

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Translationale Psychiatrie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski-

Die neuronalen Korrelate unbewusster Emotionsverarbeitung in Abhängigkeit vom  
Krankheitsverlauf bei depressiven Erkrankungen – eine longitudinale fMRT-Studie

INAUGURAL – DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Jacobs, Charlotte Marie  
aus Boston, USA

2021



Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych.  
Udo Dannlowski

2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Sonja Suntrup-Krüger

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2021

Aus dem Universitätsklinikum Münster - Institut für Translationale Psychiatrie  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski -  
1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski  
2. Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Sonja Suntrup-Krüger

### ZUSAMMENFASSUNG

Die neuronalen Korrelate unbewusster Emotionsverarbeitung in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf bei depressiven Erkrankungen – eine longitudinale fMRT-Studie  
Jacobs, Charlotte Marie

**Hintergrund:** Major Depressive Disorder (MDD) geht mit einem negativen Bias in der unbewussten Emotionsverarbeitung einher, welcher sich ebenfalls auf hirnfunktioneller Ebene widerspiegelt. Bisher ist noch unklar, ob sich dieser negative Bias abhängig vom depressiven Erkrankungsverlauf verändert. Ziel der Arbeit war die Untersuchung funktioneller neuronaler Korrelate bei der unbewussten Verarbeitung emotionaler Reize in Abhängigkeit vom längerfristigen Krankheitsverlauf.

**Methode:** In einer prospektiven fMRT-Studie wurde die Hirnaktivität bei  $n = 58$  unipolaren Probanden und  $n = 38$  Normalprobanden während eines subliminalen Priming-Paradigmas zur Baseline und zum Follow-Up nach 2-3 Jahren untersucht. Entsprechend des Krankheitsverlaufs während des Studienintervalls wurden die Patienten in zwei Subgruppen (Unipolare mit und Unipolare ohne Rezidiv) eingeteilt. Es wurden Gruppe x Zeit ANOVAs für die Verarbeitung negativer und positiver Primes jeweils im Vergleich zu neutralen Primes mittels Regions of Interest (ROI-) Analysen der Amygdala und Insula durchgeführt. Die Studie wurde am 18.09.2009 mit dem Aktenzeichen 2007-307-f-S von der Ethik-Kommission genehmigt.

**Ergebnisse:** Die unipolaren Probanden zeigten bei der Verarbeitung negativer Primes zur Baseline und zum Follow-Up eine signifikant stärkere Aktivität innerhalb der bilateralen Amygdala ( $p_{FWE} = .001$ ) und der Insula ( $p_{FWE} < .001$ ) im Vergleich zu Normalprobanden. Zwischen den beiden unipolaren Subgruppen ergaben sich innerhalb der ROI-Analysen zu keinem Messzeitpunkt Unterschiede in der Aktivität bei der Verarbeitung negativer Primes ( $p_{FWE} > .150$ ). Es ergaben sich weder signifikante Veränderungen über die Zeit ( $p_{FWE} > .400$ ), noch eine signifikante Gruppe x Zeit Interaktion ( $p_{FWE} > .105$ ). Bezüglich positiver Primes ergaben sich weder signifikante Haupt- ( $p_{FWE} > .060$ ) noch Interaktionseffekte ( $p_{FWE} > .333$ ).

**Diskussion:** Die Ergebnisse replizieren zum einen bisherige Befunde hinsichtlich der funktionellen Hyperaktivität innerhalb des limbischen Systems bei der unbewussten Verarbeitung negativer Reize bei unipolaren Probanden. Überdies deuten sie darauf hin, dass die hirnfunktionellen Korrelate des negativen Bias während der unbewussten Emotionsverarbeitung negativer Reize langfristig und unabhängig vom Erkrankungsverlauf bestehen bleiben.

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2021

## Eidesstattliche Erklärung

---

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:  
*Die neuronalen Korrelate unbewusster Emotionsverarbeitung in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf bei depressiven Erkrankungen – eine longitudinale fMRT-Studie*

Im:

Institut für Translationale Psychiatrie der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms- Universität Münster

Unter der Anleitung von:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten  
angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder  
ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur  
Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 28.09.2021

---

Charlotte Jacobs

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>1 THEORETISCHER HINTERGRUND</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Störungsbild der Major Depression</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Emotionen</b>	<b>6</b>
1.3.1 Definition	6
1.3.2 Neurobiologische Grundlagen von Emotionen	6
<b>1.4 Emotionen und Depression</b>	<b>10</b>
1.4.1 Veränderte neuronale Emotionsverarbeitung bei Depression	11
1.4.1.1 Die Rolle der Amygdala	11
1.4.1.2 Die Rolle der Insula	12
1.4.1.3 Weitere Hirnareale	13
1.4.2 Neuronale Korrelate der Depression bei Emotionsverarbeitung im Krankheitsverlauf / Längsschnitt	14
<b>1.5 Zusammenfassung und Hypothesen</b>	<b>15</b>
<b>2 METHODE</b>	<b>19</b>
<b>2.1 Hintergrund der Studie</b>	<b>19</b>
<b>2.2 Studiendesign und -ablauf</b>	<b>19</b>
<b>2.3 Darstellung der Finalen Stichprobe</b>	<b>21</b>
<b>2.4 Beschreibung der eingesetzten Beurteilungsinstrumente zur Diagnostik</b>	<b>24</b>
2.4.1 Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV (SKID-I)	24
2.4.2 Hamilton Depression Scale (HAMD)	25
2.4.3 Beck-Depressions-Inventar (BDI)	25
<b>2.5 Funktionelle Magnetresonanztomographie</b>	<b>26</b>
2.5.1 Funktionelle Datenerhebung	26
2.5.2 fMRT-Paradigma	26
<b>2.6 Statistische Datenanalyse</b>	<b>27</b>
2.6.1 Vorverarbeitung	28

2.6.2 Statistische Datenanalyse	28
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Negative Primes</b>	<b>30</b>
3.1.1 Unterschiede der Hirnaktivität zur Baseline	30
3.1.2 Veränderung der Hirnaktivität im Intervall	32
3.1.3 Unterschiede der Hirnaktivität beim Follow-Up	33
<b>3.2. Positive Primes</b>	<b>35</b>
3.2.1 Unterschiede der Hirnaktivität zur Baseline	35
3.2.2 Veränderung der Hirnaktivität im Intervall	35
3.2.3 Unterschiede der Hirnaktivität beim Follow-Up	35
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>36</b>
<b>4.1 Unbewusste Emotionsverarbeitung negativer Reize</b>	<b>36</b>
4.1.1 Unterschiede der Hirnaktivität zur Baseline	36
4.1.2 Veränderung der Hirnaktivität im Intervall und Unterschiede zum Follow-Up	38
4.1.2.1 Erklärungsansatz zur Amygdala-Aktivität	39
4.1.2.3 Allgemeiner Erklärungsansatz	42
<b>4.2 Unbewusste Emotionsverarbeitung positiver Reize</b>	<b>44</b>
<b>4.3 Stärken und Limitationen</b>	<b>46</b>
4.3.1 Stärken	46
4.3.2 Limitationen	47
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>50</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>52</b>
<b>7 DANKSAGUNG</b>	<b>75</b>
<b>8 LEBENSLAUF</b>	<b>76</b>
<b>9 ANHANG</b>	<b>I</b>

<b>9.1 Anhang 1:</b> Aushänge zur Anwerbung der Normalprobanden	<b>I</b>
<b>9.2 Anhang 2:</b> Screening-Bogen (Normalprobanden)	<b>II</b>
<b>9.3 Anhang 3:</b> Screening-Fragebogen (Ergänzungen der MDD-Patienten-Version)	<b>VII</b>
<b>9.4 Anhang 4:</b> Informationsblatt und Einwilligungserklärung	<b>X</b>
<b>9.5 Anhang 5:</b> Protokollbogen SKID-I (Screening-Fragen)	<b>XX</b>
<b>9.6 Anhang 6:</b> Hamilton Depression Scale (HAMD)	<b>XXII</b>
<b>9.7 Anhang 7:</b> Beck Depressionsinventar (BDI)	<b>XXIV</b>
<b>9.10 Votum der Ethik-Kommission</b>	<b>XXVI</b>

## Abkürzungsverzeichnis

---

AAL	Automated Anatomic Labeling
AC	Anteriore Kommissur
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
AI	Anteriore Insula
ANOVA	Analysis of Variance
BDI	Beck-Depression-Inventar
BOLD	Blood-Oxygenation-Level Dependent
dACC	Dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
DMPFC	Dorsomedialer präfrontaler Kortex
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPI	Echo planar imaging
EKT	Elektrokrampftherapie
FA	Flipwinkel (Flip Angle)
FDG	<sup>18</sup> F-Fluorodesoxyglucose
FU	Follow-Up
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	Full Width at Half Maximum
GLM	General Linear Model
HAMD	Hamilton Depression Scale
L	Links
LATC	Lateraler anteriorer temporaler Kortex
MDD	Major Depressive Disorder
MPFC	Medialer präfrontaler Kortex
NAE	Neurogenetik affektiver Erkrankungen
NaSSA	Adrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
MDI	Medication Load Index
MNI	Montreal Neurological Institute
PC	Posteriore Kommissur
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI	Posteriore Insula
R	Rechts

rACC	Rostraler anteriorer cingulärer Kortex
ROI	Region of Interest
SKID	Strukturierte Klinische Interview
SNDRI	Selektive Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
SPC	Superiorer parietaler Kortex
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences.
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
TR	Repetitionszeit (Repetition Time)
TE	Echozeit (Echo Time)
TFCE	Threshold-free Cluster Enhancement
TraP	Institut für Translationale Psychiatrie
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
VMPFC	Ventromedialer präfrontaler Kortex
WWU	Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

## Abbildungsverzeichnis

---

<b>Abbildung 1:</b> Mögliche Verläufe einer Depression	<b>3</b>
<b>Abbildung 2:</b> Erklärungsansatz für den Entstehungsprozess eines rezidivierenden Verlaufs	<b>5</b>
<b>Abbildung 3:</b> Stufenmodell zur Emotionsverarbeitung	<b>9</b>
<b>Abbildung 4:</b> Beispiel-Trial	<b>27</b>
<b>Abbildung 5:</b> ROI-Analyse der Amygdala und der Insula zum Vergleich der Aktivitätsunterschiede zwischen den unipolaren Subgruppen und gesunden Kontrollprobanden zur Baseline	<b>31</b>
<b>Abbildung 6:</b> Darstellung der Amygdala- und Insula-Aktivität im Verlauf	<b>32</b>
<b>Abbildung 7:</b> ROI-Analyse der Amygdala und der Insula zum Vergleich der Aktivitätsunterschiede der zwischen den unipolaren Probanden und den Normalprobanden zum Follow-Up	<b>34</b>

## Tabellenverzeichnis

---

<b>Tabelle 1:</b> Soziodemographische und klinische Charakteristika der Stichprobe im Zwei-Jahresverlauf	<b>22</b>
<b>Tabelle 2:</b> Übersichtstabelle der verwendeten Psychopharmaka beider unipolarer Gruppen im Zwei-Jahresverlauf	<b>23</b>
<b>Tabelle 3:</b> Übersichtstabelle akuter komorbider psychischer Erkrankungen beider unipolarer Gruppen im Zwei-Jahresverlauf	<b>24</b>
<b>Tabelle 4:</b> Ergebnisse der gruppenweisen Vergleiche in der Hirnaktivität zwischen den Normalprobanden und beiden unipolaren Subgruppen zur Baseline (negativ > neutral) für die Regions of Interest	<b>30</b>
<b>Tabelle 5:</b> Ergebnisse der gruppenweisen Vergleiche in der Hirnaktivität zwischen den Normalprobanden und beiden unipolaren Subgruppen zum Follow-Up (negativ > neutral) für die Regions of Interest	<b>33</b>

# 1 Theoretischer Hintergrund

---

## 1.1 Einleitung

Das Krankheitsbild „Major Depressive Disorder“ (MDD) betrifft mit einer Lebenszeitprävalenz von 16 - 20% mehr als 350 Millionen Menschen weltweit (1–5). Die Global Burden of Disease Study 2010 hat ergeben, dass MDD international einen bedeutenden Teil zu den „DALYs (Disability-adjusted life-year)“ beiträgt (6). Die Erkrankung schränkt die Alltagsaktivität der Patienten langfristig ein und beeinträchtigt die Lebensdauer und -qualität, da es zu Schwierigkeiten im Bereich der eigenen Interessen und Problembewältigung kommt und die Erkrankung auf diese Weise häufig zur sozialen Isolation führt (7). Dies ist nicht nur für den individuellen Patienten von großer Bedeutung, sondern spielt auch in der Wirtschaft eine wichtige Rolle, da der Schweregrad der MDD sowohl mit einer erhöhten Behandlungsdauer und -kosten korreliert ist als auch zu einer verringerten Arbeitsleistung bis hin zur Berufsunfähigkeit führen kann. Damit steigt das Risiko von Arbeitslosigkeit und finanziellen Problemen (8).

Die Mehrheit der Patienten erleben mehrere Episoden in ihrem Leben. Bei ungefähr 53% treten innerhalb der ersten beiden Jahre nach dem erstmaligen Auftreten der depressiven Symptomatik Rezidive auf (9). Die Remissionszeit beträgt bei 54% der Patienten sechs Monate, bei 70% ein ganzes Jahr und 12-15% erholen sich überhaupt nicht und entwickeln so eine nicht remittierende chronische Krankheit (10). Im Vergleich zu somatischen chronischen Erkrankungen, wie Angina pectoris, Asthma bronchiale oder Diabetes mellitus führen Depressionen zur stärksten Beeinträchtigung des Wohlbefindens (11). Hinzu kommt die erhöhte Prävalenz von komorbiden psychischen und physischen Erkrankungen (12).

Diese Erkenntnisse zeigen wie bedeutend es ist, den Stellenwert dieser Erkrankung für den Betroffenen und unsere Gesellschaft nicht zu unterschätzen und die Behandlung depressiver Störungen als fundamentales Thema für die Gesundheitspolitik zu sehen sowie kostengünstige Therapiemöglichkeiten zur Minderung des Leidensdrucks zu etablieren (11,13).

Darüber hinaus gibt es auf diesem Wissensgebiet noch viele Unklarheiten und offene Fragen. Bis heute sind die genauen Ursachen für den Ausbruch und den Verlauf der Erkrankung nicht vollständig geklärt. Um diese weitergehend zu untersuchen, werden neurobiologische Korrelate und deren Zusammenhang mit der Schwere und dem Verlauf einer Depression beispielsweise mittels bildgebender Verfahren, wie der funktionellen Magnet-Resonanz-

Tomographie (fMRT), intensiv erforscht (14). So kann ein besseres Verständnis für die Krankheit und ihren Verlauf erlangt und damit die Möglichkeit einer differenzierteren Therapie geschaffen werden.

Vor diesem Hintergrund soll in dieser Arbeit untersucht werden, inwiefern die Aktivität bestimmter Gehirnareale bei der unbewussten Verarbeitung emotionaler Reize durch den Verlauf einer Depression beeinflusst wird.

Dafür wird eingangs ein Überblick über grundlegende theoretische Aspekte geschaffen und empirische Befunde erläutert. Zunächst wird das Krankheitsbild der Major Depression sowie verschiedene Verläufe beschrieben. Danach folgt eine Erklärung der unbewussten Emotionsverarbeitungsprozesse, um anschließend die veränderte emotionale Wahrnehmung bei MDD und deren neuronale Korrelate sowie die Funktion und Veränderung der dabei besonders wichtigen Hirnareale (Amygdala, Insula) zu zeigen. Schließlich werden die Hypothesen dieser Arbeit dargelegt.

## **1.2 Störungsbild der Major Depression**

Der Begriff „Major Depressive Disorder“ (MDD) umfasst eine Vielzahl an Abnormitäten auf affektiver, kognitiver, motorischer und vegetativer Ebene. Die Hauptsymptomatik drückt sich durch eine traurige, niedergeschlagene Stimmung und/oder Interessensverlust bei fast allen Aktivitäten aus, auch bei denen, die normalerweise für Freude sorgen. Es können begleitende somatische Symptome auftreten, wie z.B. Appetits-/Gewichtsverlust oder -steigerung, Müdigkeit, Energielosigkeit, psychomotorische Verlangsamung oder Unruhe sowie Insomnie oder Hypersomnie. Zusätzlich sind kognitive Symptome, wie Konzentrations- und Entscheidungsschwierigkeiten möglich. Auch Suizidgedanken und -pläne können auftreten (2). Darüber hinaus klagen die Patienten häufig über Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit (15). Nach dem ICD-10 kann eine depressive Episode als solche diagnostiziert werden, wenn mindestens zwei Hauptsymptome und, je nach Schweregrad, unterschiedlich viele (>2) Begleitsymptome täglich und länger als zwei Wochen am Stück auftreten und zu einem erheblichen Leidensdruck führen (2,16). Dabei dürfen sie keine Folge einer Trauerreaktion sein, durch die Einnahme von Substanzen wie Drogen oder Medikamente hervorgerufen werden oder im Zusammenhang mit körperlichen oder medizinischen Gründen, wie z.B. einer Schilddrüsenunterfunktion, stehen (17).

Die Major Depression gestaltet sich somit als eine sehr heterogene Krankheit mit variablen Verläufen, bei der die Patienten an unterschiedlichen Symptomen und Symptomkomplexen sowie an verschiedenen komorbiden Störungen, wie z.B. Angst-, Persönlichkeitsstörungen

oder Substanzmissbrauch, leiden können. Diese erschweren das Krankheitsbild und werden selbst durch die Depression intensiviert. Darüber hinaus ist die MDD vermehrt mit somatischen Erkrankungen wie Krebs oder ischämischer Herzkrankheit assoziiert (10). Diese symptomatische Diversität beeinträchtigt häufig die ätiologische Einordnung und einen angemessenen Therapieansatz (11,18). Außerdem variieren die anfänglichen Symptome oft deutlich, was das Aufsuchen eines Therapeuten durch den Patienten verzögert. Erkennung und Diagnose sind auch für im Gesundheitssystem arbeitende Menschen oft problematisch, da Patienten häufig vordergründig unspezifische somatische Beschwerden, wie Schmerzen und Müdigkeit, beschreiben (10). Diese werden oft durch unbewusste emotionale Zustände hervorgerufen (19).

### Verlauf

Eine depressive Episode kann unterschiedlich lange anhalten, oft abhängig davon, wie schnell und effektiv sie behandelt wird (2). Sie lässt sich in die Schweregrade leicht, mittelgradig und schwer unterteilen. Treten im Verlauf mehrere depressive, aber keine manischen Episoden auf und remittiert der Patient zwischen den einzelnen Episoden, spricht man von einer rezidivierenden depressiven Störung (2,20) (s. Abbildung 1).

- Depressive Episode, vollständige Remission:



- Depressive Episode, unvollständige Remission:



- Rezidivierende Depression:



- Dysthymie:



- Chronifizierte depressive Episode (>2 Jahre)



**Abbildung 1:** Mögliche Verläufe einer Depression

Literatur-Hinweis: (2);

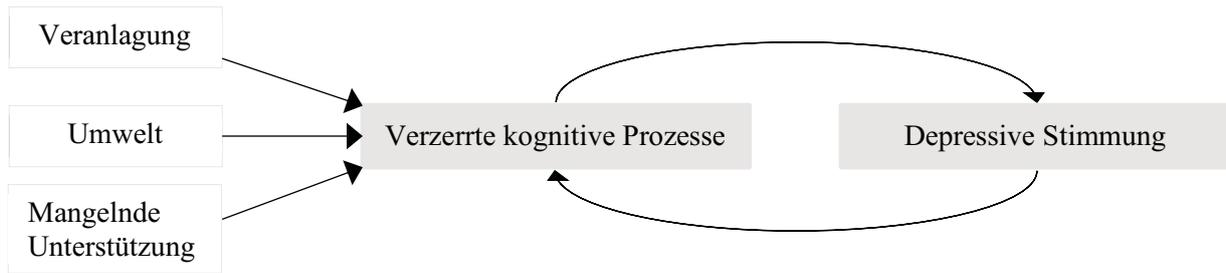
Je nach Dauer der depressiven Episode und der Remission lassen sich verschiedene Verläufe einer MDD klassifizieren.

schwarze Linie = euthymer Zustand, rote Linie = Krankheitsverlauf

Eine Remission wird als Genesung einer Krankheit definiert, die entweder klinisch oder anhand des Unterschreiten eines Schwellenwertes bestimmter Ratingskalen (z.B. Hamilton Depression Scale (HAMD)) bestimmt wird (21). Das Risiko für ein Rezidiv steigt mit jeder neuen Episode (22,23). Davon abzugrenzen sind anhaltende affektive Störungen, wie die Dysthymie, bei der es sich um eine chronische und über Jahre anhaltende depressive Verstimmung handelt (2,20). Von einer chronischen Verlaufsform spricht man, wenn die Symptomatik für mindestens zwei Jahre bestehen bleibt (2,17). Dies ist bei 12-15% der Patienten der Fall (10). So eine Entwicklung geht sowohl mit einer schlechteren Behandlungsprognose als auch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von komorbiden Störungen und Suizidgedanken /-versuchen einher (24).

Einen wichtigen *Erklärungsansatz für rezidivierende Verlaufsformen* stellt Teasdale (1988) in seinem „Differential-Activation“-Modell dar (25). Dabei stützt er sich auf den kognitiven Ansatz, der von Beck (1967,1979) postuliert wurde (26,27). Die differentielle Aktivierungshypothese Teasdales besagt, dass individuell veränderte kognitive Prozesse (kognitive Vulnerabilität), welche erst während einer depressiven Episode aktiviert und abrufbar werden, fundamental für die Richtung des Verlaufs seien. Sie würden maßgeblich zur Entscheidung beitragen, ob sich die depressive Symptomatik chronifiziert oder remittiert (s. Abbildung 2). Diese Prozesse würden insbesondere eine negative Selbstwahrnehmung, einen Kontrollverlust über die eigene Stimmung, einen negativen Attributionsstil, eine negative Interpretation von Erfahrungen, Rückzug, dysphorische Stimmung, selektiv negative Aufmerksamkeit und Rumination umfassen. Entscheidend sei also, ob sich ein Teufelskreis, bestehend aus einer sich gegenseitig verstärkenden depressiven Stimmung und einer negativen kognitiven Verarbeitung aufbauen könne. Ob sich ein solcher Mechanismus etablieren kann, sei u.a. von Interaktionsschwierigkeiten mit der Umwelt, der gebotenen Unterstützung anderer, der jeweiligen genetischen Veranlagung sowie der Art, der bei der Depression aktivierten veränderten kognitiven Prozesse, abhängig (25).

Beck betonte, dass die kognitive Triade der Depression (negative Sicht auf sich selbst, auf die Umwelt und auf die Zukunft) durch belastende Erlebnisse aktiviert werde und diese dementsprechend negativ verarbeitet würde. Dies führe zu einer depressiven Stimmung (26,27). Teasdale erweiterte diesen Ansatz, indem er nahelegte, dass es verzerrte kognitive Prozesse gebe, die dazu führen würden, dass Ereignisse negativ verarbeitet werden und sie somit das Risiko für eine depressive Stimmung erhöhen würden (25). Diese Hypothese konnte in Priming-Studien (28) und Längsschnittstudien (29,30) belegt werden.



**Abbildung 2:** Erklärungsansatz für den Entstehungsprozess eines rezidivierenden Verlaufs

Modifiziert nach dem „Differential-Activation“-Modell von Teasdale (1988) (25).

Äußere und innere Umstände beeinflussen verzerrte kognitive Prozesse, die in einer wechselseitigen Beziehung mit einer depressiven Stimmung stehen.

Als Vulnerabilitätsfaktoren für die *Entstehung einer chronischen Depression* sind überwiegend stabile prädisponierende Faktoren wie selbstkritische und ängstliche Persönlichkeitsmerkmale (31) und die mangelnde Verarbeitung früherer Traumata (32,33) gefunden worden. Einige Studien unterstrichen, dass dies häufige Charakteristika von chronisch depressiv erkrankten Patienten sind (34–36). Ein weiterer Ansatzpunkt für die Erklärung einer langanhaltenden Depression liegt in der Betrachtung der Motivation. Tamir et al. (2015) gehen davon aus, dass Menschen negative Emotionen aufrechterhalten, sofern sie ihnen nützlich erscheinen (37). Diese Annahme konnte in mehreren Studien belegt werden (38,39). Auch Thinnes et al. (2017) zeigten, dass depressive Probanden einen instrumentellen Nutzen in negativen Emotionen sehen, wie z.B. zur Stärkung des Identitätsgefühls und des eigenen Weltbilds sowie zur Vermeidung sozialer Kontakte (40). Mehrere Studien deuten zudem darauf hin, dass eine gestörte Emotionsregulation eine Krankheitsremission erschweren könnte (41,42).

Überdies konnten einige Marker gefunden werden, die einen positiven Verlauf einer MDD ohne weitere Episoden begünstigen. Die longitudinale Studie von Ciudad et al. (2012) zeigte, dass ein frühes Therapieansprechen, eine frühe Remission (bis zur 6. Woche) sowie das Ausbleiben somatischer Komorbiditäten einen positiven Verlauf unterstützen (43). Außerdem wurde angenommen, dass mit Behandlungsbeginn eine baldige Steigerung des positiven Affekts prädiktiv für eine Besserung der Symptomatik steht (44).

Einige prädiktive Biomarker im Hinblick auf die Emotionsverarbeitung konnten bereits mit Hilfe von bildgebenden Verfahren gewonnen werden. So fanden Opmeer et al. (2016) heraus, dass eine höhere Aktivität des rostralen anterioren cingulären Kortex (rACC) bei der Reaktion auf negative und positive emotionale Reize mit einer späteren Remission im 2-Jahres-Erkrankungsverlauf assoziiert war (45). Daraus schlossen sie, dass diese rACC-Hyperaktivität bei der Verarbeitung emotionaler Stimuli einen Resilienz-Faktor gegen einen chronischen

Verlauf der Depression darstellen könnte (45). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Amygdala-Aktivität als ein prädiktiver Wert für ein besseres Therapieansprechen gedeutet werden kann (46). Außerdem spricht eine erhöhte Insula-Aktivität für ein schlechteres Ansprechen auf pharmakologische und psychologische Therapien (47).

Diese Ergebnisse veranlassen, die Emotionsverarbeitung und deren neuronale Korrelate in Bezug auf den Verlauf einer Depression eingehender zu untersuchen.

## **1.3 Emotionen**

### **1.3.1 Definition**

Emotionen sind unbewusste innere psychische Vorgänge, die durch einen externen oder internen Reiz ausgelöst werden. Die Gefühlszustände, die wir bewusst wahrnehmen, sind nur ein kleiner Teil eines großen Konstrukts. Sie werden durch tiefe kortikale Strukturen produziert (s. Abschnitt 1.3.2) und sind nur von kurzer Dauer.

Emotionen haben verschiedene Funktionen. Sie dienen als Motivatoren und leiten das Verhalten eines Individuums intentional in eine Richtung. Darüber hinaus besitzen sie eine Signalfunktion, so dass man sich leichter an bestimmte Situationen anpassen kann (48,49).

Die primären Emotionen beruhen auf Grundgefühlen, spiegeln die rein affektive Komponente wider und entstehen bei der unbewussten (subliminalen) Emotionsverarbeitung. In einem zweiten Schritt werden sie kognitiv bewertet und der auslösende Reiz wird mit dem vorhandenen Wissen abgeglichen (bewusste Emotionsverarbeitung). Der Ausdruck einer Emotion wird auf verschiedensten Ebenen deutlich. Über einen neuronalen Signalweg (s. Abschnitt 1.3.2) werden autonome und vegetative Reaktionen, wie z.B. Schwitzen sowie neurohumorale Veränderungen, wie eine erhöhte Hormonausschüttung und zusätzlich zentralnervöse und neuromuskuläre Antworten ausgelöst.

### **1.3.2 Neurobiologische Grundlagen von Emotionen**

Die bei der Emotionsverarbeitung beteiligten Prozesse finden in einem neuronalen Netzwerk aus kortikalen und subkortikalen Strukturen statt und werden durch automatisierte Mechanismen (positive und negative Rückkopplung) reguliert (50,51). Wichtig ist die Unterscheidung zwischen unbewusster und bewusster Emotionsverarbeitung (50). Dass Emotionen unbewusst und automatisiert entstehen, konnte in mehreren Studien gezeigt werden (52–59).

Die unbewusste Verarbeitung findet in einem *ventralen System* statt, in welchem der jeweilige Reiz primär und automatisiert aufgenommen und bewertet wird (*Bottom-Up-Verarbeitung*)

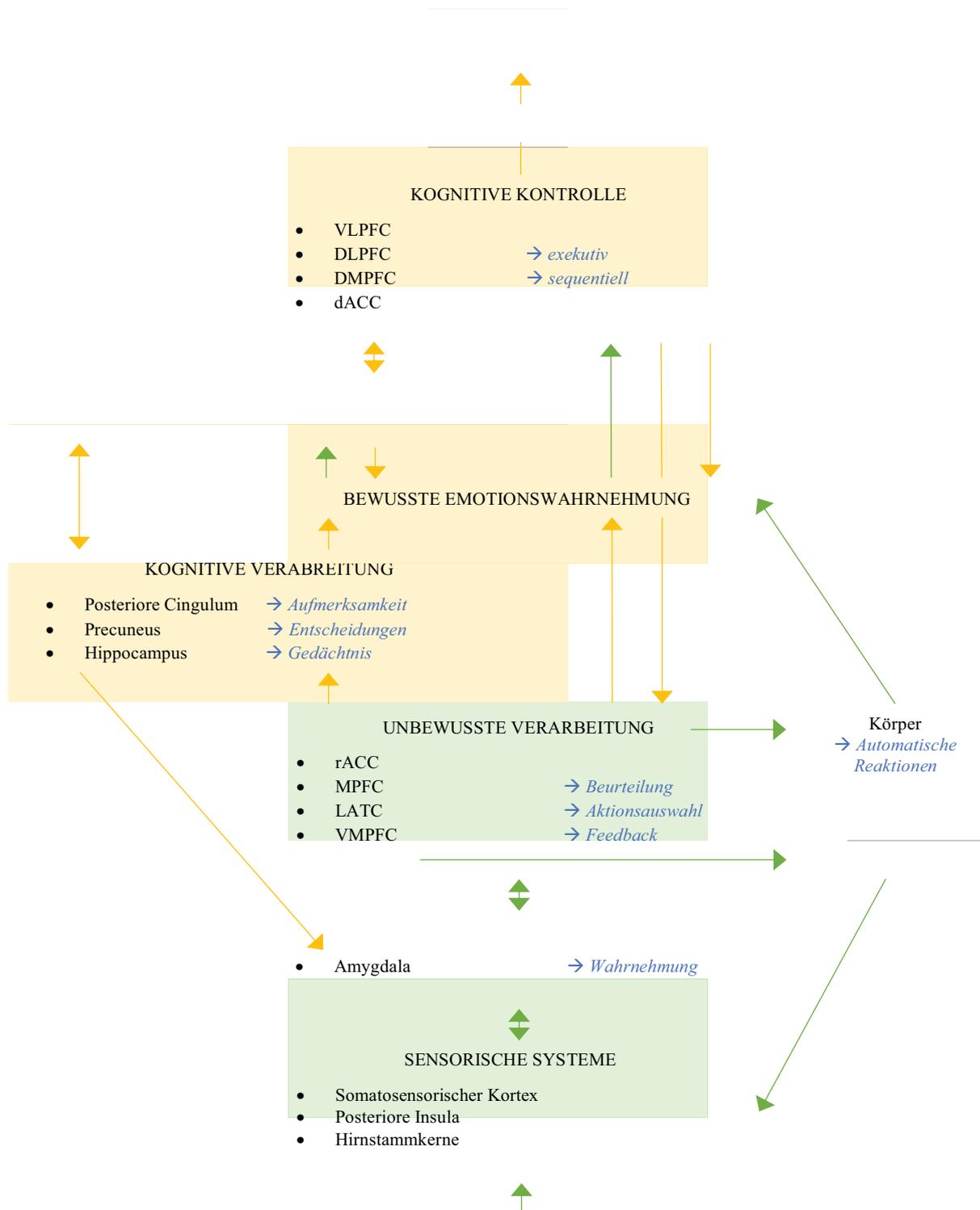
(60–62). Dieses ventrale System steht in regem Kontakt zu einem *dorsalen System* (bewusste Emotionsverarbeitung). Hier finden bewusste Bewertungsprozesse und Regulationen statt (*Top-Down-Verarbeitung*) (61–63). Die zuvor entstandenen Emotionen können so unter Einbezug von bereits erlebten Situationen und erlernten Einstellungen transformiert werden. Unbewusste Emotionen sind bei mehreren Vorgängen von Bedeutung: bei der unbewussten Aufnahme sensorischer Reize, bei automatisierten Bewertungen und Einschätzungen dieser Reize sowie bei der unbewussten Entstehung körperlicher Reaktionen (51). Dieser Prozess lässt sich gut anhand eines Stufenmodells nachvollziehen (s. Abbildung 3). Ein emotionaler Reiz wird über afferente Signale im sensomotorischen Kortex, in der posterioren Insula sowie in Hirnstamm- und Thalamuskernen aufgenommen (50,64–66). Die Emotionswahrnehmung steht also im regen Kontakt mit der Inter-, Somato- und Propriozeption (67). Im Anschluss wird der sensorische Input an die Amygdala weitergeleitet. Zusätzlich erhält sie bereits gespeicherte Informationen aus dem Hippocampus. Sie dient somit als Schaltstelle zwischen neokortikalen und subkortikalen Arealen und bewertet die Stimuli nach ihrer Relevanz (50). Die Informationen werden je nach Weg zur Amygdala unterschiedlich evaluiert: Die über den Thalamus empfangenen Reaktionen können ohne weiterführende Verarbeitung zu einer automatischen körperlichen Reaktion führen. Über den thalamisch-kortikalen Weg werden bereits bewertete und verarbeitete Informationen übermittelt. Zusätzlich werden frühere Handlungsbewertungen und damit verbundene Emotionen über den thalamisch-kortikal-hippocampalen Weg integriert (54). Die beurteilende Funktion der Amygdala wird so durch rekurrente kognitive Prozesse beeinflusst (68). Darüber hinaus werden emotionale Signale an die anteriore Insula weitergeleitet.

