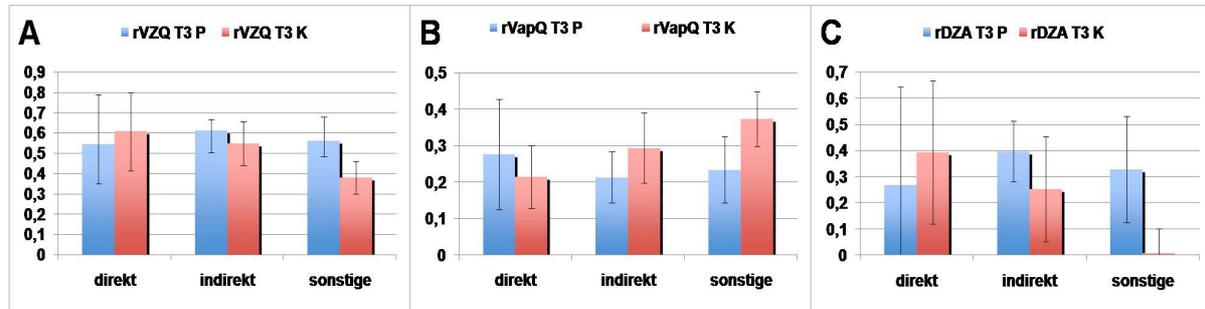


Abbildung 13: Abrufleistung von Patienten- und Kontrollgruppe für (A) rVZQ, (B) rVapQ, (C) rDZA.

Die statistische Berechnung der ANOVA mit dem Faktor Strategie zeigt für die Patientengruppe keinen Effekt der Strategie auf deren Abrufleistung. Für die Kontrollgruppe zeigt sich ein ein Trend ($P=0,061$) für einen Effekt auf die Variabilität des gemessenen Parameters rVapQ. Für den Umweg (U) und den initialen Richtungsfehler zeigt sich kein Effekt der Strategie auf die Abrufleistung von Patienten und Kontrollen (siehe Tabelle 19 und 20).

Tabelle 19: Oneway-ANOVA mit dem Faktor Strategie für Patientengruppe.

	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
rVZQ_T3_P	2	,004	,139	,872
rVapQ_P	2	,004	,312	,739
rDZA_P	2	,016	,209	,815
U_T3	2	12,677	1,083	,375
iRF_T3	2	772,601	1,788	,217

Tabelle 20: Oneway-ANOVA mit dem Faktor Strategie für Kontrollgruppe.

	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
rVZQ_T3_K	2	,054	2,077	,176
rVapQ_K	2	,028	3,737	,061(*)
rDZA_K	2	,157	2,876	,103
U_T3	2	3,951	,110	,897
iRF_T3	2	135,936	,370	,700

3.3 Diskussion

Im zweiten Teil der Arbeit wurde das räumliche Gedächtnis depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht. Dazu wurden jeweils 13 Probanden in einem VWM untersucht. Wie bereits unter Punkt 1.6.2 der Einleitung erläutert, unterscheidet sich die hippocampale Leistung depressiver Patienten von der gesunder Probanden.

Im Wesentlichen zeigt sich, dass Depressive das Maze absolvieren können. Statistisch ist die Varianz auch hier sehr hoch, so dass signifikante Mittelwertunterschiede für keine der untersuchten Parameter festzustellen sind.

3.3.1 Lernen

Laut Theorie ist die Langzeitpotenzierung (LTP) und Neurogenese im Tiermodell für Depression gemindert (Holderbach et al. 2007). Kodierungs- und Abrufvorgänge sollten sich von denen gesunder Kontrollen unterscheiden (Michopoulos et al. 2008; Sarosi et al. 2008). Gerade Lernvorgänge gehen langsamer von statten (Song et al. 2006). Statistisch ergeben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede. Die Varianz ist hier wieder sehr hoch, somit ergibt sich bei kleiner Effektstärke und geringer Probandenzahl kein signifikantes Ergebnis.

3.3.2 Abruf

In diesem Versuch hat die Gruppenzugehörigkeit keinen Effekt auf die Abrufleistung. Auch hier sind die Varianzen sehr groß. Auch in diesem Experiment wird in T3 die Abrufleistung nach zwei Testdurchgängen mit verändertem Versuchsaufbau erhoben. Die Probanden reagieren auf diese Anforderungen sehr unterschiedlich, und somit kommt eine starke Varianz zustande. Bei geringem Gruppen-Effekt, reicht die Stichprobengröße nicht aus um diesen zu detektieren, d.h. Mittelwertunterschiede werden nicht signifikant. Im Hinblick auf zukünftige Testungen müsste das VWM in dieser Hinsicht verändert werden. Zusätzlich ist die Stichprobe sehr heterogen.

3.3.3 Unterscheidung nach Strategie

Die Wahl der Strategie macht für die Abrufleistung der Patienten keinen Unterschied. Theoretisch meiden Patienten mit einer Depression allozentrische Strategien, da

diese nur mit geringer Wahrscheinlichkeit zum Erfolg führen. Die Beeinträchtigung des Hippocampus zieht eher die Verwendung von Hippocampus - unabhängigen Strategien nach sich.

Da in diesem Versuch nicht sicher festzustellen ist, ob sich Probanden allozentrisch orientiert haben, ist eine Auswertung dieses Experiments schwierig. Beide Strategieformen (direkt und indirekt) wurden letztendlich als egozentrisch bezeichnet. Egozentrische Strategien benutzen extrahippocampale Strukturen, wie z.B. den Nucleus caudatus (Bohbot et al. 2007; Iaria et al. 2003). Das liefert eine mögliche Erklärung, warum sich die Leistung von Patienten und Kontrollen nicht unterscheidet. Für die Kontrollgruppe decken sich die Ergebnisse mit denen aus Experiment-1. Probanden, welche eine der beiden Strategien wählten, haben den anderen ohne nachvollziehbare Strategie gegenüber einen Vorteil.

Gould et al. untersuchten 30 depressive Patienten (unipolar und bipolar) und 19 Kontrollpersonen mit einer auf virtueller Realität basierenden Navigationsaufgabe zur Bearbeitung der Fragestellung um Depression und Hippocampusfunktion (Gould et al. 2007). Patienten schnitten signifikant schlechter ab als gesunde Kontrollen. Die Versuchsdurchführung, wie auch der Versuchsaufbau unterscheidet sich von dem in dieser Arbeit. Patienten blieben vor Versuchsbeginn zwei Wochen ohne Medikation, die Versuchsgruppe war größer und homogener. Das Maze stellte eine virtuelle Stadt dar (Maguire et al. 1998), lehnt sich also nicht an das Morris-Water-Maze an.

Untersuchung der Auswirkung "erlernter Hilflosigkeit" und „chronic mild stress“ als Depressionsmodell auf Leistungen im MWM im Tiermodell führten (Song et al. 2006) durch. Erhobene Parameter (Zeit, rVZQ) der Modelltiere waren signifikant schlechter als die der Kontrollgruppe. Eine Behandlung mit Antidepressiva (Imipramin und Fluoxetin) zog eine Verbesserung der kognitiven Leistungen nach sich. Der Vergleich mit dem VWM ist nur bedingt möglich, da sich der Versuchsaufbau durch die zwei Testdurchgänge vor dem Leistungsabruf von dem MWM unterscheidet.

4. Beantwortung der Fragestellung

4.1 Experiment-1

1. Die Probanden erfahren einen Lerneffekt und unterscheiden sich nicht in ihrem Lernverhalten.
2. Das Delay hat, bedingt durch den oben beschriebenen Versuchsaufbau und die dadurch bedingte Leistungsabfrage nach zwei bereits erfolgten Testdurchgängen keinen Effekt auf die Abrufleistung der Probanden.

4.2 Experiment-2

1. Mit diesem Versuchsaufbau und bedingt durch die geringe Stichprobengröße und Heterogenität der Patientengruppe lassen sich keine Lernunterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen feststellen.
2. Auch die Abrufleistung der beiden Gruppen unterscheidet sich nicht.

Die Unterscheidung der Hippocampus-assoziierten von Hippocampus-unabhängigen Strategien ließ sich mit diesem Versuchsaufbau nicht durchführen. Die Möglichkeit einer Abbildung erfolgter Neurogenese mit Hilfe der raumkognitiven Leistung bestand somit nicht.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Untersuchung war es, raumkognitive Leistungen als mögliches Korrelat der Hippocampusfunktion zum Einen unter dem Gesichtspunkt der zeitlich bedingten Konsolidierung und zum Anderen unter dem Einfluss der Depression als neuropsychiatrische Erkrankung abzubilden.

Zu diesem Zweck wurde die raumkognitive Leistung 56 gesunder Probanden, 13 depressiver Patienten und einer entsprechenden Kontrollgruppe in zwei Experimenten verglichen. Zu vergleichende Untersuchungsgruppen wurden nach soziodemographischen Daten wie Alter, Geschlecht und Bildung, sowie der PC-Erfahrung parallelisiert.

In dieser Versuchsanordnung bestätigt sich die „Theorie der kognitiven Karte“ (O’Keefe und Nadel 1978; Tolman 1948) insoweit, dass die Information des Zielortes dauerhaft stabil im Langzeitgedächtnis der Probanden bestehen bleibt. Allerdings ergaben sich keine zeitabhängigen Konsolidierungseffekte, die für einen Zusammenhang mit den Phasen der Neurogenese sprechen. Unterschiede zwischen Depressiven und gesunden Kontrollen konnten ebenfalls nicht festgestellt werden.

Aufgrund verschiedener Faktoren lassen sich in den Ergebnissen maximal Trends und keine signifikanten Ergebnisse erkennen. Erst im Verlauf der praktischen Durchführung des Experiments wurden manche Probleme deutlich.

Die Unterscheidung verschiedener Strategien unterteilten die Untersuchungsgruppen in kleinere Stichproben, welche wegen einer fehlenden „Trennschärfe“ des Versuchsaufbaus in dieser Fragestellung keine signifikante Aussage treffen kann. Stichprobengröße und -zusammensetzung, sowie der Versuchsaufbau beinhalten eine Zahl von Störfaktoren, so dass bei kleiner Effektstärke keine Mittelwertunterschiede detektiert werden konnten.