In der nächsten Phase der unbewussten Verarbeitung werden Veränderungen unbewusst wahrgenommen und reguliert. Dies findet im rACC, im medialen präfrontalen Kortex (MPFC) sowie im lateralen anterioren Kortex statt. Der rACC und der MPFC sind u.a. Bestandteil der Wahrnehmung, Bewertung (50) und Reaktion auf emotionale Reize und reflektieren insbesondere negative Emotionen (69). Außerdem vermittelt der rACC kognitive Kontrollprozesse bei der Emotionsentstehung und dient dabei der Erkennung und Korrektur von Fehlern (70). In dieser Stufe ist außerdem der ventromediale präfrontale Kortex (VMPFC) aktiv, welcher die affektive Bedeutung des Reizes in einem größeren Zusammenhang bewertet. Dies beeinflusst die autonome Aktivität und unbewusste Handlungen (50). Die Amygdala sendet in dieser Phase Informationen zurück an vegetative Hirnkerne. So können ganz unbewusst endokrine, autonome und Verhaltens-Reaktionen entstehen, um eine angemessene Reaktion auf den emotionalen Reiz zu gewährleisten (59).

Diese Vorgänge laufen alle unbewusst und automatisiert ab und es findet zwischen allen Stufen ein gegenseitiger Austausch von Informationen sowie Rückkopplungsprozesse statt.

Um den Reiz bewusst wahrnehmen zu können, muss er in den unbewussten Phasen durch kognitive Top-Down-Prozesse aufrechterhalten werden (50). Es gelangen nicht alle unbewussten Reize ins Bewusstsein, sondern nur die, die anhand von verschiedenen Faktoren (z.B. Aufmerksamkeit, Zielgewichtung und Wahrnehmungsintensität) selektiert werden (51,71,72). Nur solche Reize werden durch die Top-Down-Prozesse verstärkt, global übertragen und verarbeitet (73,74) („Alles-oder-nichts-Prinzip“ (51)). Darüber hinaus wird diskutiert, dass der PFC als ein „dynamischer Filter“ (51,75) wirkt. Dieser verhindert, dass sich konkurrierende Reize auf der bewussten Ebene gegenseitig stören, in dem sie präventiv auf der unbewussten Ebene unterdrückt würden (76). Es konnte gezeigt werden, dass der präfrontale Kortex sowohl bei der Emotionsentstehung, also auch bei der -regulation involviert ist und so ein ständiger Austausch zwischen beiden Systemen herrscht.

Schließlich können höhere ausführende und kontrollierende Hirnregionen, wie der ventrolaterale präfrontale Kortex (VLPFC), der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC), der dorsomediale präfrontale Kortex (DMPFC), der dorsale ACC (dACC) und der posteriore parietale Kortex den selektierten Reiz weiter kognitiv verarbeiten, welcher dadurch ins Bewusstsein gelangt (77–83). Diese bewusste Verarbeitung wird ebenfalls durch Aufmerksamkeitsprozesse und Inhalte aus dem Arbeitsgedächtnis geprägt (80,81). Über Signale an den Motorkortex durch die höheren kognitiven Strukturen kann letztendlich das individuelle Verhalten an den emotionalen Reiz angepasst werden (50).



**Abbildung 3:** Stufenmodell zur Emotionsverarbeitung

Modifiziert nach dem Stufenmodell von Smith et al. (2015) (50). Emotionale Reize werden durch sensorische Systeme erfasst und **unbewusst** in Amygdala und Insula aufgenommen und verarbeitet. Rückkopplungsschaltkreise erlauben eine **bewusste** kognitive Verarbeitung, Kontrolle und Gedächtnisbildung der Reize.

grün = afferente Bottom-Up-Verarbeitung (unbewusst), gelb = efferente Top-Down-Verarbeitung (bewusst), regulatorische Signale, blau = Hirnareal- / Phasen- Funktionen; dACC = dorsaler anteriorer cingulärer Kortex, DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex, DMPFC = dorso-medialer präfrontaler Kortex, LATC = lateraler anteriorer temporaler Kortex, MPFC = medialer präfrontaler Kortex, rACC = rostraler anteriorer cingulärer Kortex, VLPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex

## 1.4 Emotionen und Depression

„Was ist Depression? Es ist die Unfähigkeit zu fühlen, das Gefühl tot zu sein während der Körper noch lebt. Es ist die Unfähigkeit froh zu sein, genau wie man unfähig ist traurig zu sein. Ein depressiver Mensch wäre höchst erleichtert, wenn er traurig sein könnte“ (Erich Fromm, 1955) (84).

Dieses Zitat impliziert, wie ausschlaggebend die gestörte Emotionswahrnehmung im Krankheitsbild der MDD ist und wie wichtig es ist, sie genauer zu untersuchen.

MDD ist durch eine erschwerte Kontrolle negativer Emotionen und Gedanken sowie einer negativen Verzerrung der Emotionsverarbeitung gezeichnet (42,45,85–89). Dieses Phänomen lässt sich anhand von Becks kognitiven Modell erklären (26,27). Beck geht davon aus, dass eine depressive Erkrankung mit einer „kognitiven Vulnerabilität“ einher geht, bei der das eigene Denken durch ein äußerst negatives Selbst- und Weltbild und negative Vorstellungen von der Zukunft geprägt ist. Diese Sichtweise entsteht u.a. durch folgende Mechanismen bezüglich negativer Stimuli und depressiver Gedanken:

*Voreingenommene Aufmerksamkeit:* Dies stellt den ersten Schritt bei der Entstehung einer negativen Stimmung dar. In mehreren Studien konnte belegt werden, dass sich depressive Probanden bei einer Auswahl von positiven, neutralen und negativen Stimuli für die entscheiden, die eine traurige Stimmung erzeugen (85,90–93). Außerdem wurde gezeigt, dass sie ihre Aufmerksamkeit von diesen negativen Stimuli nur schwer abwenden können, was die negative Stimmung mittels eines positiven Feedbacks noch verstärkt (94).

*Voreingenommene Verarbeitung:* Nachdem die negativen Stimuli selektiv wahrgenommen wurden, werden sie mit verinnerlichten Interpretationsstilen weiter verarbeitet (92). Diese umfassen u.a. eine verminderte Fähigkeit positive Informationen zu verarbeiten („positive Blockade“), was die Auswirkung der negativen Stimuli intensiviert (95–97).

*Voreingenommenes Gedächtnis:* Das Gedächtnis steht in sehr enger Verbindung mit der Aufmerksamkeit und der Verarbeitung von Reizen. Da größtenteils negatives Material aufgenommen wurde, werden ebenfalls vermehrt negative Inhalte im Kurz- und Langzeitgedächtnis abgespeichert und somit erinnert (92,98–100).

*Dysfunktionale Emotionsregulation:* Um sich von negativem Material zu lösen, werden im gesunden Zustand mehrere Regulationsstrategien eingesetzt. Diese sind bei depressiven Patienten oft funktionell beeinträchtigt (101). Fales et al. (2008) gehen davon aus, dass die Dysregulation sowohl eine gestörte Bottom-Up-Verarbeitung als auch eine dysfunktionale Top-Down-Verarbeitung umfasst (102). Es wird diskutiert, dass diese

Prozesse das Risiko für einen Ausbruch und einen langanhaltenden Verlauf einer Depression erhöhen können (42,85,92,103).

#### **1.4.1 Veränderte neuronale Emotionsverarbeitung bei Depression**

Bereits in zahlreichen Studien wurde eine veränderte funktionelle Hirnaktivität bei Patienten mit einer unipolaren Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden bei der Emotionsverarbeitung festgestellt (91,102–107). Der veränderten Emotionsregulation liegt eine dysfunktionale Konnektivität zwischen dem regulierenden dACC und dem limbischen System zugrunde. Dabei kommt es bei der Verarbeitung negativer emotionaler Reize zu einer Hyperaktivität der Amygdala (69,102,108–110), des MPFC (69), des rACCs (111,112) sowie der Insula (69,109). Darüber hinaus zeigten Stuhmann et al. (2011), dass die Aktivität der Amygdala, der Insula, des Gyrus parahippocampalis, des Gyrus fusiformis sowie des Putamens von Probanden mit MDD bei der Präsentation von positiven Gesichtsausdrücken erniedrigt war (89).

##### 1.4.1.1 Die Rolle der Amygdala

Die Amygdala hat eine Kernfunktion im limbischen System bei der schnellen und unbewussten Emotionsverarbeitung (113,114). Des Weiteren nimmt sie teil bei der Wahrnehmung und Interpretation von Emotionen und ist besonders wichtig bei der Reaktion auf angstauslösende Stimuli (114–116). Die Amygdala ist bei der Aufmerksamkeitslenkung in Richtung emotionaler Reize und deren Weiterverarbeitung beteiligt (87,117). Darüber hinaus kann die Amygdala die kortikale Erregung und Aufmerksamkeit koordinieren, und damit Verarbeitungsprozesse optimieren (87).

*Bei MDD:* In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass depressive Menschen eine Hyperaktivität der Amygdala bei der unbewussten Verarbeitung von negativen Emotionen aufweisen (85,101,105,106,110,118–120). Ferner ist ein höherer Schweregrad einer MDD mit einer gesteigerten Amygdala-Aktivität und einem negativen Affekt korreliert (108,121). Auffällig ist, dass die Aktivität bei der Verarbeitung von negativen Stimuli über einen längeren Zeitraum höher ist als bei der Verarbeitung von positiven Stimuli (46,69,105,106,114,122,123) und mit der Intensität des Reizes korreliert (106). Diese Aktivität entsteht durch die oben beschriebenen automatisierten Prozesse und bleibt auch bei Wegfall des Stimulus bestehen (113,122–124). Die Hyperaktivität der Amygdala initiiert eine verstärkte Bottom-Up-Verarbeitung, sodass die regelhafte Emotionsverarbeitung in höheren kortikalen Arealen beeinflusst wird und so eine verzerrte Wahrnehmung und Verarbeitung der

Situation entstehen kann (85,122). Auch das Gedächtnis ist durch diese Hyperaktivität betroffen, da durch sie die Kodierung negativer Reize erleichtert wird (85,100,125). Die Hyperaktivität der Amygdala bei der MDD könnte gleichzeitig eine Erklärung für die häufig komorbide Angststörung darstellen (87). Hinzu kommt, dass mehrfach eine Hypoaktivität bei der Reaktion auf positive Stimuli festgestellt werden konnte (110,118,122,126). Insgesamt gehen diese Prozesse einher mit einer schnelleren und vermehrten Verarbeitung negativer Reize sowie einer verzerrten Bewertung und Reaktion (87) und führen somit zu einer schlechteren psychischen Gesundheit (127).

#### 1.4.1.2 Die Rolle der Insula

Die Insula lässt sich funktionell (128–130) sowie strukturell entlang des zentralen Inselsulcus (128,131,132) in einen anterioren (AI) und einen posterioren (PI) Teil gliedern (128,131,132). Dabei ist die PI mit dem prä- und sensomotorischen, visuellen und auditiven Kortex verknüpft (129,130). Es wird angenommen, dass sie bei der Verarbeitung auditiver (133,134), sensomotorischer (135) und visueller (136) Informationen mitwirkt, also sensorische Reize sowie die Interozeption (137) repräsentiert.

Der anteriore Teil hingegen steht in Verbindung mit dem frontalen und cingulären Kortex sowie mit der Amygdala (129,130) und bildet mit dem dACC das Saliennetzwerk, welches die emotionale Bedeutsamkeit eines Reizes eruiert und das Verhalten daran anpasst (138,139) und wirkt so als Regulator der emotionalen Reize (140). In den letzten Jahren konnten in mehreren bildgebenden Studien festgestellt werden, dass die AI viele verschiedene Funktionen v.a. auf der affektiven Ebene erfüllt. Sie wirkt bei der Verarbeitung von gustatorischen, olfaktorischen (136,141), interozeptiven (142,143), nozizeptiven (144–147) und autonomen (142,148,149) Reizen mit und kann kognitive Informationen verarbeiten (138,150). Besonders bedeutend für die in dieser Arbeit behandelte Fragestellung ist die Erkenntnis, dass sie ebenfalls Teil der Emotionsverarbeitung ist (128,142,158,159,147,151–157). Craig (2010) zeigte, dass sie besonders bei der Entstehung von primären Emotionen, wie Wut, Traurigkeit, Freude und Angst (158) beteiligt ist (160). Außerdem beschreiben einige Studien, dass die AI sowohl beim Selbsterleben als auch beim Miterleben von Emotionen anderer aktiviert ist (152,154,156,161). Es wird diskutiert, dass sie eine Integrationsstelle zwischen internen und externen emotionalen Reizen darstellt und somit als „Ort der multimodalen Konvergenz“ (64,128,138) von zentraler Bedeutung für das Bewusstwerden von Emotionen ist (142,160).

*Bei MDD:* In mehreren Studien wurde deutlich, dass bei Menschen mit MDD die Aktivität der Insula verändert ist (45,162,163). Wang et al. (2018) fanden heraus, dass die Aktivität der AI bei depressiven im Vergleich zu gesunden Probanden positiv mit dem Schweregrad der MDD korreliert ist, wobei es sich bei der Aktivität der PI gegensätzlich verhält (164). Auch die Konnektivität der AI zu verschiedenen Hirnarealen ist verändert. Probanden mit MDD weisen eine geringere Verbindung zum inferioren Parietallappen, dem Thalamus und den Habenulae auf und haben einen größeren Anschluss zum ACC (164). Ferner konnte eine mit dem Schweregrad der MDD korrelierende funktionelle Hypokonnektivität zur Amygdala im Resting-State beobachtet werden (165,166). Es wird angenommen, dass diese mit einer gestörten Verarbeitung negativer Stimuli einhergeht (143). Opmeer et al. (2016) zeigte, dass depressive Probanden im Vergleich zu gesunden Normalprobanden eine erhöhte Insula-Aktivität bei der Präsentation positiver emotionaler Reize aufwiesen. Bei einer Folgeuntersuchung nach zwei Jahren zeigte sich, dass sich die Aktivität der Insula bei remittierten im Gegensatz zu nicht-remittierten Probanden normalisierte und betonte, dass für diese Veränderung nicht nur eine kurzzeitige Verbesserung der Symptome ausreicht, sondern eine längerfristige Zustandsänderung stattgefunden haben muss. Lee et al. (2007) zeigten in ihrer Studie, dass Probanden mit MDD im Vergleich zu Normalprobanden bei der Präsentation negativer affektiver Bilder eine geringere Aktivität in der rechten Insula und bei positiven affektiven Bildern eine geringere Aktivität in der linken Insula hatten (167). Gegensätzliche Befunde erhoben Demenescu et al. (2011). Sie zeigten eine höhere Aktivität der Insula bei Probanden mit MDD ohne pharmakologische Behandlung im Vergleich zu Normalprobanden bei der Präsentation positiver Gesichter im Kontrast zu verpixelten („scrambled“) Gesichtern (168). Insgesamt ist die Aktivität der Insula bei der unbewussten Emotionsverarbeitung bei unipolaren Patienten weitgehend unerforscht (169).

#### 1.4.1.3 Weitere Hirnareale

Zusätzlich zur vermehrten Bottom-Up-Verarbeitung bei negativen Reizen ist eine reduzierte Top-Down-Regulierung von Bedeutung, welche mit einer Hypoaktivität des DLPFC, des VLPFC, des superioren parietalen Kortex und des dACC positiv korreliert ist (102,109,170). Dies impliziert eine nachlassende Regulation bei der Verarbeitung negativer Stimuli (69,85,100,102). Beevers et al. (2010) zeigten in ihrer Studie, dass depressive Probanden bei einer Aufmerksamkeitsverlagerung weg von negativen emotionalen Reizen, für die eine kognitive Kontrolle notwendig ist, eine Hypoaktivität in den dafür zuständigen Hirnarealen

aufwiesen (170). Schließlich beschrieben Gotlib et al. (2008), dass die Aktivität der affektregulierenden Hirnregionen selbst von der vermehrten limbischen Aktivität bei der Emotionsverarbeitung gedämpft und damit in ihrer Funktion eingeschränkt werden (171).

Insgesamt herrscht also gleichzeitig eine verstärkte Bottom-Up-Verarbeitung und eine verminderte adaptive regulierende Top-Down-Verarbeitung. Überdies suggerieren Delaveau et al. (2011) und Fitzgerald et al. (2008), dass diese Veränderungen vom depressiven Zustand abhängig sind, da sie sich bei remittierten Probanden (172) durch die Behandlung mit Antidepressiva kurzfristig normalisieren (126,173).

#### **1.4.2 Neuronale Korrelate der Depression bei Emotionsverarbeitung im Krankheitsverlauf / Längsschnitt**

Bislang wurden zwar zahlreiche Treatment-Studien durchgeführt, die mittels fMRT die Emotionsverarbeitung bei unipolaren Probanden untersuchen, allerdings berücksichtigen sie dabei nur ein kurzes Zeitintervall (6 – 8 Wochen). Wichtige Erkenntnisse lieferte die achtwöchige Studie von Victor und Kollegen (2010), in welcher die Wirkung des SSRIs Sertralin auf den Depressionsverlauf und die Hirnaktivität bei der unbewussten Emotionsverarbeitung untersucht wurde (122). Zum ersten Messzeitpunkt, an dem keine der untersuchten Gruppen Psychopharmaka einnahm, stellten sie fest, dass sowohl akut depressive als auch vollremittierte Probanden eine höhere Amygdala-Aktivität als Normalprobanden bei der Verarbeitung negativer Gesichtsstimuli zeigten. Die Aktivität zwischen den beiden unipolaren Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Weitergehend erhielt die Hälfte der akut depressiven Probanden in der Studie von Victor et al. (2010) eine achtwöchige Behandlung mit Sertralin, was dazu führte, dass sich ihre Hirnaktivität normalisierte (122).

Besonders spannend ist es jedoch, im Verlauf der Erkrankung die Veränderungen der Hirnaktivität zu erfassen. Nur wenige Studien haben das bereits umgesetzt: Heller et al. (2013) untersuchten in einem Zeitraum von 6 Monaten die Emotionsregulation und präsentierten damit lediglich die kurzfristige Wirkung der Intervention mit Venlafloxin Hydrochlorid oder mit Fluoxetin Hydrochlorid (86). Sie zeigten, dass die Aktivität des PFCs während der bewussten Regulierung eines negativen emotionalen Reizes mit der Depressionsschwere korreliert war. In der Amygdala oder bei der Regulation von positiven Reizen konnten keine vergleichbaren Ergebnisse beobachtet werden (86). Ein zweijähriges Untersuchungsintervall bezüglich der Reaktion auf Gesichter mit emotionalen Zügen insbesondere des rACCs und der Insula war Inhalt der fMRT-Studie von Opmeer und

Kollegen (2016) Sie fanden heraus, dass die rACC-Aktivität bei der Präsentation positiver Reize ein prädiktiver Marker für eine Verbesserung der Depression steht (45). Außerdem wurde deutlich, dass remittierte Probanden eine verminderte Insula-Aktivität aufwiesen (45). Darüber hinaus untersuchten Ai et al. (2019) mit einem zwei Jahres Intervall die durch den Depressionsverlauf induzierten funktionellen Veränderungen bei der Bildung eines emotionalen Gedächtnisses (174). Dabei fanden sie heraus, dass während einer negativen und positiven Wortkodierung die erhöhte Aktivität des linken Hippocampus und Teilen der Amygdala mit einer Symptomveränderung korrelierte. Sie schlussfolgerten, dass die Aktivität der Amygdala und des Hippocampus zwar von der Schwere, aber nicht von der Dauer der Symptomatik abhängen (174).

Es wird vermutet, dass sich die Hirnaktivität bei remittierten und nicht-remittierten unipolaren Probanden unterscheidet und dass man die unterschiedliche Aktivität gegebenenfalls sogar als prädiktiven Wert für den Verlauf der Depression nutzen kann (45).

## **1.5 Zusammenfassung und Hypothesen**

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich die Emotionsverarbeitung und der Verlauf einer MDD substanziell beeinflussen (91,102–104,106). Die Emotionsverarbeitung ist ein komplexer Vorgang eines funktionellen Netzwerkes aus Neuronenverbänden zwischen der Insula, der Amygdala, dem ACC, dem PFC und vielen weiteren Regionen, welches dynamischen Anforderungen und Änderungen unterworfen ist, die mittels einer longitudinalen fMRT- Untersuchung aufgezeigt werden sollen.

Bei depressiven Menschen lassen sich zahlreiche funktionelle Unterschiede bei der Emotionsverarbeitung v.a. hinsichtlich der Aktivität der Amygdala (69,85,123,124,126,101, 105,106,113,114,118,119,122) sowie der Insula (45,162–164) im Vergleich zur Aktivität gesunder Kontrollprobanden feststellen. Diese Aktivitätsunterschiede wiederum beeinflussen das Erleben und die Verarbeitung von Emotionen, die wiederum die Symptomatik und den Verlauf einer Depression lenken. Wichtig ist, dass diese Erkenntnisse größtenteils anhand von Querschnittstudien gewonnen wurden. Sie bilden allerdings nur einen sehr kleinen Ausschnitt dieses weit umfassenden Krankheitsbilds ab. Insbesondere zum Verständnis des Ursache-Wirkungs-Prinzips bietet es sich an, Längsschnittstudien durchzuführen (175). Darüber hinaus stellen Langzeitstudien im Hinblick auf die Chronifizierung und Rezidivrate dieser Erkrankung eine einmalige Möglichkeit dar, um den Verlauf einer Depression und das Risiko weiterer depressiver Episoden sowie das Ansprechen auf unterschiedliche Therapieverfahren

und Psychopharmaka zu eruieren. Anhand auf dieser Weise erfassten Daten könnte es zukünftig möglich sein, das Risiko weiterer Rezidive zu minimieren oder eine bestehende Episode erfolgreicher zu therapieren.

Bisher gibt es einige Längsschnittstudien zu morphologischen Hirnveränderungen bei MDD (176,177,186–189,178–185). Obwohl davon ausgegangen werden muss, dass strukturelle Veränderungen funktionelle Abnormitäten implizieren (175), wurde die Untersuchung der funktionellen Entwicklung vernachlässigt. Es gibt zwar einzelne longitudinale fMRT-Studien zur bewussten Emotionsverarbeitung, die funktionellen neuronalen Korrelate der unbewussten Emotionsverarbeitung wurden bisher allerdings noch nicht über ein längeres Intervall untersucht, womit die Fragestellung der vorliegenden Arbeit an Relevanz gewinnt.

### **Herleitung der Fragestellung**

Die Erkenntnisse bereits publizierter Studien implizieren, dass eine Verbesserung der depressiven Symptomatik im Langzeitverlauf ebenfalls zu einer Normalisierung der Hirnaktivität führen könnte. Dementsprechend wird vorgeschlagen, dass eine anhaltende Hyperaktivität in Bezug auf negative Reize bei nicht remittierten Probanden (45) zu einer schlechteren Prognose führen könnte (190,191).

Dennoch spiegelt keine dieser Längsschnittstudien die Veränderung der subliminalen Emotionsverarbeitung bei MDD wider. Es wurde bisher lediglich die supraliminale Verarbeitung im Verlauf untersucht. Es stellt sich die Frage, ob die Veränderungen, die bereits bei der bewussten Emotionsverarbeitung erforscht wurden, auch bei der unbewussten Verarbeitung beobachtet werden können oder ob der unbewusste negative Bias bei Remission im Gegensatz zur bewussten Emotionsverarbeitung bestehen bleibt. Diese Annahme spiegelt sich in Teasdales Modell wider, bei dem davon ausgegangen wird, dass negative Verarbeitungsmuster auf unbewusster Ebene ablaufen und so zu Rezidiven führen (25). Auch darüber hinaus sind die neuronalen Korrelate der unbewussten Emotionsverarbeitung weniger erforscht, als die der bewussten Verarbeitung (51). Allerdings ist es entscheidend, den unbewussten Mechanismus zu untersuchen, da dieser unmittelbar und automatisiert vonstatten geht und so den primären und grundlegenden Schritt der Emotionsgenerierung darstellt (51). Darüber hinaus eignen sich Paradigma zur unbewussten Emotionsverarbeitung besonders für eine reine und eindeutige Erfassung der subliminalen Hirnaktivität, da diese nicht durch kognitive Einflüsse verzerrt werden kann (89).

Das **Ziel** der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss des Verlaufs einer Depression auf die unbewusste Verarbeitung negativer sowie positiver Stimuli anhand einer prospektiven

longitudinalen fMRT-Studie in einem Zweijahres-Intervall zu erfassen. Zudem können möglicherweise weitere funktionelle Biomarker identifiziert werden, die mit einem Rezidiv bzw. mit einer Remission assoziiert sind und somit in Zukunft helfen könnten, die individuelle Prognose, Krankheitsverlauf und Therapieansprechen besser abzuschätzen. Diese Erkenntnisse könnten dabei helfen, dass man in der Therapie der MDD die Untersuchung der unbewussten Emotionsverarbeitung mehr in den Fokus stellt, um so den Verlauf der Depression in die Richtung einer Remission zu lenken. In diesem Zusammenhang ist es von besonderer Wichtigkeit, dass es bisher keine Längsschnitt-fMRT-Untersuchungen zur unbewussten Emotionsverarbeitung gibt, obwohl die Möglichkeit besteht, dass hier im Gegensatz zur bewussten Emotionsverarbeitung der unbewusste Bias auch im remittierten Zustand bestehen bleibt.

Auf Grundlage der bisher bestehenden Forschung bezüglich neuronaler Korrelate der bewussten Emotionsverarbeitung im depressiven Erkrankungsverlauf, lagen der Forschungsarbeit folgende Hypothesen zu Grunde.

Im Folgenden beziehe ich mich auf die unbewusste Emotionsverarbeitung **negativer Reize**.

Um deutlich zu machen, dass ein Unterschied in der Hirnaktivität bei MDD zum gesunden Zustand besteht, lautet die **erste Hypothese** dieser Arbeit:

1. Die Probanden mit unipolarer Depression zeigen mehr Aktivität in den emotionsverarbeitenden Hirnarealen Amygdala und Insula als die Normalprobanden.

Einen wertvollen prädiktiven Wert in der Therapieplanung könnte die Erkenntnis der **zweiten Hypothese** darstellen:

2. Die Hirnaktivität unterscheidet sich zwischen den unipolaren Probanden abhängig davon, ob sie zukünftig (im Intervall) ein Rezidiv erleben oder nicht. Hierbei wird angenommen, dass die Aktivität zum ersten Messzeitpunkt bei Unipolaren mit zukünftigem Rezidiv größer ist als die Aktivität bei Unipolaren ohne zukünftiges Rezidiv.

Darüber hinaus werden die folgenden **weiteren Hypothesen** in dieser Arbeit geklärt:

3. Die Hirnaktivität bei der Verarbeitung negativer Reize verändert sich in Abhängigkeit vom Verlauf der Erkrankung: Im Laufe einer Remission kommt es

zu einer Reduktion der Hyperaktivität, während eine anhaltende Depression zu einem Bestehenbleiben, bzw. zu einer weiteren Zunahme der Hyperaktivität führt.

4. Diese Entwicklung würde dazu führen, dass die Hirnaktivität bei der Verarbeitung negativer Reize zum Zeitpunkt des Zwei-Jahres Follow-Ups der Probanden mit anhaltender Depression / Rückfällen signifikant höher ist, als die der Unipolaren ohne Rezidiv und sich nur die Hirnaktivität der nicht remittierten Probanden von der der Normalprobanden unterscheidet.

Auch die unbewusste Emotionsverarbeitung **positiver Reize** wird in dieser Arbeit untersucht. Dabei wird davon ausgegangen, dass depressive Menschen durch ihre negative Verzerrung eine geringere Hirnaktivität bei der Verarbeitung positiver Reize zeigen als gesunde Menschen (s. Abschnitt 1.4.1). Dementsprechend lassen sich die bisherigen Hypothesen invers betrachten:

5. Die Probanden mit unipolarer Depression zeigen weniger Aktivität in den emotionsverarbeitenden Hirnarealen Amygdala und Insula als die Normalprobanden.
6. Die Hirnaktivität unterscheidet sich zwischen den unipolaren Probanden abhängig davon, ob sie zukünftig (im Intervall) ein Rezidiv erleben oder nicht. Hierbei wird angenommen, dass die Aktivität bei Unipolaren mit zukünftigem Rezidiv geringer ist als die Aktivität bei Unipolaren ohne zukünftiges Rezidiv.
7. Die Hirnaktivität bei der Verarbeitung positiver Reize verändert sich in Abhängigkeit vom Verlauf der Erkrankung: Im Laufe einer Remission kommt es zu einer Verbesserung der Hypoaktivität, während eine anhaltende Depression zu einem Bestehenbleiben bzw. zu einer weiteren Abnahme der Hypoaktivität führt.
8. Diese Entwicklung würde dazu führen, dass die Hirnaktivität bei der Verarbeitung positiver Reize zum Zeitpunkt des Zwei-Jahres Follow-Ups der Probanden mit anhaltender Depression signifikant niedriger ist als die der Unipolaren ohne Rezidiv.

## 2 Methode

---

### 2.1 Hintergrund der Studie

Das zum Universitätsklinikum Münster (UKM) gehörige Institut für Translationale Psychiatrie (TraP) arbeitet an verschiedenen Forschungsprojekten. Eine der größeren Studien beschäftigt sich mit der „Neurogenetik affektiver Erkrankungen“ (NAE). Die dort erfassten Daten bilden die Grundlage der vorliegenden Longitudinalstudie. Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität (WWU) Münster hat das Projekt mit der Nummer des Ethikvotums 2007 – 307 – f – S genehmigt. Das Votum fand entsprechend den gängigen ethischen Richtlinien der im Jahr 1964 verabschiedeten Deklaration von Helsinki statt.

### 2.2 Studiendesign und -ablauf

Im Folgenden wird die Durchführung der NAE-Studie und die Erhebung der verwendeten Daten beschrieben. Die Studie umfasste unter anderem eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)-Messung zur Untersuchung der neuronalen Aktivität während der subliminalen Verarbeitung emotionaler Reize, ein klinisches Interview sowie ein Fragebogen-Paket. Da diese Arbeit eine longitudinale Studie ist, wurden die gleichen Probanden telefonisch zwei Jahre (Follow-Up) nach ihrem ersten Messzeitpunkt (Baseline) erneut anhand derselben Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme zu einer Verlaufsmessung mit identischem Ablauf rekrutiert. Das Interscan-Intervall betrug im Mittel bei den Normalprobanden 2.35 Jahre (SD: 0.3 Jahre), bei den Unipolaren ohne Rezidiv 2.26 Jahre (SD: 0.22), bei den Unipolaren mit Rezidiv 2.23 (SD: 0.29 Jahre) und somit bei der gesamten Stichprobe 2.28 Jahre (SD: 0.28 Jahre).

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und unter Erhalt einer Aufwandsentschädigung. Die Normalprobanden wurden über Zeitungsinserate oder Aushänge (s. Anhang 1) in Supermärkten und öffentlichen Plätzen in Münster und Umgebung auf unsere Studie aufmerksam gemacht. Bei Interesse an der Studienteilnahme wurden die Ein- und Ausschlusskriterien (s. Abschnitt 2.2.1) telefonisch in einem Screening-Gespräch abgefragt.