Für einen Leistungsvergleich erscheint es besser den Versuchsaufbau zu verändern und bereits während der Lernphase eine Lernkurve abzubilden, da der vermutete Unterschied bzgl. des Lernverhaltens zwischen Gesunden und Depressiven in der bisherigen Anordnung nicht differenzierbar ist. Abrufdurchgänge sollten mit den Lerndurchgängen vergleichbar sein. Strategien sollten während der Lernphase

erfasst werden. Es zeigt sich auch als problematisch, dass beim Abruf Strategien im Vorlauf zur Leistungserhebung erfasst werden, und damit bereits erneut Lernen stattfindet.

Die erhoffte Abfrage von Hippocampus-spezifischen Orientierungsleistungen konnte in der Praxis nicht klar abgegrenzt werden. Um eine Hippocampus-abhängige Orientierung zu erreichen, erscheint die Lageveränderung des Ziels mehr zur Mitte der Insel sinnvoll. Möglicherweise orientierten sich hier viele Probanden anhand einzelner Landmarken. Insgesamt ist eine stärkere Anlehnung an das MWM, nicht nur wegen der besseren Vergleichbarkeit mit tierexperimentellen Verfahren zu empfehlen. Zusätzlich wäre es sinnvoll Begleittests durchzuführen, die den Hippocampus, Parahippocampus und andere Hirnregionen abbilden, wie z.B. den Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), Rey-Figur, Spiegelfiguren und den Mental-Rotation-Test. Bei der Auswahl der Stichprobe ist auf Homogenität zu achten. Faktoren wie Alter und Geschlecht haben einen sehr starken Einfluss auf die raumkognitiven Leistungen. Bei ausreichender Stichprobengröße, sollten Probandenkollektive so gestaltet sein, dass Frauen und Männer getrennt evaluiert werden. Bei der Auswahl des Patientenkollektivs muss auf eine Homogenität der Diagnosestellung und Medikation geachtet werden.

Das Ziel ist es, eine Testmethode zu entwickeln, welche die vom Hippocampus abhängenden Beeinträchtigungen sowohl qualitativ, als auch quantitativ aufzeigen kann. So müsste z.B. nach erfolgter Elektrokonvulsivtherapie eines depressiven Patienten eine Verbesserung der Raumkognition, und somit der hier gemessenen Parameter eintreten.

6. Literaturverzeichnis

- Aimone, J. B., J. Wiles and F. H. Gage (2006). "Potential role for adult neurogenesis in the encoding of time in new memories." Nat Neurosci **9**(6): 723-7.
- Altman, J. and G. D. Das (1965). "Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats." J Comp Neurol **124**(3): 319-35.
- Altman, J. and G. D. Das (1965). "Post-natal origin of microneurons in the rat brain." Nature **207**: 953-6.
- Amaral, D. and P. Lavenex (2006). Ch 3. Hippocampal neuroanatomy. The hippocampus book. P. Andersen, R. G. Morris, D. Amaral, T. Bliss and J. O'Keefe, Oxford University Press.
- Arthur, E. J., P. A. Hancock and S. T. Chrysler (1997). "The perception of spatial layout in real and virtual worlds." Ergonomics **40**(1): 69-77.
- Ashtari, M., B. S. Greenwald, E. Kramer-Ginsberg, J. Hu, H. Wu, M. Patel, P. Aupperle and S. Pollack (1999). "Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression." Psychol Med **29**(3): 629-38.
- Astur, R. S., S. A. St Germain, E. K. Baker, V. Calhoun, G. D. Pearlson and R. T. Constable (2005). "Fmri hippocampal activity during a virtual radial arm maze." Appl Psychophysiol Biofeedback **30**(3): 307-17.
- Astur, R. S., L. B. Taylor, A. N. Mamelak, L. Philpott and R. J. Sutherland (2002). "Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual morris water task." Behav Brain Res **132**(1): 77-84.
- Astur, R. S., J. Tropp, S. Sava, R. T. Constable and E. J. Markus (2004). "Sex differences and correlations in a virtual morris water task, a virtual radial arm maze, and mental rotation." Behav Brain Res **151**(1-2): 103-15.
- Barnea, A. and F. Nottebohm (1994). "Seasonal recruitment of new neurons in the hippocampus of adult-free-ranging black-capped chickadees." Proceedings of the National Academy of Sciences USA. **91**: 11217-11221.
- Bartsch, T., K. Alfke, S. Wolff, A. Rohr, O. Jansen and G. Deuschl (2008). "Focal mr spectroscopy of hippocampal ca-1 lesions in transient global amnesia." Neurology **70**(13): 1030-5.
- Bartsch, T., R. Schonfeld, F. J. Muller, K. Alfke, B. Leplow, J. Aldenhoff, G. Deuschl and J. M. Koch (2010). "Focal lesions of human hippocampal ca1 neurons in transient global amnesia impair place memory." Science **328**(5984): 1412-5.
- Beck, A. T., C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock and J. Erbaugh (1961). "An inventory for measuring depression." Arch Gen Psychiatry **4**: 561-71.

- Bliss, T. V. and G. L. Collingridge (1993). "A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus." Nature **361**(6407): 31-9.
- Bohbot, V. D., J. Lerch, B. Thorndycraft, G. Iaria and A. P. Zijdenbos (2007). "Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task." J Neurosci **27**(38): 10078-83.
- Bolding, K. and J. W. Rudy (2006). "Place learning in the morris water task: Making the memory stick." Learn Mem **13**(3): 278-86.
- Burgess, N., E. A. Maguire and J. O'Keefe (2002). "The human hippocampus and spatial and episodic memory." Neuron **35**(4): 625-41.
- Cameron, H. A. and R. D. McKay (2001). "Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus." J Comp Neurol **435**(4): 406-17.
- Cameron, H. A., C. S. Woolley, B. S. McEwen and E. Gould (1993). "Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat." Neuroscience **56**(2): 337-44.
- David, D. J., B. A. Samuels, Q. Rainer, J. W. Wang, D. Marsteller, I. Mendez, M. Drew, D. A. Craig, B. P. Guiard, J. P. Guilloux, R. P. Artymyshyn, A. M. Gardier, C. Gerald, I. A. Antonijevic, E. D. Leonardo and R. Hen (2009). "Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression." Neuron **62**(4): 479-93.
- Duman, R. S., J. Malberg, S. Nakagawa and C. D'Sa (2000). "Neuronal plasticity and survival in mood disorders." Biol Psychiatry **48**(8): 732-9.
- Eckenhoff, M. F. and P. Rakic (1988). "Nature and fate of proliferative cells in the hippocampal dentate gyrus during the life span of the rhesus monkey." J Neurosci **8**(8): 2729-47.
- Eriksson, P. S., E. Perfilieva, T. Bjork-Eriksson, A. M. Alborn, C. Nordborg, D. A. Peterson and F. H. Gage (1998). "Neurogenesis in the adult human hippocampus." Nat Med **4**(11): 1313-7.
- Etchamendy, N. and V. D. Bohbot (2007). "Spontaneous navigational strategies and performance in the virtual town." Hippocampus **17**(8): 595-9.
- Fox, S. E. and J. B. J. Ranck (1981). "Electrophysiological characteristics of hippocampal complex-spike cells and theta cells." Exp. Brain Res. **41**: 399-410.
- Frisen, J., C. B. Johansson, C. Lothian and U. Lendahl (1998). "Central nervous system stem cells in the embryo and adult." Cell Mol Life Sci **54**(9): 935-45.
- Gould, E., A. J. Reeves, M. Fallah, P. Tanapat, C. G. Gross and E. Fuchs (1999). "Hippocampal neurogenesis in adult old world primates." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(9): 5263-7.

- Gould, N. F., M. K. Holmes, B. D. Fantie, D. A. Luckenbaugh, D. S. Pine, T. D. Gould, N. Burgess, H. K. Manji and C. A. Zarate, Jr. (2007). "Performance on a virtual reality spatial memory navigation task in depressed patients." Am J Psychiatry **164**(3): 516-9.
- Gray, H. (1918). Anatomy of the human body. Philadelphia, Lea & Febiger.
- Gross, C. G. (2000). "Neurogenesis in the adult brain: Death of a dogma." Nat Rev Neurosci **1**(1): 67-73.
- Gueneau, G., A. Privat, J. Drouet and L. Court (1982). "Subgranular zone of the dentate gyrus of young rabbits as a secondary matrix. A high-resolution autoradiographic study." Dev Neurosci **5**(4): 345-58.
- Guillamet, D., B. Schiele and J. Vitria (2001). "Analyzing non-negative matrix factorization for image classification."
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." J Neurol Neurosurg Psychiatry **23**: 56-62.
- Holderbach, R., K. Clark, J. L. Moreau, J. Bischofberger and C. Normann (2007). "Enhanced long-term synaptic depression in an animal model of depression." Biol Psychiatry **62**(1): 92-100.
- Holsboer, F. (2000). "The corticosteroid receptor hypothesis of depression." Neuropsychopharmacology **23**(5): 477-501.
- Holsboer, F. (2001). "Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: Implications for therapy." J Affect Disord **62**(1-2): 77-91.
- Iaria, G., M. Petrides, A. Dagher, B. Pike and V. D. Bohbot (2003). "Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: Variability and change with practice." J Neurosci **23**(13): 5945-52.
- Jordan, K., J. Schadow, T. Wuestenberg, H. J. Heinze and L. Jancke (2004). "Different cortical activations for subjects using allocentric or egocentric strategies in a virtual navigation task." Neuroreport **15**(1): 135-40.
- Kandel, E. R. (2004). "The molecular biology of memory storage: A dialog between genes and synapses." Biosci Rep **24**(4-5): 475-522.
- Kaplan, M. S. and J. W. Hinds (1977). "Neurogenesis in the adult rat: Electron microscopic analysis of light radioautographs." Science **197**(4308): 1092-4.
- Kempermann, G. (2002). "Regulation of adult hippocampal neurogenesis - implications for novel theories of major depression." Bipolar Disord **4**(1): 17-33.
- Kempermann, G. and G. Kronenberg (2003). "Depressed new neurons--adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression." Biol Psychiatry **54**(5): 499-503.