Alle Probanden mit Major Depression befanden sich zum ersten Messzeitpunkt in stationärer psychiatrischer Behandlung und wurden entweder in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münsters (UKM) oder der LWL-Klinik Münster rekrutiert. Konnte anhand der in diesem ersten Gespräch gesammelten Informationen kein

Ausschlusskriterium festgestellt werden, wurden die Probanden zum klinischen Interview ins Institut für Translationale Psychiatrie eingeladen. Um mögliche psychische Erkrankungen zu diagnostizieren wurde zu diesem Termin mit unterschriebener Einwilligungserklärung (s. Anhang 4) das Strukturierte Klinische Interview (SKID-I; s. Abschnitt 2.4.1; s. Anhang 5) (192) nach DSM-IV durchgeführt. Die Schwere der depressiven Symptomatik wurde zum einen fremdbeurteilt mittels der Hamilton Depression Scale (HAMD; s. Abschnitt 2.4.2; s. Anhang 6) (193) und zum anderen in Form eines Selbstbeurteilungsfragebogen durch das Beck-Depression-Inventar (BDI; s. Abschnitt 2.4.3; s. Anhang 7) erfasst. Mittels klinischen Interviews konnten Informationen über den Krankheitsverlauf sowie individuelle therapeutische Interventionen vor der Baseline als auch im Intervall ermittelt werden. Diese wurden von geschulten Ratern durchgeführt. Im Zuge dessen wurde der Medication Load Index (MDI) berechnet, um ein Maß für die psychopharmakologische Behandlung der Probanden darzustellen. Dafür wurde die Dosis der verschiedenen Psychopharmaka als fehlend = 0, niedrig = 1 oder hoch = 2 kodiert und pro Proband summiert (194).

### **Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Stichprobe bestand aus unipolaren Probanden sowie Normalprobanden und wurde im Rahmen der oben genannten Studie rekrutiert und selektiert. Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden in einem Screening-Gespräch anhand eines standardisierten Interviews erfasst (s. Anhang 2 und 3).

Für alle Teilnehmer der Studie galten die folgenden Kriterien: Eingeschlossen wurden europäisch-kaukasische Probanden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit guten Deutschkenntnissen, sowie einer guten körperlichen Gesundheit. Insbesondere aktuelle oder in der Vergangenheit diagnostizierte neurologische Krankheiten, wie z.B. Multiple Sklerose, Enzephalitis, ein Schlaganfall oder Epilepsie, sowie aktuelle oder frühere schwere körperliche Erkrankungen, wie ein Herzinfarkt, eine Krebserkrankung oder ein instabiler Diabetes mellitus galten als eindeutige Ausschlusskriterien. Des Weiteren führten eine Lern- und Leseschwäche und frühere oder aktuelle substanzbezogene Abhängigkeitserkrankungen zum Ausschluss. Da die Sicherheit der Probanden ein essentielles Kriterium war, zeugte die Prüfung der generellen MRT-Tauglichkeit von besonderer Bedeutung. Aufgrund dessen musste sichergestellt werden, dass die Probanden nicht unter einer Klaustrophobie, einem Tinnitus oder anderen Hörschwierigkeiten litten und keine Schwangerschaft vorlag. Außerdem durften sie keine ferromagnetischen Implantate besitzen. Ergänzendes Einschlusskriterium der unipolaren Subgruppe war die Diagnose einer Major Depression.

Komorbide psychische Erkrankungen, wie Angst-, Schmerz- oder Essstörungen galten nicht als Ausschlusskriterium. Hingegen waren psychotischen oder bipolare affektive Erkrankungen sowie Alkohol- und Substanzabhängigkeitserkrankungen ein Ausschlusskriterium. Darüber hinaus wurden Probanden ausgeschlossen, die mit einer Elektrokrampftherapie (EKT) oder einer Medikation von Benzodiazepinen behandelt wurden. Für die Rekrutierung der Normalprobanden war indessen ein essenzielles Kriterium, dass sie psychisch gesund waren, so stellte jegliche psychiatrische Diagnose sowie ein HAMD-Score, der mehr als 10 Punkte betrug, ein Ausschlusskriterium dar.

### 2.3 Darstellung der Finalen Stichprobe

Da dies eine longitudinale Studie ist, konnten nur Probanden eingeschlossen werden, bei denen sowohl zum ersten als auch zum zweiten Messzeitpunkt  $f$ MRT - Daten zu dem für diese Studie relevanten Paradigma vorlagen. Dies war bei 54 Normalprobanden- und 83 MDD-Datensätzen der Fall. Von diesen wurden durch eine Selektion anhand der Ein- und Ausschlusskriterien 10 Probanden mit MDD wegen einer Elektrokrampftherapie im Intervall, 8 Normalprobanden wegen einer depressiven Episode im Intervall, beziehungsweise erhöhten HAMD-Werten ( $>10$ ) zum zweiten Messzeitpunkt und ein Normalproband wegen eines Hirntumors zum Follow-Up ausgeschlossen. Zusätzlich mussten von diesen 45 Normalprobanden und 73 unipolaren Probanden, deren Daten mit den Einschlusskriterien übereinstimmten, 7 Normalprobanden und 15 Probanden mit MDD wegen zu starker Bewegung des Kopfes ( $> 3 \text{ mm} / > 3^\circ$ ) ausgeschlossen werden. Somit ergab sich ein finaler Datensatz von insgesamt 96 Probanden. Davon waren 38 *Normalprobanden* und 58 Probanden, die zum ersten Messzeitpunkt unipolar depressiv erkrankt waren. Die Gruppe der depressiven Patienten wurde anhand des Erkrankungsverlaufs im Studienintervall aufgeteilt in *Unipolare ohne Rezidiv* ( $n = 20$ ), also diejenigen, die keine weiteren Episoden im 2 Jahresverlauf aufwiesen und zum zweiten Zeitpunkt vollremittiert waren und *Unipolare mit Rezidiv* ( $n = 38$ ), welche zum zweiten Messzeitpunkt noch oder wieder depressiv waren und/oder weitere depressive Episoden im Verlauf hatten. Diese Gruppeneinteilung erfolgte in Anlehnung an ein bereits publiziertes Studienprotokoll (188). Eine deskriptive Beschreibung der soziodemographischen und klinischen Charakteristika findet sich in Tabelle 1. Außerdem folgt eine Auflistung der eingenommenen Psychopharmaka (s. Tabelle 2) und der komorbiden psychischen Erkrankungen (s. Tabelle 3).

**Tabelle 1:** Soziodemographische und klinische Charakteristika der Stichprobe im Zwei-Jahresverlauf

	Unipolare ohne Rezidiv <i>n</i> = 20		Unipolare mit Rezidiv <i>n</i> = 38		Normal- probanden <i>n</i> = 38		<i>p</i> -Wert <sup>a</sup>	<i>p</i> -Wert <sup>b</sup>
	M	SD	M	SD	M	SD		
<i>Soziodemographische Charakteristika</i>								
Alter (in Jahren)	32.95	10.67	38.08	12.39	37.97	8.99	.179	.266
Geschlecht (w/m) <sup>c</sup>	10/10		20/18		17/21		.785	.846
<i>Schweregrad der Symptome</i>								
HAMD Baseline	21.85	3.42	22.92	4.91	0.63	1.02	<.001***	.821
HAMD Follow-Up	3.33	4.26	13.03	7.95	1.08	1.97	<.001***	<.001***
BDI Baseline	25.60	9.47	24.68	21.82	2.03	2.66	<.001***	1.000
BDI Follow-Up	7.53	11.67	20.50	11.41	3.22	3.35	<.001***	<.001***
<i>Klinische und therapeutische Charakteristika zur Baseline</i>								
Gesamtzeit der Depression in Monaten	13.35	14.59	38.58	40.94	–	–	–	.010**
Anzahl depressiver Episoden	3.45	5.25	4.97	7.14	–	–	–	.404
Anzahl stationärer psychiatrischer Aufenthalte	1.45	0.95	2.45	1.89	–	–	–	.032*
Medication load index <sup>d</sup>	1.85	0.81	2.26	1.22	–	–	–	<.001***
<i>Klinische und therapeutische Charakteristika im Intervall</i>								
Remissionszustand bei Follow-Up (voll- /teil-/ nicht remittiert) <sup>c</sup>	20/0/0		9/14/15		–	–	–	<.001***
Symptomfreiheit in Monaten	13.93	8.05	9.34	16.74	–	–	–	.334
Anzahl depressiver Episoden	0	0	1.47	0.86	–	–	–	<.001***
Anzahl psychiatrischer Aufenthalte	0	0	0.53	.687	–	–	–	<.001***
Ambulante psychotherapeutische Behandlungen im Intervall (ja/nein) <sup>c</sup>	7/4		21/5		–	–	–	.527
Anzahl PT-Sitzungen	29.08	38.68	30.41	29.45	–	–	–	.901
Medication load index <sup>d</sup>	.60	.82	1.61	1.44	–	–	–	<.001***

BDI = Score des Beck Inventars; HAMD = Score der Hamilton Depression Rating Scale; M = Mittelwert; *n* = Anzahl; SD = Standardabweichung

Signifikante Ergebnisse: \* *p* < .05, \*\* *p* < .01, \*\*\* *p* < .001

<sup>a</sup> Stellt Unterschiede zwischen den drei Gruppen dar. Der *p*-Wert wurde anhand der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA ermittelt.

<sup>b</sup> Stellt den Vergleich der beiden Gruppen mit Major Depression dar. Der *p*-Wert wurde mit einem unabhängigen *t*-Test ermittelt.

<sup>c</sup> Die *p*-Werte wurden anhand des  $\chi^2$ -Tests ermittelt.

<sup>d</sup> Eine Übersichtstabelle mit den eingenommenen Psychopharmaka findet sich in Tabelle 2.

**Tabelle 2:** Übersichtstabelle der verwendeten Psychopharmaka beider unipolarer Gruppen im Zwei-Jahresverlauf<sup>a</sup>

	Unipolare ohne Rezidiv <i>n</i> = 20		Unipolare mit Rezidiv <i>n</i> = 38	
	<i>n</i> Baseline	<i>n</i> FU	<i>n</i> Baseline	<i>n</i> FU
<b>Anzahl der eingenommenen Psychopharmaka</b>				
keins	1	12	4	10
1	9	4	15	16
2	9	4	15	10
≥ 3	1	–	4	2
<b>Wirkstoff</b>				
SNRI	10	8	17	18
SSRI	6	–	12	5
NaSSA	6	1	7	3
Atypische Neuroleptika	7	3	13	11
SNDRI	–	–	2	2
Trizyklische Antidepr.	–	–	3	2
Antiepileptika	–	–	1	1
Monoaminoxidase-Inh.	–	–	–	1
Sonst. Psychopharmaka	1	–	–	1

Die Zahlen beschreiben die Anzahl der Patienten, die Psychopharmaka der jeweiligen Wirkstoffgruppe eingenommen haben.

<sup>a</sup>Doppelnennungen sind möglich.

Antiepileptika (hier: Pregabalin, Lamotrigin), Atypische Neuroleptika = Antipsychotika (hier: Quetiapin, Risperidon, Lithium), FU = Follow-Up; Monoaminoxidase-Inh = Monoaminoxidase-Inhibitoren (hier: Moclobemid), *n* = Anzahl, NaSSA = Adrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (hier: Mirtazipin, Agomelatin), SNDRI = Selektive Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer (hier: Bupropion), SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (hier: Venlafloxin, Duloxetin), Sonstige Psychopharmaka (hier: Zopiclon), SSRI = Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (hier: Sertralin, Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin, Escitalopram), Trizyklische Antidepr. = Trizyklische Antidepressiva (hier: Nortriptylin, Trimipramin, Amitriptylin, Doxepin, Opipramol),

**Tabelle 3:** Übersichtstabelle akuter komorbider psychischer Erkrankungen beider unipolarer Gruppen im Zwei-Jahresverlauf<sup>a</sup>

	Unipolare ohne Rezidiv <i>n</i> = 20		Unipolare mit Rezidiv <i>n</i> = 38	
	<i>n</i> Baseline	<i>n</i> FU	<i>n</i> Baseline	<i>n</i> FU
<b>Anzahl komorbider Erkrankungen</b>				
Keine	17	18	22	24
1	2	2	10	11
2	1	–	5	3
3	–	–	1	–
<b>Art der komorbiden Erkrankungen</b>				
Angststörungen	3	2	13	9
Zwangsstörungen	–	–	2	–
Essstörungen	1	–	2	3
Anhaltende aff. Stör.	–	–	4	2
PTBS	–	–	2	2
Substanzmissbrauch	–	–	–	1

Die Zahlen beschreiben die Anzahl und Art verschiedener komorbider Erkrankungen der Probanden mit MDD.

<sup>a</sup> Doppelnennungen sind möglich.

Anhaltende aff. Stör. = anhaltende affektive Störungen: hier: Dysthymie, Angststörungen: hier: Agoraphobie mit / ohne Panikstörung, soziale Phobie, spezifische Phobie, Panikstörung mit / ohne Agoraphobie, generalisierte Angststörung; Essstörungen: hier: Anorexia nervosa, Bulimie, Binge-Eating-Störung, Essstörung (NNB); FU = Follow-Up; *n* = Anzahl, PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung; Substanzmissbrauch: hier: Alkoholmissbrauch

## 2.4 Beschreibung der eingesetzten Beurteilungsinstrumente zur Diagnostik

### 2.4.1 Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV (SKID-I)

In Form eines strukturierten Leitfadens dient das Strukturierte Klinische Interview (SKID-I) nach DSM-IV (192) zur Erfassung und Diagnostik der Achse-I-Diagnosen nach DSM-IV. Zu diesen gehören unter anderem affektive, Angst-, somatoforme, psychotische, Ess- und Anpassungsstörungen, sowie Störungen durch psychotische Substanzen. Der SKID-I wird mit einem kurzen Explorationsleitfaden eingeleitet, um allgemeine Informationen über den Patienten zu erfassen und frühere und derzeitige psychische Beschwerden zu klären (Screening-Fragen s. Anhang 5). Im Anschluss wird das strukturierte Interview durchgeführt, wobei sich der Leitfaden nach den streng formulierten Kriterien des DSM-IV richtet. So können in zehn Sektionen verschiedene Achse-I-Störungen diagnostiziert und codiert werden.

### 2.4.2 Hamilton Depression Scale (HAMD)

Die Hamilton Depression Scale (HAMD) dient als Fremdbeurteilungsinstrument zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression innerhalb der letzten zwei Wochen (193). Sie besteht aus 21 Parametern (Items), welche z.B. depressive Stimmung, Ein- und Durchschlafstörungen, Schuldgefühle, Suizidgedanken, Leistungsfähigkeit, Antrieb, Angst, Veränderung der Psychomotorik, körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Stimmungsschwankungen, Depersonalisationserleben, paranoide Symptome und Zwangssymptome umfassen. Diese können in einem drei- bis fünfstufigen Antwortformat eingeschätzt werden. Je höher der Wert ist, desto schwerwiegender wird das Symptom empfunden. Mit dem Wert 0 wird eine Symptomfreiheit kodiert. In einem Interview werden die notwendigen Informationen zur Beurteilung der Items gesammelt. Die Auswertung erfolgt über die Bildung eines Summenscores, welcher zwischen 0 und 67 liegen kann. Dabei entsprechen die Punkte 0 - 10 keiner oder einer leichten Depression, der Score 10 - 20 einer mittelgradigen Depression und falls mehr als 25 Punkte erreicht werden, spricht das für eine schwere Depression (195). Zusätzlich wird der HAMD zur Verlaufsbeschreibung einer depressiven Symptomatik verwendet. Eine Differenz von sechs Punkten zwischen zwei Messungen gilt als Hinweis auf eine signifikante Veränderung (195). Die Interrater Reliabilität beträgt 94-100% ( $r$  (nach Pearson) = .96) und die Retest-Reliabilität beträgt  $r = .67$  (196) (s. Anhang 6).

### 2.4.3 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Zur Selbstbeurteilung des Depressionsschweregrades der letzten Woche wurde die deutsche Version des BDI eingesetzt (197,198). Er besteht aus 21 Items, welche auf einer vierstufigen Skala (0 - 3) beantwortet werden können. Die Items basieren auf den typischen Beschwerden der Major Depression, sind aber nicht identisch mit den Diagnosekriterien. Insofern dient der BDI ausschließlich als Screening des Schweregrads und zur Verlaufsbeurteilung einer Depression. Am Schluss wird ein Summenwert über alle Items hinweg gebildet, sodass dieser zwischen 0 und 63 liegen kann. Dabei kann man den Score wie folgt interpretieren: 0 - 8: keine Depression, 9 - 13: minimale Depression, 14 - 19: leichte Depression, 20 - 28: mittlere Depression und 29 - 63: schwere Depression (197). Die Retest-Reliabilität beträgt  $r > .75$  und die interne Konsistenz ist mit einem Cronbach Alpha Koeffizienten von  $> .84$  bezeichnet (199) (s. Anhang 7).

## 2.5 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die  $f$ MRT-Messung erfolgte zur Baseline und zum Follow-Up im Institut für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster (UKM) anhand publizierter, standardisierter Protokolle (14,200–203).

### 2.5.1 Funktionelle Datenerhebung

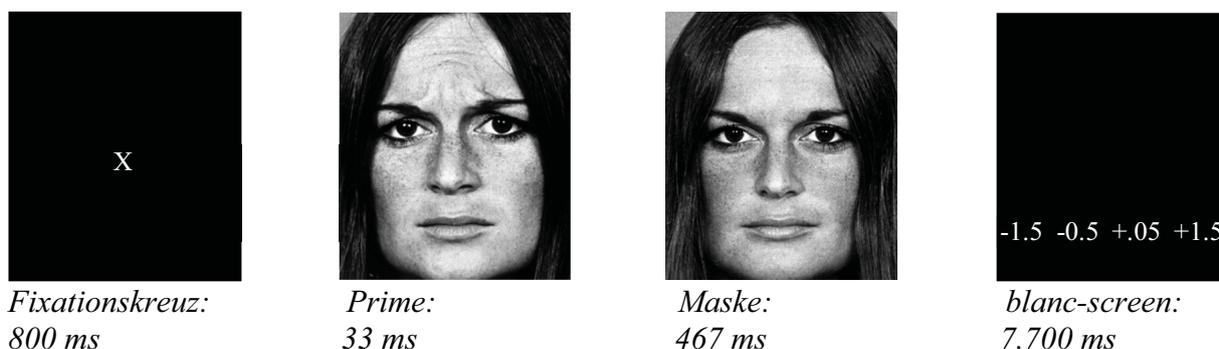
Die funktionellen T2\* gewichteten Daten wurden mit einem 3-Tesla-Magnetresonanztomographen („Gyrosan Interna 3T“, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) über eine single-shot echoplanare Sequenz (EPI) gewonnen. Um eine angemessene T2\* Sensitivität, ein angebrachtes Signal-Rausch-Verhältnis, sowie nur geringe Feldinhomogenitäten in elementaren Hirnarealen zu gewährleisten, wurden entsprechende EPI-Parameter verwendet. Die unterschiedlichen Hirnvolumina wurden aus 34 Schichten gemessen. Dabei wurde eine Matrix von 64 x 64 und eine Auflösung von 3.6 mm x 3.6 mm x 3.6 mm verwendet. Die Repetitionszeit (TR) betragen hier 2.1 s, die Echozeit (TE) 30 ms und der Flipwinkel (FA) 90°. Über dies wurden die Schichten von der anterioren Kommissur (AC) aus längs der posterioren Kommissur (AC-PC-Linie) um 25° gekippt, um weitestgehend Drop-out Artefakte im orbitofrontalen und mediotemporalen Kortex zu minimieren (14,200). Während der funktionellen Messung wurden die Aufgaben mittels des „Sharp XG-PC10XE“ Projektors in das über einen Spiegel sichtbar gemachte Betrachtungsfeld des Probanden projiziert. Aus Sicherheitsgründen befand sich der Projektor in einem Nebenraum des Tomographen und war zusätzlich mit einer Hochfrequenz-Abschirmung gesichert. Zur Beantwortung der Aufgaben standen zwei Responsepads mit jeweils zwei Tasten zur Verfügung. Ihr genauer Gebrauch wurde bereits vor der Messung erklärt. Über Kabel waren sie an einen Laptop angeschlossen, was die Aufzeichnung der Antworten ermöglichte.

### 2.5.2 $f$ MRT-Paradigma

Unter den verschiedenen gemessenen Paradigmen ist für diese Arbeit das Paradigma zur unbewussten Emotionsverarbeitung von Bedeutung, welches bereits in mehreren publizierten Studien zur Untersuchung sowohl von Patienten, als auch von Normalprobanden verwendet wurde (14,200,204,205).

Das Paradigma umfasste 80 verschiedene Trials bestehend aus 20 traurigen, 20 fröhlichen und 20 neutralen grauskalierten Gesichtern von 10 verschiedenen Personen als Prime, welche aus der Reizsammlung von Ekman und Friesen stammten (206). Hinzu kamen als Maske 20

Trials der gleichen Personen mit radierten, also emotionslosen Gesichtern. Die Trials mit den neutralen und emotionalen Gesichtern wurden dem Probanden für 33ms als Prime gezeigt, gefolgt von einer neutralen Maske der gleichen Person. Um dieses radierte Gesicht für die Prime-Bedingung zu optimieren, wurde diese Maske als gespiegeltes neutrales Gesicht („mirror-inversion“) inszeniert und zentrale Gesichtsm Merkmale, wie Nase, Mund und Augen wurden durch eine konturlose Oberfläche ersetzt. Damit konnten Überlappungen mit dem neutralen Prime vermieden werden. Die Dauer eines Trials betrug 9 Sekunden. Der Ablauf sah wie folgt aus (s. Abbildung 4): zuerst erschien ein Fixationskreuz (800 ms), gefolgt von der Präsentation des Prime-Gesichts (33 ms), welches dann von der entsprechenden Maske maskiert wurde (467ms). Zum Schluss folgte ein blanc-screen für 7.700 ms. In dieser Zeit sollte der Studienteilnehmer über die beiden Responsepads auf einer vierstufigen Skala (- 1,5, - 0,5, + 0,5 und + 1,5) einschätzen, ob das soeben gesehene Gesicht eher negative oder eher positive Gefühle widergespiegelt hat. Dabei wurde die Reaktionszeit festgehalten. Bei der Hälfte der Probanden befand sich die Bewertung für die positive Skala auf dem rechten Responsepad und bei der anderen Hälfte auf dem linken. Die Gesichter wurden in einer zufälligen Reihenfolge gezeigt. Gleichzeitig wurde sichergestellt, dass die Probanden ein Gesicht mit der gleichen Emotion nicht öfter als einmal sahen (14). Insgesamt dauerte das Paradigma 12 Minuten.



**Abbildung 4:** Beispiel-Trial

Literatur-Hinweis: (207)

Darstellung eines emotionalen Primes mit anschließender Bewertungs-Skala.

## 2.6 Statistische Datenanalyse

Mit Hilfe der Software „Statistical Parametric Mapping“ (Wellcome Department of Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) konnten die gewonnenen T2\* Daten in zwei Schritten ausgewertet und analysiert werden. Die Vorverarbeitung und First-

Level-Analyse der Daten erfolgte mittels SPM5 und die anschließende Second-Level-Analyse anhand von SPM12.

### **2.6.1 Vorverarbeitung**

Die Vorverarbeitung lief nach publizierten standardisierten Protokollen ab (14,200–203). Mit der „realign & unwarp“-Funktion konnte eine Bewegungskorrektur (Realignment & Unwarp) des Kopfes vollzogen werden. Entsprechend des Standards des Montreal Neurological Institute (MNI) wurden die Bilder anschließend in einem stereotaktischen Referenzraum eingeordnet und so auf ein EPI-Standardtemplate normalisiert (Normalization). Darüber hinaus wurden sie anhand eines Gauß'schen Kernel von 6 mm (FWHM, full width at half maximum) räumlich geglättet (Smoothing).

Auf First-Level-Ebene wurde ein Event-Related-Design als Analysemodell verwendet, um die Aktivität während der Wahrnehmung der verschiedenen Primes (traurig, fröhlich, neutral, ohne Gesicht) darzustellen. Die Startzeiten und Dauer der experimentellen Bedingungen wurden mittels einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion modelliert. Letztendlich wurden die verschiedenen Trials auf ein durchschnittliches Bild pro Bedingung (insgesamt 4 Bilder) pro Probanden pro Messzeitpunkt reduziert. Für diese Arbeit war insbesondere der Kontrast bei der Verarbeitung emotionaler Primes im Vergleich zu neutralen Primes von Relevanz, weshalb auf First-Level-Ebene für jeden Probanden pro Zeitpunkt letztlich zwei individuelle Kontrastbilder erstellt wurden (traurig > neutral, fröhlich > neutral), die anschließend im Rahmen der Second-Level-Analyse verwendet wurden.

### **2.6.2 Statistische Datenanalyse**

Analysen demographischer und klinischer Variablen wurden mit der Software SPSS Version 26 (Statistical Package for the Social Sciences; IBM) durchgeführt. Die *f*MRT-Daten wurden im Rahmen einer Second-Level-Analyse mittels SPM12 analysiert. Die Kontrastbilder (traurig > neutral, fröhlich > neutral) dienten jeweils als abhängige Variable in zwei getrennten Modellen im Rahmen einer 3 x 2 Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung, mit Gruppe (Normalprobanden, Unipolare ohne Rezidiv, Unipolare mit Rezidiv) als between-subjects Variable und Zeit (Baseline, Follow-Up) als within-subjects Variable. Um für mögliche Einflüsse von Alter und Geschlecht auf die *f*MRT-Analysen zu kontrollieren, wurden Alter und Geschlecht als Kovariaten in die Modelle mit aufgenommen. Es wurden die Analysen mittels gerichteter *t*-Tests durchgeführt, da in dieser Studie gerichtete Hypothesen untersucht wurden. Für die Gruppenvergleiche wurden gerichtete *t*-Tests für

unabhängige Stichproben durchgeführt. Zur Untersuchung der unterschiedlichen Veränderungen in der Hirnaktivität über die Zeit wurde eine gerichtete Rezidiv x Zeit-Interaktion gerechnet. Zusätzlich wurden mögliche Veränderungen über die Zeit mittels gerichteter *t*-Tests untersucht.

Es wurden Region Of Interest (ROI)-Analysen der Amygdala und Insula durchgeführt. Die hierfür benötigten Masken wurden mithilfe des WFU-Pick-Atlas (Version 2.5) (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) nach den Definitionen des Automated Anatomic Labeling (AAL) Atlas (208) erstellt. Signifikanzschwellen wurden auf Cluster-Level anhand des Threshold-free Cluster Enhancement (TFCE, Version 186) bestimmt. Dabei wurden die Daten je nach Intensität des Signals der benachbarten Voxel gewichtet. Somit wurden kombinierte Peak-Cluster-Werte errechnet. Dieser Permutationstest bietet viele Vorteile: er ist schwellenwert-unabhängig (threshold-free) und sensitiv für fokale hohe Effekte und ausgedehnte niedrige Effekte (cluster enhancement). Des Weiteren hat er eine große Power, also einen höheren Anteil an richtig positiven Ergebnissen, dementsprechend einen kleineren  $\beta$ -Fehler (209). Zur Korrektur für multiple Vergleiche wurde eine family-wise error (FWE)-korrigierte Signifikanzschwelle von  $p < .05$  bei 1000 Permutationen pro Test angewendet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1. Negative Primes

#### 3.1.1 Unterschiede der Hirnaktivität zur Baseline

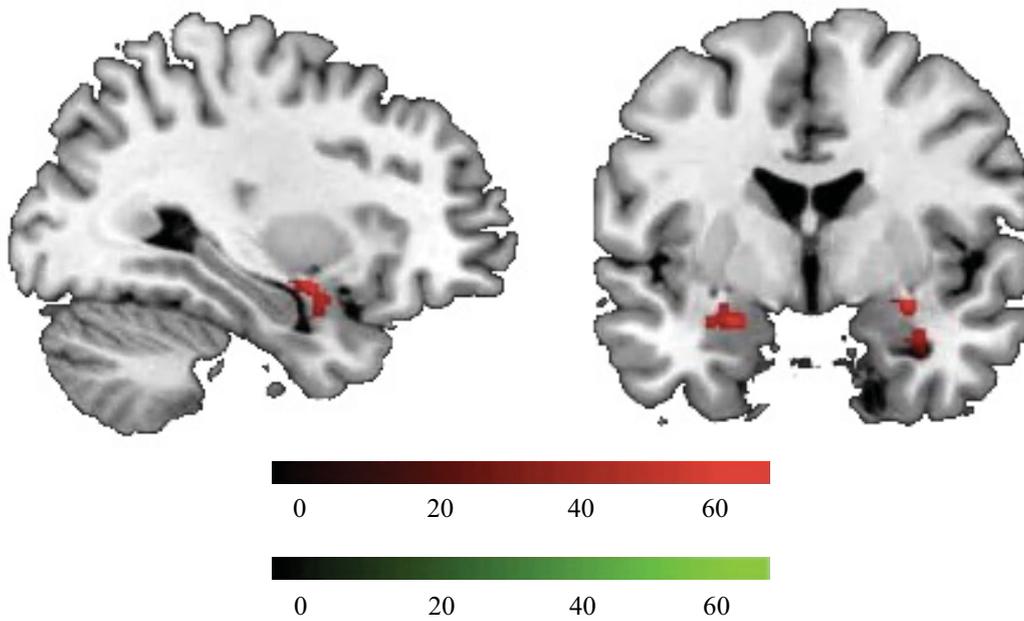
Die Ergebnisse der gerichteten *t*-Tests zur Baseline finden sich in Tabelle 4. Die gesamte Gruppe der unipolaren Probanden hatte im Vergleich zu den Normalprobanden zur Baseline eine signifikant höhere Amygdala- und Insula-Aktivität. Es zeigte sich, dass auch beide unipolaren Subgruppen eine erhöhte Amygdala- und Insula-Aktivität jeweils im Vergleich zu den Normalprobanden aufwiesen (s. Abbildung 5). Es bestand kein Unterschied in der Amygdala- und Insula-Aktivität zwischen den depressiven Subgruppen.

**Tabelle 4:** Ergebnisse der gruppenweisen Vergleiche in der Hirnaktivität zwischen den Normalprobanden und beiden unipolaren Subgruppen zur **Baseline** (negativ > neutral) für die Regions of Interest

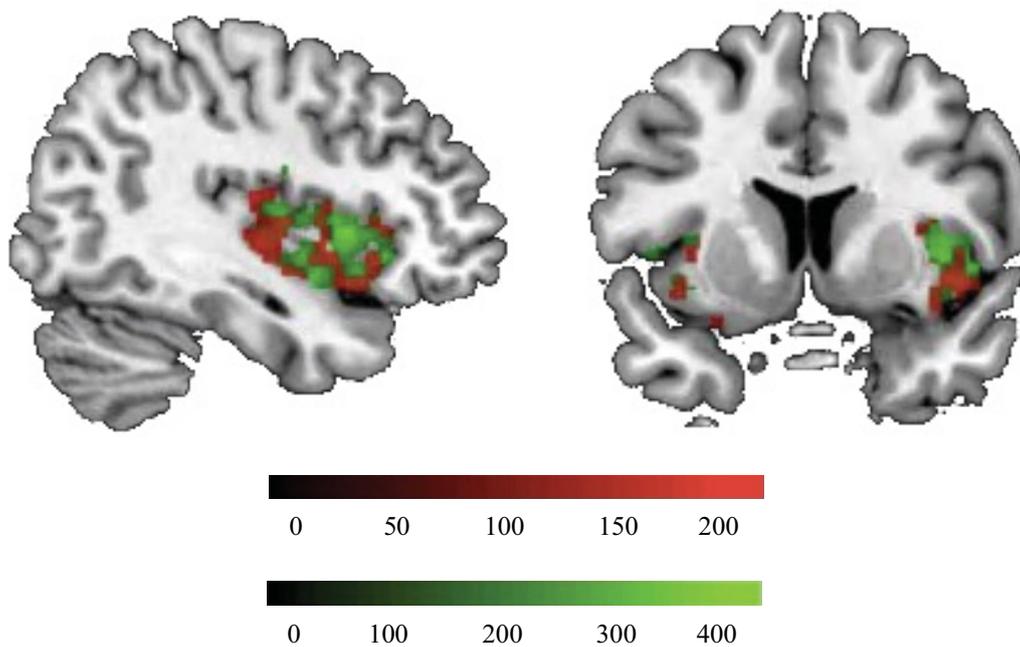
Region of interest	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			TFCE-Wert	Cluster Größe k <sup>a</sup>	p <sub>FWE</sub>
		x	y	z			
<i>Gesamtgruppe Unipolare Probanden &gt; Normalprobanden</i>							
Amygdala	R	32	-2	-12	104.4	174	.001
Amygdala	L	-22	0	-16	88.93	113	.002
Insula	R	46	8	-4	442.49	1687	<.001
Insula	L	-36	6	-8	300.43	1471	.001
<i>Unipolare ohne Rezidiv &gt; Normalprobanden</i>							
Amygdala	L	32	-2	-12	66.67	1	.045
Insula	R	46	10	0	440.75	1013	.007
Insula	L	-34	-6	18	287.47	80	.022
Insula	L	-48	4	4	253.07	268	.030
<i>Unipolare mit Rezidiv &gt; Normalprobanden</i>							
Amygdala	L	-22	0	-14	83.37	66	.006
Amygdala	R	30	0	-14	80.48	82	.007
Insula	R	38	-16	-20	214.82	896	.009
Insula	L	-36	4	-10	175.96	75	.019
Insula	L	-28	12	-20	169.7	36	.021
Insula	L	-34	2	6	158.55	58	.026
Insula	L	-28	12	-20	142.92	28	.036
<i>Unipolare mit Rezidiv &gt; Unipolare ohne Rezidiv</i>							
Amygdala	–	–	–	–	–	–	.570
Insula	–	–	–	–	–	–	.150

L = Links, MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Instituts, R = Rechts, TFCE = Threshold-free cluster enhancement

## a) Amygdala



## b) Insula



**Abbildung 5:** ROI-Analyse der **Amygdala** und der **Insula** zum Vergleich der Aktivitätsunterschiede zwischen den unipolaren Subgruppen und gesunden Kontrollprobanden zur **Baseline**

**a) Amygdala:** links: Sagittalschnitt ( $x = 31$ ) und rechts: Frontalschnitt ( $y = -2$ )

**b) Insula:** links: Sagittalschnitt ( $x = 40$ ) und rechts: Frontalschnitt ( $y = 9$ )

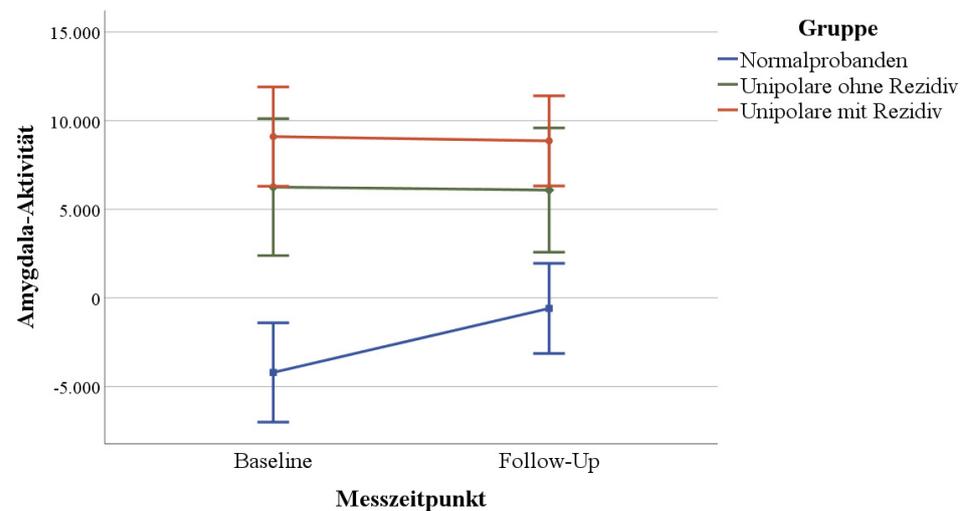
Rot = Unipolare mit Rezidiv > Normalprobanden; Grün = Unipolare ohne Rezidiv > Normalprobanden  
Die Farbskalen beschreiben den *TFCE* -Wert des Signifikanztests.

### 3.1.2 Veränderung der Hirnaktivität im Intervall

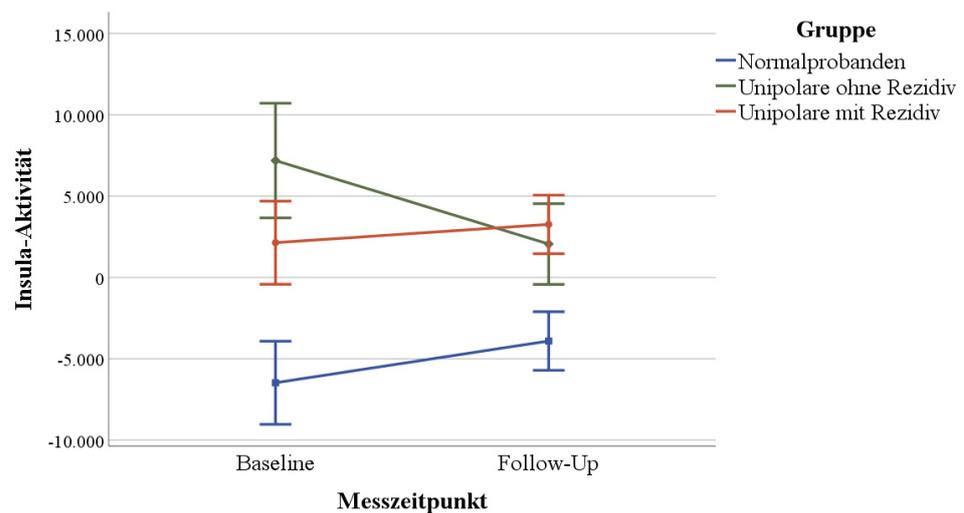
Es ergab sich kein signifikanter Rezidiv x Zeit-Interaktionseffekt (Amygdala:  $p_{FWE} > .500$ , Insula:  $p_{FWE} > .105$ ) und keine signifikante Aktivitätsveränderung über die Gruppen hinweg im Intervall (Amygdala:  $p_{FWE} > .400$ , Insula:  $p_{FWE} > .450$ ).

Eine deskriptive Übersicht über die Aktivität der Amygdala und der Insula der unipolaren Subgruppen und der Gruppe der Normalprobanden zu Baseline und Follow-Up findet sich in Abbildung 6.

#### a) Amygdala



#### b) Insula



**Abbildung 6:** Darstellung der Amygdala- und Insula-Aktivität im Verlauf

Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler  $SE = 1$  an.

**a) Amygdala:** Die Aktivität beschreibt die mittleren Kontrastwerte eines Interaktionskontrastes des signifikanten Clusters aus der linken Hemisphäre ( $x = -22, y = 0, z = -36$ ).

**b) Insula:** Die Aktivität beschreibt die mittleren Kontrastwerte eines Interaktionskontrastes des signifikanten Clusters aus der rechten Hemisphäre ( $x = 46, y = 8, z = 0$ ).

### 3.1.3 Unterschiede der Hirnaktivität beim Follow-Up

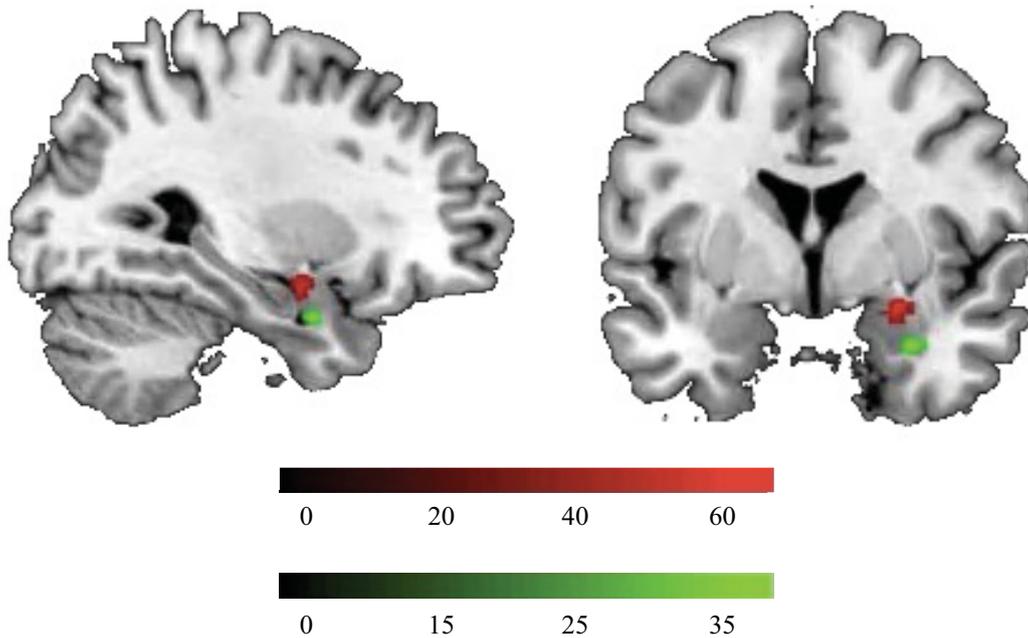
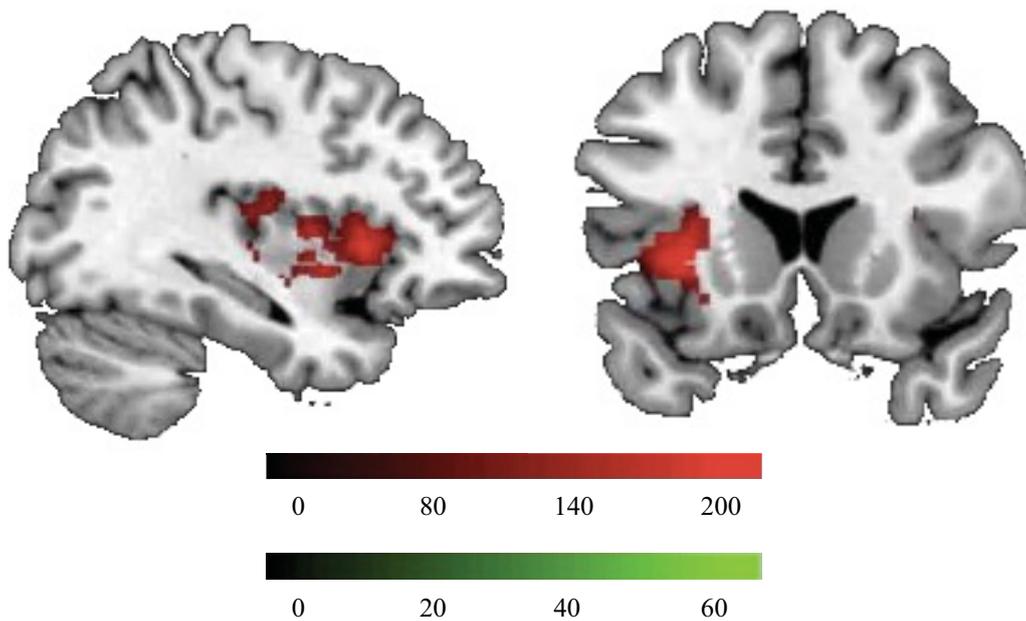
In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der gruppenweisen Vergleiche zum Follow-Up aufgelistet. Sowohl in der Amygdala als auch in der Insula zeigte die Gesamtgruppe der unipolaren Probanden zum Follow-Up eine erhöhte Hirnaktivität im Vergleich zu den Normalprobanden. Bei dem Vergleich zwischen den Normalprobanden und den unipolaren Probanden ohne Rezidiv ergaben sich in der ROI-Analyse der Amygdala zwei signifikante Cluster, welche eine weiterhin erhöhte Aktivität der unipolaren Probanden ohne Rezidiv widerspiegeln. Eine Tendenz zur Signifikanz der Aktivitätsunterschiede der Insula ( $p_{FWE} = .053$ ) zeigte in die gleiche Richtung. Die Gruppe der Unipolaren mit Rezidiv zeigte zum Follow-Up weiterhin eine erhöhte Aktivität in der Amygdala und in der Insula im Vergleich zu den Normalprobanden (s. Abbildung 7). Der Vergleich der Hirnaktivität zwischen beiden unipolaren Gruppen zum Follow-Up zur Überprüfung der vierten Hypothese ergab keine signifikanten Unterschiede in der Amygdala oder der Insula.

**Tabelle 5:** Ergebnisse der gruppenweisen Vergleiche in der Hirnaktivität zwischen den Normalprobanden und beiden unipolaren Subgruppen zum **Follow-Up** (negativ > neutral) für die Regions of Interest

Region of interest	Hemisphäre	MNI-Koordinaten			TFCE-Wert	Cluster Größe <sup>a</sup>	$p_{FWE}$
		x	y	z			
<i>Gesamtgruppe unipolare Probanden &gt; Normalprobanden</i>							
Amygdala	R	28	-6	-16	63.28	187	.001
Amygdala	L	-30	-4	-22	22.86	10	.034
Insula	L	-32	16	0	152.6	927	.002
Insula	R	32	14	12	121.17	1054	.006
<i>Unipolare ohne Rezidiv &gt; Normalprobanden</i>							
Amygdala	R	32	2	-26	35.94	20	.030
Amygdala	R	28	-6	-14	31.81	14	.041
Insula	–	–	–	–	–	–	.053
<i>Unipolare mit Rezidiv &gt; Normalprobanden</i>							
Amygdala	R	24	4	-14	72.75	77	.008
Insula	R	0	16	-32	235.54	651	.002
Insula	R	36	-22	2	114.91	121	.028
Insula	R	36	30	-2	105.62	14	.036
Insula	R	32	14	10	102.62	39	.039
Insula	L	-32	-24	-32	125.01	95	.022
<i>Unipolare mit Rezidiv &gt; Unipolare ohne Rezidiv</i>							
Amygdala	–	–	–	–	–	–	.379
Insula	–	–	–	–	–	–	.273

<sup>a</sup> Es werden ausschließlich signifikante Cluster ( $p_{FWE} < .050$ ) berichtet.

L = Links, MNI = Koordinaten gemäß dem Standard des Montreal Neurological Instituts, R = Rechts, TFCE = Threshold-free cluster enhancement

**a) Amygdala****b) Insula**

**Abbildung 7:** ROI-Analyse der **Amygdala** und der **Insula** zum Vergleich der Aktivitätsunterschiede der zwischen den unipolaren Probanden und den Normalprobanden zum **Follow-Up**

**a) Amygdala:** links: Sagittalschnitt ( $x = 29$ ) und rechts: Frontalschnitt ( $y = 0$ )

**b) Insula:** links: Sagittalschnitt ( $x = -36$ ) und rechts: Frontalschnitt ( $y = 18$ )

Rot = Unipolare mit Rezidiv > Normalprobanden; Grün = Unipolare ohne Rezidiv > Normalprobanden  
Die Farbskalen beschreiben den *TFCE* -Wert des Signifikanztests.

## 3.2. Positive Primes

### 3.2.1 Unterschiede der Hirnaktivität zur Baseline

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Hirnaktivität innerhalb der ROIs zwischen den verschiedenen Gruppen zur Baseline bei der Verarbeitung positiver Primes (Amygdala:  $p_{FWE} > .367$ , Insula:  $p_{FWE} > .164$ ).

### 3.2.2 Veränderung der Hirnaktivität im Intervall

Es konnten keine signifikanten Ergebnisse bei dem Interaktionseffekt (Rezidiv x Zeit) (Amygdala:  $p_{FWE} > .333$ , Insula:  $p_{FWE} > .507$ ), oder bei der Überprüfung der Aktivitätsveränderung über die Gruppen hinweg im Intervall (Amygdala:  $p_{FWE} > .416$ , Insula:  $p_{FWE} > .391$ ) gefunden werden.

### 3.2.3 Unterschiede der Hirnaktivität beim Follow-Up

Zum Follow-Up ergaben die Untersuchungen des Aktivitätsunterschieds zwischen der gesamten unipolaren Gruppe und der Gruppe der Normalprobanden eine Tendenz zur Signifikanz in der Amygdala ( $p_{FWE} > .090$ ) in Richtung einer Hyperaktivität der unipolaren Probanden. In der Insula ergab sich kein signifikantes Cluster ( $p_{FWE} > .261$ ).

Beim Vergleich der Hirnaktivität zwischen jeweils den unipolaren Subgruppen und den Normalprobanden zeigte sich, dass der quasi-signifikante Effekt in der Amygdala auf eine Tendenz in Richtung einer Hyperaktivität der unipolaren Gruppe mit Rezidiv im Vergleich zu den Normalprobanden zurückzuführen war ( $p_{FWE} > .087$ ), wohingegen zwischen der unipolaren Gruppe ohne Rezidiv und den Normalprobanden kein signifikanter Unterschied in der Amygdala-Aktivität bestand ( $p_{FWE} > .276$ ).

In der Insula ergab sich auch beim Vergleich zwischen den unipolaren Subgruppen und den Normalprobanden keine signifikanten Unterschiede (Unipolare ohne Rezidiv < Normalprobanden:  $p_{FWE} > .350$  und Unipolare mit Rezidiv < Normalprobanden:  $p_{FWE} > .133$ ). Ebenso zeigte die gegenüberstellende Analyse zwischen beiden unipolaren Subgruppen eine Tendenz zur Signifikanz in Richtung einer Hyperaktivität der Unipolaren mit Rezidiv in der Amygdala ( $p_{FWE} > .060$ ), aber keinen signifikanten Unterschied der Insula-Aktivität ( $p_{FWE} > .174$ ).

## 4 Diskussion

---

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Hinblick auf die Hypothesen erläutert und interpretiert und vor dem Hintergrund der bestehenden Literatur eingeordnet und diskutiert. Darüber hinaus werden sie bezüglich der methodischen Stärken und Limitationen differenziert erörtert.

Die vorliegende Studie untersucht den Zusammenhang zwischen der Hirnfunktion und dem Langzeitverlauf der MDD während der unbewussten Verarbeitung von negativen und positiven emotionalen Reizen. Anhand der Ergebnisse lässt sich die Vermutung formulieren, dass eine funktionelle Hyperaktivität (para-)limbischer Areale bei der unbewussten Verarbeitung negativer emotionaler Reize unabhängig vom Verlauf der Depression bestehen bleibt. Demnach zeigten sowohl remittierte Probanden als auch Probanden mit weiteren Rezidiven im Intervall eine erhöhte Amygdala-Aktivität im Vergleich zu gesunden Normalprobanden. Für die Insula bestand eine ähnliche Tendenz, wobei betont werden muss, dass die Patienten ohne Rezidiv zum Follow-Up nur noch eine Tendenz zum signifikanten Unterschied im Kontrast zu den Normalprobanden aufwiesen. Außerdem wurde deutlich, dass sich die Hirnaktivität der unipolaren Probanden bei der Verarbeitung positiver Reize zu keinem Zeitpunkt signifikant von der Hirnaktivität der Normalprobanden unterschied. Es gab keine signifikanten Aktivitäts-änderungen innerhalb der Gruppen über die Zeit.

Diese Ergebnisse könnten bedeuten, dass es bei der MDD zu relevanten Aktivierungen in Hirnregionen wie der Amygdala und Insula im Rahmen der unbewussten Verarbeitung negativer emotionaler Reize kommt, die grundsätzlich unabhängig vom jeweiligen Verlauf persistieren.

### 4.1 Unbewusste Emotionsverarbeitung negativer Reize

#### 4.1.1 Unterschiede der Hirnaktivität zur Baseline

Eines der Hauptergebnisse dieser Arbeit ist, dass bei der unbewussten Verarbeitung negativer emotionaler Reize die Gesamtgruppe der unipolaren Probanden zur Baseline eine signifikant höhere bilaterale Amygdala- und Insula-Aktivität aufwiesen als die Gruppe der Normalprobanden. Diese Ergebnisse bestätigen die Resultate aus früheren Studien, die eine Hyperaktivität der Amygdala (85,101,105,106,113,114,119,123) und der Insula (164) bei Patienten mit MDD bei der Emotionsverarbeitung beschrieben haben.

Die Hyperaktivität der Amygdala bestätigt den vorgeschlagenen Pathomechanismus einer vermehrten Bottom-Up-Verarbeitung bei Patienten mit unipolarer Depression (69,102,108,109) sowie die Theorie einer gesteigerten Gedächtnisbildung durch negative Reize (85,100,125). Die Hyperaktivität der Insula spricht für ein stärkeres Erleben primärer Emotionen im Vergleich zu Normalprobanden (158) und suggeriert eine negative Verzerrung bei der Verarbeitung negativer Reize (210).

Darüber hinaus lässt sich erkennen, dass beide unipolaren Subgruppen, unabhängig davon, ob sie zukünftig ein Rezidiv erleben oder nicht, eine höhere Hirnaktivität im Vergleich zu den Normalprobanden aufwiesen (s. Abbildung 6). Ähnliche Befunde zeigten Victor et al. (2010) in ihrer prospektiven achtwöchigen Treatment-Studie (122). Eine Erklärung für diese Erkenntnis könnte sein, dass sich die Probanden beider unipolarer Subgruppen zu diesem Zeitpunkt in einer depressiven Phase befanden und ungefähr einen gleichen Schweregrad aufwiesen. Im Zuge dessen wird diskutiert, dass die Hirnaktivität insbesondere von der Schwere einer depressiven Episode abhängt (108,121).

Die Annahme, dass sich die Hirnaktivität schon zur Baseline zwischen den beiden Patientengruppen unterscheidet, in Abhängigkeit davon, ob sie im Intervall ein Rezidiv erleben oder nicht, u.a. gestützt auf die Ergebnisse der Längsschnittstudie Opmeers et al. (2016) (45), konnte nicht bestätigt werden. Die Amygdala- und Insula-Aktivität war bei Unipolaren mit zukünftigem Rezidiv nicht signifikant höher als die Aktivität bei Unipolaren ohne zukünftiges Rezidiv. Der negative Bias sowie eine Hyperaktivität in den genannten Arealen besteht in der gesamten Gruppe der depressiven Patienten. Infolgedessen lässt sich vermuten, dass bei einer Depression unabhängig vom (zukünftigen) Erkrankungsverlauf eine Hyperaktivität in limbischen und paralimbischen Arealen vorhanden ist. Schlussfolgernd lassen die Ergebnisse dieser Studie vermuten, dass sich der zukünftige Erkrankungsverlauf anhand des im vorliegenden Studiendesigns ermittelten Korrelats der unbewussten Emotionsverarbeitung nicht vorhersagen lässt.

Bisherige Befunde bezüglich der Baseline-Hirnaktivität während der Emotionsverarbeitung als prädiktiver Verlaufsmarker bei depressiven Patienten sind bislang heterogen. Zudem handelt es sich bei diesen Befunden überwiegend um Studien zur bewussten Emotionsverarbeitung. Einerseits wurde postuliert, dass eine erhöhte Amygdala-Aktivität ein besseres Ansprechen auf eine kognitive Verhaltenstherapie (46) sowie auf eine medikamentöse Therapie mit dem SSRI Escitalopram (211) vorhersagt. Darüber hinaus postulierten Samson et al. (2011), dass eine höhere Insula-Aktivität einen prädiktiven Marker für eine Symptomverbesserung darstellt (212). Andererseits implizierte die Arbeitsgruppe

von Saxena et al. (2003), dass ein niedriger Stoffwechsel in der Amygdala mit einem besseren Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie mit SSRIs einhergeht (213). In die gleiche Richtung argumentieren Fu et al. (2013) in ihrer Metaanalyse, in der sie deutlich machten, dass eine höhere Aktivität der Insula mit einer geringeren Symptomverbesserung korreliert (47). Eine Erklärung für diese inkonsistenten Ergebnisse könnte in der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studien liegen. Zum einen verwendeten die Studien unterschiedliche Paradigma. Zum anderen wurde die Hirnaktivität als prädiktiver Marker für unterschiedliche Therapieformen genutzt. Es lässt sich vermuten, dass die Hirnaktivität unterschiedlich stark durch verschiedene Therapieformen beeinflusst wird. In der vorliegenden Studie wurde nicht kontrolliert, welche (nicht-)medikamentöse Therapie die Probanden erhielten, da sich die Fragestellung auf Unterschiede in der Hirnaktivität unabhängig von einer speziellen Therapieform bezieht. Zudem untersuchte keine dieser Studien die unbewusste Emotionsverarbeitung.

Ein methodischer Erklärungsansatz für den fehlenden Unterschied in der Baseline-Aktivität zwischen den depressiven Subgruppen könnte die unterschiedlich ausgeprägte Einnahme von Psychopharmaka sein. Der Medication Load Index unterschied sich bereits zum Baseline-Zeitpunkt zwischen den unipolaren Subgruppen. Ohne den Einfluss von Psychopharmaka wäre eine noch stärker ausgeprägte Hyperaktivität in der Gruppe mit Rezidiv denkbar gewesen.

Insgesamt gibt es viele unterschiedliche Befunde zur Nutzung der Hirnaktivität bei der (un-)bewussten Emotionsverarbeitung als prädiktiven Marker und sie sollte insbesondere im Hinblick auf verschiedene Therapieformen eingehender untersucht werden.

#### **4.1.2 Veränderung der Hirnaktivität im Intervall und Unterschiede zum Follow-Up**

Die Hypothese, dass sich die Hirnaktivität in den untersuchten Arealen bei den unipolaren Probanden in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf verändert, konnte nicht bestätigt werden. Nicht nur die Amygdala-Aktivität der unipolaren Probanden mit Rezidiv, sondern auch die der Unipolaren ohne Rezidiv zeigte zum Follow-Up einen signifikanten Unterschied zur Hirnaktivität der Normalprobanden. Für die Insula bestand grenzwertig kein signifikanter Unterschied in der Aktivität zwischen den unipolaren Probanden ohne Rezidiv und den Normalprobanden. Das könnte darauf hindeuten, dass die Aktivität der Insula mehr von dem jeweiligen Verlauf, bzw. Remissionsstatus einer Depression abhängt als die Aktivität der Amygdala.

Die Erkenntnis, dass eine Remission mit einer Verminderung der Hyperaktivität in emotionsverarbeitenden Hirnarealen einhergeht (45), konnte in dieser Studie so nicht bestätigt werden. Überdies war eine anhaltende Depression in der vorliegenden Studie mit einem Bestehen bleiben der Hyperaktivität assoziiert. Eine relevante Änderung der Amygdala- oder der Insula-Hyperaktivität konnte nicht gezeigt werden. Somit lässt sich die Annahme, dass eine progressive Hyperaktivität bei Patienten mit Rezidiv mit einem schlechteren Verlauf korreliert (190,191), nicht bestätigen.

#### 4.1.2.1 Erklärungsansatz zur Amygdala-Aktivität

Eine mögliche Erklärung für die geringen Veränderungen der Amygdala-Aktivität im Krankheitsverlauf bei der unbewussten Emotionsverarbeitung ist, dass sie eine sehr tief gelegene kortikale Struktur darstellt, deren Aktivität vorwiegend durch Konditionierung beeinflussbar ist (214,215). Konditionierung wirkt auf unbewusster Ebene (216). Man könnte vermuten, dass die unbewusste Emotionsverarbeitung durch tiefer gelegene Strukturen wie die Amygdala nicht so stark durch bewusste Emotionsregulationsprozesse beeinflussbar ist. Darüber hinaus bleiben konditionierte Prozesse unabhängig von einer Remission bestehen. Dies würde im Einklang stehen mit der Idee des grundlegenden negativen Bias bei depressiven Menschen (s. Abschnitt 1.4). Darüber hinaus könnten die Veränderungen der Amygdala-Aktivität bei der unbewussten Emotionsverarbeitung so internalisiert sein, dass sie einen längeren Zeitraum, als den im Studienintervall untersuchten, brauchen, um sich im remittierten Zustand zu normalisieren.

Möglicherweise werden die neuronalen Aktivierungsmuster in der ersten Krankheitsphase oder bereits prämorbid, durch frühere Umwelterfahrungen, wie z.B. Kindheitstraumata (217) oder genetisch bedingt, so tief festgelegt, dass sie sich bei einer Remission gar nicht vollständig normalisieren können. Somit könnte die Amygdala-Hyperaktivität als eine Grundeigenschaft depressiver Patienten gewertet werden, die nicht vom aktuellen Stimmungszustand abhängig ist und gleichzeitig einen funktionellen Biomarker für eine erhöhte Vulnerabilität und Anfälligkeit für weitere Rezidive darstellt (89,122). Jenkins et al. (2016) zeigten, dass remittierte unipolare Jugendliche im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine Hyperaktivität in unterschiedlichen Hirnarealen, u.a. der Amygdala, bei der Reaktion auf emotionale Stimuli aufwiesen. Sie vermuteten ebenfalls, dass diese das Risiko für weitere Episoden und somit die Vulnerabilität erhöhen könnte (218).

Eventuell bestand die Amygdala-Hyperaktivität schon vor dem erstmaligen Auftreten der depressiven Störung als Grundeigenschaft der Patienten und hielt im Rahmen der Remission

weiterhin an. Im Zuge dessen wird spekuliert, dass eine erhöhte Amygdala-Aktivität einen Residualmarker bei für MDD prädisponierten Menschen darstellt (5,106,118). Dies wird durch die Erkenntnis unterstützt, dass ein größeres Amygdala-Volumen bei Angehörigen von unipolaren Patienten (219) und eine erhöhte Amygdala-Aktivität bei gesunden Menschen mit Erfahrungen von Kindesmisshandlung (217) zu finden ist. Diese Faktoren erhöhen das Risiko für die Entstehung einer Depression (217). Somit lässt sich vermuten, dass eine erhöhte Amygdala-Aktivität eine Prädisposition für die Entwicklung einer MDD darstellt, sie während einer depressiven Episode bestehen bleibt und auch bei einer Remission weiterhin persistiert.

Ferner zeigten die Ergebnisse der Studie von Siegle et al. (2006), dass die Hyperaktivität der Amygdala nicht mit dem Schweregrad der MDD korrelierte, sondern mit dem Ausprägungsgrad der Rumination (46). Cooney und Kollegen (2010) zeigten in ihrer fMRT-Studie, dass unipolare Probanden eine höhere Amygdala-Aktivität als gesunde Kontrollprobanden während eines Ruminations-Paradigmas aufwiesen (220). Rumination kann bei depressiven Patienten auch unabhängig von akuten Episoden bestehen und tritt oft schon vor dem Ausbruch einer depressiven Episode auf (221). Dies könnte eine weitere Erklärung für die beständige, Remissions-unabhängige Amygdala-Hyperaktivität bei depressiven Probanden sein.

Treatment-Studien zeigen konträre Ergebnisse zu denen der vorliegenden Studie, indem sie auf eine Reduktion der Amygdala-Aktivität bei der Reaktion auf negative Reize in Folge einer medikamentösen Behandlung hinweisen (5,69,122,222). Sheline et al. (2001) zeigten in ihrer achtwöchigen fMRT-Studie, dass sich die Amygdala-Hyperaktivität bei unipolaren Probanden während eines Paradigmas zur unbewussten Emotionsverarbeitung nach der Behandlung mit dem SSRI Sertralin reduzierte (118). Das ließe sich damit erklären, dass die Amygdala-Funktion durch die Einnahme von Psychopharmaka gehemmt wird (118), indem die Medikamente auf Rezeptorebene wirken (222). Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie lässt sich die Vermutung formulieren, dass die Normalisierung der Hirnaktivität durch Antidepressiva möglicherweise nur kurzfristig wirkt, da sie im langfristigen Verlauf nicht mehr beobachtet werden konnte. Das lässt sich mit der Vermutung erklären, dass die pharmakologische Wirkung limitiert während des Behandlungs-Intervalls anhält und sich die Amygdala-Aktivität möglicherweise nach einiger Zeit ohne Medikation dem erhöhten Ausgangsniveau erneut angleicht. Darüber hinaus wurde bereits in anderen Studien postuliert, dass eine Normalisierung der Amygdala-Aktivität nicht automatisch mit einer Remission

einhergeht, sondern von der jeweiligen Behandlung (z.B. Psychotherapie / Psychopharmaka) abhängt, unter welcher die Remission erreicht wurde (5,118,122,218).

Innerhalb der untersuchten Patientengruppe dieser Studie wurden verschiedene Therapieformen angewandt, einige Patienten erhielten gar keine Therapie innerhalb des Intervalls. Somit ist die unipolare Patientengruppe diesbezüglich recht heterogen, was wiederum erklären könnte, warum sich insgesamt keine Reduktion der Amygdala-Hyperaktivität zeigt.

#### 4.1.2.2 Erklärungsansatz zur Insula-Aktivität

Interessant ist die Beobachtung, dass die Insula-Aktivität bei Patienten mit anhaltender Depression bzw. bei Patienten mit Rezidiv erhöht bleibt. Der Unterschied in der Hirnaktivität zwischen Patienten ohne Rezidiv und Normalprobanden war zum Follow-Up zwar nicht mehr signifikant, zeigte jedoch eine Tendenz in die gleiche Richtung wie bei den Patienten mit Rezidiv, also in Richtung der Hyperaktivität.

Die Insula reagiert möglicherweise etwas komplexer als die Amygdala, weil sie an vielen verschiedenen Mechanismen beteiligt ist. Besonders muss hier die unterschiedliche Funktion der anterioren und der posterioren Insula betrachtet werden. Insbesondere der anteriore Teil ist bei der Emotionsverarbeitung beteiligt, während der posteriore Teil eine große Rolle bei der Sinneswahrnehmung und Interozeption spielt (140). Allerdings gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den depressiven Subgruppen zum Follow-Up oder signifikante Aktivitätsveränderungen über die Zeit. Rein deskriptiv zeigte sich jedoch eine Reduktion der Insula-Aktivität innerhalb der Gruppe ohne Rezidiv und eine leichte Steigerung innerhalb der Gruppe mit Rezidiv (s. Abbildung 6). Anhand dessen könnte man spekulieren, dass die Insula möglicherweise sensibler als die Amygdala auf Veränderungen im Erkrankungsverlauf, des depressiven Zustands oder auf eine Remission reagiert. Dies würde mit der Vermutung, dass die Aktivität der anterioren Insula mit dem Schweregrad der MDD korreliert (164), übereinstimmen. Außerdem zeigten Opmeer et al. (2016) in ihrer longitudinalen Studie eine Veränderung der Insula-Aktivität, die abhängig vom depressiven Verlauf auftrat. Hier wurde allerdings die Hirnaktivität bei der bewussten Verarbeitung positiver Stimuli untersucht (45). Zusammenfassend bleibt die Insula-Hyperaktivität im Falle einer weiter bestehenden Depression erhalten, im Gegensatz dazu weißt sie im Falle einer Remission eine Tendenz zur Normalisierung auf. Diese Tendenz könnte als Resilienzfaktor gegen weitere depressive Episoden fungieren.