- Kempermann, G., H. G. Kuhn and F. H. Gage (1997). "More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment." Nature **386**(6624): 493-5.
- Kuhn, H. G., H. Dickinson-Anson and F. H. Gage (1996). "Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: Age-related decrease of neuronal progenitor proliferation." J Neurosci **16**(6): 2027-33.
- Lee, H. Y., J. H. Kim, Y. C. Weon, J. S. Lee, S. Y. Kim, S. W. Youn and S. H. Kim (2007). "Diffusion-weighted imaging in transient global amnesia exposes the ca1 region of the hippocampus." Neuroradiology **49**(6): 481-7.
- Leplow, B., D. Höll, L. Zeng and H. M. Mehdorn (1998). Spatial orientation and spatial memory within a 'locomotor maze' for humans. Spatial cognition. C. Freska, C. Habel and K. F. Wender. Berlin, Springer. **1404**: 1-15.
- Lucassen, P. J., M. B. Muller, F. Holsboer, J. Bauer, A. Holtrop, J. Wouda, W. J. Hoogendijk, E. R. De Kloet and D. F. Swaab (2001). "Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure." Am J Pathol **158**(2): 453-68.
- Madsen, T. M., A. Treschow, J. Bengzon, T. G. Bolwig, O. Lindvall and A. Tingstrom (2000). "Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy." Biol Psychiatry **47**(12): 1043-9.
- Maguire, E. A., C. D. Frith, N. Burgess, J. G. Donnett and J. O'Keefe (1998). "Knowing where things are parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space." J Cogn Neurosci **10**(1): 61-76.
- Makino, H., A. Tashiro and F. H. Gage (2005). "Experience-specific functional modification of the dentate gyrus through adult neurogenesis: A critical period during an immature stage." Soc. Neurosci.
- Malberg, J. E., A. J. Eisch, E. J. Nestler and R. S. Duman (2000). "Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus." J Neurosci **20**(24): 9104-10.
- McDonald, R. J. and N. M. White (1994). "Parallel information processing in the water maze: Evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus." Behav Neural Biol **61**(3): 260-70.
- McNaughton, B. L., F. P. Battaglia, O. Jensen, E. I. Moser and M. B. Moser (2006). "Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'." Nat Rev Neurosci **7**(8): 663-78.
- Michopoulos, I., I. M. Zervas, C. Pantelis, E. Tsaltas, V. M. Papakosta, F. Boufidou, C. Nikolaou, C. Papageorgiou, C. R. Soldatos and L. Lykouras (2008). "Neuropsychological and hypothalamic-pituitary-axis function in female patients with

- melancholic and non-melancholic depression." Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci **258**(4): 217-25.
- Moffat, S. D., A. B. Zonderman and S. M. Resnick (2001). "Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task." Neurobiol Aging **22**(5): 787-96.
- Morris, G. M. (1984). "Developements of a water maze procedure for studying spatial learning in the rat." Journal of Neuroscience Methods **11**: 47-60.
- Morris, R. (1984). "Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat." J Neurosci Methods **11**(1): 47-60.
- Morris, R. G. (1981). "Spatial localization does not require the presence of local cues." Learning and Motivation **12**: 239-60.
- Morris, R. G., P. Garrud, J. N. Rawlins and J. O'Keefe (1982). "Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions." Nature **297**(5868): 681-3.
- Nicoll, R. A. and D. Schmitz (2005). "Synaptic plasticity at hippocampal mossy fibre synapses." Nat Rev Neurosci **6**(11): 863-76.
- O'Keefe, J. and J. Dostrovsky (1971). "The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat." Brain Res. **34** 171–175.
- O'Keefe, J. and L. Nadel, Eds. (1978). The hippocampus as a cognitive map. Oxford, Clarendon.
- Paulev, P. (1999). Textbook in medical physiology and pathophysiology. Essentials and clinical problems. Copenhagen Medical Publishers.
- Rakic, P. (1985). "Limits of neurogenesis in primates." Science **227**(4690): 1054-6.
- Ramon y Cajal, S. (1928). Degeneration and regeneration of the nervous system. New York, Hafner.
- Regian, J. W. and R. M. Yadrick (1994). "Assessment of configurational knowledge of naturally- and artificially-acquired large-scale space. ." J. Environ. Psychol. **14**: 211–223.
- Riedel, G., J. Micheau, A. G. Lam, E. L. Roloff, S. J. Martin, H. Bridge, L. de Hoz, B. Poeschel, J. McCulloch and R. G. Morris (1999). "Reversible neural inactivation reveals hippocampal participation in several memory processes." Nat Neurosci **2**(10): 898-905.
- Rotenberg, A., T. Abel, R. D. Hawkins, E. R. Kandel and R. U. Muller (2000). "Parallel instabilities of long-term potentiation, place cells, and learning caused by decreased protein kinase a activity." The Journal of Neuroscience **20**(21): 8096–8102.
- Rotenberg, A., M. Mayford, R. D. Hawkins, E. R. Kandel and R. U. Muller (1996). "Mice expressing activated camkii lack low frequency ltp and do not form stable place cells in the ca1 region of the hippocampus." Cell **87**(7): 1351-61.

- Ruddle, R. A., S. J. Payne and D. M. Jones (1997). "Navigating buildings in "desk-top" virtual environments: Experimental investigations using extended navigational experience. ." J. Exp. Psych. **3**: 143–159.
- Santarelli, L., M. Saxe, C. Gross, A. Surget, F. Battaglia, S. Dulawa, N. Weisstaub, J. Lee, R. Duman, O. Arancio, C. Belzung and R. Hen (2003). "Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants." Science **301**(5634): 805-9.
- Sarosi, A., X. Gonda, G. Balogh, A. Szekely, M. Sasvari and G. Faludi (2008). "[gender differences in the neurocognitive components of depression]." Neuropsychopharmacol Hung **10**(4): 191-9.
- Sartorius, A., C. Neumann-Haefelin, B. Vollmayr, M. Hoehn and F. A. Henn (2003). "Choline rise in the rat hippocampus induced by electroconvulsive shock treatment." Biol Psychiatry **53**(7): 620-3.
- Schmidt-Hieber, C., P. Jonas and J. Bischofberger (2004). "Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus." Nature **429**(6988): 184-7.
- Schmidt-Hieber, C., P. Jonas and J. Bischofberger (2004). "Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus." Nature **429**: 184–187.
- Schönfeld, R. (2008). Alters- und geschlechtsdifferenzen in der raumkognition - auch eine frage der lösungsstrategien Fakultät für Naturwissenschaften Magdeburg, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. **Dr. rer. nat.:** 237.
- Sheline, Y., P. Wang, M. Gado, J. Csernansky and M. Vannier (1996). "Hippocampal atrophy in recurrent major depression." Proc Natl Acad Sci U S A **93**: 3908-3913.
- Skelton, R. W., C. M. Bukach, H. E. Laurance, K. G. Thomas and J. W. Jacobs (2000). "Humans with traumatic brain injuries show place-learning deficits in computer-generated virtual space." J Clin Exp Neuropsychol **22**(2): 157-75.
- Snyder, J. S., R. Radik, J. M. Wojtowicz and H. A. Cameron (2009). "Anatomical gradients of adult neurogenesis and activity: Young neurons in the ventral dentate gyrus are activated by water maze training." Hippocampus **19**(4): 360-70.
- Song, L., W. Che, W. Min-Wei, Y. Murakami and K. Matsumoto (2006). "Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress." Pharmacol Biochem Behav **83**(2): 186-93.
- Spiers, H. J., N. Burgess, T. Hartley, F. Vargha-Khadem and J. O'Keefe (2001). "Bilateral hippocampal pathology impairs topographical and episodic memory but not visual pattern matching." Hippocampus **11**(6): 715-25.
- Stanfield, B. B. and J. E. Trice (1988). "Evidence that granule cells generated in the dentate gyrus of adult rats extend axonal projections." Exp Brain Res **72**(2): 399-406.

- Tanapat, P., N. B. Hastings, T. A. Rydel, L. A. Galea and E. Gould (2001). "Exposure to fox odor inhibits cell proliferation in the hippocampus of adult rats via an adrenal hormone-dependent mechanism." J Comp Neurol **437**(4): 496-504.
- Tolman, E. C. (1948). "Cognitive maps in rat and men." The Psychological Review **55**: 189-208.
- van Praag, H., B. R. Christie, T. J. Sejnowski and F. H. Gage (1999). "Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(23): 13427-31.
- van Praag, H., G. Kempermann and F. H. Gage (1999). "Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus." Nat Neurosci **2**(3): 266-70.
- van Praag, H. e. a. (2002). "Functional neurogenesis in the adult hippocampus." Nature Neuroscience **415**: 1030–1034.
- Vargha-Khadem, F., D. G. Gadian, K. E. Watkins, A. Connelly, W. Van Paesschen and M. Mishkin (1997). "Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory." Science **277**(5324): 376-80.
- Veiel, H. O. (1997). "A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression." J Clin Exp Neuropsychol **19**(4): 587-603.
- Vollmayr, B., C. Simonis, S. Weber, P. Gass and F. Henn (2003). "Reduced cell proliferation in the dentate gyrus is not correlated with the development of learned helplessness." Biol Psychiatry **54**(10): 1035-40.
- Warner-Schmidt, J. L. and R. S. Duman (2006). "Hippocampal neurogenesis: Opposing effects of stress and antidepressant treatment." Hippocampus **16**(3): 239-49.
- Weber, B., S. Lewicka, M. Deuschle, M. Colla, P. Vecsei and I. Heuser (2000). "Increased diurnal plasma concentrations of cortisone in depressed patients." J Clin Endocrinol Metab **85**(3): 1133-6.
- WHO (1991). International classification of disease.
- Witmer, B. G. and J. H. Bailey (1996). "Virtual spaces and real world places: Transfer of route knowledge. ." International Journal of Human Computer Studies **45**: 413–428.
- Wong, E. Y. and J. Herbert (2004). "The corticoid environment: A determining factor for neural progenitors' survival in the adult hippocampus." Eur J Neurosci **20**(10): 2491-8.
- Zhao, C., E. M. Teng, R. G. Summers, Jr., G. L. Ming and F. H. Gage (2006). "Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus." J Neurosci **26**(1): 3-11.