Darüber hinaus könnten diese Erkenntnisse nahelegen, dass die neuronale Veränderung der negativen unbewussten Emotionsverarbeitung einen längeren Zeitraum braucht, um sich nach einer depressiven Episode zu normalisieren. Diese Vermutung wird auch von der Tatsache unterstützt, dass das Risiko für ein Rezidiv in der Zeit unmittelbar nach einer depressiven Episode erhöht ist (223) und erst mit der Zeit abnimmt (224). Zur Überprüfung dieser Hypothese sind longitudinale Studien mit einem noch längeren Untersuchungsintervall (z.B. 3-5 Jahre) notwendig.

Methodisch lassen sich die Ergebnisse des Vergleiches der Insula-Aktivitäten zwischen beiden unipolaren Gruppen damit erklären, dass zu der unipolaren Gruppe mit Rezidiv auch Patienten gezählt wurden, die zwar ein Rezidiv im Intervall aufwiesen, jedoch zum Follow-Up-Zeitpunkt remittiert waren, wodurch die Heterogenität innerhalb dieser Gruppe erhöht wurde. Dies könnte letztlich dazu geführt haben, dass der Unterschied zwischen der Gruppe mit Rezidiv und der Gruppe ohne Rezidiv nicht signifikant war. Darüber hinaus bedarf es möglicherweise einer größeren Power, um Effekte über die Zeit nachzuweisen. Dementsprechend könnten die Stichproben zu klein gewesen sein, um signifikante Effekte nachzuweisen, obwohl eine Tendenz in die vermutete Richtung bestand (s. Abbildung 6). Des Weiteren lässt sich der ausbleibende Unterschied zwischen beiden unipolaren Subgruppen zum Follow-Up-Zeitpunkt damit erklären, da sich auch hier beide depressiven Gruppen bezüglich der Medikation unterschieden, sodass möglicherweise die Hyperaktivität der Unipolaren mit Rezidiv unterdrückt und somit unkenntlich wurde.

#### 4.1.2.3 Allgemeiner Erklärungsansatz

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass die neuronalen Korrelate der unbewussten Emotionsverarbeitung in der Amygdala langfristig eher wenig durch den Verlauf einer Depression beeinflusst werden. Dieser Befund erweitert somit die Ergebnisse der kurzfristigen Treatment-Studien, die zeigen, dass es zeitweise nach Therapien erstmal zu einer Veränderung der Hirnaktivität kommt.

Ein gutes Beispiel dafür, dass die Wirkung von Psychopharmaka einen bedeutenden Einfluss auf die Hirnaktivität bei der Emotionsverarbeitung hat, sind die Befunde der Studie von Victor et al. (2010), welche zeigte, dass sich die Hirnaktivität bei der unbewussten Emotionsverarbeitung bei depressiven Probanden, die eine achtwöchige Behandlung mit Sertralin erhalten hatten, normalisierte (122). Redlich et al. (2017) verglichen die Wirksamkeit von Elektrokrampf- und Pharmakotherapie bei unipolaren Probanden, indem sie die Amygdala-Aktivität bei der unbewussten Emotionsverarbeitung in einem Intervall von 6 Wochen

untersuchten. Sie stellten fest, dass nach beiden Interventionen eine Reduktion der Amygdala-Hyperaktivität bei der Antwort auf unbewusste negative Reize zu beobachten war (225). Darüber hinaus beobachteten Drevets (1999), Sheline et al. (2001) und Fu et al. (2004) nach einer Kurzzeitbehandlung mit Antidepressiva eine Abnahme der Amygdala-Aktivität bei der bewussten Emotionsverarbeitung (118,119,226). Ein solcher Befund konnte mittels des vorliegenden Studiendesigns nicht erfasst werden. Die Hypothese, dass Antidepressiva direkt den negativen Bias der Emotionsverarbeitung bei depressiven Patienten beeinflussen und damit therapeutisch wirken, wurde in mehreren Publikationen diskutiert (für Einzelheiten s. Review von Harmer (2008) und von Delaveau et al. (2011) (126,227)). Sie sollen die durch fronto-limbische und extrastriatische Schaltkreise regulierten Aufmerksamkeits- und primären Bewertungsprozesse beeinflussen, indem sie auf spezifische Signalübertragungswege, Genexpressionsmuster und Neurotransmitter wirken (228,229) und so den positiven Bias stärken (227). Sehr früh nach Behandlungsbeginn, schon bevor sich die Stimmung verändert, können diese Effekte auf die funktionelle Hirnaktivität beobachtet werden. Die Stimmung normalisiert sich erst nach einer längerfristigen Behandlung (227). Diese Wirkung konnte sowohl an gesunden Probanden gezeigt werden, die durch eine Behandlung mit dem SSRI Citalopram eine noch stärkere Amygdala-Aktivität bei der Präsentation positiver Gesichter aufwiesen (230) als auch an der sich schon nach einer einzelnen Gabe von Reboxetin intensivierenden emotionalen Verhaltensreaktion auf positive Reize unipolarer Probanden (231). Ferner wird diskutiert, dass die Abnahme der funktionellen Aktivität bei der Verarbeitung negativer Stimuli von der Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung abhängen könnte (122).

In der vorliegenden Arbeit nahm der Großteil der Patienten mit unipolarer Depression sowohl ohne als auch mit Rezidiv zu beiden Zeitpunkten Psychopharmaka ein. Es lässt sich vermuten, dass diese im Studiendesign nicht berücksichtigte Medikamenteneinnahme einen Einfluss auf die funktionellen Messergebnisse hatte (122). Eigentlich könnte man annehmen, dass sich durch die Medikamenteneinnahme auch bei den Probanden dieser Studie die Hirnaktivität reduzieren würde. Die gegensätzlichen Ergebnisse dieser Arbeit könnten darauf hindeuten, dass die Hirnaktivität der unipolaren Probanden bei der unbewussten emotionalen Verarbeitung so stark erhöht ist, dass sie trotz der Einnahme von Psychopharmaka eine Hyperaktivität aufweist.

Eine weitere Erklärung für die Abweichung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit von den Ergebnissen anderer Studien könnte das verwendete Paradigma darstellen. Stuhmann et al. (2011) schlägt vor, dass sich besonders Paradigmen mit subliminalen Stimuli anbieten, da so

ein kognitiver Einfluss auf die Aktivität ausgeschlossen werden kann (89). Victor et al. (2010) betonten, dass besonders maskierte Stimuli geeignet seien, da in ihrer Studie die Amygdala besonders sensibel auf maskierte Bilder reagierte (122). Dies unterstützt die Hypothese Stuhmanns, da anhand dieser Methode die unbewusste Verarbeitung untersucht wird. In vielen der oben erwähnten Studien wurden allerdings Paradigmen zur bewussten Verarbeitung verwendet. Die Stärke der vorliegenden Arbeit ist also, dass subliminale Reize, in Form von maskierten negativen und positiven Gesichts-Stimuli, genutzt wurden. Somit lässt sich ein möglicher Einfluss der kognitiven Verarbeitung ausschließen. Damit sind die Ergebnisse dieser Studie neuartig und mit den Ergebnissen der bisherigen Studien zur bewussten Emotionsverarbeitung nicht vergleichbar. Darüber hinaus ist es wichtig, welche Art von Stimuli eingesetzt wird. Es wird diskutiert, dass verbale Stimuli eine längere Verarbeitungszeit als Gesichtsstimuli benötigen (54,122,232). Außerdem könnte das verwendete Design (z.B. Block-Design vs. Event-Related-Design) sowie die dargestellten Kontraste (z.B. emotionales Gesicht vs. neutrales Gesicht / vs. Figuren etc.) die Aktivität einzelner Hirnareale beeinflussen (89) und zu einer schlechteren Vergleichbarkeit verschiedener Studien führen.

Anhand der hier gewonnen Erkenntnisse lässt sich die Vermutung formulieren, dass die Amygdala-Aktivität bei der rein emotionalen Verarbeitung (Bottom-Up-Regulation) weniger durch den Erkrankungsverlauf der Depression beeinflusst zu werden scheint als bei der bewussten kognitiven Verarbeitung (Top-Down-Regulation). Etwas differenzierter muss die Insula-Aktivität betrachtet werden, da sie im Falle einer Remission eine Tendenz zu einer normalisierten Aktivität bei der Bottom-Up-Regulation zeigt. Hieran wird das Alleinstellungsmerkmal dieser Studie deutlich, da es noch keine Studien mit einem vergleichbaren Design oder einer ähnlichen Fragestellung und somit noch keine passende Evidenz gibt. Zusätzlich herrscht eine Inkonsistenz in den Ergebnissen der Treatment-Studien.

Nach den Ergebnissen dieser Studie, differenziert das neuronale Korrelat nicht zwischen Erkrankungsverläufen bei der unbewussten Emotionsverarbeitung negativer Reize.

#### **4.2 Unbewusste Emotionsverarbeitung positiver Reize**

Die Hypothesen bezüglich der unbewussten Verarbeitung positiver emotionaler Reize konnten nicht belegt werden. Es wurde weder ein Unterschied in der Hirnaktivität zwischen der gesamten unipolaren Gruppe und der Gruppe der Normalprobanden noch zwischen den

beiden unipolaren Subgruppen festgestellt. Zusätzlich zeigte sich keine Veränderung der Hirnaktivität über die Zeit. Es lässt sich die Vermutung anstellen, dass das Gehirn generell stärker auf negative Reize reagiert (233), da diese oft mit Gefahr oder Stress assoziiert sind und so der Mensch effektiver auf diese Reize reagieren kann. Positive Reize bürden nicht die Gefahr das Gleichgewicht des Organismus so stark zu irritieren.

Eine Hypoaktivität in der Amygdala und der Insula wurden angenommen, da ein erschwertes Abrufen positiver Gedächtnisinhalte (234), eine verminderte Aufmerksamkeit für positive emotionale Reize (85,90–92,100) und darüber hinaus eine schlechtere Verarbeitung positiver Stimuli (95) festgestellt werden konnten. Insgesamt gibt es noch nicht viele Studien zur emotionalen Reaktion auf unbewusst präsentierte fröhliche Gesichts-Stimuli (für Einzelheiten s. Review von Sturmann et al. (2011) (89)). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit konnte eine Hypoaktivität der Amygdala (122,204) und der Insula (235) bei der Präsentation von positiven Stimuli in anderen Studien festgestellt werden. Außerdem stellten Victor et al. (2010) bei ihrer Untersuchung der Hirnaktivität bei der Präsentation maskierter Stimuli zur unbewussten Emotionsverarbeitung fest, dass sich die Hirnaktivität der Amygdala bei remittierten Probanden nach einer achtwöchigen Behandlung mit dem SSRI Sertralin normalisiert hatte (122). Ähnliche Befunde machten auch Schaefer et al. (2006) bezüglich der Insula-Aktivität, die sich durch eine 22-wöchige Behandlung mit Venlafloxin bei den dadurch remittierten Probanden stabilisiert hatte (235). Die Ergebnisse dieser Studien könnten auf die Medikationseffekte zurückzuführen sein. Die medikamentöse und psychotherapeutische Behandlung der Probanden wurde in dieser Arbeit nicht kontrolliert. Es lässt sich nicht ausschließen, dass ein Bias bei der positiven Verarbeitung herrscht, dieser jedoch durch die pharmakologische Behandlung korrigiert und somit in dieser Studie unkenntlich gemacht wurde. Eine vermehrte Behandlung mit Psychopharmaka könnte möglicherweise zu einer erhöhten Aktivität in der Amygdala und Insula in Reaktion auf positive Stimuli bei der unbewussten Emotionsverarbeitung führen. Das würde auch erklären, warum bei Treatment-Studien (122,235) unipolare Probanden ohne eine Behandlung mit Psychopharmaka zur Baseline signifikante Unterschiede zu gesunden Kontrollprobanden aufwiesen.

Eventuell konnten mögliche Aktivitätsunterschiede und -änderungen nicht mit dem vorliegenden Studienmodell erfasst werden. Vielleicht war das verwendete Paradigma dafür nicht geeignet, da die präsentierten Stimuli nicht genügend positive Valenz aufwiesen oder zu kurz präsentiert wurden. Möglicherweise wies der Unterschied zu den neutralen Stimuli keine ausreichende Prägnanz auf, sodass die positiven Reize wie die neutralen Stimuli verarbeitet

wurden. Allerdings muss betont werden, dass Suslow et al. (2010) das gleiche und Victor et al. (2010) ein sehr ähnliches Paradigma wie in der vorliegenden Arbeit verwendeten (122,204). Schaefer et al. (2006) nutzten sowohl emotionale Gesichts-Stimuli als auch Bilder von Menschen ohne sichtbare Gesichter sowie Bilder mit appetitlichen Gegenständen und kamen zu dem Schluss, dass eine besonders erhöhte Aktivität durch die positiven sozialen Stimuli entsteht (235).

Insgesamt ergaben die Untersuchungen dieser Studie keine signifikanten Gruppenunterschiede oder Veränderungen über die Zeit bei der Verarbeitung positiver Primes. Dies könnte implizieren, dass die hirnfunktionellen Korrelate der unbewussten Verarbeitung positiver emotionaler Reize möglicherweise weniger gut zwischen dem depressiven und dem gesunden Zustand differenzieren im Vergleich zu denen der unbewussten Verarbeitung negativer Reize. Dementsprechend ließe sich der Bias der Hirnaktivität nicht bei der Reaktion auf unbewusste positive Stimuli erkennen oder er war durch die Medikation der unipolaren Gruppe reduziert. Zusammenfassend sind weitere Studien notwendig, um Effekte der unbewussten Emotionsverarbeitung positiver Reize auf die Hirnaktivität und mögliche Einflüsse durch die Behandlung mit Psychopharmaka eingehender zu untersuchen und zu verstehen.

### **4.3 Stärken und Limitationen**

Im Folgenden werden inhaltliche und methodische Stärken sowie Limitationen dieser Studie aufgeführt, sodass die Aussagekraft der erhobenen Ergebnisse besser eingeschätzt werden kann.

#### **4.3.1 Stärken**

Der Prozess der Emotionsverarbeitung ist sehr komplex. Vor allem die unbewusste Verarbeitung wurde bisher im Erkrankungsverlauf der Major Depression unzureichend untersucht (51). Besonders hervorzuheben ist, dass dieser Studie ein prospektives und naturalistisches Design zugrunde liegt. Dadurch wird eine Validität der Ergebnisse sichergestellt. Außerdem können dadurch erste Erkenntnisse in Bezug auf funktionelle Hirnveränderungen im Langzeitverlauf der MDD geschaffen werden.

Obwohl eine Datenerhebung über einen so langen Zeitraum einen sehr aufwendigen Prozess darstellt, ist sie eine unumgängliche Methode zur Erfassung von Langzeiteffekten und zur Analyse unterschiedlicher Verlaufsformen. In der vorliegenden Studie wird die unbewusste

Verarbeitung sowohl negativer als auch positiver Reize untersucht. Bisher gibt es nur sehr wenige Studien mit einem vergleichbaren Design. Von diesen untersucht keine die unbewusste Verarbeitung von Emotionen, was der hier zugrundeliegenden Fragestellung ein Alleinstellungsmerkmal verschafft.

Ein besonderes Interesse kommt der vorliegenden Stichprobe insofern zu, als dass die Probanden nach einem relativ langen Intervall von ca. zwei Jahren zu einer Folgeuntersuchung eingeladen wurden. So ließen sich die unipolaren Probanden in zwei Gruppen (Unipolare ohne vs. mit Rezidiv) aufteilen und die funktionellen Hirnveränderungen bezüglich des jeweiligen Verlaufes untersuchen. Relativ gesehen für das hier zugrundeliegende Studiendesign mit *f*MRT konnte insgesamt eine große Stichprobe mit 96 Probanden gewonnen werden. Ferner muss betont werden, dass diese Studie im Vergleich zu anderen longitudinalen Studien bezüglich der Emotionsverarbeitung, wie die von Heller et al. (2013) mit  $n = 21$ , von Wang et al. (2018) mit  $n = 57$ , von Ai et al. (2019) mit  $n = 67$  und die von Opmeer et al. (2016) mit insgesamt  $n = 81$  Probanden eine größere Stichprobe untersucht (45,86,164,174). Das Verhältnis der Probandenanzahl innerhalb der verschiedenen Subgruppen (Unipolare ohne Rezidiv:  $n = 20$ , Unipolare mit Rezidiv:  $n = 38$ ,) entspricht dem naturalistischen Verlauf einer Depression (1/3 ohne Rezidiv und 2/3 mit Rezidiv) (2).

Effekte der akuten Depressionsschwere zwischen den depressiven Subgruppen zum Baseline-Zeitpunkt konnten ausgeschlossen werden, da es keinen signifikanten Unterschied im Baseline-HAMD zwischen den depressiven Subgruppen gab. Alter und Geschlecht der Probanden wurden innerhalb der drei verschiedenen Gruppen so abgestimmt, dass sie gut miteinander vergleichbar waren. Außerdem wurden diese beiden Faktoren in den Analysen kontrolliert und damit mögliche Effekte raus gerechnet. So wurde der Einfluss dieser Variablen auf die statistischen Berechnungen minimiert.

Mit dem eingesetzten Paradigma wurde schon in einigen publizierten Studien die Hirnaktivität von Normalprobanden und Probanden mit unipolarer Depression untersucht und es wurde als eine valide Methode betrachtet (14,200,204,205). Es untersucht unbewusste Prozesse und ist somit besonders genau, da kognitive Einflüsse auf die Hirnaktivität ausgeschlossen werden können.

#### **4.3.2 Limitationen**

Im Vergleich zu anderen Längsschnittstudien ist die untersuchte Stichprobe relativ groß, allerdings ist sie in Bezug auf die statistische Power gesehen eher klein. Besonders die Aufteilung der Stichprobe in die Subgruppen verkleinert die Anzahl der Probanden in den

vergleichenen Gruppen. Dadurch könnte es zu falsch negativen Ergebnissen gekommen sein, wie z.B., dass der Effekt der Veränderung über die Zeit und der Unterschied zwischen den beiden unipolaren Subgruppen zum Follow-Up nicht signifikant waren, obwohl eine deskriptive Tendenz bestand. Mit einer größeren Stichprobe könnten mehr Daten erhoben und verglichen werden, was zu einer größeren Teststärke, Aussagekraft und repräsentativeren Ergebnissen führen würde. Charter (2003) postulierte, dass man eine Stichprobengröße von mindestens 400 Probanden verwenden müsse, um eine ausreichende Reliabilität für ähnliche funktionelle Fragestellungen im Forschungsfeld der Depression zu gewährleisten (236). Es muss allerdings betont werden, dass es bei einem longitudinalen Studiendesign nicht einfach ist eine große Stichprobe zu rekrutieren, da zu beiden Messzeitpunkten alle Daten vollständig vorliegen müssen und es z.B. keine Messartefakte geben darf. Darüber hinaus kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, weil die Probanden freiwillig und für eine Vergütung an dieser Studie teilnahmen und vorwiegend aus Münster und dessen Umland kamen. Überdies könnte es zu einer Verzerrung gekommen sein, als dass zum Follow-Up typischerweise meist eher die Probanden erscheinen, die einen besseren Erkrankungsverlauf mit einem geringeren Leidensdruck haben.

Des Weiteren ist nicht zu vernachlässigen, dass die beobachteten Effekte, die hinsichtlich des Krankheitsverlaufs interpretiert werden, durch Behandlungseffekte beeinflusst worden sein könnten. Die Probanden in beiden unipolaren Gruppen nahmen zu beiden Messzeitpunkten Psychopharmaka ein, dabei unterschieden sie sich in der Anzahl und der Dosis der eingenommenen Psychopharmaka zu beiden Messzeitpunkten. Dementsprechend lässt sich vermuten, dass die Gruppenunterschiede, aber auch die fehlenden postulierten Unterschiede in Abhängigkeit von der Remission u.a. durch Medikationseffekte beeinflusst wurden. Die Einnahme von Psychopharmaka der Probanden beider unipolaren Subgruppen veränderte sich von der Baseline zum Follow-Up Zeitpunkt sowohl hinsichtlich der Anzahl der eingenommenen Medikamente als auch bezüglich der Art der Wirkstoffe (s. Tabelle 2). Darüber hinaus müssen die Effekte der psychotherapeutischen Behandlung betrachtet werden. Der Großteil der Probanden war zum Zeitpunkt der Baseline in Behandlung. Objektivere Ergebnisse wären möglich gewesen, wenn mehr Probanden ohne psychotherapeutische Behandlung in die Studie eingeschlossen worden wären.

Überdies litten alle Probanden mit unipolarer Depression zur Baseline unter einer mittelschweren bis schweren Depression. Dadurch lassen sich die Probanden zu diesem Messzeitpunkt zwar besser miteinander vergleichen, jedoch werden bei der Interpretation der Ergebnisse nicht die Hirnaktivität von Patienten mit einem leichten Schweregrad

berücksichtigt, sodass das Krankheitsbild nicht vollständig analysiert werden kann. Im Laufe des Intervalls veränderte sich bei beiden unipolaren Gruppen der Schweregrad der Depression. Ai et al. (2019) zeigten, dass die Hirnaktivität vor allem vom Schweregrad (108,121) und nicht von der Dauer der Symptomatik abhängig ist (174). Hinzu kommt, dass das Krankheitsbild sehr variabel ist und sich die Symptomatik stetig verändern kann. Daraus folgt, dass die Erfassung der funktionellen Hirnaktivität zu zwei Messzeitpunkten nicht ausreichend sein könnte, um den Verlauf valide widerzuspiegeln. Ferner wurde die genaue Dauer der Episoden oder der Zeit in Remission nicht mit in die Analyse einbezogen. Insgesamt hatte die Gruppe der unipolaren Probanden mit einem Rezidiv im Intervall zum Follow-Up-Messzeitpunkt einen niedrigeren Schweregrad als zur Baseline. Dies lässt sich u.a. darauf zurückführen, dass zu der unipolaren Gruppe mit Rezidiv per Gruppendifinition zusätzlich zu den zum Follow-Up depressiven Probanden auch Probanden zugehörig sind, die zu diesem Zeitpunkt teil- oder vollremittiert waren, aber im Intervall ein Rezidiv hatten. Dadurch herrscht eine große Heterogenität innerhalb dieser Probandengruppe. Dementsprechend ist es schlüssig, dass die Hirnaktivität zum Follow-Up nicht signifikant höher ist als zur Baseline. In der Gruppe der unipolaren Probanden ohne weiteres Rezidiv wurde hingegen nicht kontrolliert, wie lange die Episode, welche zur Baseline bestand, noch anhielt und wie lange die Probanden zum Follow-Up schon remittiert waren. Somit lässt sich anhand des Vergleichs der Hirnaktivität zwischen der Baseline und dem Follow-Up nur schwer die Veränderung über das gesamte Intervall beurteilen.

Möglicherweise wäre es wichtig die unipolaren Subgruppen zusätzlich nach dem Remissionsstatus zum Follow-Up aufzuteilen. Allerdings muss betont werden, dass durch die hier erfolgte Einteilung deutlich wurde, dass sich die beiden Gruppen je nach Erkrankungsverlauf, der sowohl die Rezidive im Intervall als auch den Remissionsstatus zum Follow-Up berücksichtigt, nicht unterscheiden.

Nicht zuletzt wird die regionale Spezifität, der mittels *f*MRT dargestellten funktionellen Aktivierungsmuster kritisiert. Es wird z.B. diskutiert, dass die Messung der Amygdala-Aktivität durch die Aktivierung benachbarter Venen verfälscht wird und so eine genaue Interpretation dieser Aktivität erschwert wird (237,238).

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

---

Dies ist die erste Studie, welche die unbewusste Emotionsverarbeitung im Langzeitverlauf beim Krankheitsbild der Major Depression über einen längeren Zeitverlauf (2 Jahre) mittels funktioneller Bildgebung (fMRT) untersucht. In dieser Arbeit konnte bestätigt werden, dass Patienten mit Major Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte Aktivität der Amygdala und der Insula bei der unbewussten Emotionsverarbeitung negativer emotionaler Reize aufweisen und dass diese in der Amygdala unabhängig vom Krankheitsverlauf bestehen bleibt. Auch in der Insula-Aktivität gab es keine signifikanten Veränderungen über die Zeit, dennoch war innerhalb der remittierten unipolaren Gruppe im Vergleich zu den Normalprobanden eine Tendenz zur Normalisierung der Insula-Hyperaktivität zum Follow-Up zu beobachten. Diese Ergebnisse spiegeln den negativen Bias (Verzerrung der Wahrnehmung) bei der depressiven Erkrankung wider. Dieser wurde bereits in anderen Studien als prädisponierend für die Erkrankung beschrieben. Anhand der Befunde dieser Studie wird deutlich, dass dieser negative Bias auch im remittierten Zustand persistiert. Interessanterweise wurden keine Unterschiede bezüglich der Hirnaktivität bei der Verarbeitung positiver Reize zwischen den untersuchten Subgruppen und Zeitpunkten gefunden. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung der Amygdala-/Insula-Aktivität bei der unbewussten Verarbeitung negativer Reize bei der Major Depression.

Ein genaueres Verständnis der Prozesse der unbewussten Emotionsverarbeitung ist von herausragender Bedeutung, da eine negative Verzerrung bei diesem Krankheitsbild zu einer erhöhten Vulnerabilität für weitere Rezidive führt. Dies wird durch die hier erfassten Ergebnisse unterstützt, da diese auch bei einer Remission auf ein Bestehen des negativen Bias bei der unbewussten Emotionsverarbeitung (Bottom-Up-Regulation) hinweisen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die depressionsassoziierte Amygdala-Hyperaktivierung bei der unbewussten Verarbeitung negativer Gesichter auch im remittierten Zustand bestehen bleibt und die Insula-Aktivität eine ähnliche Tendenz aufweist, auch wenn hier eine gewisse Normalisierung der Aktivität zu beobachten ist. Diese Befunde stehen auf den ersten Blick im Kontrast zu den bisherigen Treatment-Studien, die in kürzeren Zeitintervallen stattgefunden haben. Diese geben Hinweise darauf, dass sich eine kurzfristige Reduktion der Hyperaktivität der Amygdala und der Insula im Rahmen der negativen Emotionsverarbeitung durch therapeutische, insbesondere medikamentöse Maßnahmen erreichen lässt. Somit haben Treatment-Studien gezeigt, dass der negative Bias durch Therapien kurzfristig veränderbar ist. Anhand der Ergebnisse dieser Studie lässt sich

ergänzen, dass der negative Bias vor allem innerhalb der Amygdala-Aktivität im längerfristigen Verlauf der Erkrankung persistiert.

Die Befunde dieser Arbeit unterstreichen die Wichtigkeit, die verzerrte unbewusste Emotionsverarbeitung therapeutisch zu modulieren, um zukünftige Rezidive vorzubeugen. Des Weiteren könnte dies implizieren, dass die Vermittlung von bewussten Emotionsregulations-strategien und kognitiven Techniken, z.B. im Rahmen der kognitiven Verhaltenstherapie, umso wichtiger sind, damit Patienten bewusst dem negativen Bias entgegen steuern können.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass für ein genaueres Verständnis des Verlaufs einer Major Depression vermehrt prospektive Langzeitstudien eingesetzt werden sollten, um die neuronalen Korrelate, insbesondere von häufigen Rezidiven, besser verstehen zu können. Detaillierte Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen dem klinischen Verlauf und der neuronalen funktionellen Plastizität könnten zukünftig die Prävention und Behandlung dieser häufigen und schwerwiegenden Krankheit verbessern.

Um zu überprüfen, inwieweit sich die Rückläufigkeit dieser Veränderungen im Langzeitverlauf bei verschiedenen Psychopharmaka verändert, sind weitere Langzeitstudien mit einem vergleichbaren oder einem noch längerem Studienintervall von z.B. 3-5 Jahren notwendig. Es wäre vorteilhaft, ein Intervall zu wählen, bei dem die Probanden über einen längeren Zeitraum remittiert sind, um zu erfassen, ob sich die Hirnaktivität über diesen Zeitraum schließlich doch normalisiert. Des Weiteren ist es notwendig, Medikationseffekte spezifisch zu erfassen, um herauszufinden, ob diese nur initial zu einer Reduktion der Bottom-Up-Aktivität führen oder ob und welche Psychopharmaka langfristig zu einer klinischen Verbesserung führen. Um den genauen Einfluss verschiedener Parameter besser nachvollziehen zu können, wäre es darüber hinaus ratsam, die Probanden in Subgruppen aufzuteilen, die die gleiche Therapieform erhalten, um analysieren zu können, ob sich eine bestimmte Therapie positiv auf die unbewusste Emotionsverarbeitung auswirkt. Auch eine spezifische Einteilung nach Remissionsstatus wäre empfehlenswert.

Insgesamt erlaubt die fMRT-basierte Analyse der funktionellen Hirnaktivität wichtige Einblicke in krankheits- und therapiespezifische Veränderungen des neuronalen Netzwerks bei MDD. In dieser Studie wird deutlich, dass der negative Bias, sichtbar durch die Amygdala-/ Insula-Hyperaktivität im fMRT, unabhängig vom Erkrankungsverlauf persistiert. Die bildgebende Analyse einer Modulation der Hirnaktivität könnte eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung klinisch wirksamer Therapiestrategien spielen.