7. Anhang

7.1 Instruktionen

Instruktion Navigationsaufgabe - Training

Um den Umgang mit der Joystick und der virtuellen Realität zu erlernen, laufen Sie bitte so dicht an die im Folgenden vorkommenden 7 Holzkisten heran, bis diese sich öffnen. Das Bild stellt sich in der Ich-Perspektive dar, d.h. wenn Sie den Joystick nach rechts bewegen, bewegt sich das Blickfeld auf dem Bildschirm ebenfalls nach rechts, dementsprechend nach links, vorwärts und rückwärts.

Instruktion Navigationsaufgabe - Lernphase

Stellen Sie sich vor, Sie wären auf einer einsamen Insel gestrandet. Irgendwo auf dieser Insel ist eine Schatzkiste versteckt, die nützliche Dinge enthält. Ihre Aufgabe ist es, diese Kiste zu finden. Im ersten Durchgang werden Sie einen Heißluftballon sehen, der Ihnen helfen soll, den Weg zur Kiste zu finden. Nachdem Sie die Kiste gefunden haben, bleibt Ihnen noch etwas Zeit, um sich auf der Insel umzuschauen.

In den folgenden 8 Durchgängen wird dieser Ballon nicht mehr vorhanden sein und Sie erhalten keine zusätzliche Zeit mehr. Versuchen Sie sich die Position der Kiste bereits im ersten Durchgang zu merken, denn Sie sollen die Kiste mehrmals finden.

Die Kiste wird sich stets am gleichen Ort befinden. Schauen Sie sich also gut auf der Insel um!

Haben Sie noch Fragen? Falls ja, stellen Sie diese bitte!

Instruktion Navigationsaufgabe - Abrufphase

Sie befinden sich auf der gleichen Insel wie vor einigen Tagen. Versuchen Sie die Kiste wiederzufinden. Diesmal sind es insgesamt drei Durchgänge und es gibt keinen Übungsdurchgang. Während des Versuchs dürfen keinen Fragen vom Prüfer beantwortet werden.

Haben Sie noch Fragen? Falls ja, stellen Sie diese bitte!

7.2 Übersicht Depression: ICD-10-GM Version 2010 – Auszug

F32.- Depressive Episode

- Verminderung von Affekt, Antrieb und Aktivität
- Fähigkeit zu Freude, Interesse und Konzentration vermindert
- ausgeprägte Müdigkeit nach jeder kleinsten Anstrengung
- Schlaf meist gestört, Appetit vermindert
- Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen beeinträchtigt
- Schuldgefühle oder Gedanken über eigene Wertlosigkeit
- "somatische" Symptome (Interessenverlust, Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust)

Code	Bezeichnung	Beschreibung
F32.0	Leichte depressive Episode	2-3 der oben angegebenen Symptome vorhanden. Beeinträchtigung im Allgemeinen, aber oft Fortsetzung der meisten Aktivitäten
F32.1	Mittelgradige depressive Episode	4 oder mehr Symptome vorhanden, große Schwierigkeiten, alltägliche Aktivitäten fortzusetzen.
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	mehrere quälende Symptome; Verlust des Selbstwertgefühls, Gefühle von Wertlosigkeit und Schuld; häufig Suizidgedanken und –handlungen; meist somatische Symptome. Einzelne Episode einer agitierten Depression Einzelne Episode einer majoren Depression [major depression] ohne psychotische Symptome Einzelne Episode einer vitalen Depression ohne psychotische Symptome
F32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	Wie F32.2, mit Halluzinationen, Wahnideen, psychomotorischer Hemmung oder Stupor; alltägliche soziale Aktivitäten unmöglich; Lebensgefahr durch Suizid und mangelhafte Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme Einzelne Episoden: majore Depression [major depression] mit psychotischen Symptomen psychogene depressive Psychose psychotische Depression reaktive depressive Psychose
F32.8	Sonstige depressive Episoden	Atypische Depression Einzelne Episoden der "larvierten" Depression o.n.A.
F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	Depression o.n.A. Depressive Störung o.n.A.

F33.- Rezidivierende depressive Störung

- wiederholte depressive Episoden (F32.-)
- keine unabhängigen Episoden mit gehobener Stimmung und vermehrtem Antrieb (Manie).
- erste Episode in jedem Alter zwischen Kindheit und Senium
- Beginn akut oder schleichend
- Dauer von wenigen Wochen bis zu vielen Monaten.

Code	Bezeichnung	Beschreibung
F33.0	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	wiederholte depressive Episoden; gegenwärtige Episode leicht (siehe F32.0), ohne Manie in der Anamnese.
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	wiederholte depressive Episoden, gegenwärtige Episode mittelgradig (siehe F32.1), ohne Manie in der Anamnese.
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	wiederholte depressive Episoden, gegenwärtige Episode schwer, ohne psychotische Symptome (siehe F32.2) und ohne Manie in der Anamnese. Endogene Depression ohne psychotische Symptome Manisch-depressive Psychose, depressive Form, ohne psychotische Symptome Rezidivierende majore Depression [major depression], ohne psychotische Symptome Rezidivierende vitale Depression, ohne psychotische Symptome
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	wiederholte depressive Episoden, gegenwärtige Episode schwer, mit psychotischen Symptomen (siehe F32.3), ohne vorhergehende manische Episoden. Endogene Depression mit psychotischen Symptomen Manisch-depressive Psychose, depressive Form, mit psychotischen Symptomen Rezidivierende schwere Episoden: majore Depression [major depression] mit psychotischen Symptomen psychogene depressive Psychose psychotische Depression reaktive depressive Psychose
F33.4	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	Kriterien für eine der oben beschriebenen Störungen F33.0-F33.3 erfüllt, aber in den letzten Monaten keine depressiven Symptome.
F33.8	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	
F33.9	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	Monopolare Depression o.n.A.

7.3 Ethikvotum

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
AN DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL



ETHIK-KOMMISSION

Herrn
Prof. Dr. J. Aldenhoff
und Dr. F.-J. Müller
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Niemannsweg 147
24105 Kiel

Zentrum für Integrative Psychiatrie
- ZIP gGmbH -

Eing. 12. JUNI 2006

Abg. G:

-> # 62

Universitäts-Kinderklinik
Schwanenweg 20
24105 Kiel
Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

8.6.2006

Nachrichtlich per Fax: Prof. Dr. Olaf Jansen, Sektion Neuroradiologie

AZ: A 120/06

Studienplan: Bildgebende Untersuchung zellulärer Neuroplastizität des Gyrus dentatus im Verlauf der Elektrokrampftherapie
Studienprotokoll, Patienteninformation und Einverständniserklärung - überarbeitete Version

Projektleiter

u. Antragsteller: Prof. Dr. med. Josef Aldenhoff, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Prof. Dr. med. Olav Jansen, Sektion Neuroradiologie,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Datum des

Erstantrages: 9.03.2006

Datum des

überarb. Antrages: 2.06.2006

V o t u m

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, daß gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

J. Schaub

Prof. Dr. med. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

8. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei allen Patienten und Probanden bedanken, ohne die das Entstehen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Prof. Dr. Josef Aldenhoff danke ich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung.

Prof. Dr. Bernd Leplow danke ich für die Hilfe bei der Erarbeitung der Fragestellung und der Hypothesen.

Dr. Franz-Josef Müller danke ich für die unermüdliche Motivation, hilfreichen Anregungen und Korrekturen.

Dr. Christian Baier danke ich für den heldenhaften Einsatz bei der statistischen Auswertung.

Dr. Jakob Koch danke ich für die Unterstützung besonders „auf den letzten Metern“.

Prof. Dr. med. Thorsten Bartsch danke ich für die Unterstützung bei der Veröffentlichung.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Robby Schönfelds intensiver Betreuung. Zahlreiche Diskussionen, persönlich, telefonisch und per Mail haben das Zustandekommen dieser Arbeit erst ermöglicht.

Meiner Familie, und ganz besonders meiner Mutter danke ich für ihre Unterstützung und den Glauben an mich und mein Gelingen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Rotraudt Rosentraeger

geboren am 13.05.1978 in Berlin

Schulische Ausbildung/Studium

1984 - 1996 Edgar-André-Oberschule, Berlin

1996 - 1997 Fessenden High School, ND, USA

1997 - 1998 Andreas-Oberschule, Berlin, Abitur

2000 - 2005 Studium der Zahnmedizin an der CAU zu Kiel

(Stex am 05.12.2005)

2007 - 2013 Studium der Humanmedizin an der CAU zu Kiel

(Stex am 08.05.2013)

Veröffentlichungen

Bartsch T, Svenson S, Döhring J, Paschen S, Rosentraeger R, Deuschl G, Schönfeld R. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus (STN) and the VIM thalamic nucleus modulates spatial reversal learning in patients with Parkinson's disease and essential tremor. 2012-S-12295-SfN. Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2012. Online.

Pabst A, Schauer M, Bernhardt K, Ruf M, Goder R, Rosentraeger R, Elbert T, Aldenhoff J, Seeck-Hirschner M. Treatment of patients with borderline personality disorder and comorbid posttraumatic stress disorder using narrative exposure therapy: a feasibility study. Psychother Psychosom. 2012; 81(1): 61-3.

Pabst, A., Aldenhoff, J., Schauer, M., Rosentraeger, R., Ruf, M., Elbert, T., Seeck-Hirschner, M. Behandlung von Borderline Störungen mit komorbider Posttraumatischer Belastungsstörung mittels der Narrativen Expositionstherapie (NET). Zeitschrift für Nervenheilkunde, 2012; 9, 645-452.

Pabst, A., Schauer, M., Bernhardt, K., Ruf, M., Goder, R., Elbert, T., Rosentraeger, R., Robjant, K., Aldenhoff, J., & Seeck-Hirschner, M. (submitted). Evaluation of Narrative Exposure Therapy (NET) for Borderline Personality Disorder with comorbid Posttraumatic Stress Disorder. BMC Psychiatry.