## 6 Literaturverzeichnis

---

1. Wittchen HU, Jacobi F (2005) Size and burden of mental disorders in Europe - a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 357–376. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.012.
2. Schneider F, Härter M, Schorr S (2017) S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression. Springer-Verlag, Berlin
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS (2003) The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289: 3095–3105. doi: 10.1001/jama.289.23.3095.
4. Doktorchik C, Patten S, Eastwood C, Peng M, Chen G, Beck CA, Jetté N, Williamson T, Quan H (2019) Validation of a case definition for depression in administrative data against primary chart data as a reference standard. *BMC Psychiatry* 19: 9. doi: 10.1186/s12888-018-1990-6.
5. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J, Andrew C, Pich EM, Williams PM, Reed LJ, Mitterschiffthaler MT, Suckling J, Bullmore ET (2004) Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 61: 877–889. doi: 10.1001/archpsyc.61.9.877.
6. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Johns N (2013) Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 382: 1575–1586. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61611-6.
7. Smith K (2014) Mental health: a world of depression. *Nature* 515: 181. doi: 10.1038/515180a.
8. Birnbaum HG, Kessler RC, Kelley D, Ben-Hamadi R, Joish VN, Greenberg PE (2010) Employer burden of mild, moderate, and severe major depressive disorder: mental health services utilization and costs, and work performance. *Depress Anxiety* 27: 78–89. doi: 10.1002/da.20580.
9. Kanai T, Takeuchi H, Furukawa TA, Yoshimura R, Imaizumi T, Kitamura T, Takahashi K (2003) Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychol Med* 33: 839–845. doi: 10.1017/S0033291703007827.
10. Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, Boyce PM, Bryant R, Fitzgerald PB, Lyndon B, Mulder R, Murray G, Porter RJ, Singh AB, Fritz K (2018) Royal Australian and New

- Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Med J Aust* 208: 175–180. doi: 10.5694/mja17.00659.
11. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B (2007) Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 370: 851–858. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61415-9.
  12. Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E, Hwang I, Sampson N, Shahly V (2010) Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med* 40: 225–237. doi: 10.1017/S0033291709990213.
  13. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL, Vos T, Whiteford HA (2013) Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 10: e1001547. doi: 10.1371/journal.pmed.1001547.
  14. Dannlowski U, Kugel H, Huber F, Stuhrmann A, Redlich R, Grotegerd D, Dohm K, Sehmeyer C, Konrad C, Baune BT, Arolt V, Heindel W, Zwieterlood P, Suslow T (2013) Childhood maltreatment is associated with an automatic negative emotion processing bias in the amygdala. *Hum Brain Mapp* 34: 2899–2909. doi:10.1002/hbm.22112.
  15. Beesdo-Baum, K. & Wittchen H-U (2011) Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie. In H.-U. Wittchen & J. Hoyer (Eds.), *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg
  16. ICD-10-GM Version 2021, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. (2020) 10. Aufl., Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), Köln
  17. Association AP (2000) Diagnostic criteria from dsM-iV-tr. American Psychiatric Pub
  18. van Loo HM, de Jonge P, Romeijn J-W, Kessler RC, Schoevers RA (2012) Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med* 10: 156. doi: 10.1186/1741-7015-10-156.
  19. Sharpe M, Carson A (2001) “Unexplained” somatic symptoms, functional syndromes, and somatization: do we need a paradigm shift? *Ann Intern Med* 134: 926–930. doi: 10.7326/0003-4819-134-9\_part\_2-200105011-00018.
  20. World Health Organization (2004) International statistical classification of diseases and related health problems. 2. Aufl., World Health Organization, Geneva

21. Østergaard SD, Papakostas GI, Fava M (2010) Depression: response and remission. In: Stolerman IP, Price LH (Hrsg.) *Encyclopedia of psychopharmacology*, Springer, Berlin, Heidelberg. doi:10.1007/978-3-642-27772-6\_7028-1.
22. Post RM (1992) Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 149: 999–1010. doi: 10.1176/ajp.149.8.999.
23. Keller MB, Boland RJ (1998) Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 44: 348–360. doi: 10.1016/s0006-3223(98)00110-3.
24. Gilmer WS, Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Luther J, Howland RH, Yohanna D, Khan A, Alpert J (2005) Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatr Scand* 112: 425–433. doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00633.x.
25. Teasdale JD (1988) Cognitive vulnerability to persistent depression. *Cogn Emot* 2: 247–274. doi: 10.1080/02699938808410927.
26. Beck AT (1967) *Depression: clinical, experimental, and theoretical aspects*. Hoeber, New York
27. Beck AT (1979) *Cognitive therapy of depression*. Guilford Press, New York
28. Gemar MC, Segal Z V, Sagrati S, Kennedy SJ (2001) Mood-induced changes on the implicit association test in recovered depressed patients. *J Abnorm Psychol* 110: 282. doi: 0.1037//0021-843x.110.2.282.
29. Lewinsohn PM, Allen NB, Seeley JR, Gotlib IH (1999) First onset versus recurrence of depression: differential processes of psychosocial risk. *J Abnorm Psychol* 108: 483. doi: 10.1037//0021-843x.108.3.483.
30. Segal Z V, Kennedy S, Gemar M, Hood K, Pedersen R, Buis T (2006) Cognitive reactivity to sad mood provocation and the prediction of depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 63: 749–755. doi: 10.1001/archpsyc.63.7.749.
31. Zuroff DC, Mongrain M, Santor DA (2004) Conceptualizing and measuring personality vulnerability to depression: comment on Coyne and Whiffen (1995). *Psychological Bulletin* 130: 489–511. doi: 10.1037/0033-2909.130.3.489.
32. Agosti V (2014) Predictors of remission from chronic depression: a prospective study in a nationally representative sample. *Compr Psychiatry* 55: 463–467. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.09.016.
33. Hentze C, Walter H, Schramm E, Drost S, Schoepf D, Fangmeier T, Mattern M, Normann C, Zobel I, Schnell K (2016) Functional correlates of childhood maltreatment

- and symptom severity during affective theory of mind tasks in chronic depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 250: 1–11. doi: 10.1016/j.pscychresns.2016.02.004.
34. Brockmeyer T, Kulesa D, Hautzinger M, Bents H, Backenstrass M (2015) Differentiating early-onset chronic depression from episodic depression in terms of cognitive-behavioral and emotional avoidance. *J Affect Disord* 175: 418–423. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.045.
  35. Klein JP, Kensche M, Becker-Hingst N, Stahl J, Späth C, Mentler T, Stoislow M, Herczeg M, Hüppe M, Schweiger U (2016) Development and psychometric evaluation of the Interactive Test of Interpersonal Behavior (ITIB): a pilot study examining interpersonal deficits in chronic depression. *Scand J Psychol* 57: 83–91. doi: 10.1111/sjop.12222.
  36. Constantino MJ, Laws HB, Arnow BA, Klein DN, Rothbaum BO, Manber R (2012) The relation between changes in patients' interpersonal impact messages and outcome in treatment for chronic depression. *J Consult Clin Psychol* 80: 354. doi: 10.1037/a0028351.
  37. Tamir M, Bigman YE, Rhodes E, Salerno J, Schreier J (2015) An expectancy-value model of emotion regulation: implications for motivation, emotional experience, and decision making. *Emotion* 15: 90. doi: 10.1037/emo0000021.
  38. Porat R, Halperin E, Mannheim I, Tamir M (2016) Together we cry: social motives and preferences for group-based sadness. *Cogn Emot* 30: 66–79. doi: 10.1080/02699931.2015.1039495.
  39. Netzer L, Van Kleef GA, Tamir M (2015) Interpersonal instrumental emotion regulation. *J Exp Soc Psychol* 58: 124–135. doi: 10.1016/j.jesp.2015.01.006.
  40. Thinnes I, Arens EA, Stangier U (2017) Rezidivprophylaxe und Akutbehandlung chronischer Depression: Ein Behandlungskonzept für zwei Verlaufsformen? *Verhaltenstherapie* 27: 254–264. doi: 10.1159/000455164.
  41. Ehring T, Fischer S, Schnülle J, Bösterling A, Tuschen-Caffier B (2008) Characteristics of emotion regulation in recovered depressed versus never depressed individuals. *Pers Individ Dif* 44: 1574–1584. doi: 10.1016/j.paid.2008.01.013.
  42. Gotlib IH, Joormann J (2010) Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 6: 285–312. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305.
  43. Ciudad A, Álvarez E, Roca M, Baca E, Caballero L, García de PP, Casillas M, Valladares A, Gilaberte I (2012) Early response and remission as predictors of a good

- outcome of a major depressive episode at 12-month follow-up: a prospective, longitudinal, observational study. *J Clin Psychiatry* 73: 185. doi: 10.4088/JCP.10m06314.
44. Geschwind N, Nicolson NA, Peeters F, van Os J, Barge-Schaapveld D, Wichers M (2011) Early improvement in positive rather than negative emotion predicts remission from depression after pharmacotherapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 21: 241–247. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.11.004.
  45. Opmeer EM, Kortekaas R, van Tol M-J, Renken RJ, Demenescu LR, Woudstra S, Ter Horst GJ, van Buchem MA, van der Wee NJA, Veltman DJ, Aleman A (2016) Changes in regional brain activation related to depressive state: a 2-year longitudinal functional MRI study. *Depress Anxiety* 33: 35–44. doi: 10.1002/da.22425.
  46. Siegle GJ, Carter CS, Thase ME (2006) Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry* 163: 735–738. doi: 10.1176/appi.ajp.163.4.735.
  47. Fu CHY, Steiner H, Costafreda SG (2013) Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiol Dis* 52: 75–83. doi: 10.1016/j.nbd.2012.05.008.
  48. Frenzel AC, Götz T, Pekrun R (2009) Emotionen. In: Wild E, Möller J (Hrsg.) *Pädagogische Psychologie*, Springer, Berlin, Heidelberg, S. 205–231
  49. Fox AS, Lapate RC, Shackman AJ, Davidson RJ (2018) *The nature of emotion: fundamental questions*. Oxford University Press, New York
  50. Smith R, Lane RD (2015) The neural basis of one's own conscious and unconscious emotional states. *Neurosci Biobehav Rev* 57: 1–29. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.003.
  51. Smith R, Lane RD (2016) Unconscious emotion: a cognitive neuroscientific perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 69: 216–238. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.013.
  52. Khalid S, Ansorge U (2017) Subliminal face emotion processing: a comparison of fearful and disgusted faces. *Front Psychol* 8: 1028. doi: 10.3389/fpsyg.2017.01028.
  53. De Gelder B, Vroomen J, Pourtois G, Weiskrantz L (1999) Non-conscious recognition of affect in the absence of striate cortex. *Neuroreport* 10: 3759–3763. doi: 10.1097/00001756-199912160-00007.
  54. Morris JS, Öhman A, Dolan RJ (1999) A subcortical pathway to the right amygdala

- mediating “unseen” fear. *Proc Natl Acad Sci* 96: 1680–1685. doi: 10.1073/pnas.96.4.1680.
55. Dimberg U, Thunberg M, Elmehed K (2000) Unconscious facial reactions to emotional facial expressions. *Psychol Sci* 11: 86–89. doi: 10.1111/1467-9280.00221.
  56. Kiss M, Eimer M (2008) ERPs reveal subliminal processing of fearful faces. *Psychophysiology* 45: 318–326. doi: 10.1111/j.1469-8986.2007.00634.x.
  57. Wiens S (2006) Subliminal emotion perception in brain imaging: findings, issues, and recommendations. In: Anders S, Ende G, Junghofer M, Kissler J, Wildgruber D (Hrsg.) *Understanding Emotions*, 1. Aufl., Elsevier, Oxford, S. 105–121
  58. Prochnow D, Kossack H, Brunheim S, Müller K, Wittsack H-J, Markowitsch H-J, Seitz RJ (2013) Processing of subliminal facial expressions of emotion: a behavioral and fMRI study. *Soc Neurosci* 8: 448–461. doi: 10.1080/17470919.2013.812536.
  59. Tamietto M, De Gelder B (2010) Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. *Nat Rev Neurosci* 11: 697–709. doi: 10.1038/nrn2889.
  60. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003) Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54: 504–514. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00168-9.
  61. Ochsner KN, Gross JJ (2007) *The neural architecture of emotion regulation*. 1. Aufl., The Guilford Press, New York
  62. Ochsner KN, Gross JJ (2005) The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 9: 242–249. doi: 10.1016/j.tics.2005.03.010.
  63. Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24: 167–202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167.
  64. Craig AD (2002) How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3: 655–666. doi: 10.1038/nrn894.
  65. Craig AD (2003) Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 13: 500–505. doi: 10.1016/s0959-4388(03)00090-4.
  66. Saper CB (2002) The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci* 25: 433–469. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.032502.111311.
  67. Smith R, Lane RD, Sanova A, Alkozei A, Smith C, Killgore WDS (2018) Common and unique neural systems underlying the working memory maintenance of emotional vs. bodily reactions to affective stimuli: the moderating role of trait emotional awareness. *Front Hum Neurosci* 12: 370. doi: 10.3389/fnhum.2018.00370.

68. Cunningham WA, Zelazo PD (2007) Attitudes and evaluations: a social cognitive neuroscience perspective. *Trends Cogn Sci* 11: 97–104. doi: 10.1016/j.tics.2006.12.005.
69. Drevets WC (2001) Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 11: 240–249. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00203-8.
70. Bush G, Luu P, Posner MI (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4: 215–222. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01483-2.
71. Dehaene S (2014) *Consciousness and the brain: deciphering how the brain codes our thoughts*. Penguin, Westminster
72. Dehaene S, Changeux J-P, Naccache L, Sackur J, Sergent C (2006) Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends Cogn Sci* 10: 204–211. doi: 10.1016/j.tics.2006.03.007.
73. Baars BJ (2005) Global workspace theory of consciousness: toward a cognitive neuroscience of human experience. In: Laureys S (Hrsg.) *The boundaries of consciousness: neurobiology and neuropathology*, Elsevier 150: 45–53. doi: 10.1016/S0079-6123(05)50004-9.
74. Dehaene S, Naccache L (2001) Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 79: 1–37. doi: 10.1016/S0010-0277(00)00123-2.
75. Shimamura AP (2000) The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology* 28: 207–218. doi: 10.3758/BF03331979.
76. Thompson-Schill SL, D’Esposito M, Kan IP (1999) Effects of repetition and competition on activity in left prefrontal cortex during word generation. *Neuron* 23: 513–522. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80804-1.
77. Baddeley A (2007) *Working memory, thought, and action*. Oxford University Press, Oxford
78. Badre D (2008) Cognitive control, hierarchy, and the rostro–caudal organization of the frontal lobes. *Trends Cogn Sci* 12: 193–200. doi: 10.1016/j.tics.2008.02.004.
79. Fletcher PC, Henson RNA (2001) Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124: 849–881. doi: 10.1093/brain/124.5.849.
80. Linden DEJ (2007) The working memory networks of the human brain. *Neurosci* 13: 257–267. doi: 10.1177/1073858406298480.
81. Nee DE, Brown JW, Askren MK, Berman MG, Demiralp E, Krawitz A, Jonides J

- (2013) A meta-analysis of executive components of working memory. *Cereb cortex* 23: 264–282. doi: 10.1093/cercor/bhs007.
82. Nyberg L, Marklund P, Persson J, Cabeza R, Forkstam C, Petersson KM, Ingvar M (2003) Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory. *Neuropsychologia* 41: 371–377. doi:10.1016/s0028-3932(02)00168-9.
83. Shackman AJ, Salomons T V, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ (2011) The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci* 12: 154–167. doi: 10.1038/nrn2994.
84. Brandell JR (2010) *Theory & practice in clinical social work*. Sage, Thousand Oaks
85. Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, Beck AT (2011) Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* 12: 467–477. doi: 10.1038/nrn3027.
86. Heller AS, Johnstone T, Peterson MJ, Kolden GG, Kalin NH, Davidson RJ (2013) Increased prefrontal cortex activity during negative emotion regulation as a predictor of depression symptom severity trajectory over 6 months. *JAMA psychiatry* 70: 1181–1189. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2430.
87. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K (2002) Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 53: 545–574. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135148.
88. Mayberg HS (1997) Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 471–481. doi: 10.1176/jnp.9.3.471.
89. Stuhrmann A, Suslow T, Dannlowski U (2011) Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings. *Biol Mood Anxiety Disord* 1: 10. doi: 10.1186/2045-5380-1-10.
90. Gotlib IH, Krasnoperova E, Yue DN, Joormann J (2004) Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *J Abnorm Psychol* 113: 121–135. doi: 10.1037/0021-843X.113.1.121.
91. Kellough JL, Beevers CG, Ellis AJ, Wells TT (2008) Time course of selective attention in clinically depressed young adults: an eye tracking study. *Behav Res Ther* 46: 1238–1243. doi: 10.1016/j.brat.2008.07.004.
92. Mathews A, MacLeod C (2005) Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 1: 167–195. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143916.
93. Millgram Y, Joormann J, Huppert JD, Tamir M (2015) Sad as a matter of choice? Emotion-regulation goals in depression. *Psychol Sci* 26: 1216–1228. doi:

- 10.1177/0956797615583295.
94. Joormann J, Gotlib IH (2007) Selective attention to emotional faces following recovery from depression. *J Abnorm Psychol* 116: 80. doi: 10.1037/0021-843X.116.1.80.
  95. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, Carrasco JL, Stahl S (2007) The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 21: 461–471. doi: 10.1177/0269881106069938.
  96. Joormann J, Gotlib IH (2006) Is this happiness I see? Biases in the identification of emotional facial expressions in depression and social phobia. *J Abnorm Psychol* 115: 705. doi: 10.1037/0021-843X.115.4.705.
  97. Watson D, Clark LA, Carey G (1988) Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders. *J Abnorm Psychol* 97: 346. doi: 10.1037//0021-843x.97.3.346.
  98. Koster EHW, De Raedt R, Leyman L, De Lissnyder E (2010) Mood-congruent attention and memory bias in dysphoria: exploring the coherence among information-processing biases. *Behav Res Ther* 48: 219–225. doi: 10.1016/j.brat.2009.11.004.
  99. Williams JMG, Barnhofer T, Crane C, Herman D, Raes F, Watkins E, Dalgleish T (2007) Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychol Bull* 133: 122. doi: 10.1037/0033-2909.133.1.122.
  100. Hamilton JP, Gotlib IH (2008) Neural substrates of increased memory sensitivity for negative stimuli in major depression. *Biol Psychiatry* 63: 1155–1162. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.12.015.
  101. Herwig U, Opialla S, Cattapan K, Wetter TC, Jäncke L, Brühl AB (2018) Emotion introspection and regulation in depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 277: 7–13. doi: 10.1016/j.psychresns.2018.04.008.
  102. Fales CL, Barch DM, Rundle MM, Mintun MA, Snyder AZ, Cohen JD, Mathews J, Sheline YI (2008) Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in Major Depression. *Biol Psychiatry* 63: 377–384. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.06.012.
  103. Hammen C (2018) Risk factors for depression: an autobiographical review. *Annu Rev Clin Psychol* 14: 1–28. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050817-084811.
  104. Müller VI, Cieslik EC, Serbanescu I, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB (2017) Altered brain activity in unipolar depression revisited: meta-analyses of neuroimaging studies. *JAMA psychiatry* 74: 47–55. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2783.

105. Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME, Stenger VA, Carter CS (2002) Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry* 51: 693–707. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01314-8.
106. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, Williams SCR, Phillips ML (2005) A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 57: 201–209. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.10.028.
107. Wang L, Hermens DF, Hickie IB, Lagopoulos J (2012) A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. *J Affect Disord* 142: 6–12. doi: 10.1016/j.jad.2012.04.013.
108. Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME (1992) A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 12: 3628–3641. doi: 10.1523/JNEUROSCI.12-09-03628.1992.
109. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH (2012) Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *Am J Psychiatry* 169: 693–703. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071105.
110. Stuhmann A, Dohm K, Kugel H, Zwanzger P, Redlich R, Grotegerd D, Rauch AV, Arolt V, Heindel W, Suslow T (2013) Mood-congruent amygdala responses to subliminally presented facial expressions in major depression: associations with anhedonia. *J psychiatry Neurosci JPN* 38: 249. doi: 10.1503/jpn.120060.
111. Eugène F, Joormann J, Cooney RE, Atlas LY, Gotlib IH (2010) Neural correlates of inhibitory deficits in depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 181: 30–35. doi: 10.1016/j.psychresns.2009.07.010.
112. Mitterschiffthaler MT, Williams SCR, Walsh ND, Cleare AJ, Donaldson C, Scott J, Fu CHY (2008) Neural basis of the emotional Stroop interference effect in major depression. *Psychol Med* 38: 247–256. doi: 10.1017/S0033291707001523.
113. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Suslow T (2007) Amygdala reactivity predicts automatic negative evaluations for facial emotions. *Psychiatry Res* 154: 13–20. doi: 10.1016/j.psychresns.2006.05.005.
114. Sander D, Grafman J, Zalla T (2003) The human amygdala: an evolved system for relevance detection. *Rev Neurosci* 14: 303–316. doi: 10.1515/revneuro.2003.14.4.303.
115. Santos A, Mier D, Kirsch P, Meyer-Lindenberg A (2011) Evidence for a general face

- salience signal in human amygdala. *Neuroimage* 54: 3111–3116. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.024.
116. LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23: 155–184. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.155.
117. Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 6: 13–34. doi: 10.1038/sj.mp.4000812.
118. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA (2001) Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 50: 651–658. doi: 10.1016/s0006-3223(01)01263-x.
119. Fu CHY, Williams SCR, Cleare A, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J, Andrew CM, Pich EM, Williams PM, Reed LJ (2004) Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 61: 877–889. doi: 10.1001/archpsyc.61.9.877.
120. Groenewold NA, Opmeer EM, de Jonge P, Aleman A, Costafreda SG (2013) Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 37: 152–163. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.015.
121. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lindgren KA, Holden JE, Perlman SB, Turski PA, Krahn DD, Benca RM (1998) Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 9: 3301–3307. doi: 10.1097/00001756-199810050-00028.
122. Victor TA, Furey ML, Fromm SJ, Öhman A, Drevets WC (2010) Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 67: 1128–1138. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.144.
123. Schaefer SM, Jackson DC, Davidson RJ, Aguirre GK, Kimberg DY, Thompson-Schill SL (2002) Modulation of amygdalar activity by the conscious regulation of negative emotion. *J Cogn Neurosci* 14: 913–921. doi: 10.1162/089892902760191135.
124. Suslow T, Kugel H, Rauch AV, Dannlowski U, Bauer J, Konrad C, Arolt V, Heindel W, Ohrmann P (2009) Attachment avoidance modulates neural response to masked facial emotion. *Hum Brain Mapp* 30: 3553–3562. doi: 10.1002/hbm.20778.
125. Fu CHY, Williams SCR, Cleare AJ, Scott J, Mitterschiffthaler MT, Walsh ND,

- Donaldson C, Suckling J, Andrew C, Steiner H (2008) Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biol Psychiatry* 64: 505–512. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.04.033.
126. Delaveau P, Jabourian M, Lemogne C, Guionnet S, Bergouignan L, Fossati P (2011) Brain effects of antidepressants in major depression: a meta-analysis of emotional processing studies. *J Affect Disord* 130: 66–74. doi: 10.1016/j.jad.2010.09.032.
127. Van Reekum CM, Urry HL, Johnstone T, Thurow ME, Frye CJ, Jackson CA, Schaefer HS, Alexander AL, Davidson RJ (2007) Individual differences in amygdala and ventromedial prefrontal cortex activity are associated with evaluation speed and psychological well-being. *J Cogn Neurosci* 19: 237–248. doi: 10.1162/jocn.2007.19.2.237.
128. Zhang Y, Zhou W, Wang S, Zhou Q, Wang H, Zhang B, Huang J, Hong B, Wang X (2019) The roles of subdivisions of human Insula in emotion perception and auditory processing. *Cereb Cortex* 29: 517–528. doi: 10.1093/cercor/bhx334.
129. Cauda F, D’Agata F, Sacco K, Duca S, Geminiani G, Vercelli A (2011) Functional connectivity of the insula in the resting brain. *Neuroimage* 55: 8–23. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.049.
130. Nomi JS, Farrant K, Damaraju E, Rachakonda S, Calhoun VD, Uddin LQ (2016) Dynamic functional network connectivity reveals unique and overlapping profiles of insula subdivisions. *Hum Brain Mapp* 37: 1770–1787. doi: 10.1002/hbm.23135.
131. Flynn FG (1999) Anatomy of the insula functional and clinical correlates. *Aphasiology* 13: 55–78. doi: 10.1080/026870399402325.
132. Mesulam M, Mufson EJ (1982) Insula of the old world monkey. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol* 212: 1–22. doi: 10.1002/cne.902120102.
133. Chen C, Lee Y-H, Cheng Y (2014) Anterior insular cortex activity to emotional salience of voices in a passive oddball paradigm. *Front Hum Neurosci* 8: 743. doi: 10.3389/fnhum.2014.00743.
134. Remedios R, Logothetis NK, Kayser C (2009) An auditory region in the primate insular cortex responding preferentially to vocal communication sounds. *J Neurosci* 29: 1034–1045. doi: 10.1523/jneurosci.4089-08.2009.
135. Ostrowsky K, Magnin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguiere F (2002) Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex* 12: 376–385. doi:

- 10.1093/cercor/12.4.376.
136. Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 22: 229–244. doi: 10.1016/s0165-0173(96)00011-2.
137. Farb NAS, Segal Z V, Anderson AK (2013) Attentional modulation of primary interoceptive and exteroceptive cortices. *Cereb cortex* 23: 114–126. doi: 10.1093/cercor/bhr385.
138. Menon V, Uddin LQ (2010) Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 214: 655–667. doi: 10.1007/s00429-010-0262-0.
139. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD (2007) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27: 2349–2356. doi: 10.1523/jneurosci.5587-06.2007.
140. Sliz D, Hayley S (2012) Major depressive disorder and alterations in insular cortical activity: a review of current functional magnetic imaging research. *Front Hum Neurosci* 6: 323. doi: 10.3389/fnhum.2012.00323.
141. Shelley BP, Trimble MR (2004) The insular lobe of reil – its anatamico-functional, behavioural and neuropsychiatric attributes in humans—a review. *World J Biol Psychiatry* 5: 176–200. doi: 10.1080/15622970410029933.
142. Craig AD (2009) How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 10: 59–70. doi: 10.1038/nrn2555.
143. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Öhman A, Dolan RJ (2004) Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 7: 189–195. doi: 10.1038/nn1176.
144. Brooks JCW, Zambreanu L, Godinez A, Tracey I (2005) Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage* 27: 201–209. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.03.041.
145. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV (2009) Parsing pain perception between nociceptive representation and magnitude estimation. *J Neurophysiol* 101: 875–887. doi: 10.1152/jn.91100.2008.
146. Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, Roy M, Woo C-W, Kross E (2013) An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 368: 1388–1397. doi: 10.1056/nejmoa1204471.
147. Damasio A, Damasio H, Tranel D (2012) Persistence of feelings and sentience after bilateral damage of the Insula. *Cereb Cortex* 23: 833–846. doi: 10.1093/cercor/bhs077.

148. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC (1992) Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 42: 1727. doi: 10.1212/wnl.42.9.1727.
149. Afif A, Minotti L, Kahane P, Hoffmann D (2010) Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia* 51: 2305–2315. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02755.x.
150. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V (2008) A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci* 105: 12569–12574. doi: 10.1073/pnas.0800005105.
151. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16: 331–348. doi: 10.1006/nimg.2002.1087.
152. Lamm C, Singer T (2010) The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Struct Funct* 214: 579–591. doi: 10.1007/s00429-010-0251-3.
153. Caruana F, Jezzini A, Sbriscia-Fioretta B, Rizzolatti G, Gallese V (2011) Emotional and social behaviors elicited by electrical stimulation of the insula in the macaque monkey. *Curr Biol* 21: 195–199. doi: 10.1016/j.cub.2010.12.042.
154. Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G (2003) Both of us disgusted in my insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron* 40: 655–664. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00679-2.
155. Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P, Castrop F, Haslinger B, Stoecker D, Lange KW, Ceballos-Baumann AO (2005) A common neural basis for receptive and expressive communication of pleasant facial affect. *Neuroimage* 26: 581–591. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.057.
156. Corradi-Dell'Acqua C, Hofstetter C, Vuilleumier P (2011) Felt and seen pain evoke the same local patterns of cortical activity in insular and cingulate cortex. *J Neurosci* 31: 17996–18006. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2686-11.2011.
157. Lamm C, Decety J, Singer T (2011) Meta-analytic evidence for common and distinct neural networks associated with directly experienced pain and empathy for pain. *Neuroimage* 54: 2492–2502. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.014.
158. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LLB, Parvizi J, Hichwa RD (2000) Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 3: 1049–1056. doi: 10.1038/79871.
159. Barrett LF, Wager TD (2006) The structure of emotion: evidence from neuroimaging studies. *Curr Dir Psychol Sci* 15: 79–83. doi: 10.1111/j.0963-7214.2006.00411.x.

160. Craig AD (2010) The sentient self. *Brain Struct Funct* 214: 563–577. doi: 10.1007/s00429-010-0248-y.
161. Singer T, Seymour B, O’Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303: 1157–1162. doi: 10.1126/science.1093535.
162. Ambrosi E, Arciniegas DB, Madan A, Curtis KN, Patriquin MA, Jorge RE, Spalletta G, Fowler JC, Frueh BC, Salas R (2017) Insula and Amygdala resting-state functional connectivity differentiate bipolar from unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 136: 129–139. doi: 10.1111/acps.12724.
163. Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, Beckmann CF, Tendolkar I (2015) Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 56: 330–344. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.07.014.
164. Wang C, Wu H, Chen F, Xu J, Li H, Li H, Wang J (2018) Disrupted functional connectivity patterns of the insula subregions in drug-free major depressive disorder. *J Affect Disord* 234: 297–304. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.033.
165. Veer IM, Beckmann C, Van Tol M-J, Ferrarini L, Milles J, Veltman D, Aleman A, Van Buchem MA, Van Der Wee NJA, Rombouts SAR (2010) Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Front Syst Neurosci* 4: 41. doi: 10.3389/fnsys.2010.00041.
166. Lui S, Wu Q, Qiu L, Yang X, Kuang W, Chan RCK, Huang X, Kemp GJ, Mechelli A, Gong Q (2011) Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 168: 642–648. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10101419.
167. Lee B-T, Cho SW, Khang HS, Lee B-C, Choi I-G, Lyoo IK, Ham B-J (2007) The neural substrates of affective processing toward positive and negative affective pictures in patients with major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 31: 1487–1492. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.06.030.
168. Demenescu LR, Renken R, Kortekaas R, Van Tol MJ, Marsman JBC, Van Buchem MA, Van Der Wee NJA, Veltman DJ, Den Boer JA, Aleman A (2011) Neural correlates of perception of emotional facial expressions in out-patients with mild-to-moderate depression and anxiety. A multicenter fMRI study. *Psychol Med* 41: 2253. doi: 10.1017/S0033291711000596.
169. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, Reiss AL, Schatzberg AF (2007) Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol*

- Psychiatry 62: 429–437. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.020.
170. Beevers CG, Clasen P, Stice E, Schnyer D (2010) Depression symptoms and cognitive control of emotion cues: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience* 167: 97–103. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.047.
171. Gotlib IH, Hamilton JP (2008) Neuroimaging and depression: current status and unresolved issues. *Curr Dir Psychol Sci* 17: 159–163. doi: 10.1111/j.1467-8721.2008.00567.x.
172. Ruhé HG, Booij J, Veltman DJ, Michel MC, Schene AH (2012) Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychiatry* 73: 451. doi: 10.4088/jcp.10m06584.
173. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ (2008) A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 29: 683–695. doi: 10.1002/hbm.20426.
174. Ai H, Opmeer EM, Marsman J-BC, Veltman DJ, van der Wee NJA, Aleman A, van Tol M-J (2019) Longitudinal brain changes in MDD during emotional encoding: effects of presence and persistence of symptomatology. *Psychol Med* 50: 1316–1326. doi: 10.1017/S0033291719001259.
175. Dohm K, Redlich R, Zwitserlood P, Dannlowski U (2017) Trajectories of major depression disorders: a systematic review of longitudinal neuroimaging findings. *Aust N Z J Psychiatry* 51: 441–454. doi: 10.1177/0004867416661426.
176. Hou Z, Yuan Y, Zhang Z, Bai F, Hou G, You J (2012) Longitudinal changes in hippocampal volumes and cognition in remitted geriatric depressive disorder. *Behav Brain Res* 227: 30–35. doi: 10.1016/j.bbr.2011.10.025.
177. Weber K, Giannakopoulos P, Delaloye C, De Bilbao F, Moy G, Ebbing K, Moussa A, Herrmann FR, Gold G, Canuto A (2012) Personality traits, cognition and volumetric MRI changes in elderly patients with early-onset depression: a 2-year follow-up study. *Psychiatry Res* 198: 47–52. doi: 10.1016/j.psychres.2011.11.017.
178. Ahdidan J, Hviid LB, Chakravarty MM, Ravnkilde B, Rosenberg R, Rodell A, Stødkilde-Jørgensen H, Videbech P (2011) Longitudinal MR study of brain structure and hippocampus volume in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 123: 211–219. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01644.x.
179. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M (2004) Hippocampal and amygdala changes in

- patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 65: 492–299. doi: 10.4088/jcp.v65n0407.
180. Isıklı S, Ugurlu O, Durmusoglu E, Kizilates G, Kitis O, Ozan E, Eker C, Coburn K, Gonul AS (2013) Altered hippocampal formation shape in first-episode depressed patients at 5-year follow-up. *J Psychiatr Res* 47: 50–55. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.022.
181. Phillips JL, Batten LA, Tremblay P, Aldosary F, Blier P (2015) A prospective, longitudinal study of the effect of remission on cortical thickness and hippocampal volume in patients with treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 18: 1–9. doi: 10.1093/ijnp/pyv037.
182. Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR, McQuoid DR, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KRR (2003) White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1090–1096. doi: 10.1001/archpsyc.60.11.1090.
183. Taylor WD, McQuoid DR, Payne ME, Zannas AS, MacFall JR, Steffens DC (2014) Hippocampus atrophy and the longitudinal course of late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 22: 1504–1512. doi: 10.1016/j.jagp.2013.11.004.
184. Soriano-Mas C, Hernandez-Ribas R, Pujol J, Urretavizcaya M, Deus J, Harrison BJ, Ortiz H, Lopez-Sol M, Menchn JM, Cardoner N (2011) Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression. *Biol Psychiatry* 69: 318–325. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.07.029.
185. Sachs-Ericsson N, Corsentino E, Moxley J, Hames JL, Rushing NC, Sawyer K, Joiner T, Selby EA, Zarit S, Gotlib IH (2013) A longitudinal study of differences in late- and early-onset geriatric depression: depressive symptoms and psychosocial, cognitive, and neurological functioning. *Aging Ment Health* 17: 1–11. doi: 10.1080/13607863.2012.717253.
186. Steffens DC, McQuoid DR, Payne ME, Potter GG (2011) Change in hippocampal volume on magnetic resonance imaging and cognitive decline among older depressed and nondepressed subjects in the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *Am J Geriatr psychiatry* 19: 4–12. doi: 10.1097/jgp.0b013e3181d6c245.
187. Zannas AS, McQuoid DR, Payne ME, Steffens DC, MacFall JR, Ashley-Koch A, Taylor WD (2013) Negative life stress and longitudinal hippocampal volume changes in older adults with and without depression. *J Psychiatr Res* 47: 829–834. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.02.008.

188. Zaremba D, Dohm K, Redlich R, Grotegerd D, Strojny R, Meinert S, Burger C, Enneking V, Forster K, Repple J, Opel N, Baune BT, Zwitserlood P, Heindel W, Arolt V, Kugel H, Dannlowski U (2018) Association of brain cortical changes with relapse in patients with major depressive disorder. *JAMA Psychiatry* 75: 484–492. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0123.
189. Frodl TS, Koutsoulcris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM (2008) Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 65: 1156–1165. doi: 10.1001/archpsyc.65.10.1156.
190. Penninx BWJH, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, Cuijpers P, de Jong PJ, van Marwijk HWJ, van der Meer K (2011) Two-year course of depressive and anxiety disorders: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord* 133: 76–85. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.027.
191. Spijker J, de Graaf R, Bijl R V, Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA (2004) Determinants of persistence of major depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 81: 231–240. doi: 10.1016/j.jad.2003.08.005.
192. Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997) SKID I. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. Hogrefe, Göttingen
193. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56.
194. Hassel S, Almeida JRC, Kerr N, Nau S, Ladouceur CD, Fissell K, Kupfer DJ, Phillips ML (2008) Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disord* 10: 916–927. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00641.x.
195. Möller H-J (2001) Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251: 13–20. doi: 10.1007/BF03035121.
196. Potts MK, Daniels M, Burnam MA, Wells KB (1990) A structured interview version of the Hamilton Depression Rating Scale: evidence of reliability and versatility of administration. *J Psychiatr Res* 24: 335–350. doi: 10.1016/0022-3956(90)90005-b.
197. Beck A, Steer R, Brown G (1996) Manual for the Beck depression inventory-II (BDI-

- II). Psychological Corporation, San Antonio
198. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1994) Beck-depressions-inventar (BDI). Huber, Bern
  199. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M (2007) Reliability and validity of the revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from german samples. *Nervenarzt* 78: 651–656. doi: 10.1007/s00115-006-2098-7.
  200. Grotegerd D, Stuhrmann A, Kugel H, Schmidt S, Redlich R, Zwanzger P, Rauch AV, Heindel W, Zwitterlood P, Arolt V, Suslow T, Dannlowski U (2014) Amygdala excitability to subliminally presented emotional faces distinguishes unipolar and bipolar depression: an fMRI and pattern classification study. *Hum Brain Mapp* 35: 2995–3007. doi: 10.1002/hbm.22380.
  201. Redlich R, Dohm K, Grotegerd D, Opel N, Zwitterlood P, Heindel W, Arolt V, Kugel H, Dannlowski U (2015) Reward processing in unipolar and bipolar depression: a functional MRI study. *Neuropsychopharmacology* 40: 2623. doi: 10.1038/npp.2015.110.
  202. Redlich R, Grotegerd D, Opel N, Kaufmann C, Zwitterlood P, Kugel H, Heindel W, Donges U-S, Suslow T, Arolt V (2015) Are you gonna leave me? Separation anxiety is associated with increased amygdala responsiveness and volume. *Soc Cogn Affect Neurosci* 10: 278–284. doi: 10.1093/scan/nsu055.
  203. Opel N, Redlich R, Grotegerd D, Dohm K, Hauptenthal C, Heindel W, Kugel H, Arolt V, Dannlowski U (2015) Enhanced neural responsiveness to reward associated with obesity in the absence of food-related stimuli. *Hum Brain Mapp* 36: 2330–2337. doi: 10.1002/hbm.22773.
  204. Suslow T, Kugel H, Reber H, Bauer J, Dannlowski U, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Ohrmann P, Egloff B (2010) Automatic brain response to facial emotion as a function of implicitly and explicitly measured extraversion. *Neuroscience* 167: 111–123. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.038.
  205. Dannlowski U, Kersting A, Donges U, Lalee–Mentzel J, Arolt V, Suslow T (2006) Masked facial affect priming is associated with therapy response in clinical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 215–221. doi: 10.1007/s00406-005-0628-0.
  206. Ekman P (1976) *Pictures of facial affect*. Consult Psychol Press
  207. Suslow T, Konrad C, Kugel H, Rumstadt D, Zwitterlood P, Schoning S, Ohrmann P, Bauer J, Pyka M, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Dannlowski U (2010) Automatic mood-congruent amygdala responses to masked facial expressions in major depression.

- Biol Psychiatry 67: 155–160. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.07.023.
208. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15: 273–289. doi: 10.1006/nimg.2001.0978.
209. Spisak T, Spisak Z, Zunhammer M, Bingel U, Smith S, Nichols T, Kincses T (2019) Probabilistic TFCE: a generalized combination of cluster size and voxel intensity to increase statistical power. *Neuroimage* 185: 12–26. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.09.078.
210. Herwig U, Kaffenberger T, Baumgartner T, Jäncke L (2007) Neural correlates of a ‘pessimistic’ attitude when anticipating events of unknown emotional valence. *Neuroimage* 34: 848–858. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.035.
211. Langenecker SA, Kennedy SE, Guidotti LM, Briceno EM, Own LS, Hooven T, Young EA, Akil H, Noll DC, Zubieta J-K (2007) Frontal and limbic activation during inhibitory control predicts treatment response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 62: 1272–1280. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.02.019.
212. Samson AC, Meisenzahl E, Scheuerecker J, Rose E, Schoepf V, Wiesmann M, Frodl T (2011) Brain activation predicts treatment improvement in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 45: 1214–1222. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.009.
213. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter Jr LR (2003) Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry* 160: 522–532. doi: 10.1176/appi.ajp.160.3.522.
214. Phillips RG, LeDoux JE (1992) Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 106: 274. doi: 10.1037//0735-7044.106.2.274.
215. Duvarci S, Popa D, Paré D (2011) Central amygdala activity during fear conditioning. *J Neurosci* 31: 289–294. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4985-10.2011.
216. Bekinschtein TA, Peeters M, Shalom D, Sigman M (2011) Sea slugs, subliminal pictures, and vegetative state patients: boundaries of consciousness in classical conditioning. *Front Psychol* 2: 337. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00337.
217. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, Domschke K, Hohoff C, Ohrmann P, Bauer J, Lindner C, Postert C, Konrad C, Arolt

- V, Heindel W, Suslow T, Kugel H (2012) Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 71: 286–293. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.021.
218. Jenkins LM, Kassel MT, Gabriel LB, Gowins JR, Hymen EA, Vergés A, Calamia M, Crane NA, Jacobs RH, Ajilore O (2016) Amygdala and dorsomedial hyperactivity to emotional faces in youth with remitted Major Depression. *Soc Cogn Affect Neurosci* 11: 736–745. doi: 10.1093/scan/nsv152.
219. Romanczuk-Seiferth N, Pöhland L, Mohnke S, Garbusow M, Erk S, Haddad L, Grimm O, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Walter H (2014) Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression. *NeuroImage Clin* 5: 62–68. doi: 10.1016/j.nicl.2014.05.015.
220. Cooney RE, Joormann J, Eugène F, Dennis EL, Gotlib IH (2010) Neural correlates of rumination in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci* 10: 470–478. doi: 10.3758/CABN.10.4.470.
221. Wilkinson PO, Croudace TJ, Goodyer IM (2013) Rumination, anxiety, depressive symptoms and subsequent depression in adolescents at risk for psychopathology: a longitudinal cohort study. *BMC Psychiatry* 13: 250. doi: 10.1186/1471-244x-13-250.
222. Arnone D, McKie S, Elliott R, Thomas EJ, Downey D, Juhasz G, Williams SR, Deakin JFW, Anderson IM (2012) Increased amygdala responses to sad but not fearful faces in major depression: relation to mood state and pharmacological treatment. *Am J Psychiatry* 169: 841–850. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11121774.
223. Pettit JW, Hartley C, Lewinsohn PM, Seeley JR, Klein DN (2013) Is liability to recurrent major depressive disorder present before first episode onset in adolescence or acquired after the initial episode? *J Abnorm Psychol* 122: 353. doi: 10.1037/a0032655.
224. Keller MB, Lavori PW, Lewis CE, Klerman GL (1983) Predictors of relapse in major depressive disorder. *Jama* 250: 3299–3304. doi: 10.1001/jama.1983.03340240025024.
225. Redlich R, Bürger C, Dohm K et al. (2017) Effects of electroconvulsive therapy on amygdala function in major depression - a longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 47: 2166–2176. doi: 10.1017/S0033291717000605.
226. Drevets WC (1999) Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 877: 614–637. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09292.x.
227. Harmer CJ (2008) Serotonin and emotional processing: does it help explain antidepressant drug action? *Neuropharmacology* 55: 1023–1028. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.036.

228. Manji HK, Moore GJ, Chen G (1999) Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 46: 929–940. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00165-1.
229. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 597–606. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830190015002.
230. Norbury R, Taylor MJ, Selvaraj S, Murphy SE, Harmer CJ, Cowen PJ (2009) Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces. *Psychopharmacology (Berl)* 206: 197–204. doi: 10.1007/s00213-009-1597-1.
231. Harmer CJ, O’Sullivan U, Favaron E, Massey-Chase R, Ayres R, Reinecke A, Goodwin GM, Cowen PJ (2009) Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry* 166: 1178–1184. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09020149.
232. Mogg K, Bradley BP, Williams R (1995) Attentional bias in anxiety and depression: the role of awareness. *Br J Clin Psychol* 34: 17–36. doi: 10.1111/j.2044-8260.1995.tb01434.x.
233. Ito TA, Larsen JT, Smith NK, Cacioppo JT (1998) Negative information weighs more heavily on the brain: the negativity bias in evaluative categorizations. *J Pers Soc Psychol* 75: 887. doi: 10.1037//0022-3514.75.4.887.
234. Keedwell PA, Andrew C, Williams SCR, Brammer MJ, Phillips ML (2005) A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biol Psychiatry* 58: 495–503. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.04.035.
235. Schaefer HS, Putnam KM, Benca RM, Davidson RJ (2006) Event-related functional magnetic resonance imaging measures of neural activity to positive social stimuli in pre-and post-treatment depression. *Biol Psychiatry* 60: 974–986. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.024.
236. Charter RA (2003) Study samples are too small to produce sufficiently precise reliability coefficients. *J Gen Psychol* 130: 117–129. doi: 10.1080/00221300309601280.
237. Sabatinelli D, Fortune EE, Li Q, Siddiqui A, Krafft C, Oliver WT, Beck S, Jeffries J (2011) Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage* 54: 2524–2533. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.011.
238. Boubela RN, Kalcher K, Huf W, Seidel E-M, Derntl B, Pezawas L, Našel C, Moser E

(2015) fMRI measurements of amygdala activation are confounded by stimulus correlated signal fluctuation in nearby veins draining distant brain regions. *Sci Rep* 5: 10499. doi: 10.1038/srep10499.

## 7 Danksagung

---

Ein herzliches Dankeschön möchte ich an alle Menschen aussprechen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Meinen besonderen Dank möchte ich Univ.- Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych. Udo Dannowski widmen. Die Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe „Translationale Psychiatrie“ bereitete mir große Freude. Dort lernte ich Methoden des wissenschaftlichen Arbeitens kennen. Vor allem die Zusammenarbeit mit dem herzlichen, engagierten und hilfsbereitem Kernteam sowie mit den unterstützenden Studenten ermöglichte eine produktive und positive Arbeitsatmosphäre.

Mein weiterer Dank gilt insbesondere M. Sc. Verena Enneking, mit deren Hilfe ich wissenschaftliches Arbeiten lernte und die mir zu jedem Zeitpunkt bei allen inhaltlichen und methodischen Fragen eine außerordentliche Hilfe war. Ich habe die Zusammenarbeit sowohl auf fachlicher als auch auf interpersoneller Ebene sehr geschätzt. Ihre Begeisterung für das Thema dieser Arbeit und die wissenschaftliche Forschung war geradezu ansteckend, wodurch mir die Erstellung dieser Doktorarbeit sehr viel Spaß gemacht hat. Herzlichen Dank für die bemerkenswerte Unterstützung!

Darüber hinaus danke ich allen Studienteilnehmer, die sogar zweimal an unserer umfangreichen Studie teilgenommen haben. Ohne sie hätte diese Arbeit nicht geschrieben werden können.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden, meinem Partner und meiner Familie bedanken, die im Laufe meines Studiums und meiner Promotion stets an meiner Seite standen.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern außerordentlich danken, die mich mein ganzes Leben und auf all meinen Wegen unterstützt haben und auf die ich jederzeit zählen kann.

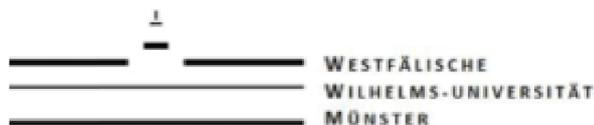
Vielen Dank für die Unterstützung bei meiner Promotion!





## 9 Anhang

### 9.1 Anhang 1: Aushänge zur Anwerbung der Normalprobanden



## PROBANDEN GESUCHT!

Im Rahmen einer neurowissenschaftlichen MRT-Studie suchen wir an der Universitätsklinik Münster psychisch gesunde Probanden/-innen zwischen 30 und 59 Jahren!

Wir untersuchen Gehirnfunktionen bei emotionalen Prozessen, strukturelle Eigenschaften verschiedener Gehirnareale und ihre Bedeutung in Bezug auf psychische Störungen.

Als Aufwandsentschädigung erhalten Sie ca. 50 Euro sowie gratis eine individuelle CD mit MRT-Aufnahmen Ihres Gehirns.

Bei Interesse können Sie eine E-Mail an [mrt-studie@hotmail.de](mailto:mrt-studie@hotmail.de) schicken, oder unter **0251/8357215 (AB)** anrufen.



Ansprechpartner:  
Prof. Dr. med. Dr. phil. Dipl.-Psych.  
Udo Dannlowski

[mrt-studie@hotmail.de](mailto:mrt-studie@hotmail.de)  
0251/8357215 (AB)

## 9.2 Anhang 2: Screening-Bogen (Normalprobanden)



Westfälische  
Wilhelms-Universität  
Münster  
**Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie**

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt  
Albert-Schweitzer-Straße 11  
48149 Münster  
0 Münster



### Neurogenetik Affektiver Erkrankungen (NAE)

#### Screening Fragebögen zur Probandeneignungsfeststellung für gesunde Probanden

##### Allgemeine Informationen

Selber kurz vorstellen (Forschungsprojekt der Uniklinik für Psychiatrie)

Wir suchen körperlich und psychisch gesunde Probanden, im Alter zwischen 18 und 59 Jahren

Untersuchungen der Gehirnfunktionen bei emotionalen Prozessen bei Menschen die an einer Depression erkrankt sind, mit Hilfe von bildgebenden Verfahren. Der gesunde Proband wäre Teil der Kontrollgruppe

##### Erläuterungen über die Teilnahme an Studien

Wir verwenden bildgebende Verfahren: anhand von magnetischen Wellen kann man Bilder vom Gehirn erstellen, und die Gehirnaktivität messen, während der Proband aktiv Aufgaben bearbeitet. Dies geschieht in einem MRT-Scanner

Beim MRT wird keine Strahlung verwendet, man liegt lediglich in einer Röhre / Scanner. Die Untersuchung ist absolut schmerzfrei und gesundheitlich ungefährlich

Für diese Studie wird Ihnen auch Blut zu einer genetischen Analyse entnommen

Zusätzlich erfolgt ein Interview durch geschulte Klinikmitarbeiter

Weiterhin werden einige Fragebögen ausgeteilt, die zeitnah ausgefüllt und zurückgeschickt werden können

Aufwandsentschädigung von 30€, nachdem alle Aufgaben bearbeitet wurden

Das Geld kann nicht bar ausgezahlt werden; nach Abschluss der Messung wird sofort die Überweisung in die Wege geleitet

##### Einleitung zu Fragen

Ich werde Ihnen zunächst einige Fragen stellen, damit wir feststellen können, ob Sie als Proband für diese Studie geeignet sind (dauert etwa 15 Minuten)

Ich versichere Ihnen, dass alles, was Sie sagen, **vertraulich behandelt** wird, alle Beteiligten an der Studie unterliegen der Schweigepflicht

Ich bitte Sie, alle Fragen möglichst genau zu beantworten

**Persönliche Daten**

Probanden-ID (NACH Eignung vergeben):

Testdatum (Nachtragen):

Datum des Interviews:

Name des Interviewers:

Name des Interviewten:

Alter:

&lt;18 und &gt;59 →

**Ausschlusskriterium**

geb. am:

Geschlecht:            O m            O f

(Soz 1) Aktueller Familienstand:

ledig Partnerschaft verheiratet in eheähnlichem Verhältnis geschieden verwitwet getrennt lebend 

Händigkeit:            O rechts

**O links → Ausschlusskriterium**

Bei Unklarheit HQ austeilen

Fließend deutsch?:    O ja

**O nein → Ausschlusskriterium**

(Soz 2) Höchster erreichter Schulabschluss:

keiner Hauptschulabschluss 

(Soz 3) Schulbildungsjahre: \_\_\_\_\_

(Soz 3.1) davon Wiederholung: \_\_\_\_\_

Realschulabschluss Fachabitur Abitur 

(Soz 6) Berufsbezeichnung: \_\_\_\_\_

(Soz 4) Höchster erreichter Berufsabschluss: keiner Lehre 

(Soz 5) Berufsbildungsjahre/ Regelstudienzeit:

Fach-/Meisterschule Fach-/Hochschule 

(Soz 8) Derzeitige wohnliche Situation:

mit Familie bei Eltern alleine Wohngemeinschaft Sonstiges: \_\_\_\_\_ **Genetik:**

Nationalität: \_\_\_\_\_

**O NICHT Europäer / Kaukasier → Ausschlusskriterium**

Herkunftsland Proband: \_\_\_\_\_

Herkunftsland Vater: \_\_\_\_\_

Herkunftsland Großvater väterlicherseits: \_\_\_\_\_

Herkunftsland Großmutter väterlicherseits: \_\_\_\_\_

Herkunftsland Mutter: \_\_\_\_\_

Herkunftsland Großvater mütterlicherseits: \_\_\_\_\_

Herkunftsland Großmutter mütterlicherseits: \_\_\_\_\_

Ausschlusskriterium für Genetik?  Nein  Ja → Ausschlusskriterium  
(Bei Unklarheit Rücksprache mit Udo)

„Ich habe jetzt ein paar Fragen zu Ihrer Krankengeschichte“:

**Körperliche / Neurologische Anamnese**

Schädelhirntrauma:  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

Bewusstseinsverlust?  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

Epileptische Anfälle:  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

Tinnitus:  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

Hörschwierigkeiten:  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

Sehschwierigkeiten trotz Sehhilfe:  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

Lern- oder Leseschwäche:  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

Farbblindheit/ Rot-Grün-Schwäche:  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

aktuelle oder frühere neurologische Beschwerden (Erkrankungen, die mit dem Nervensystem zu tun haben, z.B. Schlaganfälle, Gehirnentzündungen/ Enzephalitis, Multiple Sklerose, Lähmungen):  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

schwere körperliche Erkrankungen (instabiler Diabetes, KHK/ Herzinfarkte, Herzrhythmusstörungen, Krebserkrankungen)  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

(Bei Unsicherheit → Udo fragen)

Besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer Schwangerschaft (z.B. bei aktuell keiner wirksamen Empfängnisverhütung)?  Nein  Ja → Ausschlusskriterium

**Psychiatrische Anamnese**

→ SKID- Interview.

Ausschlusskriterium sind alle aktuellen oder früheren psychischen Störungen; Bitte besonders auf Zeichen von illegalen Drogen achten (Gelegentlicher THC-Konsum sei ausgenommen)

1. SKID Diagnosen:

2. Aktuelle psychiatrische Medikation des Patienten?  Ja → Ausschlusskriterium

3. %

4. Aktuelle nicht-psychiatrische Medikamente:

Substanz	Tagesdosis	Seit wann gegeben?	Indikation?

Zentral wirksame Medikamente können Ausschlussgrund sein, ggf. Udo kontaktieren

5. Frühere psychiatrische Medikamente (einfach auflisten, was in etwa bis wann gegeben wurde):

- Falls Angaben hier gemacht werden: Erneut nachhaken, warum sie gegeben wurden! Jede frühere psychiatrische Erkrankung ist Ausschluss!

6. Wurde bereits bei Ihnen Elektrokrampftherapie durchgeführt?

O Nein

O Ja → Ausschlusskriterium

7. (Soz 7) Psychiatrische Erkrankung b. Blutsverwandten:

Wenn ja, welche?	_____	Mutter	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Vater	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Schwester	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Bruder	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Tochter	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Sohn	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Großeltern	

8. Schwere Belastung des Probanden

*Belastet Sie momentan ein akutes Ereignis oder ein andauernder Lebensumstand, z.B. Tod eines nahen Verwandten, Verlust des Arbeitsplatzes, Scheidung oder Geburt des ersten Kindes?*

O Nein

O Ja

8a. Belastungen d. Probanden: Akute Ereignisse (Anzahl pro Kategorie notieren)

- Keine
- Leicht (Auseinanderbrechen der Freundschaft mit Freund oder Freundin; Schulbeginn oder -abschluss, Kind verlässt Elternhaus)
- Mittel (Heirat; Trennung der Ehepartner; Arbeitsplatzverlust; Pensionierung; Misserfolge)
- Schwer (Scheidung; Geburt des ersten Kindes)
- Sehr schwer/extrem (Tod eines nahen Verwandten; Diagnose einer schweren körperlichen Erkrankung; Opfer einer Vergewaltigung)
- Katastrophal (Tod eines Kindes; Suizid eines nahen Angehörigen; verheerende Naturkatastrophe)
- Ungenügende Information

8b. Belastungen d. Probanden: Länger dauernde Lebensumstände (Anzahl pro Kategorie notieren)

- Keine
- Leicht (familiäre Streitigkeiten; Unzufriedenheit mit der Arbeit; Leben in einer Wohngegend mit hoher Kriminalität)
- Mittel (Eheprobleme; schwerwiegende finanzielle Probleme; Ärger mit den Vorgesetzten; alleinerziehender Elternteil)
- Schwer (Arbeitslosigkeit; Armut)
- Sehr schwer/extrem (eigene schwere chronische Erkrankung oder des Kindes; fortwährende körperliche Misshandlungen oder sexueller Missbrauch)
- Katastrophal (Gefangennahme als Geisel; Erfahrungen im Konzentrationslager)
- Ungenügende Information

## Fragebogen MRT-Tauglichkeit

1. *Liegt eine Klaustrophobie vor?*

Nein

Ja → Ausschlusskriterium

2. *Liegen ferromagnetische Implantate vor?*

also Herzschrittmacher, Hörhilfen, Neurostimulator, Diaphragma, Insulinpumpe, Gefäßclip, Gelenkprothese, Metallstifte, Zahnschrauben, Piercings, mechanische Verhütungsmittel, Metallsplinter, Permanent Make-up, Tätowierungen (wo befindet sich die Tätowierung und wie groß ist sie?), Verletzungen durch Metallteile am Auge

Nein

Ja → Ausschlusskriterium

Vielen Dank für das Gespräch!

### **GESAMTBEURTEILUNG**

**Kommentar:**

**Gesamtbeurteilung:**

**Einschluss möglich**

**oder**

**Ausschlusskriterium erfüllt**

### 9.3 Anhang 3: Screening-Fragebogen (Ergänzungen der MDD-Patienten-Version)

#### Psychiatrische Anamnese

→ S. klinische Diagnosen des Patienten (Kurve, Therapeuten); Muss jedoch bestätigt werden durch SKID- Interview.

Ausschlusskriterium: Substanzbedingte Störungen (Missbrauch, Sucht), Psychose (hierunter fällt kein Wahn im Rahmen einer Depression oder früheren Manie), Hirnorganische Erkrankungen, Demenz

1. SKID Diagnosen (ggf. nachtragen):

2. Aktuelle psychiatrische Medikation des Patienten:

Substanz	Tagesdosis	Seit wann gegeben?	Seit wann in der akt. Dosis?

3. Aktuelle psychiatrische Bedarfsmedikation:

Substanz	Tagesdosis	Seit wann gegeben?	Seit wann in der akt. Dosis?

Benzodiazepine? → Ausschlusskriterium innerhalb von 3 Tagen vor MR-Messung

4. Aktuelle nicht-psychiatrische Medikamente:

Substanz	Tagesdosis	Seit wann gegeben?	Indikation?

Zentral wirksame Medikamente können Ausschlussgrund sein, ggf. Udo kontaktieren

5. Frühere psychiatrische Medikamente (einfach auflisten, was in etwa bis wann gegeben wurde):

## 6. Wurde bereits bei Ihnen Elektrokrampftherapie durchgeführt?

Nein  Ja → Rücksprache mit Udo

Wenn ja, Bitte Details notieren (wie viele EKTs insgesamt, wie viele Serien, wann zuerst, wann zuletzt, EKT aktuell?)

## 7. (Soz 7) Psychiatrische Erkrankung b. Blutsverwandten:

Wenn ja, welche?	_____	Mutter	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Vater	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Schwester	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Bruder	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Tochter	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Sohn	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche?	_____	Großeltern	<input type="checkbox"/>

## 8. Schwere Belastung des Probanden

*Belastet Sie momentan ein akutes Ereignis oder ein andauernder Lebensumstand, z.B. Tod eines nahen Verwandten, Verlust des Arbeitsplatzes, Scheidung oder Geburt des ersten Kindes?*

Nein  Ja

## 8a. Belastungen d. Probanden: Akute Ereignisse (Anzahl pro Kategorie notieren)

- Keine
- Leicht (Auseinanderbrechen der Freundschaft mit Freund oder Freundin; Schulbeginn oder -abschluss, Kind verlässt Elternhaus)
- Mittel (Heirat; Trennung der Ehepartner; Arbeitsplatzverlust; Pensionierung; Misserfolge)
- Schwer (Scheidung; Geburt des ersten Kindes)
- Sehr schwer/extrem (Tod eines nahen Verwandten; Diagnose einer schweren körperlichen Erkrankung; Opfer einer Vergewaltigung)
- Katastrophal (Tod eines Kindes; Suizid eines nahen Angehörigen; verheerende Naturkatastrophe)
- Ungenügende Information

## 8b. Belastungen d. Probanden: Länger dauernde Lebensumstände (Anzahl pro Kategorie notieren)

- Keine
- Leicht (familiäre Streitigkeiten; Unzufriedenheit mit der Arbeit; Leben in einer Wohngegend mit hoher Kriminalität)
- Mittel (Eheprobleme; schwerwiegende finanzielle Probleme; Ärger mit den Vorgesetzten; allein erziehender Elternteil)
- Schwer (Arbeitslosigkeit; Armut)
- Sehr schwer/extrem (eigene schwere chronische Erkrankung oder des Kindes; fortwährende körperliche Misshandlungen oder sexueller Missbrauch)
- Katastrophal (Gefangennahme als Geisel; Erfahrungen im Konzentrationslager)
- Ungenügende Information

## FRAGEN zur KRANKHEITSGESCHICHTE bei UNIPOLAR DEPRESSIVEN PATIENTEN:

1. (Soz 9) Wann traten depressive Symptome erstmals auf (Monat/Jahr)?  
\_\_\_\_\_ vor \_\_\_ Monaten
2. (Soz 10/11) Wann traten überhaupt erstmals irgendwelche psychischen Beschwerden auf? Welche? \_\_\_\_\_ vor \_\_\_ Monaten, Art: \_\_\_\_\_
3. (Soz 12) Seit wann bestehen die aktuellen psychischen Beschwerden der jetzigen Krankheitsmanifestation (Dauer der akt. Episode)?  
\_\_\_\_\_ seit \_\_\_ Wochen
4. (Soz 13) Wie lange sind Sie bislang insgesamt gesehen in (teil-) stationärer psychiatrischer Behandlung gewesen? \_\_\_\_\_ insgesamt \_\_\_ Wochen \_\_\_\_\_ (Jahre, Monate, Wochen)  
Bitte einzelne Aufenthalte möglichst genau mit Jahreszahl und Dauer auflisten:
5. (Soz 14) Wann sind Sie erstmals in (teil-) stationärer psychiatrischer Behandlung gewesen?  
\_\_\_\_\_ vor \_\_\_ Wochen
6. (Soz 15) Wann wurden Sie erstmals überhaupt psychiatrisch/psychotherapeutisch behandelt?  
\_\_\_\_\_ vor \_\_\_ Monaten
7. (Soz 16) Wie viele depressive Episoden hatten Sie insgesamt (bei schlechter Abgrenzbarkeit in etwa)? \_\_\_\_\_ Anzahl
8. (Soz 18/19) Wie lange waren/sind sie bereits insgesamt in Ihrem Leben aufgrund von Depressionen / Manien krank geschrieben? \_\_\_\_\_ Monate oder berentet?  
\_\_\_\_\_ Monate
9. (Soz 20) Wie viel Zeit haben Sie insgesamt in Ihrem Leben in einer Depression verbracht (= Gesamtdauer aller depressiven Episoden) \_\_\_\_\_ Monate

## 9.4 Anhang 4: Informationsblatt und Einwilligungserklärung



Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Albert-Schweitzer-Campus 1/A9 .  
48149 Münster

Verantwortliche Studienleiterin:  
Dr. Katharina Koch



**Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie**  
**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt**  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9  
48149 Münster

Klinik Pforte:

T +49 (0)2 51 -83-5 6601/02  
F +49 (0)2 51-83-5 66 12

[www.klinikum.uni-muenster.de](http://www.klinikum.uni-muenster.de)

Aufklärung und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung

Name des/der Probanden/in: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

### Probanden-Aufklärung

Information zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung über die Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung „Veränderungen von Hirnstruktur und -funktion im Verlauf von affektiven Erkrankungen“

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,  
wir möchten Sie bitten, an o.g. Studie teilzunehmen. In diesem Informationsblatt geben wir Ihnen im Folgenden Hintergrundinformationen zur Studie, beschreiben die geplanten Untersuchungen, klären über mögliche Risiken auf und beschreiben den Umgang mit sog. Zufallsbefunden konkretisieren den Umgang mit den erhobenen Daten und nennen abschließend Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie. Über die Durchführung einer Blutentnahme werden sie gesondert aufgeklärt und erhalten eine gesonderte Einwilligungserklärung.

#### 1. Inhalt und Zweck der Studie:

Affektive Störungen gehören zu den häufigsten und schwerwiegendsten psychischen Erkrankungen. Während manche Patienten nach Abklingen einer einmaligen depressiven Episode lebenslang gesund bleiben, verläuft die Erkrankung bei anderen Patienten chronisch. In der vorliegenden Studie möchten wir das Zusammenspiel von Umwelteinflüssen, Persönlichkeitseigenschaften, Gehirnstruktur und neurobiologischer Aktivität während der Emotionsverarbeitung auf den Verlauf affektiver Störungen untersuchen. In einem prospektiven Design sollen bei Patienten mit unipolarer- und bipolarer Störung, Angsterkrankungen, gesunden Kontrollen, sowie bei gesunden Angehörigen von depressiven Patienten die neurobiologischen Korrelate emotionaler und kognitiver Prozesse mithilfe der

funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) erfasst werden. Während der Untersuchung werden Ihnen verschiedene Aufgaben gestellt, bei denen Sie Gesichter oder Bilder sehen werden, auf die Sie mit Knopfdruck reagieren sollen.

An die Magnetresonanztomographie schließt sich eine neuropsychologische Untersuchung an, in der Ihnen eine Reihe von Testaufgaben gestellt wird. Hierdurch sollen konzentration- und wahrnehmungsfähigkeit erfasst werden. Zusätzlich wird ein psychiatrisch-diagnostisches Interview zu Symptomen psychischer Erkrankungen durchgeführt. Wir bitten Sie, außerdem einige Fragebögen zur Ausprägung depressiver Symptome, Ihrer Biografie, Verhaltensweisen, Einstellungen und persönlichen Einschätzung, sowie in der letzten Zeit erlebten Lebensereignissen auszufüllen. Ziel der Studie ist es, ein besseres Verständnis über die Entstehung und den Verlauf von affektiven Störungen (Depression und Bipolare Störung) zu erhalten, das sich auf Erleben und Verhalten, Hirnmarker sowie weitere Biomarker stützt. Dabei ist es wichtig, auch zu untersuchen, wie sich diese Parameter im zeitlichen Verlauf verändern. Aus diesem Grund erklären Sie sich bereit, an weiteren Untersuchungen in 2, 4, 6, 8 und 10 Jahren erneut teilzunehmen, für die Sie kontaktiert werden. Diese weiteren Untersuchungen sind identisch mit denen für die aktuelle Teilnahme. Zwischen diesen Untersuchungen werden sie zusätzlich im Abstand von jeweils 6 Monaten kontaktiert und gebeten, Fragebögen zur aktuellen Befindlichkeit und relevanten Lebensereignissen auszufüllen. Die Einwilligung zu dieser Studie zu diesem Zeitpunkt setzt jedoch nicht automatisch voraus, dass Sie auch zu einem späteren Zeitpunkt erneut teilnehmen müssen.

## **2. Betroffener Personenkreis**

In dieser Studie werden erwachsene Personen im Alter von 18 bis 65 Jahren untersucht. Für das Studienvorhaben werden insbesondere Patienten gesucht, die entweder aktuell oder in der Vergangenheit an einer psychischen Störung (d.h. Depression, Bipolare Störung, Angststörungen) erkrankt sind bzw. waren. Außerdem werden gesunde Kontrollprobanden (mit und ohne genetischem Risiko für eine psychische Erkrankung) als Vergleichsgruppe eingeschlossen. Im Rahmen der Studie werden auch anonymisierte Informationen zu Verwandten (z.B. psychische Erkrankungen im Familienkreis) erfragt. Die Untersuchung (einschließlich Fragebögen und Interview zu allen Zeitpunkten in einem Erhebungsintervall) wird insgesamt ca. 7 Stunden dauern.

Jede(r) Proband(in) wird eine Aufwandsentschädigung von €100 pro Erhebungsintervall von zwei Jahren erhalten.

## **3. Zu erhebende Daten und Proben**

Wiederholte Untersuchungen zu neuropsychologischen Variablen, Persönlichkeitsfaktoren, sowie relevanten Umwelteinflüssen

Wiederholtes Klinisches Interview

Wiederholte Untersuchungen im Kernspintomographen

Der komplette Untersuchungsablauf soll alle 2 Jahren wiederholt werden, bis zu einer möglichen Gesamtdauer von 10 Jahren

### Neuropsychologische Untersuchung und Fragebögen

Es findet eine neuropsychologische Testung statt, bei der u.a. Sprachfertigkeiten und Wahrnehmung untersucht werden. Diese Untersuchungen werden insgesamt ca. 30 Minuten dauern und werden zum ersten Studientermin und sowie 12 Monate später erneut stattfinden. Zusätzlich erhalten Sie einige Fragebögen zum Ausfüllen zu verschiedenen Zeitpunkten, die Ihr generelles Erleben und Verhalten erfassen. Z.B. wird erfragt, ob Sie generell eher ängstlich, fröhlich oder offen im Kontakt mit Mitmenschen etc. sind. Weiterhin erhalten Sie Fragebögen, mit denen wichtige Umwelteinflüsse wie etwa traumatische Erlebnisse in Ihrer

Kindheit und sonstige wichtige Lebensereignisse erfragt werden. Die Bearbeitung dieser Fragebögen dauert zum ersten Studientermin ca. 120 Minuten, und zu den weiteren Erhebungszeitpunkten innerhalb eines Erhebungsintervalls (6, 12, 18 Monate nach erstem Studientermin) ca. 15 Minuten.

#### Klinisches Interview

Im Rahmen der Studie sollen Sie ein Interview führen, wobei wir mit Ihnen anhand einer Reihe von Fragen Ihre aktuelle Krankheitsgeschichte sowie Ihre derzeitigen Symptome abklären werden. Dazu gehört neben den bisherigen stationären Aufenthalten und Behandlungen auch, wie sich Ihre derzeitige Symptomatik darstellt und in welchen Bereichen (z.B. Stimmung, Antrieb, Schlaf etc.) Sie derzeit besondere Probleme haben. Dieses Interview wird ca. 1 Stunde lang dauern und findet erneut nach 12 Monaten statt.

#### Funktionelle Untersuchung im Kernspintomographen

Das menschliche Gehirn besteht aus einer Vielzahl von Molekülen, die jeweils spezifische magnetische Eigenschaften aufweisen (sog. Kernspinresonanz). Bei der Anwendung von starken Magnetfeldern können diese gemessen und im Anschluss daran die Konzentration von Molekülen im Gehirn festgestellt werden. Auf diese Weise lassen sich Aussagen über die Struktur und die Durchblutung des Gehirns ermitteln, genauer die kontinuierlichen Veränderungen des Sauerstoffgehalts im Blut innerhalb weniger Sekunden. Diese Sauerstoffgehaltsveränderungen ergeben spezifische Muster, je nachdem, welche Sinnesreize oder Vorstellungen die Versuchsperson während der Messung innerlich verarbeitet. Auf diese Weise können unterschiedliche Funktionen des Gehirns sichtbar gemacht werden. Man spricht hier von funktioneller

Magnetresonanztomographie (fMRT). Um bei den Messungen verlässliche Ergebnisse zu erhalten, ist Ihre Kooperationsbereitschaft erforderlich. Für die MRT-Untersuchung müssen Sie sich auf eine Liege legen, der Kopf wird in eine Spule gelegt. Mit der Liege werden Sie langsam mit Ihrem Oberkörper in die Öffnung des MR-Tomographen hineingefahren. Dort befinden Sie sich während der gesamten MR-Messung, die insgesamt etwa 60 Minuten dauert. Die Untersuchung erfolgt mit einem starken Magnetfeld; während der Messung werden zusätzliche Hochfrequenzfelder und Magnetfeldgradienten eingeschaltet. Dies bemerken Sie an einem klopfenden Geräusch. Um die Geräusche zu dämpfen, tragen Sie einen Kopfhörer und einen zusätzlichen Gehörschutz. Sie haben während der Untersuchung jederzeit die Möglichkeit, mit den Untersuchern über eine Wechselsprechanlage in Kontakt zu treten. Zusätzlich bekommen Sie einen gesonderten Alarmknopf für Notfälle, so dass sie auf Ihren Wunsch hin jederzeit aus dem MR-Tomographen herausgefahren werden können. Während der Untersuchung sollten Sie möglichst ruhig liegen, besonders wenn Sie dann im Rahmen der funktionellen Magnetresonanztomographie Aufgaben gestellt bekommen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf mit Polstern fixiert.

Mögliche Gefahren: Bei der MR-Tomographie werden Bilder nicht mit ionisierenden Strahlen sondern mit Magnetfeldern erzeugt. Schädliche Wirkungen der verwendeten Magnetfelder auf Körpergewebe sind normalerweise ausgeschlossen. Die Wirkung dieser Felder auf andere Materialien - vor allem aus Metall - können aber erhebliche Gefahren hervorrufen. Daher müssen Sie vor dem Betreten des Messraumes alle Metallgegenstände ablegen und den Mitarbeitern, die die Messung durchführen, vollständig Auskunft geben über mögliche Einschränkungen der Untersuchungsfähigkeit (z.B. wenn Implantate vorhanden sind). Sie werden nach möglichen Untersuchungshindernissen gefragt werden. Insbesondere im Messraum müssen Sie den Anweisungen der Mitarbeiter genau folgen.

Bei Fragen oder Unklarheiten fragen Sie bitte nach!

Folgende Punkte müssen hinsichtlich der Magnetresonanztomographie beachtet werden:

Elektronisch gesteuerte Geräte wie Herzschrittmacher, Neurostimulatoren, Insulinpumpen oder Hörhilfen können in ihrer Funktion gestört werden, daher dürfen Sie den Messraum nicht mit derartigen Geräten betreten.

Auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. Münzen, Schlüssel, Messer, Haarspangen) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Dadurch werden die Gegenstände mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Personen im oder am Magneten erheblich verletzen. Diese Gegenstände dürfen nicht in den Messraum gebracht werden.

Metallische Implantate können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte können sie ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen. Über bekannte oder mögliche Implantate muss der Arzt oder die Ärztin vor der Untersuchung informiert werden.

Kreditkarten oder andere kodierte Karten mit Magnetstreifen oder Chips werden im Magnetfeld gelöscht und sind von daher nicht in den Untersuchungsraum zu bringen.

Bei der Messung kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z.B. bei Radiosendern oder Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen Erwärmung des Körpers führen. Diese Erwärmung ist aber durch technische Sicherheitsmaßnahmen auf ungefährliche Beträge begrenzt.

In lang gestreckten metallischen Leitern (Kabel, Drähte) können durch die Hochfrequenz hohe Spannungen induziert werden. Daher dürfen keine derartigen Leiter in das MR-Gerät gebracht werden.

Das Schalten der Gradienten kann Geräusche mit Lautstärken bis zu 100 dB erzeugen. Deshalb müssen bei allen Messungen entweder Schall absorbierende Kopfhörer oder Lärmschutz Ohrstopfen getragen werden, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Gehörschädigung ausgeschlossen werden.

Aus diesen Gründen dürfen Sie den MR-Raum nicht betreten, wenn Sie

- Träger eines Herzschrittmachers oder elektronisch gesteuerter Hilfsmittel sind
- Ferromagnetische Implantate im Körper haben (auch Metallsplinter durch Unfälle)
- metallische Implantate im Kopfbereich haben (dies gilt unter Umständen auch bei Zahnersatz)
- Implantierte oder extrakorporale Elektroden oder andere Drähte tragen (Sonden, Stimulatorelektroden, EKG-Elektroden und Anschlusskabel bei Langzeit-EKG, auch wenn sie nicht angeschlossen sind)

Die Untersuchung im Kernspintomographen gliedert sich in mehrere Teile, die einzelnen Aufgaben werden Ihnen vorher ausführlich erklärt:

In den ersten 20 Minuten werden strukturelle Messungen durchgeführt. Dabei ist keine Aufgabe zu bearbeiten - bitte bleiben Sie einfach ruhig liegen. Sie können Ihre Augen geöffnet oder geschlossen halten.

In der darauffolgenden Bewertungsaufgabe werden Ihnen für kurze Zeit Gesichter gezeigt.

Zwischen den - oberflächlich betrachtet - neutralen Gesichtern bestehen sehr feine Ausdrucksunterschiede. Achten Sie genau auf den Gesichtsausdruck. Ihre Aufgabe ist es, so schnell wie möglich zu entscheiden, ob und wie stark ein Gesicht ein positives oder negatives Gefühl ausdrückt. Diese Aufgabe dauert ca. 15 Minuten.

Bei der Kartenrateaufgabe sehen Sie die Rückseite einer Karte (versehen mit einem ?). Das Kartenspiel beinhaltet Karten mit den Werten von 1 bis 9. Sie sollen raten, ob die Vorderseite

der Karte einen Wert kleiner als 5 hat (also 1 bis 4) oder größer als 5 (6 bis 9). Ihren Vorschlag geben Sie per Tastendruck ab. Diese Aufgabe dauert ca. 5 min.

Bei den letzten beiden Aufgaben zeigen wir Ihnen nacheinander eine Reihe von jeweils drei Gesichtern oder drei geometrischen Figuren. Ihre Aufgabe besteht darin, durch einen Tastendruck eines von zwei Gesichtern/ geometrischen Figuren einem dritten/ einer dritten zuzuordnen, das mit diesem/dieser identisch ist. Diese Aufgaben dauern ca. 15 Minuten.

#### **4. Umgang mit Zufallsbefunden**

Wenn Sie Ihr Einverständnis erklären, nehmen Sie an einer Untersuchung teil, bei der Sie in einem

Magnetresonanztomographen (MRT) des Instituts für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster bei einer Magnetfeldstärke von 3 T untersucht werden. Vor Beginn einer Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die geplante Untersuchung informiert. Die für diese Studie durchgeführte Bildgebung stellt keine umfassende diagnostische Untersuchung dar. Sollten sich Anhaltspunkte für krankhafte Veränderungen des Gehirns ergeben, besteht die Möglichkeit, diese Befunde mit einem Arzt zu besprechen und sich bezüglich weiterer Untersuchungen beraten zu lassen.

#### **5. Lagerung und Pseudonymisierung von Daten, sowie konkrete Dauer der Speicherung**

Ihre personenbezogenen Daten werden maschinell gespeichert und weiterverarbeitet. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen ohne Namensnennung und setzt vor Teilnahme an der Studie Ihre freiwillige Einwilligung voraus. Die Zuordnung Ihrer Daten zu Ihrer Person ist nur am Studienzentrum in Münster durch den Studienleiter möglich. Ihre Daten sind zu jeder Zeit pseudonymisiert, d.h. alle

Arbeiten an Ihren Daten erfolgen ausschließlich über einen Code. Nur der Studienleiter kann diesen Ihrer Person zuordnen. Pseudonymisierte Studiendaten werden in einer Datenbank am Studienzentrum Münster gespeichert. Personenbezogene Daten werden über einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt um eine erneute Kontaktaufnahme zu Studienzwecken gewährleisten zu können. Nach Ablauf dieser Frist werden die erhobenen Daten ausschließlich in anonymisierter Form weiterverwendet.

#### **6. Ausschlusskriterien**

Die Anwendung von Magnetfeldern bei der MRT-Untersuchung schließt die Teilnahme von Personen aus, die elektrische Geräte (z.B. Herzschrittmacher, Medikamentenpumpen usw.) oder Metallteile B Schrauben nach Knochenbruch Spirale im oder am Körper haben Frauen die schwanger sind werden nicht als Probandinnen zugelassen. Weitere Ausschlusskriterien für die Untersuchung sind akute oder chronische neurologische, internistische oder sonstige Erkrankungen. Probanden, die nicht über mögliche Zufallsbefunde informiert werden wollen, können ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen.

#### **7. Rechtsgrundlagen**

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der genannten personenbezogenen Daten bildet die Einwilligung gemäß Art. 6 (1) Buchstabe a EU-DSGVO im zweiten Teil dieses Dokumentes.

#### **8. Widerruf seitens des Betroffenen**

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen Ihre datenschutzrechtliche Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen. Durch den Widerruf der Einwilligung wird die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung nicht berührt. Richten

Sie den Widerruf an den Verantwortlichen. Nach Eingang des Widerrufs ist Ihre Teilnahme an der Studie beendet und alle personenbezogenen Daten werden gelöscht. Daten, die im Rahmen von Forschung bereits in Analysten, Statistiken, etc. eingeflossen sind, können i.d.R. nicht rückwirkend herausgenommen werden.

#### **9. Weitere Rechte der Betroffenen**

Gemäß Art. 13 II b der Datenschutzgrundverordnung haben Sie das Recht auf

Auskunft (Art 15 DSGVO und §34 BDSG)

Widerspruch (Art. 21 DSGVO und §36 BDSG)

Datenübertragbarkeit (Art 20 DSGVO)

Löschung (Art 17 DSGVO und §35 BDSG)

Einschränkung der Verarbeitung (Art 18 DSGVO)

Berichtigung (Art 16 DSGVO)

Möchten Sie eins dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an den Datenschutzbeauftragten des UKM. Weiterhin haben Sie das Recht, Beschwerde bei der Aufsichtsbehörde einzulegen:

Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit

Nordrhein-Westfalen

Postfach 20 04 44

40102 Düsseldorf

Tel.:0211/38424-0

11. Kontaktdaten des Datenschutzbeauftragten

Universitätsklinikum Münster

Datenschutzbeauftragter UKM

Albert-Schweitzer-Campus 1

48149 Münster

Telefon: 0049 (0)251 - 83- 49694

E-Mail: [datenschutz@ukmuenster.de](mailto:datenschutz@ukmuenster.de)

Wenn weitere Fragen bestehen, werden diese gerne vom jeweiligen Untersuchungsleiter beantwortet.



Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Albert-Schweitzer-Campus 1/A9 .  
48149 Münster

Verantwortliche Studienleiterin:  
Dr. Katharina Koch



**Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie**  
**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt**  
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9  
48149 Münster

Klinik Pforte:

T +49 (0)2 51 -83-5 6601/02  
F +49 (0)2 51-83-5 66 12

[www.klinikum.uni-muenster.de](http://www.klinikum.uni-muenster.de)

## Fragebogen für Teilnehmer/innen an Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie)

Angaben zur Person der Versuchsteilnehmerin/des Versuchsteilnehmers:

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

Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_

Körpergröße: \_\_\_\_\_

**Wichtiger Hinweis:**

Sie müssen die folgenden Angaben wahrheitsgemäß machen, damit wir entscheiden können, ob möglicherweise eine Gefahr besteht. Wenn Ihnen etwas unklar ist oder wenn Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den zuständigen Klinikmitarbeiter, der die Messung durchführt.

Beantworten Sie bitte folgende Fragen (Zutreffendes ankreuzen):

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektronisch gesteuerter Geräte wie Hörhilfen, Neurostimulatoren oder Insulinpumpen?

F Ja                      F Nein

Sind Sie bereits einmal am Herzen oder am Kopf operiert worden?

F Ja                      F Nein

Befinden sich metallische Objekte in Ihrem Körper (beispielsweise Gefäßclips, Gelenkprothesen, Metallstifte, Zahnschrauben, Piercing, mechanische Verhütungsmittel, Metallsplitter)? Tragen Sie eine Tätowierung oder ein 'Permanent Make-up'?

F Ja                      F Nein

Wenn ja, bitte angeben: \_\_\_\_\_

Sind Sie in einem Metall verarbeitenden Beruf tätig oder tätig gewesen, oder besteht die Möglichkeit, dass Sie einmal von Metallsplintern im Auge getroffen worden sind? Sind Sie schon einmal durch Metallteile am Auge verletzt worden (auch geringfügige Verletzungen)?

F Ja                      F Nein

Leiden Sie unter Platzangst?

F Ja                      F Nein

Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind?

F Ja                      F Nein

Sie müssen alle metallenen und magnetischen Gegenstände vor dem Betreten des Untersuchungsraumes ablegen. Sie werden in einem Fach für Sie aufbewahrt.



Universitätsklinikum Münster  
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
 Albert-Schweitzer-Campus 1/A9 .  
 48149 Münster

Verantwortliche Studienleiterin:  
 Dr. Katharina Koch



**Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie**

**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt**

Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A9  
 48149 Münster

Klinik Pforte:

T +49 (0)2 51 -83-5 6601/02

F +49 (0)2 51-83-5 66 12

[www.klinikum.uni-muenster.de](http://www.klinikum.uni-muenster.de)

## Einwilligungserklärung

Name der Probandin / des Probanden: \_\_\_\_\_

Ich bin über die geplante magnetresonanztomographische und psychologische Untersuchung *Veränderungen von Hirnstruktur und -funktion im Verlauf von affektiven Erkrankungen* eingehend und ausreichend unterrichtet worden. Ich habe ein Exemplar des Aufklärungsbogens erhalten. Ich konnte Fragen stellen, die Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich habe alle Fragen des MRT-Fragebogens wahrheitsgemäß beantwortet. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die Untersuchung ein. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne jedwede Nachteile für mich widerrufen kann.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei der Studie um eine Forschungsstudie handelt. Eine individuelle Befundung der erhobenen Daten im Sinne einer klinisch orientierten Diagnostik findet daher nicht statt. Dennoch kann es vorkommen, dass in den MR-Bildern Signalauffälligkeiten oder in weiteren Daten Auffälligkeiten entdeckt werden, die eine mögliche klinische Relevanz haben (Zufallsbefund). Mir ist bekannt, dass der Versuchsleiter mich informieren würde, falls sich bei der Untersuchung Anhaltspunkte für einen Zufallsbefund ergeben, die eine fachärztliche Diagnostik empfehlenswert erscheinen lassen. Ich habe verstanden, dass bei wissenschaftlichen Studien persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben werden. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie meine freiwillige Einwilligung voraus. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung zum Zwecke wissenschaftlicher Auswertung analysiert werden. Ich willige ein, dass meine Daten und Materialien in pseudonymisierter Form an nationale und internationale Datenbanken und Kooperationspartner zu wissenschaftlichen Zwecken übergeben werden können.

Ich weiß, dass die Untersuchung wissenschaftlichen Zwecken dient und die gewonnenen Daten eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass ich zur möglichen Teilnahme an der gleichen Forschungsstudie zu einem späteren Zeitpunkt kontaktiert werde. Mir wurde versichert, dass eine kommerzielle Verwendung der Daten nicht stattfinden wird.

### Datenschutzerklärung

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Untersuchung meine Daten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße sowie der Untersuchungsergebnisse aufgezeichnet und pseudonymisiert (Namen usw. werden durch einen Verschlüsselungscode ersetzt) werden.

Ich willige hiermit ein, als Probandin/ Proband an dem Forschungsorhaben Veränderungen von Hirnstruktur und -funktion im Verlauf von affektiven Erkrankungen teilnehmen.

---

Ort, Datum

Unterschrift Probandin / Proband

Ich habe die Probandin/ den Probanden über Wesen, Bedeutung und Risiken des Forschungsvorhabens aufgeklärt.

---

Ort, Datum

Unterschrift Klinikmitarbeiterin / Klinikmitarbeiter

## 9.5 Anhang 5: Protokollbogen SKID-I (Screening-Fragen)

Jetzt möchte ich Ihnen noch einige wichtige Fragen zu Problemen stellen, die Sie möglicherweise irgendwann in Ihrem Leben gehabt haben. Bitte beantworten Sie die Fragen möglichst mit Ja oder Nein. Sollten Sie unsicher sein, sagen Sie es mir. Ich werde im Verlauf unseres Gespräches noch einmal genauer darauf eingehen!

Wenn Sie 1 kodieren, kreuzen Sie bitte auch die jeweils angegebene Seite an! (*Hinweis: Die jeweils zu kodierenden Felder sind grau unterlegt!*)

- |  | nein                           | unklar | ja |
|--|--------------------------------|--------|----|
| 1. Gab es einmal eine Zeit in Ihrem Leben, in der Sie 5 oder mehr Gläser Alkohol (Bier, Wein oder Likör) auf einmal getrunken haben?   | 1[S. 14]                       | 2      | 3  |
| 2. Haben Sie jemals Drogen genommen?   | 1[S. 15]                       | 2      | 3  |
| 3. Fühlten Sie sich jemals von einem ärztlich verschriebenen Medikament abhängig oder nahmen Sie mehr davon ein, als Ihnen verschrieben wurde?   | 1[S. 15]                       | 2      | 3  |
| 4. Hatten Sie jemals in Ihrem Leben einen Angstanfall, bei dem Sie ganz plötzlich in panischen Schrecken gerieten oder starke Angst hatten?  | 1[S. 18]                       | 2      | 3  |
| 5. Hatten Sie jemals Angst, allein das Haus zu verlassen, sich in einer Menschenmenge zu befinden, in einer Schlange anzustehen oder mit dem Zug oder Bus zu fahren?   | 1[S. 19]                       | 2      | 3  |
|  | <small>(linke Spalte)</small>  |        |    |
| 6. Hatten Sie einmal Angst davor oder war es Ihnen unangenehm, in Gegenwart anderer Menschen zu sprechen, zu essen oder zu schreiben?  | 1[S. 19]                       | 2      | 3  |
|  | <small>(rechte Spalte)</small> |        |    |
| 7. Gibt es noch andere Dinge, vor denen Sie besonders Angst haben, wie z.B. in einem Flugzeug zu sitzen, Blut zu sehen, sich in geschlossenen Räumen aufzuhalten, vor bestimmten Tieren oder Höhen?                  | 1[S. 20]                       | 2      | 3  |
|  | <small>(linke Spalte)</small>  |        |    |
| 8. Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig waren und immer wieder kamen, auch wenn Sie es gar nicht wollten?  | 1[S. 20]                       | 2      | 3  |
|  | <small>(rechte Spalte)</small> |        |    |
| 9. Ist es schon einmal vorgekommen, dass Sie bestimmte Dinge immer wieder tun mussten, wie z.B. sich die Hände zu waschen oder etwas mehrmals zu kontrollieren, um sicherzugehen, dass Sie es richtig gemacht haben? | 1[S. 20]                       | 2      | 3  |
|  | <small>(rechte Spalte)</small> |        |    |

10. Waren Sie in den letzten 6 Monaten besonders nervös oder ängstlich? 1[S. 22] 2 3
11. Kam es schon einmal vor, dass andere Menschen sagten, Sie seien zu dünn? 1[S. 25] 2 3
12. Hatten Sie jemals Essanfälle, bei denen Sie das Gefühl hatten, Ihr Essverhalten nicht mehr kontrollieren zu können? 1[S. 25] 2 3

(Bulimia Nervosa)

## 9.6 Anhang 6: Hamilton Depression Scale (HAMD)

**HAMD**  
Hamilton Depression  
Scale

<b>Anleitung</b> Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!	
<b>1. Depressive Stimmung</b> (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)	<b>7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten</b>
Keine <input type="checkbox"/> 0	Keine Beeinträchtigung <input type="checkbox"/> 0
Nur auf Befragen geäußert <input type="checkbox"/> 1	Hält sich für leistungsfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend. <input type="checkbox"/> 1
Vom Patienten spontan geäußert <input type="checkbox"/> 2	Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entschlußänderungen erkennen. <input type="checkbox"/> 2
Aus dem Verhalten zu erkennen (z. B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) <input type="checkbox"/> 3	Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. <input type="checkbox"/> 3
Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus <input type="checkbox"/> 4	Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. <input type="checkbox"/> 4
<b>2. Schuldgefühle</b>	<b>8. Depressive Hemmung</b> (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)
Keine <input type="checkbox"/> 0	Sprache und Denken normal <input type="checkbox"/> 0
Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben <input type="checkbox"/> 1	Geringe Verlangsamung bei der Exploration <input type="checkbox"/> 1
Schuldgefühle oder Grübeln über frühere Fehler und „Sünden“ <input type="checkbox"/> 2	Deutliche Verlangsamung bei der Exploration <input type="checkbox"/> 2
Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn <input type="checkbox"/> 3	Exploration schwierig <input type="checkbox"/> 3
Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen <input type="checkbox"/> 4	Ausgeprägter Stupor <input type="checkbox"/> 4
<b>3. Suizid</b>	<b>9. Erregung</b>
Keiner <input type="checkbox"/> 0	Keine <input type="checkbox"/> 0
Lebensüberdruß <input type="checkbox"/> 1	Zappeligkeit <input type="checkbox"/> 1
Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod <input type="checkbox"/> 2	Spielen mit den Fingern, Haaren usw. <input type="checkbox"/> 2
Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten <input type="checkbox"/> 3	Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können <input type="checkbox"/> 3
Suizidversuche (jeder ernste Versuch $\hat{=}$ 4) <input type="checkbox"/> 4	Händeringen, Nägelbeißen, Haarerufen, Lippenbeißen usw. <input type="checkbox"/> 4
<b>4. Einschlafstörung</b>	<b>10. Angst – psychisch</b>
Keine <input type="checkbox"/> 0	Keine Schwierigkeit <input type="checkbox"/> 0
Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunde) <input type="checkbox"/> 1	Subjektive Spannung und Reizbarkeit <input type="checkbox"/> 1
Regelmäßige Einschlafstörung <input type="checkbox"/> 2	Sorgt sich um Nichtigkeiten <input type="checkbox"/> 2
<b>5. Durchschlafstörung</b>	Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert <input type="checkbox"/> 3
Keine <input type="checkbox"/> 0	Ängste werden spontan vorgebracht <input type="checkbox"/> 4
Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf <input type="checkbox"/> 1	<b>11. Angst – somatisch</b> Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie: Gastrointestinale (Mundtrockenheit, Winde, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pollakisurie – Schwitzen
Nächtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlientleerung) <input type="checkbox"/> 2	Keine <input type="checkbox"/> 0
<b>6. Schlafstörungen am Morgen</b>	Geringe <input type="checkbox"/> 1
Keine <input type="checkbox"/> 0	Mäßige <input type="checkbox"/> 2
Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen <input type="checkbox"/> 1	Starke <input type="checkbox"/> 3
Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen <input type="checkbox"/> 2	Extreme (Patient ist handlungsunfähig) <input type="checkbox"/> 4

# HAMD

Hamilton Depression  
Scale  
Seite 2

<b>12. Körperliche Symptome – gastrointestinale</b>		<b>17. Krankheitseinsicht</b>	
keine	0	Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist	0
Appetitmangel, ißt aber ohne Zuspruch. Schweregefühle im Abdomen	1	Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück	1
Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate	2	Leugnet Krankheit ab	2
<b>13. Körperliche Symptome – allgemeine</b>		<b>18. Tagesschwankungen</b>	
Keine	0	a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (≙ keine Tagesschwankungen) anzukreuzen.	
Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit	1	Keine Tagesschwankungen	0
Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen	2	Symptome schlimmer am Morgen	1
		Symptome schlimmer am Abend	2
<b>14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.</b>		b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (≙ keine) an.	
Keine	0	Keine	0
Geringe	1	Gering	1
Starke	2	Stark	2
<b>15. Hypochondrie</b>		<b>19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen</b>	
Keine	0	Keine	0
Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)	1	Gering	1
Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit	2	Mäßig	2
Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.	3	Stark	3
Hypochondrische Wahnvorstellungen	4	Extrem (Patient ist handlungsunfähig)	4
<b>16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)</b>		<b>20. Paranoide Symptome</b>	
a. Aus Anamnese		Keine	0
Kein Gewichtsverlust	0	Mißtrauisch	1
Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit	1	Beziehungsideen	2
Sicherer Gewichtsverlust laut Patient	2	Beziehungs- und Verfolgungswahn	3
b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust			
weniger als 0,5 kg/Woche	0	<b>21. Zwangssymptome</b>	
mehr als 0,5 kg/Woche	1	Keine	0
mehr als 1 kg/Woche	2	Gering	1
		Stark	2
<b>Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!</b>			
Score 1			
<input type="text"/>			

## 9.7 Anhang 7: Beck Depressionsinventar (BDI)

# BDI

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

- |   |  |
|---|--|
| <p><b>A</b></p> <p>0 Ich bin nicht traurig.</p> <p>1 Ich bin traurig.</p> <p>2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.</p> <p>3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.</p>  | <p><b>F</b></p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.</p> <p>1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.</p> <p>2 Ich erwarte, bestraft zu werden.</p> <p>3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.</p>   |
| <p><b>B</b></p> <p>0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.</p> <p>1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.</p> <p>2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.</p> <p>3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.</p>            | <p><b>G</b></p> <p>0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.</p> <p>1 Ich bin von mir enttäuscht.</p> <p>2 Ich finde mich fürchterlich.</p> <p>3 Ich hasse mich.</p>   |
| <p><b>C</b></p> <p>0 Ich fühle mich nicht als Versager.</p> <p>1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt,</p> <p>2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.</p> <p>3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.</p> | <p><b>H</b></p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.</p> <p>1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.</p> <p>2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.</p> <p>3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.</p> |
| <p><b>D</b></p> <p>0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.</p> <p>1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.</p> <p>2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.</p> <p>3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.</p>                                  | <p><b>I</b></p> <p>0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.</p> <p>1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.</p> <p>2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.</p> <p>3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.</p>                            |
| <p><b>E</b></p> <p>0 Ich habe keine Schuldgefühle.</p> <p>1 Ich habe häufig Schuldgefühle.</p> <p>2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.</p> <p>3 Ich habe immer Schuldgefühle.</p>   | <p><b>J</b></p> <p>0 Ich weine nicht öfter als früher.</p> <p>1 Ich weine jetzt mehr als früher.</p> <p>2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.</p> <p>3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.</p>  |

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

- K**
- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
  - 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
  - 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
  - 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.
- L**
- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
  - 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
  - 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
  - 3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.
- M**
- 0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
  - 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
  - 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
  - 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
- N**
- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszu- sehen als früher.
  - 1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
  - 2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.
  - 3 Ich finde mich häßlich.
- O**
- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
  - 1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
  - 2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
  - 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.
- P**
- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
  - 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
  - 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
  - 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

- Q**
- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
  - 1 Ich ermüde schneller als früher.
  - 2 Fast alles ermüdet mich.
  - 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
- R**
- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
  - 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
  - 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
  - 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
- S**
- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
  - 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
  - 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
  - 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.
- Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen:  
 JA     NEIN
- T**
- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
  - 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
  - 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.
  - 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.
- U**
- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
  - 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
  - 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
  - 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

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

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

\_\_\_\_\_ Summenwert

## 9.10 Votum der Ethik-Kommission



Ethik-Kommission Münster • Von-Esmarch-Straße 52 • 48149 Münster

Herrn Dr. med. Dipl.-Psych. Udo Dannlowski  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Str. 11  
48149 Münster

**ETHIK-KOMMISSION**  
der Ärztekammer Westfalen-Lippe  
und der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Von-Esmarch-Str. 62  
D-48149 Münster

Bearbeiter: hup

Telefon: +49 (0)251 83 - 5 52 90  
Telefax: +49 (0)251 83 - 5 70 97  
E-Mail: [ethikkom@uni-muenster.de](mailto:ethikkom@uni-muenster.de)  
Website: <http://www.ukmuenster.de/ethikkommission>

gedruckt: 13. November 2009

**Unser Aktenzeichen: 2007-307-f-S (bitte immer angehen!)**

**Titel des Forschungsvorhabens:**

„Neurogenetik emotionaler und kognitiver Prozesse bei affektiven Störungen im Krankheitsverlauf.

vorher: Die Rolle neuronaler Netzwerkaktivierung und genetischer Polymorphismen monoaminerger Neurotransmittersysteme bei der automatischen Emotionsverarbeitung hinsichtlich Pathophysiologie und Verlauf der Major Depression“

**Erweiterungsantrag vom 06.08.2009**

Sehr geehrter Herr Doktor Dannlowski,

für die oben genannte klinische Prüfung haben Sie die zustimmende Bewertung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 18.09.2009 ausführlich über Ihren Erweiterungsantrag beraten, ergänzend vorgelegte Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft, und beschlossen:

**Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.**

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Auf Ihren Antrag gewährt Ihnen die Ethik-Kommission in Übereinstimmung mit dem Dekanat der Medizinischen Fakultät eine Ermäßigung der Verwaltungsgebühr auf 50 Prozent des regulären Gebührensatzes. Über die Gebühren haben Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid erhalten.

Mitglieder: O. Schöber (Vorsitzender), H.-W. Bothe (Stellv. Vorsitzender)  
A. Autiero, B. Brinkmann, M. Föcking, P. Hucklenbroich, J. Ritter, G. Rudolf, W. Schmitz, H. D. Steinmeyer, D. Voß, I. Wolf  
Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing