

Aus der
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Real-time fMRT Neurofeedback als add-on Therapie bei Patienten mit Depressionen

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



Vorgelegt von
Christian Gerz

aus
München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Oliver Pogarell
Mitberichterstatter: PD Dr. Florian Seemüller
PD Dr. Alexander Brunnauer

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch
Dr. med. Marco Paolini

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.2022

Inhalt

1. Einleitung	8
1.1 Depression	8
1.1.1 Störungsbild und Klassifikation	8
1.1.2 Epidemiologie	11
1.1.3 Pathogenetische Ansätze	11
1.1.3.1 Genetische Einflussfaktoren	12
1.1.3.2 Veränderungen der Neurotransmitterkonzentration.....	12
1.1.3.3 Endokrinologische Befunde	13
1.1.3.4 Neuroplastizität.....	13
1.1.3.5 Wachstumsfaktoren und Immunsystem.....	13
1.1.3.6 Psychologische Ansätze	14
1.1.4 Neurobiologische Korrelate	16
1.1.4.1 Limbische und subkortikale Areale	16
1.1.4.2 Inselrinde.....	18
1.1.4.3 Dorsolateraler Präfrontaler Kortex.....	20
1.1.4.4 Funktionelle Konnektivität und Depression	22
1.1.5 Behandlungsverfahren	23
1.1.5.1 Antidepressive Pharmakotherapie	23
1.1.5.2 Psychotherapie.....	26
1.1.5.3 Weitere Therapieverfahren	28
1.2 Neurofeedback-Training.....	29
1.2.1 Begriffserklärung und Entwicklung	29
1.2.2 Hypothesen zur Wirkweise	30
1.2.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie und real-time Neurofeedback.....	31
1.2.4 Klinische Anwendbarkeit.....	32

1.2.5	Konnektivität-basiertes Neurofeedback	32
1.2.6	Rt-fMRT-Neurofeedback und Depressionen	33
2.	Fragestellungen und Hypothesen	35
3.	Methoden	36
3.1	Beschreibung der Stichproben	36
3.1.1	Allgemeines	36
3.2	Untersuchungsablauf.....	37
3.2.1	Allgemeines	37
3.2.2	Neurofeedback-Training.....	39
3.2.2.1	Auswahl der Zielregionen	39
3.2.2.2	Trainingsdurchgänge.....	40
3.3	Materialien	42
3.3.1	Magnetresonanztomographie	42
3.3.1.1	Strukturelle Messung.....	42
3.3.1.2	Funktionelle Messung.....	42
3.3.2	Neurofeedback.....	43
3.3.2.1	Wiedergabe der Bilder	43
3.3.2.2	Berechnung und Präsentation der Konnektivität	43
3.3.3	Psychometrische Datenerhebung.....	43
3.3.3.1	Beck Depressions Inventar (BDI) (Beck et al., 1961).....	43
3.3.3.2	Soziodemografischer Fragebogen.....	44
3.3.3.3	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) (Costa & McCrae, 1992).....	45
3.3.3.4	Händigkeitsfragebogen	46
3.3.3.5	Wortschatztest (WST) (Schmidt & Metzler, 1992).....	46
3.4	Analyse der fMRT-Daten.....	47
3.4.1	Vorverarbeitung der Daten	47
3.4.2	Gruppenanalyse anhand des allgemeinen linearen Modells.....	48

3.4.3	Analyse der Regions of Interest.....	48
3.4.4	Statistische Auswertung.....	49
4.	Ergebnisse	50
4.1	Funktionelle MRT-Ergebnisse	50
4.1.1	Aktivierung ausgewählter ROI.....	50
4.1.1.1	Aktivierung des DLPFC	50
4.1.1.2	Aktivierung der Insel	51
4.1.1.3	Signifikante Aktivierungsunterschiede ausgewählter Areale	52
4.1.2	Unterschiede der neuronalen Aktivierung vor Beginn des Neurofeedback-Trainings.....	54
4.1.2.1	Aktivierung der Patientengruppe vor Beginn des Neurofeedback-Trainings 54	
4.1.2.2	Aktivierung der Probandengruppe vor Beginn des Neurofeedback-Trainings 55	
4.1.2.3	Vergleich der Aktivierung zwischen Probandengruppe und Patientengruppe vor Beginn der Messungen.....	55
4.1.3	Vergleich der Aktivierung während des letzten und ersten Neurofeedback-Durchgangs.....	56
4.1.3.1	Vergleich des letzten und ersten Neurofeedback-Durchgangs der Patientengruppe.....	56
4.1.3.2	Vergleich des letzten und ersten Neurofeedback-Durchgangs der gesunden Probandengruppe	58
4.1.3.3	Vergleich der Gruppen zwischen dem letzten und ersten Neurofeedback-Durchgang	61
4.1.3.4	Gruppenunterschiede am ersten Tag	62
4.1.4	Gruppenunterschiede am zweiten Tag.....	64
4.2	Auswertung des Beck-Depressions-Inventars	67
5.	Diskussion	68

5.1	Diskussion der Ergebnisse	68
5.1.1	Ergebnisse der Patientengruppe	68
5.1.1.1	Aktivierung der Patientengruppe vor Beginn des Neurofeedback-Trainings 68	
5.1.1.2	Aktivierung der Patientengruppe im Verlauf des Neurofeedback-Trainings 69	
5.1.2	Ergebnisse der Probandengruppe.....	70
5.1.2.1	Aktivierung der Probandengruppe vor Beginn des Neurofeedback-Trainings 70	
5.1.2.2	Neuronale Reaktionen der Probandengruppe im Verlauf des Neurofeedback-Trainings.....	71
5.1.3	Vergleich zwischen Patientengruppe und Probandengruppe	71
5.1.3.1	Aktivierung vor Beginn des Neurofeedback-Trainings	71
5.1.3.2	Aktivierung im Verlauf des Neurofeedback-Trainings	72
5.1.3.3	Aktivierung der ROI.....	73
5.1.4	Ergebnisse des Beck-Depressions-Inventars	74
5.2	Limitationen der Studie und Ausblick.....	75
6.	Zusammenfassung	77
7.	Verzeichnisse.....	80
7.1	Literaturverzeichnis	80
7.2	Abkürzungsverzeichnis	98
7.3	Abbildungsverzeichnis	100
8.	Anhang	102
8.1	Patientenaufklärung	102
8.2	Patientenfragebogen.....	109
9.	Danksagung.....	112
10.	Curriculum Vitae	113

11. Eidesstattliche Versicherung..... 114

1. Einleitung

1.1 Depression

1.1.1 Störungsbild und Klassifikation

Unter dem Begriff der Depression (von lateinisch: deprimere= herabdrücken, niederdrücken) werden Störungen verstanden, die mit einer Vielzahl psychischer und somatischer Symptome einhergehen können. Charakteristisch sind eine gedrückte Stimmung, die Hemmung des Antriebs, sowie Freud- bzw. Interesselosigkeit.

Diese Symptome werden auch gemäß der *International Classification of Disease 10* (ICD-10) als Hauptsymptome der Depression definiert. Die ICD ist ein von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebenes System zur Einteilung von medizinischen Diagnosen und stellt zusammen mit dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* der *American Psychiatric Association* ein international weit verbreitetes System zur Diagnostik von psychischen Erkrankungen dar. Die Einteilung gemäß ICD-10 erfolgt deskriptiv, sie orientiert sich am genauen Erfassen und Beschreiben klinischer Symptome. Es wird vermieden, theoretische Modelle zur Störungsentstehung in die Klassifikation einzubeziehen, dies soll eine zuverlässige und einheitliche Diagnostik ermöglichen (World Health Organization 1992). In Deutschland war zum Zeitpunkt der Studie die zehnte Ausgabe des ICD in seiner deutschen Bearbeitung (ICD-10-GM) zur Klassifizierung und kassenrechtlichen Abrechnung etabliert und dient so auch als Grundlage für diese Arbeit.

Depressive Episoden werden in der ICD-10-GM den Affektiven Störungen zugeordnet (siehe Abbildung 1). Sie können etwa im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung (F31), einer einzelnen depressiven Episode (F32) oder einer rezidivierenden depressiven Störung (F33) auftreten (Siehe Tabelle 1-1).

Affektive Störungen nach ICD-10					
F 30	F 31	F32	F33	F34	F38
Manische Episode	Bipolare affektive Störung	Depressive Episode	Rezidivierende Depressive Störung	Anhaltende affektive Störungen	Andere affektive Störungen
					F39
					Nicht näher bezeichnete Affektive Störung
- Hypomanie (F30.0) - Manie ohne psychotische Symptome (F30.1) - Manie mit psychotischen Symptomen (F30.2)	Gegenwärtige Episode: - Hypomanisch (F31.0) - Manisch ohne (F31.1) und mit psychotischen Symptomen (F31.2) - Leichte oder mittelgradige depressive Episode (F31.3) - Schwere depressive Episode ohne (F31.4) und mit psychotischen Symptomen (F31.5)	- Leicht (F32.0) - Mittelgradig (F32.1) - Schwer ohne psychotische Symptome (F32.2) Schwer mit psychotischen Symptomen (F32.3)	Gegenwärtige Episode: - Leicht (F32.0) - Mittelgradig (F32.1) - Schwer ohne psychotische Symptome (F32.2) - Schwer mit psychotischen Symptomen (F32.3)	-Zyklothymia (F34.0) -Dysthymia (F34.1)	-

Tabelle 1-1 Affektive Störungen nach ICD-10 (Auszug)

Depressive Episoden werden je nach Ausprägung in leichte (F32.0), mittelgradige (F.32.1) und schwere Episoden ohne (F32.2) bzw. mit (F32.3) psychotischen Symptomen aufgeteilt.

Um eine depressive Episode (F32) laut ICD-10-GM diagnostizieren zu können, müssen bei Patienten über zwei Wochen mindestens zwei der drei oben genannten Hauptsymptome (gedrückte Stimmung, die Hemmung des Antriebs, Freud- bzw. Interesselosigkeit) vorliegen, sowie mindestens zwei der folgenden begleitend auftretenden Nebensymptome. Dazu gehören etwa Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, Schuldgefühle und ein vermindertes Selbstvertrauen bzw. Selbstwertgefühl. Die Zukunft kann aussichtslos scheinen, auch Suizidvorstellungen und -handlungen können auftreten. Betroffene berichten von kreisenden Gedanken, der Unfähigkeit, Entscheidungen zu treffen und einer Einengung der Wahrnehmung. Diese kann auch gesteigert als synthymer, der Stimmung entsprechender, Wahn auftreten. Dazu gehören etwa wahnhaftige Überzeugungen zu verarmen, gesündigt zu haben, oder auch unheilbar krank zu sein. Darüber hinaus leiden Depressive Patienten häufig

an diversen körperlichen Symptomen, wie zum Beispiel Schlafstörungen, Appetitlosigkeit und eine Abnahme der Libido. Typischerweise schwankt die Symptomatik über den Tagesverlauf mit einem sogenannten „Morgentief“ zu Beginn des Tages (DGPPN 2015; Möller et al. 2008).

Eine Übersicht über die Diagnosekriterien, sowie Haupt- und Zusatzsymptome ist in Tabelle 1.2 dargestellt.

Diagnosekriterien depressiver Episoden		
Leichte depressive Episode: ≥2 Hauptsymptome und 2 Zusatzsymptome	Mittlere depressive Episode: ≥2 Hauptsymptome und 3-4 Zusatzsymptome	Schwere depressive Episode: ≥3 Hauptsymptome und ≥4 Zusatzsymptomen
Hauptsymptome	<ol style="list-style-type: none"> 1. depressive, gedrückte Stimmung; 2. Interessenverlust und Freudlosigkeit; 3. Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung 	
Zusatzsymptome	<ol style="list-style-type: none"> 1. verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit 2. vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen 3. verminderter Appetit 4. Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit 5. negative und pessimistische Zukunftsperspektiven 6. Suizidgedanken, Selbstverletzung oder Suizidhandlungen 7. Schlafstörungen 	

Tabelle 1-2 Diagnosekriterien depressiver Episoden nach ICD-10

1.1.2 Epidemiologie

Depressive Störungen sind eine der häufigsten Erkrankungen weltweit. Die World Health Organization (WHO) schätzte im Jahr 2017, dass 2015 4.4% der Weltbevölkerung an Depressionen litten, was insgesamt einer Zahl von 322 Millionen Menschen entsprach. Frauen sind mit einem Anteil von 5.1% häufiger betroffen als Männer mit 3.6%. Es wird weiterhin davon ausgegangen, dass Depressionen allein im Jahr 2015 für über 50 Millionen Disability Adjusted Life Years (DALY) verantwortlich waren. Diese werden in Berichten zur globalen Krankheitslast (Global burden of disease, GBD) als durch krankheitsbedingte Behinderung oder Sterblichkeit verlorene Lebensjahre definiert (WHO 2017).

Darüber hinaus konnten in einer Analyse des 2010 veröffentlichten GBD bis zu 40% der durch Suizid verlorenen Lebensjahre und bis zu 3% der durch Herz-Kreislauf-Systeme bedingten DALY depressiven Störungen zugeordnet werden (Ferrari et al. 2013).

Das Robert-Koch-Institut gab in einem Bericht aus dem Jahr 2017 an, dass pro Jahr im Durchschnitt etwa 8.3%, also über 6,8 Millionen Deutsche an einer Depression erkranken. Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des eigenen Lebens zu erkranken, wird auf 19% geschätzt (RKI 2017).

Die damit verbundenen Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft sind enorm. Das Statistische Bundesamt ging innerhalb Deutschlands im Jahr 2008 von 210.000 verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren durch Depressionen aus. Die in der Bundesrepublik Deutschland durch depressive Störungen entstandenen Kosten (Ausgaben für medizinische Heilbehandlung, Pflege, Rehabilitation, Prävention) beliefen sich im Jahr 2015 auf 8,717 Milliarden Euro (Statistisches Bundesamt 2019).

Dies verdeutlicht die gesellschaftliche und volkswirtschaftliche Bedeutung, die der Entwicklung wirksamer Behandlungsmethoden zukommt.

1.1.3 Pathogenetische Ansätze

Unter dem Begriff der Depression bzw. der depressiven Episode werden Störungsbilder vereint, die sich hinsichtlich ihrer Symptomatologie deutlich unterscheiden können. Man geht dementsprechend davon aus, dass im Rahmen depressiver Störungsbilder verschiedene biologische, psychische und soziale Faktoren eine Rolle spielen, welche sich untereinander

beeinflussen und auf das Auftreten und die Ausprägung depressiver Symptome auswirken (Southwick et al. 2005).

Häufig lassen sich belastende Lebensereignisse (engl.: *stressful life events*, SLE) wie z.B. der Verlust eines Familienangehörigen, Arbeitslosigkeit oder ein Beziehungsende, in Zusammenhang mit dem Auftreten depressiver Symptomatik beobachten (Kessler 1997). Es existieren jedoch auch depressive Patientengruppen, bei denen keine derartigen SLE in der Anamnese festgestellt werden können und viele Menschen, die SLE ausgesetzt waren, entwickeln keine Depressionen (Sheerin et al. 2018).

Die Suche nach den Grundbedingungen, unter welchen sich depressiven Störungen manifestieren, sowie die Frage, wie diese das Erscheinungsbild von Depressionen prägen, bleibt Gegenstand multidisziplinärer Forschung.

1.1.3.1 Genetische Einflussfaktoren

Metaanalysen aus Familien- und Zwillingsstudien gehen von einer genetischen Vererbbarkeit depressiver Störungen von etwa 37% aus (Flint und Kendler 2014). Weiterhin konnten im Rahmen von Studien, die das gesamte Genom auf Allel-Variationen untersucht hatten, Gen-Loci gefunden werden, die mit dem Auftreten von depressiven Störungen assoziiert waren (Forero et al. 2017). Die ausgeprägte Heterogenität des depressiven Störungsbildes und eine mutmaßliche Beteiligung diverser Gene an seinem Auftreten erschweren bislang jedoch noch das Auffinden eines zuverlässigen genetischen Biomarkers (Mullins und Lewis 2017).

1.1.3.2 Veränderungen der Neurotransmitterkonzentration

Infolge der Entdeckung der antidepressiven Wirkung diverser Pharmaka, welche die Konzentration von Neurotransmittern im synaptischen Spalt erhöhen, entwickelten sich in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhundert Theorien, die der Depression als Grundlage einen Mangel an Monoaminen wie Noradrenalin, Serotonin oder Dopamin zuschrieben (López-Muñoz und Alamo 2009). Auch wenn diese sogenannte *Monoaminmangelhypothese* die Hoffnung auf eine alleinige Erklärung depressiver Störungen nicht vollständig erfüllen konnte, gilt heutzutage eine pathologische Veränderung neuronaler Transmission weitgehend als gesichert. So wurden etwa in Studien mittels Positonen-Emissions-Tomographie bei depressiven Patienten und an Ante Mortem erhobenen Gewebe depressiver Patienten eine veränderte Bindungsfähigkeit und Verfügbarkeit des Serotonin-Rezeptors 5-HT_{1A}R nachgewiesen (Drevets et al. 2007). Es wurde ein verminderter Noradrenalin-

Verstoffwechslung, eine verminderte Dichte an Noradrenalin-Transportern im Nucleus Coeruleus und eine erhöhte Aktivität der Tryptophan-Hydroxylase festgestellt, dessen Stoffwechselprodukt Noradrenalin ist. Auch der Stoffwechsel des Dopamins zeigte sich verändert (Hasler 2010).

1.1.3.3 Endokrinologische Befunde

Weiterhin wurden Veränderungen der Stressantwort auf der hormonellen Achse zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Nebennieren beobachtet. Bei geschätzt 40-60% der depressiven Patienten findet man so endokrinologische Störungen in Form eines Hyperkortisolismus, erhöhte basale Hormonkonzentrationen sowie Abweichungen der zirkadianen Hormonveränderungen (Keller et al. 2017).

1.1.3.4 Neuroplastizität

Auch das Vorliegen einer beeinträchtigten Neuroplastizität wird erforscht, also der Fähigkeit des Nervensystems, sich veränderten internen und externen Bedingungen funktionell und anatomisch anzupassen (Liu et al. 2017). Eine veränderte Verfügbarkeit von Serotonin als neurotropher Faktor und eine daraus folgende gehemmte neuronale Interaktion könnte in der Adoleszenz zu einem späteren Auftreten affektiver Störungen beitragen, sowie dessen Symptome aufrechterhalten. Serotonin-Wiederaufnahmehemmer könnten in diesem Zusammenhang eine Reaktivierung neurogenetischer Vorgänge in von Depressionen betroffenen Arealen bewirken (Kraus et al. 2017).

1.1.3.5 Wachstumsfaktoren und Immunsystem

Weiterhin wurden erniedrigte Konzentration neuronaler Wachstumsfaktoren festgestellt; unter anderem an *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *insulin-like growth factor 1* (IGF1), *vascular fibroblast growth factor 2* (FGF2) und *endothelial growth factor* (VEGF). Dies kann zu Zelluntergang und gestörter synaptischer Kommunikation führen und könnte so auf biochemischer Ebene mit den kognitiven, amnestischen Einschränkungen und einer pathologisch ausgeprägten Stressantwort in Zusammenhang stehen, welche bei depressiven Störungen beobachtet wird. Auch Veränderungen des Immunsystem rücken in den Fokus der Depressionsforschung; Es konnten so erhöhte Konzentrationen von Zytokinen wie *Interleukin 6* und *Tumornekrosefaktor alpha* festgestellt werden. Diese pro-inflammatorischen Stoffe könnten durch eine Störung der zellulären Homöostase zu depressiven Symptomen beitragen (Duman et al. 2016).

1.1.3.6 Psychologische Ansätze

Es existiert eine Vielzahl verschiedener psychologischer Theorien zur Entstehung depressiver Störungen. Psychodynamische Modelle gehen zum Beispiel von traumatischen frühkindlichen Erfahrungen aus, die die weitere Identitätsbildung behindern und zur Entwicklung eines depressiven Persönlichkeitstypus führen. Dieser kann durch eine hohe Bereitschaft zur Selbstaufopferung, einem hohen Bedürfnis nach Zuwendung und eventuell auch durch zwanghafte Züge gekennzeichnet sein (Möller et al. 2008).

Verhaltenspsychologische Ansätze stellen das Auftreten von Depressionen in Zusammenhang mit lerntheoretischen Modellen. Es wird so etwa angenommen, dass depressive Patienten im Umgang mit der Umwelt gemäß einer klassischen Konditionierung gewisse Stimuli mit negativen emotionalen Zuständen verknüpfen. Im Rahmen von operanter Konditionierung würde weiterhin das Wegfallen positiver Verstärker im Rahmen von widrigen Lebensumständen zur Entstehung von Depressionen beitragen. (Mcleod 2015)

Der amerikanische Psychiater Aaron T. Beck formulierte außerdem 1969 ein Modell der Depression, welches die Bedeutung kognitiver Veränderungen im Rahmen depressiver Störungen betont. Unter dem Einfluss belastender Lebensereignisse entwickeln depressive Patienten demnach negative Überzeugungen zur eigenen Person, der Umwelt und Zukunft. Diese führen gleichzeitig zu einer kognitiven Verzerrung, welche negative gegenüber positiven Erfahrungen und Ereignissen hervorhebt. Diese Verzerrung wird auch kognitiver Bias genannt und trägt im weiteren Verlauf zur erneuten Bestätigung negativer Grundüberzeugungen bei und damit dem Auftreten und Erhalten depressiver Symptomatik bei (Beck 2008).

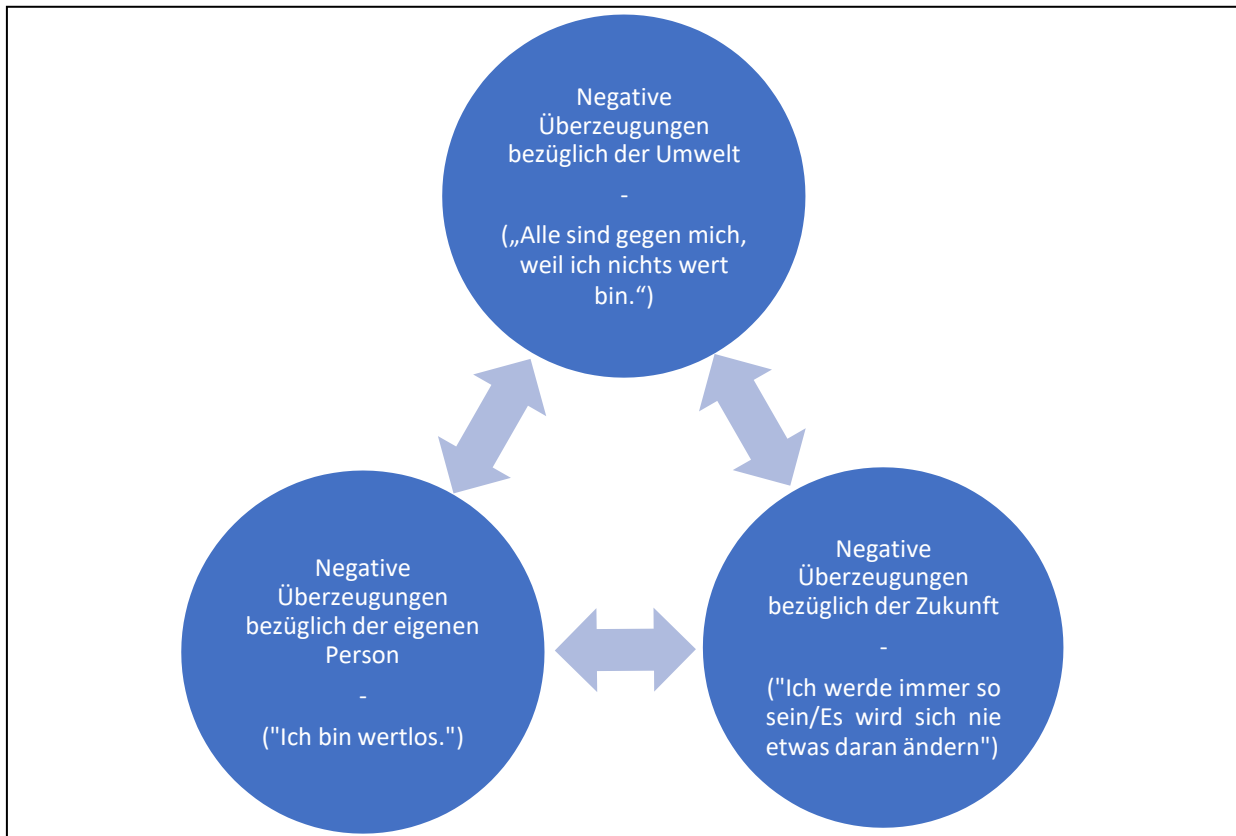


Abbildung 1-1 Modell der Verhältnisse negativer Überzeugungen nach Beck, Beispielaussagen in Klammern

Becks kognitives Modell der Depression dient als Grundlage der weiteren Entwicklung der kognitiven Verhaltenstherapie, welche eine weit verbreitete und durch klinische Forschung validierte Methode zur Behandlung von depressiven Störungen darstellt (Churchill et al. 2001). Aber nicht nur in der praktischen Anwendung, sondern auch in neurowissenschaftlicher Grundlagenforschung stoßen Becks Ansätze auf ein zunehmendes Interesse. Neuere bildgebende Verfahren geben Einblicke in die bei Depressionen auftretenden systemisch-neuronalen Veränderungen und ermöglichen die Suche nach den neurobiologischen Entsprechungen kognitiver Modelle der Depression (Disner et al. 2011; Beck 2008).

1.1.4 Neurobiologische Korrelate

Aus neurobiologischer Perspektive geht man davon aus, dass das Auftreten von depressiven Störungen bedingt ist durch das Zusammenspiel diverser betroffener Hirnregionen und deren neuronaler Kommunikation untereinander (Hamilton et al. 2012). Areale, denen hierbei eine besondere Rolle zuzukommen scheint, sind unter anderem limbische Areale, die Inselrinde sowie der dorsolaterale präfrontale Kortex.

1.1.4.1 Limbische und subkortikale Areale

Als limbisches System wird ein Zusammenschluss verschiedener kortikaler und dem Mittelhirn angehöriger Hirnstrukturen begriffen, denen eine besondere Rolle in der Verarbeitung von Emotionen, Gedächtnis- und Antriebsfunktionen zugeschrieben wird. Zu prominenten Strukturen des limbischen Systems werden etwa die Amygdala, der Hippocampus, der Gyrus cinguli, die Fornix sowie der Nukleus anterior des Thalamus gezählt. (Mega et al. 1997)

Neuere Erkenntnisse im Bereich der funktionellen Bildgebung, neurophysiologischer und neuropsychologischer Forschung führen von der Vorstellung eines einzigen limbischen Systems hin zu Modellen verschiedener neuronaler Systeme, welche neben limbischen Arealen auch andere kortikale Strukturen miteinbeziehen. So heben Catani et al. 2013 zum Beispiel ein hippocampal-diencephales-parahippokampal-retrosplenisches Netzwerk hervor, dem eine Rolle bei örtlicher Orientierung und Erinnerungsprozessen zugesprochen wird, oder ein Netzwerk zwischen der Amygdala, temporalen und orbitofrontalen Arealen zur Verarbeitung und Integration verschiedener sensorischer und emotionaler Vorgänge. Auch Rolls 2015 stellt vorderen limbischen Verbindungen zwischen Amygdala und orbitofrontalen Arealen, die eher an emotionalen und Entscheidungsfindungs-Prozessen beteiligt zu sein scheinen, auf Erinnerungsvorgänge bezogene Areale um den Hippocampus und den hinteren Gyrus Cinguli gegenüber.

Im Rahmen depressiver Störungen wurden strukturelle und funktionelle Veränderungen limbischer Areale festgestellt. So führten Bora et al. 2012 etwa eine Meta-Analyse von MRT-Studien durch, welche an depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen die Größe verschiedener Hirnareale untersucht hatten. Sie fanden unter anderem ein reduziertes Volumen der grauen Substanz im vorderen Gyrus Cinguli, der Amygdala und im Gyrus parahippocampalis.

Kempton et al. 2011 führten außerdem eine Meta-Analyse von kranialen CT- und MRT-Studien an Patienten durch, welche zum Zeitpunkt der Studien oder in der Vergangenheit eine depressive Episode hatten. Sie stellten dabei im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen ein verringertes Volumen des Thalamus, Hippocampus und des Nucleus caudatus fest. Das Volumen des Hippocampus zeigte sich während depressiver Episoden im Vergleich zum Zustand nach Remission signifikant reduziert.

Dazu passend fand sich in einer fMRT-Studie von Milne et al. 2012 eine erniedrigte Aktivität des rechten Hippocampus, welches ein neurobiologisches Korrelat der bei depressiven Patienten beschriebenen Störungen der Erinnerungs- und Merkfähigkeit darstellen könnte. Auch in anderen funktionellen Untersuchungen ließen sich Veränderungen bei depressiven Patienten feststellen. Hamilton et al. 2012 führten etwa eine Meta-Analyse von fMRT-, SPECT- und PET-Studien durch. Sie fanden eine allgemein erhöhte Grundaktivierung der depressiven Patienten im Bereich des Thalamus, sowie eine deutlichere Aktivierung in Reaktion auf negative Stimuli in der Amygdala und dem vorderen Gyrus Cinguli. Eine weniger ausgeprägte Aktivierung hingegen zeigte sich unter anderem im hinteren Striatum.

Peluso et al. 2009 ließen in einem fMRT-Experiment Patienten und Probanden Portraits mit neutralen und Emotionen hervorrufenden Gesichtsausdrücken betrachten. Sie fanden bei der Patientengruppe beidseitig eine stärkere Aktivität der Amygdala. Sheline et al. 2009 fanden außerdem während der Darstellung negativer emotions-assoziiertes Bilder bei depressiven Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe stärker ausgeprägte Aktivierungen in der Amygdala, dem Hippocampus, sowie dem Parahippocampus. Gleichzeitig stellte man eine erniedrigte neuronale Aktivität im vorderen Gyrus Cinguli und frontalen Kortex-Arealen fest.

In einer Meta-Analyse von Su et al. 2014 wurden PET-Studien untersucht, welche unter Einsatz von Fluordesoxyglucose den zerebralen Glukosestoffwechsel untersuchten. Sie stellten dabei eine erhöhte metabolische Aktivität unter anderem im Thalamus und dem Vermis des Kleinhirns fest. Im Putamen, Nucleus Caudatus und im Gyrus Cinguli fanden sie hingegen einen reduzierten Stoffwechsel.

1.1.4.2 Inselrinde

Die Inselrinde liegt medial des sulcus lateralis unter den Opercula (lat. operculum= Deckel) des Temporal-, Frontal- und Parietallappens (Gogolla 2017).

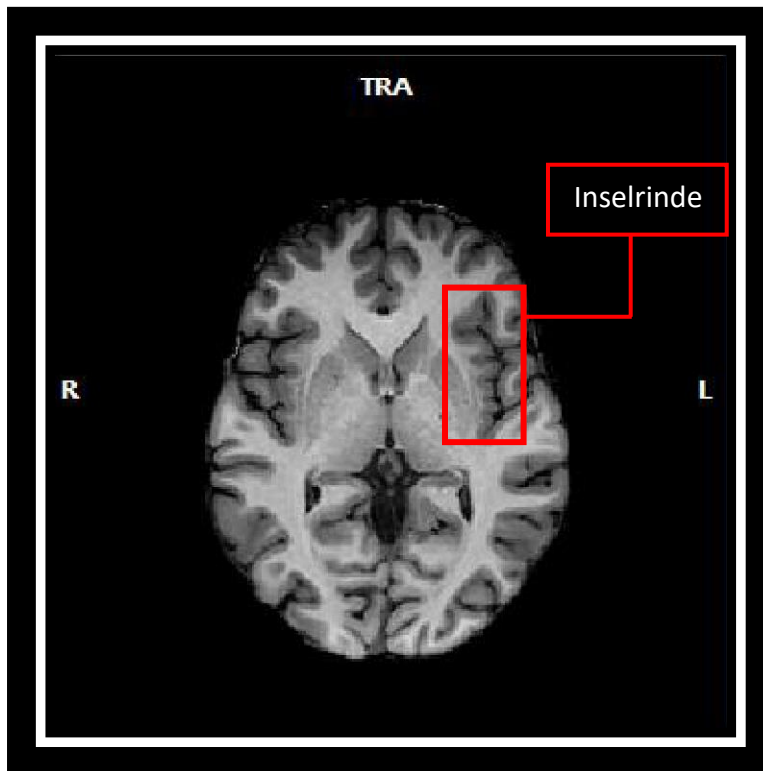


Abbildung 1-2: Inselrinde;

Abkürzungen: L= links; R= rechts

Sie zeigt neuronale Verbindungen zu diversen kortikalen und subkortikalen Arealen, so etwa zu frontalen Kortexarealen, der Amygdala, dem Hippocampus und dem Thalamus. (Ghaziri et al. 2018)

Der Inselrinde wird eine Rolle in verschiedenen sensorischen, kognitiven und emotionalen Prozessen zugeschrieben (Kurth et al. 2010). Sie scheint zum Beispiel eine Bedeutung in der Wahrnehmung des eigenen Körpers zu haben (Pugnaghi et al. 2011). Siebenthal et al. 2016 fanden außerdem, dass der funktionelle Verlust der Inselrinde im Rahmen von Epilepsiechirurgischen Eingriffen zu riskanterem Verhalten bei der Entscheidungsfindung führte. Es scheint auch eine wichtige Rolle bei der Wahrnehmung der eigenen Gefühle zu spielen (Craig 2009) und an der Fähigkeit zur Empathie beteiligt zu sein (Lockwood 2016). Weiterhin wird eine Bedeutung der Inselrinde in neuronalen Netzwerken zur Einschätzung von Salienz, also

der Auffälligkeit eines Reizes, und der Modulation der eigenen Aufmerksamkeit in Reaktion auf äußere Reize diskutiert (Menon und Uddin 2010).

Im Rahmen depressiver Erkrankungen wurden strukturelle Veränderungen auch im Bereich der Inselrinde festgestellt. Wise et al. 2017 fanden etwa in einer Meta-Analyse von MRT-Studien an Patienten mit uni- und bipolarer Depression eine signifikante Abnahme der grauen Substanz in der Inselrinde. Auch Stratmann et al. 2014 fanden in einer fMRT-Studie an 132 depressiven Patienten eine signifikante Reduktion des Volumens der grauen Substanz in Insel-Arealen im Vergleich zu einer in Alter und Geschlecht paarweise zugeordneten gesunden Kontrollgruppe.

Gleichzeitig ergaben funktionelle Untersuchungen häufig eine Überaktivierung der Inselrinde bei depressiven Patienten. In der Meta-Analyse von Hamilton et al. 2012 etwa war eine erhöhte Aktivierung der Inselrinde bei Patienten mit Depressionen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen festzustellen. Surguladze et al. 2010 beobachteten eine erhöhte Aktivierung der vorderen, linken Inselregion insbesondere in Reaktion auf emotionsassoziierte visuelle Stimuli. In einer Studie von Herwig et al. 2010 zeigten depressive Patienten außerdem stärkere Aktivierungen der Inselrinde schon unmittelbar vor der Darstellung negativer Stimuli. Fu et al. 2013 führten weiterhin eine Meta-Analyse von PET- und fMRT-Studien an Patienten durch, welche sich aufgrund einer depressiven Episode in psychologischer und pharmakologischer Behandlung befanden. Sie stellten dabei fest, dass eine erhöhte Grundaktivierung im Bereich der Inselrinde korreliert war mit einem schlechteren Ansprechen auf klinische Therapien.

Eine gesteigerte Aktivierung der Inselgebiete könnte durch eine gestörte Kontrolle der eigenen Aufmerksamkeit zu einem kognitiven Bias gegenüber negativen Reizen beitragen (Sliz und Hayley 2012).

1.1.4.3 Dorsolateraler Präfrontaler Kortex

Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) liegt als Teil des präfrontalen Kortex im Frontallappen der Großhirnrinde. Er wird anatomisch den lateralen Anteilen der Brodman-Areale 9 und 46 zugeordnet (Carlén 2017).

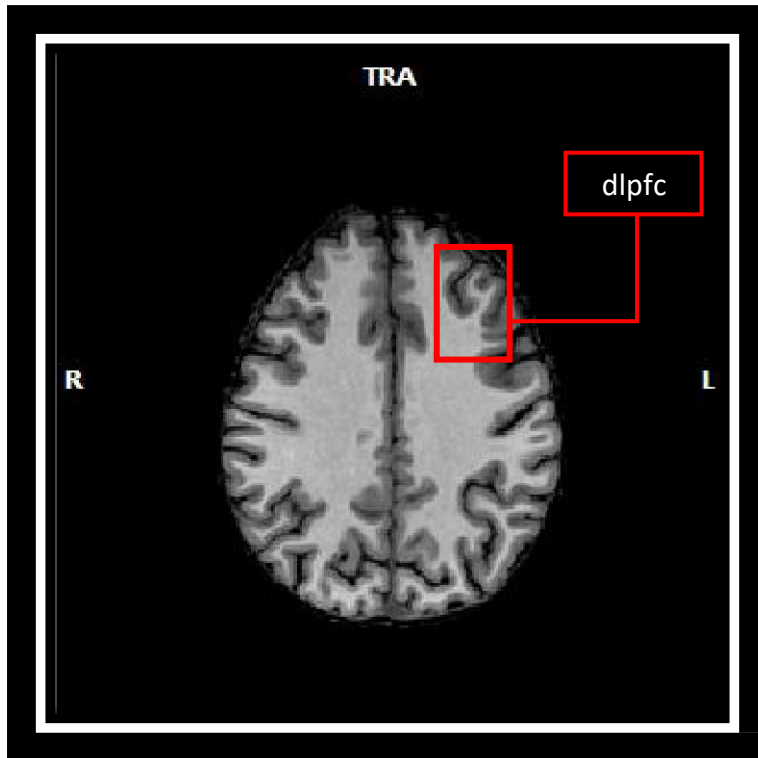


Abbildung 1-3 Dorsolateraler präfrontaler Kortex;

Abkürzungen: L=Links; R=Rechts; dlpfc=dorsolateraler präfrontaler Kortex,

Man geht davon aus, dass dem DLPFC eine Rolle bei der Ausführung höherer kognitiv-neuronaler Vorgänge zukommt (Nee und D'Esposito 2016). Dazu gehören etwa die Planung und Durchführung von Handlungen, sowie das Aufrechterhalten von gerichteter Aufmerksamkeit (Kompus et al. 2009). Eine Kontrollfunktion des DLPFC im Rahmen emotionaler Vorgänge wird diskutiert (Ochsner und Gross 2005). Außerdem scheint der DLPFC eine Rolle bei der Integration und Regulation sensorischer und emotionaler Reize zu spielen (Seminowicz und Moayedı 2017).

Studien deuten auf Veränderungen im Bereich des DLPFC bei Depressionen hin. In der Meta-Analyse struktureller MRT-Studien von Bora et al. 2012 wurde etwa eine Abnahme der grauen Substanz bei depressiven Patienten im Bereich des DLPFC festgestellt. In Post-Mortem-

Untersuchungen an Patienten mit Depressionen fanden Duman und Aghajanian 2012 außerdem elektronenmikroskopisch eine verringerte Zahl an Synapsen im DLPFC.

Fitzgerald et al. 2008 führten eine Meta-Analyse von funktionellen Daten aus fMRT-, PET- und SPECT-Studien durch. Sie fanden eine reduzierte Aktivierung des DLPFC bei depressiven Patienten. Sie stellten außerdem fest, dass es bei depressiven Patienten unter antidepressiver Pharmakotherapie zu einer signifikanten Zunahme der neuronalen Aktivität im Bereich des DLPFC kam. Hamilton et al. 2012 untersuchten in einer Meta-Analyse auch die Aktivierung von Hirnarealen während der Darstellung negativer Stimuli. Sie stellten dabei eine Unteraktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei depressiven Patienten fest.

Auch Grimm et al. 2008 fanden eine Unteraktivierung des DLPFC bei der Darstellung negativer emotionsassoziierter Bilder. Diese war insbesondere auf der linken Seite zu finden und war begleitet von einer negativeren emotionalen Bewertung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Eine linksseitige Unteraktivierung zeigte sich auch in einer fMRT-Studie von Fahim et al. 2004. Dies stimmt mit Ergebnissen aus EEG-Studien überein, in denen eine frontale Asymmetrie mit linksseitig unteraktivierten Regionen festgestellt wurde (Allen et al. 2004; Henriques und Davidson 1991).

In einer Studie von Fales et al. 2008 erhielten Patienten mit Depressionen und gesunde Probanden die Aufgabe, negativ besetzte Stimuli, die ihnen präsentiert wurden, nicht zu beachten. Während in der Patientengruppe eine erhöhte Aktivität in der Amygdala gemessen wurde, zeigte sich jedoch im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikant geringere Aktivierung in linken dorsalen präfrontalen Arealen. Johnstone et al. 2007 gaben depressiven Patienten in einer fMRT-Studie außerdem die Aufgabe, ihre Emotionen in Reaktion auf negative Stimuli zu regulieren und die Neubewertung negativ besetzter Gedankeninhalte zu steigern. Sie stellten dabei einen stärkeren Einsatz von links-präfrontalen Kortex-Arealen in der gesunden Kontrollgruppe, nicht jedoch in der depressiven Patientengruppe fest. Gleichzeitig fanden sie bei depressiven Patienten eine verstärkte Aktivierung in der Inselrinde, der Amygdala und dem Thalamus.

Personen mit Depressionen nehmen negative Reize aus der Umwelt verstärkt wahr, bewerten diese negativer und haben größere Probleme ihre Gedanken von negativen Inhalten abzuwenden (Kuehner und Weber 1999). Eine Unteraktivierung des linken DLPFC, wie sie bei depressiven Patienten gefunden wurde, könnte also durch seine Rolle in der Verarbeitung und

Kontrolle kognitiver Prozesse zum Auftreten und Fortbestehen von depressiver Symptomatik beitragen (Disner et al. 2011).

1.1.4.4 Funktionelle Konnektivität und Depression

In der neurowissenschaftlichen Forschung wird immer mehr die Bedeutung veränderter neuronaler Netzwerke bei der Entstehung psychischer Störungsbilder hervorgehoben (Ressler und Mayberg 2007; Arnsten und Rubia 2012; Taylor und Liberzon 2007).

Eine Methode, welche in diesem Kontext häufig angewendet wird, ist die Ermittlung der funktionellen Konnektivität. Als funktionelle Konnektivität wird hierbei die zeitliche Abhängigkeit neuronaler Aktivität in anatomisch getrennten Hirnregionen bezeichnet. Diese wird zum Beispiel durch die funktionelle Magnetresonanztomographie gemessen und kann mit statistischen Methoden wie dem dynamischen kausalen Modellieren ermittelt werden (Friston 2011). Sie gewährt Einblicke in die funktionelle Interaktion neuronaler Systeme (van de Ven et al. 2004) und zeigte sich bei diversen psychischen Störungen verändert, wie etwa ADHS (Jack 2018), Schizophrenie (Wu et al. 2017) oder Autismus-Spektrum-Störungen (Neufeld et al. 2018).

Auch bei depressiven Erkrankungen konnten Unterschiede der funktionellen Konnektivität festgestellt werden. Es wird insbesondere eine eingeschränkte Konnektivität und Kontrolle zwischen präfrontalen Arealen und emotionsassoziierten Arealen diskutiert, welche in Zusammenhang mit emotionaler Regulation, kognitivem Bias gegenüber negativen Reizen und Grübelneigungen bei depressiven Patienten stehen könnten (Disner et al. 2011). So fanden Baker et al. 2019 in einer Studie bei 166 Patienten mit unipolarer Depression eine beeinträchtigte Konnektivität in frontoparietalen und limbischen Netzwerken. Kaiser et al. 2015 führte eine Meta-Analyse von Ruhenetzwerk-fMRT-Daten an 556 depressiven Patienten durch. Sie stießen dabei ebenfalls auf eine eingeschränkte Konnektivität zwischen frontalen und limbischen Arealen.

Yin et al. 2018 führten weiterhin eine Analyse der funktionellen Konnektivität an Ruhenetzwerkdaten von Patienten mit Depressionen und Patienten mit bipolar affektiver Störung durch. Sie stellten bei depressiven Patienten eine eingeschränkte funktionelle Konnektivität zwischen der Inselrinde und dem DLPFC fest. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen

Kandilarova et al. 2018. Sie untersuchten die Konnektivität zwischen definierten frontalen und limbischen Arealen. Es zeigte sich hier eine signifikant reduzierte Konnektivität zwischen der Inselrinde und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex. Hwang et al. 2015 untersuchten außerdem die funktionelle Konnektivität von Probanden mit klinischen Symptomen einer Depression, welche noch nicht alle offiziellen Kriterien einer depressiven Episode erfüllten. Auch sie fanden dabei eine eingeschränkte Konnektivität zwischen dem DLPFC und der linken Inselrinde.

1.1.5 Behandlungsverfahren

In der Behandlung depressiver Episoden nehmen psychotherapeutische und pharmakologische Verfahren eine zentrale Rolle ein. Hier haben sich kombinierte Therapieansätze den jeweiligen Einzeltherapien als überlegen gezeigt. (Cuijpers et al. 2014)

Darüber hinaus stehen diverse ergänzende Verfahren zur Verfügung.

1.1.5.1 Antidepressive Pharmakotherapie

Antidepressiva sind sehr häufig verschriebene Medikamente (Ioannidis 2008), nach Verordnungsangaben der Gesetzlichen Krankenversicherungen wurden im Jahr 2016 Tagesdosen zur jährlichen Versorgung von etwa 3,8 Millionen Menschen verschrieben (KNA 2018).

Grundlage für deren Anwendung sind Meta-Analysen, in welchen bei depressiven Patienten eine Verbesserung klinischer Syndrome durch die Verwendung von Antidepressiva nachgewiesen werden konnte (Andrea Cipriani MD et al.; Montgomery et al. 2007). Gleichzeitig zeigte eine Metaanalyse von Kirsch et al. 2008 keine verbesserte Wirkung im Vergleich zu Placebo-Therapie bei Patienten mit leicht- oder mittelgradiger Depression, sowie nur leichte Unterschiede bei Patienten mit schwergradigen Depressionen. Turner et al. 2008 konnten außerdem ein Veröffentlichungs-Bias bei Antidepressiva-Studien feststellen, so wurden von 36 Studien mit negativem oder fraglichem Ergebnis 22 Studien nicht veröffentlicht, während nur eine der 38 Studien mit positivem Ergebnis bezüglich der Wirksamkeit unveröffentlicht blieb.

Die Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) empfiehlt in ihrer Leitlinie aus dem Jahr 2015 keine Erstbehandlung

durch Antidepressiva bei leichten depressiven Episoden. Bei mittelgradigen soll eine antidepressive Pharmakotherapie angeboten werden, bei schwergradigen Episoden begleitet von einer Psychotherapie. (DGPPN 2015)

Viele der in der Depressionsbehandlung eingesetzten Pharmaka (für eine Gruppen-Übersicht, siehe Tabelle 1-3) folgen dem Ziel einer Erhöhung der Neurotransmitter-Konzentration im synaptischen Spalt, sowie in der Modulierung, Agonisierung bzw. Antagonisierung prä- und postsynaptischer Rezeptoren. Die Wirkung der meisten antidepressiven Pharmaka wurde dementsprechend hauptsächlich auf die Korrektur eines Mangels an Monoaminen (sogenannte Monoamin-Mangel-Hypothese) zurückgeführt (Boku et al. 2018). Neuere Wirkmodelle beziehen zunehmend Erkenntnisse aus der neurobiologischen Forschung ein und vermuten etwa Einflüsse antidepressiver Pharmakotherapie auf Neuroplastizität und mögliche neuroprotektive Effekte auf zellulärer Ebene (Harmer et al. 2017).

Ein Medikament, welches insbesondere zur pharmakologischen Augmentation bei fehlendem Ansprechen auf Erstlinien-Antidepressiva Anwendung findet, ist Lithium. Als Phasenprophylaktikum im Rahmen bipolarer Störungen genutzt hat sich bei unipolaren Depressionen ein Nutzen der Lithiumgabe bei schweren depressiven Episoden und zur Senkung des Suizidalität-Risikos gezeigt (Undurraga et al. 2019).

Ein Problem der antidepressiven Pharmakotherapie sind die teils sehr ausgeprägten Nebenwirkungen. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer können zu Übelkeit, Erbrechen, Unruhezuständen und sexuellen Funktionsstörungen führen. Bei trizyklischen Antidepressiva treten anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation und Akkommodationsstörungen auf und können zu Sedierung, Tremor und Dysarthrie führen. Unter Mirtazapin-Therapie, einem noradrenergen und serotonergen Antidepressivum berichten Patienten von Müdigkeit, verstärktem Appetit und Gewichtszunahme (Möller et al. 2008).

Stoffklasse	Substanzen	Nebenwirkungen
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	Citalopram Escitalopram Fluoxetin Sertralin	Übelkeit, Durchfall, Schlafstörungen, sexuelle Dysfunktion
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)	Duloxetin Milnacipran Venlafaxin	Ähnlich SSSRI, zusätzlich: Miktionsstörungen, Obstipation, Tachykardie, Hyperhidrosis
Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NARI)	Reboxetin	Mundtrockenheit, Verstopfungen, Blutdruckerniedrigung, Übelkeit
Dopamin- und Nordrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer	Bupropion	Mundtrockenheit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin Clomipramin Imipramin	Tremor, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Obstipation, Akkommodationsstörungen, Herzrhythmusstörungen, Delir
Tetrazyklische Antidepressiva	Mirtazapin Mianserin	Müdigkeit, verstärkter Appetit, Mundtrockenheit, Granulozytopenie,
MAO-Hemmer	Moclobemid	Schlafstörungen, Schwindel, gastrointestinale Nebenwirkungen
Phytotherapeutika	Johanniskraut	Enzyminduktion

Tabelle 1-3 Antidepressiv eingesetzte Substanzgruppen mit Nebenwirkungen (Auszug; DGPPN 2015, Möller)

Neben Bedenken der Patienten wie Zweifel an der Wirksamkeit der Medikamente und Ängsten vor einer längerfristigen Medikamentenabhängigkeit tragen die Nebenwirkungen auch zu der niedrigen Adhärenz von antidepressiver Pharmakotherapie bei (Hansen und Kessing 2007). In einer Meta-Analyse von 18 Studien zur Adhärenz antidepressiver Pharmakotherapie Sansone und Sansone aus dem Jahre 2012 zufolge brachen so bis zu 50% aller mit Antidepressiva behandelten Patienten in Krankenhäusern, sowie der medizinischen Grundversorgung vorzeitig ihre Medikament-Einnahme ab, was zusätzlich einer erfolgreichen medikamentösen Therapie im Wege steht.

1.1.5.2 Psychotherapie

Es gibt diverse Psychotherapie-Verfahren zur Behandlung depressiver Störungen. Gemäß der aktuellen Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie werden aktuell insbesondere die Verhaltenstherapie, die Systemische Psychotherapie, sowie die tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie und analytische Psychotherapie durch die gesetzliche Krankenversicherung übernommen. (Gemeinsamer Bundesausschuss 2019)

Im stationären Bereich kommen unter anderem auch interpersonelle, kunsttherapeutische oder körper- und bewegungsorientierte Verfahren zum Einsatz (DGPPN 2015).

Kognitiv-behaviorale Therapieansätze auf Grundlage kognitionspsychologischer Ansätze wie denen von Beck (Beck und Rush 1979) versuchen veränderte Gedankenprozesse und -muster im Gespräch zwischen Patienten und Therapeut zu beeinflussen. Negative kognitive Vorurteile sollen erkannt und modifiziert, die soziale Interaktion verbessert und Strategien zur Problembewältigung aufgebaut werden (Möller et al. 2008). Zu verbreiteten kognitiv-behavioralen Verfahren gehören etwa das Cognitive Behavioral Analysis System for Psychotherapy (CBASP), Akzeptanz- und Commitment-Therapie, sowie Achtsamkeitsbasierte Verfahren (DGPPN 2015). Diverse Metaanalysen wiesen die Wirksamkeit kognitiver Therapien bei depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollbedingungen nach (Gaffan et al. 1995; Dobson 1989). Auch bei depressiven Patienten, welche zuvor auf eine primäre Pharmakotherapie nicht angesprochen hatten, wurde ein zusätzlicher Nutzen der kognitiv-behavioralen Therapie nachgewiesen (Dunlop et al. 2019).

In psychoanalytischen und psychodynamischen Verfahren liegt der Fokus unter anderem auf der Suche nach grundlegenden Konflikten, der Erörterung von Beziehungsstrukturen und ein durch den Therapeuten geleitetes Erarbeiten eines Verständnisses für die möglichen Hintergründe, welche zum Auftreten depressiver Symptomatik beitragen (Möller et al. 2008). Für psychodynamische Verfahren konnte die Wirksamkeit in mehreren Meta-Analysen nachgewiesen werden (Leichsenring und Steinert 2019; Abbass et al. 2014).

Die Systemische Psychotherapie misst den sozialen Zusammenhängen im Rahmen depressiver Störungen einen besonderen Wert bei. Sie kann in Einzel-, Gruppen- oder Familientherapien durchgeführt werden und legt den Fokus auf die Veränderung der Interaktionen zwischen den betroffenen Personen und seinem Umfeld (DGPPN 2015). Piquart et al. 2016 stellten in einer Meta-Analyse einen Nutzen systemischer Therapie bei der Behandlung von Depressionen und anderen affektiven Erkrankungen fest.

Die Interpersonelle Psychotherapie der Depression geht zurück auf Arbeiten von Klerman und Weissman und verknüpft verhaltenstherapeutische mit psychodynamischen Ansätzen (Weissman 2006). Eine zentrale Rolle wird dem psychosozialen und interpersonellem Umfeld des Patienten, sowie dem Auftreten einschneidender negativer Lebensereignisse (z.B. der Verlust von Bezugspersonen) zugeschrieben. Zeitlich begrenzt auf etwa 16 Sitzungen wird insbesondere ein Fokus auf aktuelle Probleme gelegt und an der Veränderung sozialer Verhaltensweisen zur Verbesserung depressiver Symptomatik gelegt, wobei der Therapeut eine eher aktive, unterstützende Rolle einnimmt (Markowitz und Weissman 2012). Cuijpers et al. 2011 stellten in einer Meta-Analyse an 38 Studien an depressiven Patienten eine Wirksamkeit der interpersonellen Therapie sowohl als Einzeltherapie als auch in Kombination mit medikamentöser Behandlung fest.

Über diese spezifischen therapeutischen Methoden hinaus wird auch der Einfluss übergreifender Faktoren auf den Erfolg psychotherapeutischer Interventionen diskutiert. Dazu gehört etwa die Qualität der therapeutischen Beziehung, die spezifischen Erwartungen der Patienten zu Beginn und während der Therapie, sowie das allgemeine Umfeld der Patienten (Cuijpers et al. 2019).

1.1.5.3 Weitere Therapieverfahren

Es existieren eine Vielzahl anderweitiger therapeutischer Methoden, welche in der Behandlung depressiver Störungen eingesetzt werden. Ansätze, denen ein positiver Effekt auf depressive Symptomatik nachgewiesen wurde, sind etwa Musik- und Kunsttherapie (Aalbers et al. 2017; Im und Lee 2014), sportliche Aktivität (Loprinzi 2019) oder Entspannungsverfahren (Klainin-Yobas et al. 2015).

Ein weiteres Verfahren, welches zur Behandlung schwer therapierbarer Depressionen eingesetzt wird, ist die elektrokonvulsive Therapie. Elektroden werden entweder ein- oder beidseitig kranial angebracht und unter kurzzeitiger Narkose und Muskelrelaxation eine temporäre Übererregung des Gehirns ausgelöst (Möller et al. 2008). Der Nutzen elektrokonvulsiver Therapie insbesondere in Bezug auf eine kurzfristige Symptombesserung konnte nachgewiesen werden und war teilweise sogar dem Effekt pharmakologischer Verfahren überlegen (The UK ECT Review Group 2003). Gleichzeitig ist die Elektrokonvulsionstherapie jedoch begleitet von einer Vielzahl an Nebenwirkungen, welche von Kopfschmerzen, Übelkeit und Verwirrtheit bis zu längerfristigen kognitiven Einschränkungen wie retrogradem Gedächtnisverlust reichen können, weshalb dieses Verfahren häufig erst nach Ausschöpfung anderer Therapiemöglichkeiten eingesetzt wird (Andrade et al. 2016).

Weitere Methoden, deren Anwendung bei der Therapie von Depressionen untersucht wird sind etwa die transkranielle Magnetstimulation (Berlim et al. 2013), tiefe Hirnstimulation (Dandekar et al. 2018) und Vagusnervstimulation (Carreno und Frazer 2017).

Trotz der Fülle an Verfahren, welche in der Therapie depressiver Störungen angewendet werden, fand eine Meta-Analyse von Fava und Davidson 1996, dass bis zu 34% aller depressiven Patienten nicht und bis zu 15% nur teilweise auf antidepressive Therapien ansprachen. Auch Rush et al. 2006 stellten ein Anteil von über 30% therapieresistenter Patienten fest. Daraus ergibt sich die hohe Bedeutung, welche der Entwicklung neuartiger Ansätze bei der Therapie depressiver Störungen zukommt.

1.2 Neurofeedback-Training

1.2.1 Begriffserklärung und Entwicklung

Neurofeedback ist eine Variante des Biofeedbacks. Als Biofeedback-Trainings werden Verfahren bezeichnet, in denen mit Hilfe technischer Instrumente körpereigene Prozesse an Übungsteilnehmern gemessen und diesen gleichzeitig präsentiert werden. Die gemessene biologische Aktivität (z.B. Blutdruck) und ihre Veränderung im Laufe der Zeit wird durch akustische, visuelle oder anderweitige Signale dargestellt und damit wahrnehmbar gemacht (Sitaram et al. 2017).

Dies ermöglicht Teilnehmern das Erlernen von Methoden zur Beeinflussung und besseren Kontrolle des jeweiligen Parameters (Siehe Abbildung 1-4).

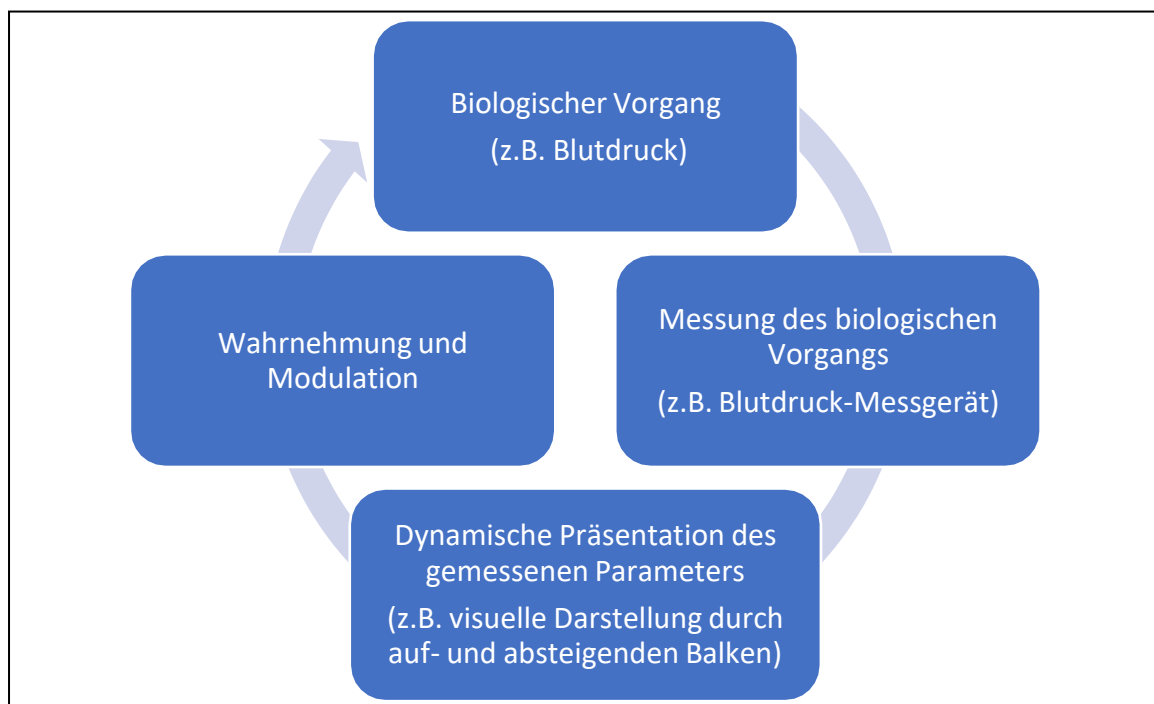


Abbildung 1-4 Schematisches Prinzip von Biofeedback-Übungen

Anwendungsgebiete für Biofeedbacktrainings liegen etwa in der Behandlung von Miktionsproblemen (Voorham et al. 2017), Rückenschmerzen oder der Rehabilitation nach kardiovaskulären Ereignissen (Oonagh M Giggins et al.).

Analog dazu werden bei Neurofeedbackübungen neuronale Aktivierungen gemessen und rückübermittelt. Erste Neurofeedback-Experimente reichen zurück bis in die 1960er Jahre. Man verwendete zunächst als Messmethode hauptsächlich die Elektroenzephalographie (EEG), ab den 1990er Jahren entstanden zunehmend Neurofeedback-Konzepte, welche neue

bildgebende Verfahren in ihre Übungsdesigns einbanden (Sitaram et al. 2017). Dazu gehört die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Magnetenzephalographie (MEG) oder die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) (Thibault et al. 2016).

1.2.2 Hypothesen zur Wirkweise

Ziel des Neurofeedbacks ist das Erlernen von Methoden zur Modulation und Kontrolle neuronaler Vorgänge. Zur Erklärung dieser Lernprozesse werden verschiedene Modelle angewandt.

Ein häufig angeführtes Konzept ist die operante Konditionierung nach Skinner. Diese besagt, dass das Auftreten eines Verhaltens davon beeinflusst wird, ob die Konsequenzen des Verhaltens als Belohnung oder Bestrafung wahrgenommen werden. Ein angenehmer Reiz als Folge eines Verhaltens erhöht hierbei die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Verhaltens (positive Verstärkung), ebenso wie der Wegfall eines unangenehmen Reizes (negative Verstärkung). Gleichzeitig wird das Auftreten eines Verhaltens weniger wahrscheinlich, wenn auf ein Verhalten der Eintritt eines unangenehmen Reizes (positive Bestrafung) oder der Wegfall eines angenehmen Reizes (negative Bestrafung) folgt (Skinner 1938).

In Bezug auf das Neurofeedbacktraining wird davon ausgegangen, dass das Erreichen des Übungsziels, die zunehmende Kontrolle des gemessenen Parameters, als positiver Verstärker wirkt (Caria et al. 2012). Die Selbstregulation der neurologischen Aktivität würde so als intrinsische Belohnung dienen (Gaume et al. 2016).

Ein weiterer Ansatz ist die Zwei-Prozess-Theorie, welche den Lernvorgang in zwei Phasen einteilt. In einem ersten Schritt beschäftigt sich der Teilnehmer kognitiv mit der Identifizierung von Strategien zur Bewältigung der Übungsaufgabe. Durch mehrmalige Wiederholung einer so gefundenen, erfolgreichen Methode folgt dann eine Kopplung der Methode an die Wahrnehmung interner Reize. Dies könnte in einem zweiten Schritt zu einer autonomen Kontrolle des neurologischen Prozesses führen (Strehl 2014). Weitere Modelle sehen unter anderem Ähnlichkeiten zwischen Neurofeedback-Übungen und dem Aneignen neuer Bewegungsabläufe (motor learning), Achtsamkeits-Trainings oder übertragen Erkenntnisse aus dem Gebiet des Skill learnings (Sitaram et al. 2017). Weiterhin wird auch überlegt, Schemata-Theorien auf Neurofeedback-Vorgänge anzuwenden (Gaume et al. 2016).

Die Mechanismen, die dem Neurofeedback-Lernen zu Grunde liegen, sind noch nicht vollkommen verstanden. Psychologische und neurowissenschaftliche Erkenntnisse in der Planung und Interpretation von Neurofeedback-Experimenten zu vereinen, könnte jedoch in Zukunft zu einem besseren Verständnis der Wirkweise von Neurofeedback beitragen (Gaume et al. 2016).

1.2.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie und real-time Neurofeedback

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches mit Hilfe des Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)-Kontrasts Veränderungen der zerebralen Durchblutung misst und damit indirekt das Treffen von Aussagen über neuronale Aktivität ermöglicht (Logothetis et al.). Der BOLD-Kontrast wurde zuerst im Jahr 1990 von Ogawa et al. beschrieben und beruht auf den unterschiedlichen elektromagnetischen Eigenschaften von Hämoglobin abhängig von seiner Sauerstoffsättigung (Ogawa et al. 1990). Im Jahr 1995 veröffentlichten Cox et al. daraufhin einen Algorithmus zur Berechnung von fMRT-Daten in Echtzeit. Dies ermöglichte die Anwendung des Neurofeedback-Paradigmas auf fMRT.

Im Rahmen des Realtime-fMRT-Neurofeedback wird die neuronale Aktivität des Übungsteilnehmers mittels Magnetresonanztomographen gemessen, direkt verrechnet und möglichst ohne Zeitverzögerung als laufendes Feedback-Signal wiedergegeben.

Der Vorteil der Nutzung von fMRT in Neurofeedback-Experimenten im Vergleich zum häufig verwendeten EEG-Neurofeedback liegt in seiner verbesserten räumlichen Auflösung. Während in der EEG nur oberflächliche Potentiale gemessen werden, können mittels fMRT neuronale Aktivierungen in spezifischen und tiefgelegenen Hirnregionen aufgezeichnet werden (Stoekel et al. 2014). Ein weiterer Vorteil könnte außerdem in der Anzahl der Sitzungen liegen. Während gängige EEG-Neurofeedback-Protokolle häufig eine große Zahl an Trainingssitzungen vorsehen (Omejc et al. 2019), erreichten Probanden im Rahmen von fMRT-Neurofeedback-Studien eine Modulation ihrer neuronalen Aktivität schon innerhalb weniger Trainingsdurchgänge (Thibault et al. 2016).

Der Einsatz und die Entwicklung von MRT-Geräten mit höheren Netzstärken könnten außerdem in Zukunft zu einer höheren räumlichen Auflösung beitragen (Uğurbil 2012; Tak et al. 2018). Gleichzeitig könnten neuartige Analysetechniken helfen bei der genaueren und störungsfreieren Verarbeitung und Auswertung von fMRT-Daten (Caballero-Gaudes und Reynolds 2017).

Aber nicht nur die neuronale Aktivität einzelner Areale kann im Rahmen von Neurofeedback-Übungen dargestellt werden. Funktionelle Konnektivität mittels kausaler Modelle kann inzwischen nahezu in Echtzeit berechnet und so als Neurofeedback-Signal präsentiert werden. Dies ermöglicht die Fokussierung auf funktional-neuronale Netzwerke durch Neurofeedback-Trainings, was auch aktuellen Modellen neuronaler Pathologien entspricht (Koush et al. 2013).

1.2.4 Klinische Anwendbarkeit

Die Wirksamkeit von Neurofeedback in der Modulation neuronaler Aktivierung und der Behandlung von neurologischen und psychiatrischen Krankheiten wurde in diversen Studien untersucht (Emmert et al. 2016). In einer Neurofeedbackstudie mittels realtime-fMRT an Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zeigten sich dabei signifikante Aktivierungszunahmen in Zielregionen im rechten präfrontalen Kortex, begleitet von einer signifikanten Abnahme von ADHS-Symptomen (Alegria et al. 2017). In einer Studie von Ruiz et al. 2013 erreichten außerdem Patienten mit Schizophrenie durch Regulation der eigenen Hirnaktivität eine Veränderung der neuronalen Konnektivität und der Emotionswahrnehmung. Auch die Anwendbarkeit auf Suchterkrankungen wird untersucht, so zeigte etwa eine Neurofeedback-Studie von Karch et al. 2015 eine signifikante Reduktion neuronaler Aktivität in Zielregionen von Personen mit Alkoholabhängigkeit, welche begleitet war von einer leichten Reduktion des Trinkverlangens. Auch die Anwendbarkeit auf Nikotinabhängigkeit (Karch et al. 2019) und Rehabilitation nach Schlaganfällen (Wang et al. 2018) wurde untersucht. Allgemein nahm das Interesse an Neurofeedback mittels rt-fMRT im Laufe der vergangenen zwei Jahrzehnte deutlich zu, wie sich an der stetig steigenden Anzahl an jährlichen Publikationen auf dem Gebiet sehen lässt (Watanabe et al. 2017).

1.2.5 Konnektivität-basiertes Neurofeedback

Neurofeedback-Studien zum Training funktioneller Konnektivität zeigten bisher vielversprechende Ergebnisse. So modulierten Probanden mit Autismus-Spektrum-Störungen in einer Konnektivität-Studie von Ramot et al. 2017 erfolgreich neuronale Aktivierungen in störungsassoziierten Netzwerken, was verbunden war mit Verhaltensänderungen. In einer Studie von Liew et al. 2016 erhöhten Schlaganfallpatienten außerdem die Konnektivität zwischen kortikalen und subkortikalen Arealen. Probanden in einer Neurofeedbackstudie von Koush et al. 2017 lernten, die Konnektivität zwischen präfrontalen Kortex-Arealen und der

Amygdala zu steigern, was auch nach Abschluss des Neurofeedback-Trainings einen positiven Einfluss auf die Einschätzung emotionsassoziierter Bilder hatte. (Koush et al. 2017)

1.2.6 Rt-fMRT-Neurofeedback und Depressionen

Personen mit depressiver Symptomatik leiden häufig an einer eingeschränkten Fähigkeit, die eigene emotionale Reaktion auf negative Reize zu kontrollieren, was im Sinne kognitiver Modelle der Depression zum Auftreten und Erhalten depressiver Symptomatik führt (Disner et al. 2011).

Im Rahmen von Neurofeedback-Übungen zur therapeutischen Anwendung bei Depressionen wird dementsprechend häufig versucht, über die Kontrolle emotionsassoziierter Areale eine verbesserte emotionale Regulation zu erlernen. Als Grundlage eines solchen Ansatzes konnten etwa van Dillen et al. 2009 zeigen, dass eine erhöhte Aktivierung dorsolateraler frontaler Kortex-Areale die emotionale Reaktion auf negative Stimuli mäßigen kann.

Mehler et al. 2018 ließen in einer real-time fMRT-Neurofeedback-Studie depressive Patienten die Aktivität in emotionsassozierten Arealen und Arealen der visuellen Verarbeitung regulieren. Bei Patienten, denen eine Regulation in den ausgewählten Regionen gelang, fanden sie eine Steigerung des Selbstwirksamkeitsgefühls bei den Patienten und eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, welche noch bis zu einer 18 Wochen später durchgeführten Nachuntersuchung anhielt.

In einer Studie von Cohen Kadosh et al. 2016 erreichten Probanden durch Neurofeedback eine Erhöhung neuronaler Aktivität in der Inselrinde. Weiterhin veröffentlichten Linden et al. 2012 eine Studie, in der Patienten mit Depressionen mittels Neurofeedback ihre neuronale Aktivität in der Insel regulieren konnten; dies war assoziiert mit einer signifikanten Verbesserung ihrer depressiven Symptomatik.

Young et al. 2014 ließen außerdem Patienten die neuronale Aktivität in der Amygdala während des Abrufens positiver Erinnerungsinhalte regulieren. Neben einer erfolgreichen Steigerung der Aktivität in der linken Amygdala während des Trainings zeigte sich hier auch eine verbesserte Stimmung der depressiven Patienten nach Abschluss des Neurofeedbacks (Young et al. 2014). Yuan et al. 2014 wendeten das gleiche Neurofeedback-Protokoll an und führten im Anschluss eine Ruhenetzwerk-Messung durch, um Konnektivitäts-Veränderungen zu untersuchen. Sie stellten dabei in der depressiven Gruppe, die ein echtes Neurofeedback

erhielt, eine Normalisierung einer initialen Hypokonnektivität fest. Dies war begleitet von einer Abnahme depressiver Symptomatik.

Eine Neurofeedback-Studie zur gezielten Erhöhung der Konnektivität zwischen Inselrinde und DLPFC bei depressiven Patienten existiert zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht (Stand 04/2020). In der vorliegenden Studie wurde ein solches Neurofeedback-Training zur Konnektivität-Erhöhung durchgeführt.

2. Fragestellungen und Hypothesen

Das Ziel der vorliegenden Studie ist, dass depressive Patienten durch die Erhöhung der Konnektivität zwischen der Inselrinde und dem dorsolateralen, präfrontalen Kortex mittels real-time fMRT-Neurofeedback eine Reduktion ihrer depressiven Symptomatik erreichen. Weiterhin soll der Einfluss des Neurofeedback-Trainings auf die neuronale Aktivierung von mit depressiven Störungen assoziierten Hirnregionen untersucht werden. Die Ergebnisse der depressiven Patientengruppe sollen außerdem mit denen einer gesunden Probandengruppe verglichen werden. Hierfür wurde eine experimentelle fMRT-Studie an depressiven Patienten und gesunden Probanden durchgeführt und ausgewertet.

Fragestellungen:

- I. Hat das real-time fMRT-Neurofeedback-Training einen Einfluss auf die Aktivierung emotionsassoziierter Areale?
- II. Unterscheidet sich die neuronale Aktivität während des Neurofeedback-Trainings zwischen Patientengruppe und Probandengruppe?
- III. Führt das Neurofeedback-Training zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik der depressiven Patienten?

Hypothesen:

- I. Das real-time fMRT-Neurofeedback-Training führt zu spezifischen Veränderungen in der neuronalen Aktivierung emotionsassoziierter Areale.
- II. Es bestehen Unterschiede in der neuronalen Aktivität zwischen der depressiven Patientengruppe und der gesunden Probandengruppe in emotionsassozierten Arealen und Regionen, denen kognitive Kontrollfunktionen zugeschrieben werden.
- III. Das Neurofeedback-Training führt zu einer Abnahme der klinischen Symptomatik.

3. Methoden

3.1 Beschreibung der Stichproben

3.1.1 Allgemeines

An der Studie nahmen Patienten mit einfachen oder rezidivierenden Depressiven Episoden (F32.x), sowie gesunde Probanden teil. Die Patientengruppe wurde im Vorfeld zufällig aufgeteilt in eine Experimentalgruppe, welche echtes Neurofeedback erhielt, und eine Kontrollgruppe, welcher anstatt der eigenen eine zufällig zugestellte, fremde Konnektivität als Neurofeedback präsentiert wurde. Die vorliegende Arbeit wird sich hierbei auf den Vergleich zwischen der Experimentalgruppe und der gesunden Vergleichsgruppe beschränken.

Von den insgesamt 35 Studienteilnehmern wurden 4 Personen aus der Patientengruppe und 4 gesunde Probanden aus den Auswertungen ausgeschlossen. Die Ausschlussgründe sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Die Experimentalgruppe bestand aus 12 Patienten, darunter sieben Frauen und fünf Männer. Sie waren zwischen 18 und 58 Jahre alt mit einem Durchschnittsalter von 30,67 Jahren. Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studie wegen einer depressiven Störung in ambulanter Behandlung in der psychosomatischen Tagesklinik Westend und wurden durch Broschüren und freiwillige Informationsveranstaltungen auf die Studie aufmerksam gemacht.

Als gesunde Vergleichsgruppe wurden 15 Probanden ohne vorausgegangene depressive Episoden aus dem Bekanntenkreis rekrutiert. Dazu gehörten acht Frauen und sieben Männer im Alter von 19 bis 32 Jahren. Das Durchschnittsalter der gesunden Probandengruppe lag bei 24,20 Jahren.

Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren:

- Rechtshändigkeit
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren

Zu den Ausschlusskriterien gehörten:

- anderweitige psychiatrische Störungen
- neurologische Erkrankungen
- Klaustrophobie

- Tinnitus
- magnetisierbare Metallteile im Körper
- Schwangerschaft bzw. Stillzeit.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki genehmigt und durchgeführt. Die Studienteilnahme war freiwillig. Alle Probanden wurden im Vorfeld ausführlich über den Ablauf der Studie und entsprechende Kontraindikationen aufgeklärt, im Anschluss unterzeichneten die Teilnehmer eine MRT-Aufklärung und eine Einverständniserklärung (siehe Anhang).

Die Studienteilnehmer hatten jederzeit die Möglichkeit ohne Angabe von Gründen die Studie abzubrechen. Als Aufwandsentschädigung erhielten alle Probanden einen Betrag von 60 Euro pro Messungstag.

Gesund/Patient	Ausschlussgrund
Gesund	Abbruch vor Messbeginn
Gesund	Abbruch der Messung
Gesund	Messfehler
Gesund	Messfehler
Patient	Abbruch der Messung
Patient	Hirnstrukturelle Abweichungen
Patient	Messfehler
Patient	Messfehler

Tabelle 3-1 Ausschlussgründe

3.2 Untersuchungsablauf

3.2.1 Allgemeines

Die Probanden wurden zu zwei Messterminen in die Radiologische Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, Ziemssenstraße 1, eingeladen. Diese fanden jeweils im Abstand von ein bis zwei Wochen statt. Am ersten Messungstag beantworteten die Studienteilnehmer zunächst verschiedene soziodemographische und psychometrische Fragebögen. Zur Einschätzung der depressiven Stimmungslage und ihrer Veränderung durch

das Neurofeedback-Training wurde an beiden Messtagen jeweils vor und nach abgeschlossener Messung der Beck-Depressions-Inventar (BDI) ausgefüllt.

Der Verlauf eines Messungstages ist beispielhaft in Abbildung 3-1 festgehalten. Die Patienten erhielten vor der Messung Schaumstoffohrenstöpsel und Kopfhörer zum Gehörschutz. Zur Minimierung von Kopfbewegungen während der Messung wurden die Köpfe der Studienteilnehmer am Scanner-Gerät auf Schaumstoffkissen gebettet. Während der Messung konnte über ein im Scanner-Raum platzierten Mikrophon und einen Lautsprecher mit den Probanden kommuniziert werden. Mittels eines Notfallknopfes konnten die Patienten zu jeder Zeit ein Signal zum Abbruch der Messung geben.

Jede Messungssitzung umfasste eine kurze Laser-gestützte Sequenz zur Einstellung der Schnittachse, eine strukturelle Messung, das Neurofeedback-Training und zwei zusätzliche funktionelle MRT-Aufnahmen. Diese funktionellen Aufnahmen wurden im sogenannten „resting state“ (englisch für Ruhezustand) durchgeführt. Die Probanden wurden dafür angeleitet, mit geöffneten Augen im Magnetresonanztomographen zu liegen, an nichts Bestimmtes zu denken und sich möglichst wenig zu bewegen.



Abbildung 3-1 Ablauf eines Messtages

3.2.2 Neurofeedback-Training

Das Neurofeedback-Training selbst bestand aus drei funktionellen MRT-Messdurchgängen. Mittels eines im Magnetresonanztomographen auf Augenhöhe platzierten Spiegels konnten die Probanden während dieser Messungen auf einen am Kopfende platzierten Bildschirm blicken (Siehe Abbildung 3-2).

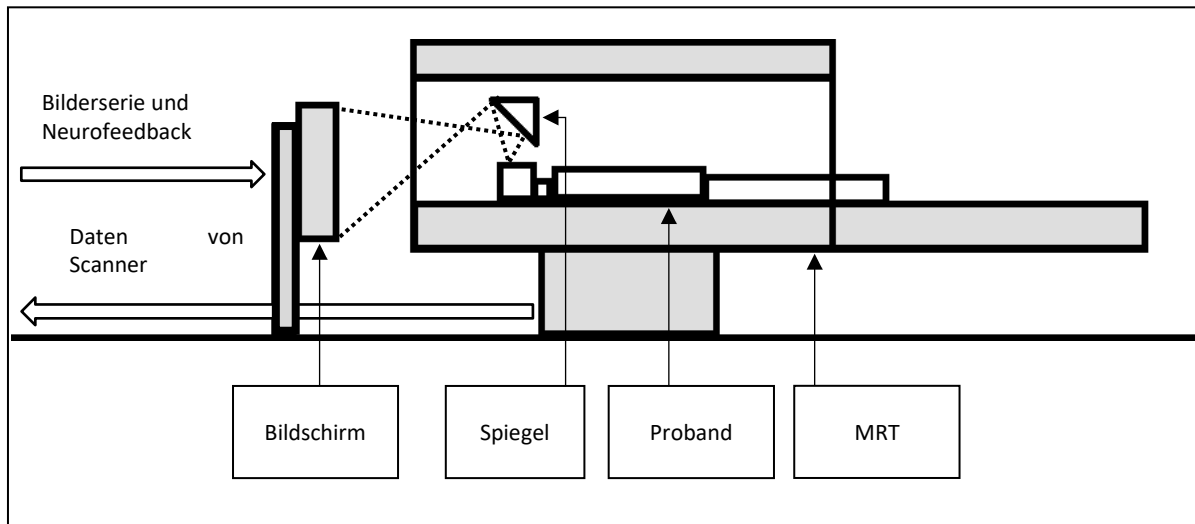


Abbildung 3-2 Messaufbau im MRT-Raum

3.2.2.1 Auswahl der Zielregionen

In einer ersten, *Localizer* genannten Messung wurde über den Monitor eine Bilderserie abgespielt, welche abwechselnd Fotografien neutralen Inhalts zeigte, sowie Fotografien, die mit negativen emotionalen Reaktionen assoziiert sind. Es wurden dabei fünf Blöcke mit neutralen Bildern und vier Blöcke mit emotionsassoziierten Bildern wiedergegeben. Jeder Block umfasste dabei 40 Bilder, welche jeweils für eine Sekunde wiedergegeben wurden. Insgesamt dauerte die Messung auf diese Weise 360 Sekunden (Siehe Abbildung 3-3).

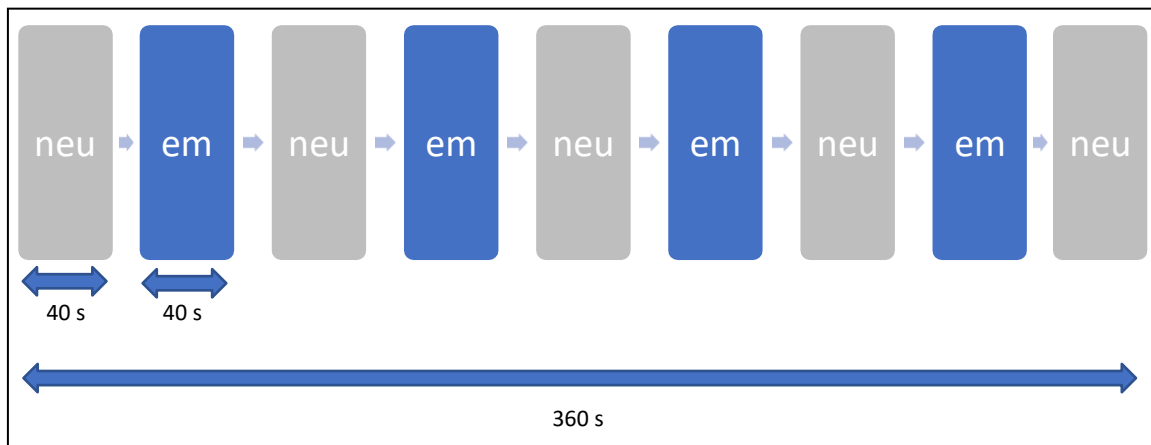


Abbildung 3-3 Schema zur Bilderabfolge während des Neurofeedback-Trainings;

Abkürzungen: neu: Block mit Bildern neutralen Inhalts, em: Block mit emotionsassoziierten Bildern

Die Probanden sollten die visuellen Stimuli ansehen und auf sich wirken lassen. Anhand der in dieser Messung erhaltenen Daten wurde jeweils in der Inselrinde und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex ein Messort (Englisch: region of interest, kurz ROI) festgelegt. Es wurde bei der ROI-Auswahl darauf geachtet, in beiden Zielregionen Areale zu suchen, welche eine hohe Aktivierung in Reaktion auf die negativ besetzten visuellen Stimuli gezeigt hatten. Eine beispielhafte derartige ROI-Auswahl ist in Abbildung 3-4 dargestellt.

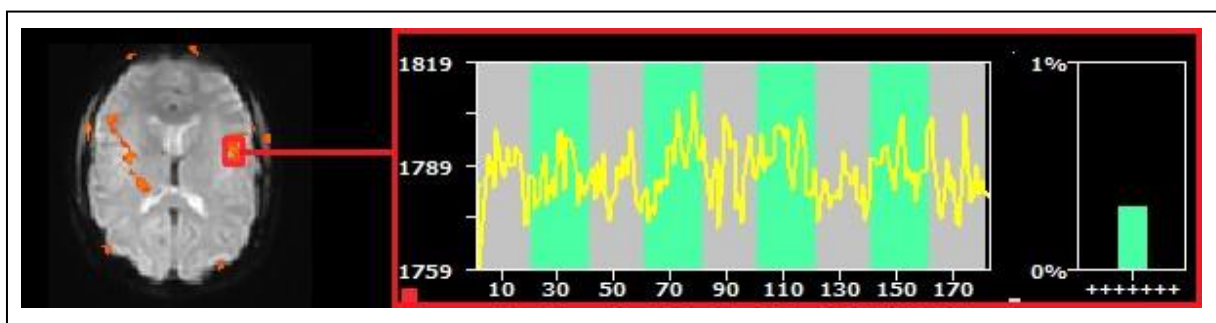


Abbildung 3-4 Auswahl der Zielregion (Beispielbild)

3.2.2.2 Trainingsdurchgänge

In den drei folgenden Messdurchläufen wurde nun erneut dieselbe Bilderserie wiedergegeben; gleichzeitig wurde den Probanden auf dem Monitor in Form eines auf- und absteigenden Balkens oder Thermometers die funktionelle Konnektivität rückübermittelt, welche zwischen den zwei ausgewählten ROI errechnet wurde (Siehe Abbildung 3-5).

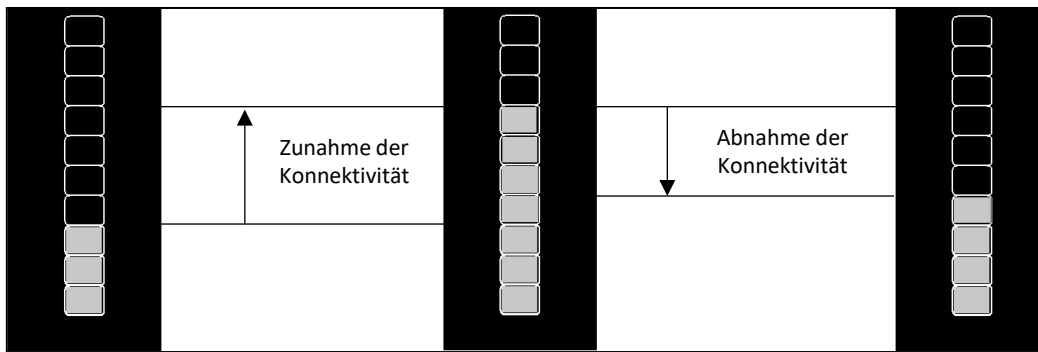


Abbildung 3-5 Darstellung der Konnektivitätsveränderung

Die Probanden sollten versuchen, den Balken möglichst hoch aufsteigen zu lassen, was einer höheren Konnektivität entsprochen hätte. Es wurden hierbei keine Mittel oder Vorgehensweisen vorgegeben, mit welchen diese erhöhte Konnektivität zu erreichen sei. Vielmehr sollten erfolgreiche gedanklichen Strategien eigenständig in Zusammenhang mit dem Neurofeedback-Signal ergründet und während der folgenden Messdurchläufe geübt werden.

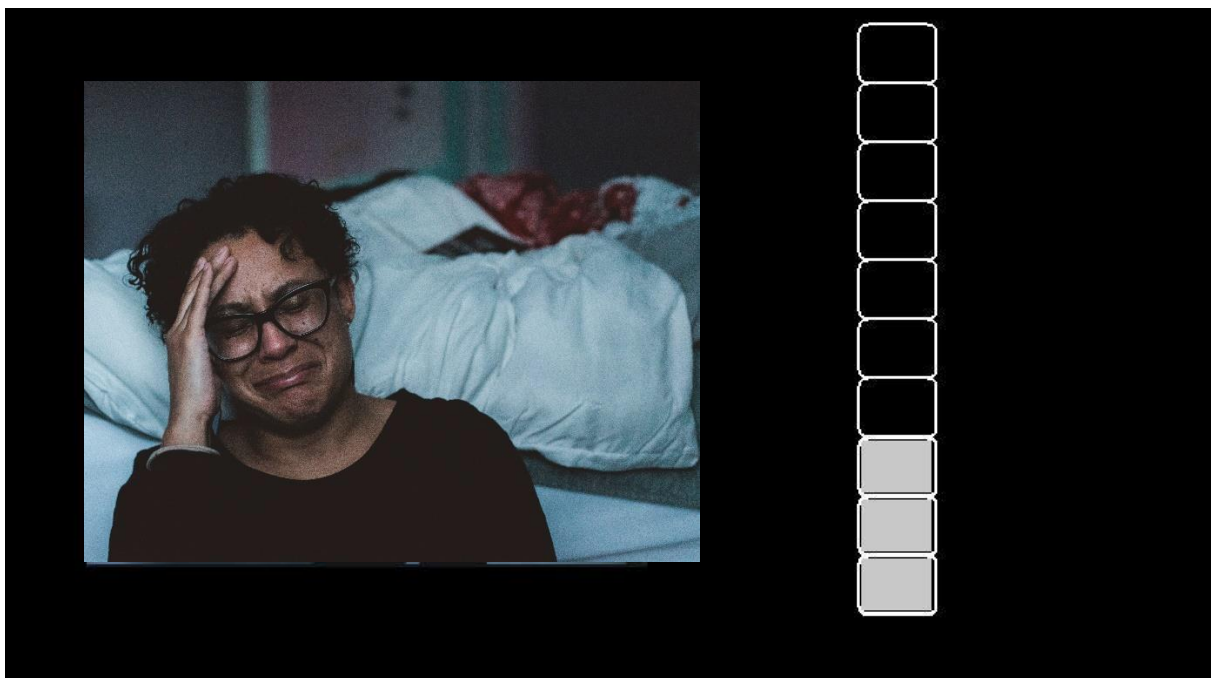


Abbildung 3-6 Beispiel-Ansicht für die Darstellung des Neurofeedback-Balkens und der Bilderserien auf dem Bildschirm; Frei verfügbares Foto von Claudia Wolff auf Unsplash (<https://unsplash.com/photos/owBcefxxgrIE>; 01.04.2020)

Die Messdurchgänge am zweiten Termin wurden weitgehend in derselben Form und Reihenfolge durchgeführt. Nur für die Bilderserie wurden am zweiten Messtag andere

Fotografien ähnlichen Inhalts ausgewählt, um eine übermäßige Gewöhnung und damit verbundenen Wirkverlust der Bilder zu vermeiden.

3.3 Materialien

3.3.1 Magnetresonanztomographie

Für die Studie wurde ein Magnetresonanztomograph der Marke Philips mit einer magnetischen Flussdichte von 3 Tesla verwendet (Release 4.1 Level 3 2013-04-05, Philips Medical Systems Nederland B.V.). Zur Messung wurde eine phased Array Kopfspule mit 32 Kanälen verwendet.

3.3.1.1 Strukturelle Messung

Die anatomischen Bilddaten wurden mittels einer T1-gewichteten MRT-Aufnahme in 220 Schichten erhoben.

3.3.1.2 Funktionelle Messung

Die funktionellen Messungen wurden mit Hilfe des BOLD-Effekts als T2*-gewichtete *Echo Planar Imaging*-Sequenz durchgeführt. Weiterhin wurden die in Tabelle 3-2 dargestellten Parameter festgelegt.

Parameter	Wert
Schichtdicke	4 mm
Größe in x-Richtung	128 mm
Größe in y-Richtung	128mm
Anzahl der Schichten	25
Voxelgröße	3x3x4 mm
TR	2000 ms
TE	35 ms
Interslice-Time	80 ms
Anzahl der Aufnahmen	187
Anzahl der zu überspringenden Aufnahmen	5

Tabelle 3-2 Messparameter der MRT-Aufnahmen

Abkürzungen: TR= Repetitionszeit, TE= Echozeit

3.3.2 Neurofeedback

3.3.2.1 Wiedergabe der Bilder

Die als neutrale und negative Stimuli definierten Bilder stammten aus der Datenbank *International Affective Picture System (IAPS)*.

Die Darstellung der Bilder erfolgte mithilfe des Software-Programmes PsychoPy (v1.78.00, J.Pierce, 2014)). Mithilfe einer Trigger-Box wurde die Darstellung der Bilderserien in Synchronisation mit dem jeweiligen fMRT-Messbeginn durchgeführt.

3.3.2.2 Berechnung und Präsentation der Konnektivität

Zur Erstellung und Präsentation des Konnektivität-Signals wurde das Software-Programm Turbo BrainVoyager (Version 3.0, Brain Innovation, Maastricht), genutzt. Nach Auswahl der *Regions of Interest* wurde in Echtzeit die Konnektivität, also die Korrelation zwischen der gemessenen Aktivität in den zwei festgelegten ROI, berechnet und als Balkendiagramm auf dem Monitor wiedergegeben. Zur Berechnung der Konnektivität wurde ein von *BrainVoyager* zur Verfügung gestelltes Connectivity Plug-In verwendet.

3.3.3 Psychometrische Datenerhebung

3.3.3.1 Beck Depressions Inventar (BDI) (Beck et al., 1961)

Der Beck Depressions Inventar dient zur Einschätzung der Ausprägung depressiver Symptomatik. Er besteht aus 21 Aufgaben mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten. Aus diesen sollen die Aussage ausgewählt werden, welche am besten der aktuellen Gefühlslage entspricht. Jeder Antwort ist ein Wert von 0 bis 3 Punkten zugeordnet (als Beispielaufgabe, siehe Tabelle 3-3, siehe Tabelle 3-4 für die berücksichtigten depressiven Beschwerden).

G)	Ich bin nicht von mir enttäuscht.	(0)
	Ich hasse mich.	(3)
	Ich finde mich fürchterlich.	(2)
	Ich bin von mir enttäuscht.	(1)

Tabelle 3-3 Beispielfrage aus dem BDI, zugerechnete Punktzahl in Klammern

(A) Traurige Stimmung	(K) Reizbarkeit
(B) Pessimismus	(L) Sozialer Rückzug
(C) Versagen	(M) Entschlussfähigkeit
(D) Unzufriedenheit	(N) Negatives Körperbild
(E) Schuldgefühle	(O) Arbeitsunfähigkeit
(F) Strafbedürfnis	(P) Schlafstörung
(G) Selbsthass	(Q) Ermüdbarkeit
(H) Selbstanklage	(R) Appetitverlust
(I) Selbstmordimpulse	(S) Gewichtsverlust
(J) Weinen	(T) Vermehrte Sorgen

Tabelle 3-4 Depressive Beschwerden, die im BDI berücksichtigt werden

Die Summe der Punktwerte ergibt die Gesamtpunktzahl. Bei insgesamt 63 möglichen Punkten deuten Ergebnisse von 14-19 Punkten auf das Vorliegen einer milden Depression hin, während man 20-28 erzielte Punkte einer mittleren Depression, sowie 29-63 Punkte einer schweren Depression zuordnet.

3.3.3.2 Soziodemografischer Fragebogen

In diesem Fragebogen machten Probanden Angaben über Alter, Geschlecht, Schul- und Berufsbildung, sowie den Schul- und Ausbildungsstand der Eltern. Weiterhin wurden medizinische Daten (Hörminderung, neurologische Erkrankungen, chronische Erkrankungen, Erkrankungen Verwandter ersten Grades) und der Substanzgebrauch (Medikamente, Tabak, Alkohol und sonstige Drogen) erfasst.

In Bezug auf die Anzahl der Ausbildungsjahre ($p=0,116$) sowie das Alter ($p=0,053$) in Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Soziodemographischer Fragebogen					
	Gesund		Patient		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Anzahl der Ausbildungsjahre	16,23	2,52	14,46	2,90	0,116
Alter in Jahren	24,20	2,96	30,67	11,91	0,053

Tabelle 3-5 Ergebnis der Fragebögen (Anzahl der Ausbildungsjahre, Alter in Jahren);

Abkürzungen: Vor MRT = Zu Beginn des Messtages; Nach MRT = Zum Ende des Messtages; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen;

3.3.3.3 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI) (Costa & McCrae, 1992)

Der NEO-Fünf-Faktoren-Inventar bezieht sich auf das in der Persönlichkeitspsychologie verbreitete Fünf-Faktoren-Modell, welches Persönlichkeiten in den fünf Dimensionen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit beschreibt. Diese sogenannten Hauptdimensionen werden durch den NEO-FFI in fünf getrennten Skalen und 60 Items erfasst. Zur Auswahl stehen fünf Möglichkeiten, starke Ablehnung (SA), Ablehnung (A), Neutral (N), Zustimmung (Z) und starke Zustimmung (SZ).

	SA	A	N	Z	SZ
17. Ich unterhalte mich wirklich gerne mit Leuten.				X	

Tabelle 3-6 Beispiel-Item aus dem NEO-FFI

Im Neo-Fünf-Faktoren-Inventar ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in den Kategorien Neurotizismus ($p < 0,001$), Extraversion ($p = 0,003$) und Gewissenhaftigkeit ($p = 0,005$).

Die Patientengruppe kam durchschnittlich auf höhere Punktwerte im Bereich Neurotizismus. Die Faktoren Extraversion und Gewissenhaftigkeit waren hingegen stärker ausgeprägt in der gesunden Probandengruppe.

Neo-Fünf-Faktoren-Inventar					
	Gesund		Patient		P-Wert
	MW	SD	MW	SD	
Neurotizismus	19,00	6,68	34,00	7,16	<0,001
Extraversion	30,20	6,86	20,08	9,07	0,003
Offenheit	32,33	5,53	29,75	5,14	0,225
Verträglichkeit	33,73	6,09	31,25	6,72	0,324
Gewissenhaftigkeit	32,33	5,77	24,25	7,86	0,005

Tabelle 3-7 Neo-Fünf-Faktoren-Inventar

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen

3.3.3.4 Händigkeitsfragebogen

Zur Feststellung der Händigkeit wurden Probanden zu zehn Tätigkeiten befragt, ob sie diese vorrangig mit der rechten, der linken oder mit beiden Händen ohne Vorliebe ausführen.

Alle Teilnehmer dieser Studie waren rechtshändig.

3.3.3.5 Wortschatztest (WST) (Schmidt & Metzler, 1992)

Mit Hilfe des Wortschatztests kann das Sprachverständnis und das verbale Intelligenzniveau von Testpersonen abgeschätzt werden. Dafür erhalten Probanden 42 Aufgaben mit Wortgruppen, die aus fünf nicht real existierenden Wörtern und einem Zielwort bestehen, welches jeweils erkannt und gekennzeichnet werden soll. Der Anzahl der richtig ausgewählten Zielwörter wird mittels eines Umrechnungsbogens ein genäherter, verbaler Intelligenzquotient zugeordnet.

Im Wortschatztest erzielte die gesunde Probandengruppe durchschnittlich einen Punktwert von 35,13 Punkten vor, beziehungsweise 114,73 IQ-Punkten nach Umrechnung. In der Patientengruppe ergab sich ein durchschnittlicher Punktwert von 32,58 vor und 108,67 IQ-Punkte nach Umrechnung.

Hieraus ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Punktwertes ($p=0,097$) oder der geschätzten, verbalen Intelligenz ($p=0,105$).

Wortschatztest					
	Gesund		Patient		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Verbale Intelligenz (IQ- Wert)	114,73	5,24	108,67	12,7	0,105
Punktwert	35,13	2,00	32,58	5,30	0,097

Tabelle 3-8 Wortschatztest

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen

3.4 Analyse der fMRT-Daten

3.4.1 Vorverarbeitung der Daten

In einem ersten Schritt wurden die Rohdaten aus dem DICOM-Format in das NIfTI-Format mit dem Programm MRIConvert (Version 2.0.7 build 369, University of Oregon, Lewis Center for Neuroimaging, 2013) umgewandelt. Die weitere Analyse der fMRT-Daten erfolgte mit Hilfe der Software BrainVoyager QX (Version 2.8.0.2430; BrainInnovation, Maastricht).

Aus den anatomischen Bildern (Sequenz sT1w) wurde ein dreidimensionaler Datensatz erstellt mit einer Voxel-Auflösung von jeweils 0,9375 in X, Y und Z. Mittels trilinearer Interpolation wurden die Datensätze auf die sagittale Achse ausgerichtet. Daraufhin wurde eine automatische Korrektur auf Intensitäts-Inhomogenitäten (Intensity inhomogeneity Correction, IHC) durchgeführt. Es erfolgte die automatische Anpassung der anatomischen Daten auf ein talairachisiertes Koordinatensystem mit paralleler Ausrichtung zur AC-PC-Achse und Bestimmung prädefinierter Referenzpunkte (Anteriore Kommissur, posteriore Kommissur, inferiorer Punkt, superiorer Punkt, anteriorer Punkt, posteriorer Punkt, linker Punkt, rechter Punkt). Das Ergebnis dieser Talairachisierung wurde anschließend manuell nachkontrolliert.

Zur Erstellung der funktionellen Datensätze aus den Localizer- und Neurofeedback-Sequenzen wurden zunächst die ersten 5 Messzeitpunkte verworfen, um Aufsättigungseffekte zu vermeiden. Außerdem wurden eine zeitliche und räumliche Korrektur (cubic spline Interpolation und trilinear Interpolation), sowie eine Anpassung des Signal-Rausch-Verhältnisses durchgeführt.

Im Anschluss wurden die anatomischen und funktionellen Daten zu einem Volume Time Course-Datensatz zusammengeführt und mit einem Gauß-Filter von 4mm geglättet.

3.4.2 Gruppenanalyse anhand des allgemeinen linearen Modells

Zur Analyse der Aktivierung in Reaktion auf die depressions-assoziierten Bilderserien wurde ein Stimulationsprotokoll erstellt. Dieses definierte die Zeitpunkte, zu denen Probanden neutrale beziehungsweise Emotions-assoziierte Stimuli präsentiert wurden. In Verbindung mit den zuvor erstellten VTC-Dateien konnten nun anhand des allgemeinen linearen Modells Aktivierungsunterschiede zwischen einzelnen fMRT-Sequenzen, sowie den jeweiligen Gruppen berechnet werden.

Es wurden Voxel-abhängig t-Tests durchgeführt zur Feststellung von Arealen, in welchen sich die Aktivierung signifikant in Reaktion auf emotionsassoziierte und neutrale Stimuli unterschied. Für die Analyse der Neurofeedback-Sequenzen eines ganzen Tages wurde zum Vermeiden von multiplen Testen eine Bonferoni-Korrektur angewandt mit einem Schwellenwert von $p < 0,05$. Für die übrigen Vergleiche einzelner Neurofeedback-Durchgänge wurde eine Falscherkennungsrate (False discovery rate=FDR) mit dem Schwellenwert $q = 0,001$ verwendet. Weiterhin wurden dabei nur Voxel-Areale berücksichtigt, die in ihrer Gesamtheit über 30 zusammenhängenden Voxel beinhalteten.

Für die so ermittelten Areale (Regions of Interest) wurde in einem nächsten Schritt die Voxel-Anzahl, der maximale T-Wert, der durchschnittliche T-Wert, sowie der Durchschnitt der talairachisierten X-,Y- und Z-Koordinaten bestimmt.

Abschließend wurden mithilfe des Programms Talairach-Client den Koordinaten der ROI Hirnregionen und Brodmann-Areale zugeordnet.

3.4.3 Analyse der Regions of Interest

Zur Analyse der während der Messung festgelegten Regions of Interest wurden diese in Voxels of Interest (VOI) mit den Maßen 3mm x 3mm x 4 mm umgewandelt. Es wurden außerdem weitere prädefinierte VOI untersucht, welche in Zusammenhang mit depressions-assoziierten Veränderungen gebracht werden. Die zugrundeliegenden VOI-Sammlungen wurden auf Nachfrage von BrainVoyager bereitgestellt. Zu den so untersuchten VOI zählten subkortikale und Brodmann-Areale (siehe Abbildung 3-9).

Ausgewählte VOI	
Subkortikal	Brodmann-Areale
Thalamus	6
Amygdala	8
Hippocampus	9
Nucleus Caudatus	10
	13
	32
	46

Tabelle 3-9 Auswahl der zusätzlich untersuchten VOI

Als Parameter des T-Tests wurde ein statistischer Wert mit einem Maximum von 8,000 und Minimum von 1,400 festgelegt. Nur aktivierte Voxel wurden analysiert. Der maximale T-Wert, der durchschnittliche T-Wert, der durchschnittliche p-Wert und die Größe der ROI wurden bestimmt. Die Zahl der aktivierten Voxel wurde zur Berechnung der relativen Aktivierung der untersuchten Areale durch die absolute Voxel-Anzahl geteilt.

3.4.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung wurde mit dem Statistik-Programm SPSS (IBM SPSS Statistics Version 24.0.0.0 32-Bit-Version) durchgeführt. Die Analyse der Fragebögen erfolgte mittels T-Test bei unabhängigen und gepaarten Stichproben. Zum Vergleich der Ergebnisse aus der ROI-Auswertung wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Weiterhin wurde ein zweiseitiger T-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Funktionelle MRT-Ergebnisse

4.1.1 Aktivierung ausgewählter ROI

4.1.1.1 Aktivierung des DLPFC

Im Vergleich der ROI-Aktivierung zwischen der Patientengruppe und der Probandengruppe am ersten Tag zeigten sich im dorsolateralen, präfrontalen Kortex keine signifikanten Unterschiede bezüglich der relativen Aktivierung bei der Darstellung von emotionsassoziierten gegenüber neutralen Bildern.

Am zweiten Tag ließ sich jedoch ein signifikanter Gruppenunterschied im dritten Neurofeedback-Durchgang feststellen. Die Aktivierung während der Darstellung emotionsassoziiertes Bilder war dabei ausgeprägter in der Probandengruppe.

DLPFC: Relative Anzahl der aktivierten Voxel							
Tag 1	Probanden			Patienten			
em > neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
loc	0,88	0,093	11,10	0,57	0,448	8,78	0,400
nf1	0,52	0,423	12,00	0,21	0,339	7,78	0,113
nf2	0,40	0,357	10,80	0,37	0,431	9,11	0,549
nf3	0,40	0,317	9,50	0,40	0,341	9,50	1,000
em < neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
loc	0,00	0,000	8,25	0,12	0,330	11,94	0,156
nf1	0,09	0,132	10,60	0,14	0,327	9,33	0,661
nf2	0,12	0,192	10,10	0,08	0,127	9,89	0,968
nf3	0,09	0,163	9,56	0,06	0,133	9,44	1,000
Tag 2	Probanden			Patienten			
em > neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
loc	0,67	0,374	10,23	0,72	0,360	12,77	0,365
nf1	0,39	0,405	13,36	0,36	0,485	9,64	0,193

nf2	0,22	0,307	13,14	0,19	0,381	9,86	0,243
nf3	0,44	0,365	15,05	0,11	0,300	7,32	0,003
em < neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
loc	0,05	0,174	12,50	0,00	0,000	10,50	0,478
nf1	0,12	0,193	12,18	0,20	0,355	10,82	0,652
nf2	0,28	0,517	12,18	0,34	0,426	10,82	0,652
nf3	0,05	0,090	11,90	0,23	0,401	10,18	0,557

Tabelle 4-1 Vergleich der relativen Voxel-Aktivierung im dorsolateralen, präfrontalen Kortex

Abkürzungen: *dlpfc*= dorsolateraler, präfrontaler Kortex; *em>neu*= Roi-Aktivierung größer bei Darstellung der emotionsassoziierten Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern; *em<neu* = Roi-Aktivierung größer bei Darstellung neutraler Bilder im Vergleich zu emotionsassoziierten Bildern; *nf1 / 2 / 3* = 1. / 2. / 3. Neurofeedback-Durchgang; *loc*= Localizer-Durchgang;

Probanden= gesunde Probandengruppe; Patienten= depressive Patientengruppe; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen;

4.1.1.2 Aktivierung der Insel

Sowohl am ersten als auch am zweiten Tag zeigten sich in Hinblick auf die relative Aktivierung keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Insel: Relative Anzahl der aktivierten Voxel							
Tag 1	Probanden			Patienten			
em > neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
loc	0,73	0,355	9,65	0,79	0,314	10,39	0,780
nf1	0,44	0,443	10,65	0,38	0,382	9,28	0,604
nf2	0,32	0,423	10,00	0,24	0,433	10,00	1,000
nf3	0,28	0,353	8,72	0,44	0,476	10,28	0,546
em < neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
loc	0,01	0,009	10,70	0,11	0,317	9,22	0,604
nf1	0,06	0,113	9,25	0,18	0,340	10,83	0,549

nf2	0,21	0,269	10,70	0,16	0,248	9,22	0,604
nf3	0,07	0,103	9,33	0,22	0,353	9,67	0,931
Tag 2	Probanden			Patienten			
em > neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
loc	0,51	0,428	9,68	0,66	0,393	13,32	0,193
nf1	0,16	0,280	13,23	0,21	0,388	9,77	0,217
nf2	0,15	0,256	11,73	0,33	0,457	11,27	0,898
nf3	0,21	0,249	13,20	0,20	0,398	9,00	0,132
em < neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
loc	0,04	0,098	12,55	0,07	0,163	10,45	0,478
nf1	0,20	0,228	12,68	0,32	0,450	10,32	0,401
nf2	0,22	0,283	12,82	0,14	0,295	10,18	0,365
nf3	0,17	0,317	11,10	0,21	0,369	10,91	0,973

Tabelle 4-2 Vergleich der relativen Voxel-Aktivierung in der Inselrinde

Abkürzungen: *dlpfc*= dorsolateraler, präfrontaler Kortex; *em>neu*= Roi-Aktivierung größer bei Darstellung der emotionsassoziierten Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern; *em<neu* = Roi-Aktivierung größer bei Darstellung neutraler Bilder im Vergleich zu emotionsassoziierten Bildern; *nf1 / 2 / 3* = 1. / 2. / 3. Neurofeedback-Durchgang; *loc*= Localizer-Durchgang;

Probanden= gesunde Probandengruppe; *Patienten*= depressive Patientengruppe; *MW* = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; *p-Wert* = Unterschied zwischen den Gruppen;

4.1.1.3 Signifikante Aktivierungsunterschiede ausgewählter Areale

Im Vergleich der vordefinierten subkortikalen Areale waren signifikante Gruppenunterschiede im Bereich des Hippocampus zu beobachten. Im ersten Neurofeedback des zweiten Tages zeigten Probanden einen höheren Anteil an Voxel, deren Aktivierung während der Darstellung emotionsassoziierten Bilder zunahm ($p=0,034$). Im Vergleich der negativ aktivierten Voxel, bei welchen es zu einer Abnahme der Aktivierung in Reaktion auf die emotionsassoziierten Stimuli kam, ließ sich hingegen ein Trend in Bezug auf die Patientengruppe feststellen ($p=0,056$).

Im Brodmann-Areal 10 war die Aktivierung im ersten Neurofeedback-Durchgang des zweiten Tages in der Probandengruppe stärker ausgeprägt bei der Darstellung emotionsassoziierter Bilder ($p=0,047$). In der Patientengruppe lag im Brodmann-Areal 10 hingegen ein höherer Anteil negativ aktivierter Voxel vor ($p=0,047$). Weiterhin war die relative Aktivierung des Brodmann-Areals 32 auf emotionsassoziierte Stimuli im ersten Neurofeedback des ersten Tages höher in der Probandengruppe.

Im Brodmann-Areal 46 war schließlich im Verlauf der zwei Tage eine Veränderung im Localizer zu beobachten. Während am ersten Tag die relative Anzahl negativ aktivierter Voxel anteilig höher in der Patientengruppe war ($p=0,043$), drehte sich dieses Verhältnis am zweiten Tag. Hier war die relative Aktivierung der Probandengruppe größer ($p=0,004$).

Areale mit signifikanten oder Trend-Ergebnissen: Relative Anzahl der aktivierten Voxel							
Tag 1	Probanden			Patienten			
em > neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
ba32 / nf1	0,37	0,234	12,50	0,16	0,228	7,22	0,043
em < neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
ba46 / loc	0,10	0,084	7,50	0,20	0,093	12,78	0,043
Tag 2	Probanden			Patienten			
em > neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
hippo / nf1	0,32	0,217	14,45	0,15	0,127	8,55	0,034
ba10 / nf1	0,25	0,099	14,27	0,15	0,104	8,73	0,047
em < neu	MW	SD	Rang	MW	SD	Rang	p-Wert
ba46 / loc	0,26	0,148	15,36	0,10	0,095	7,64	0,004
hippo / nf1	0,14	0,166	8,82	0,26	0,178	14,18	0,056
ba10 / nf1	0,17	0,091	8,73	0,29	0,151	14,27	0,047

Tabelle 4-3 Vergleich der relativen Voxel-Aktivierung; Auswahl von ROI mit signifikanten oder Trend-Ergebnissen;

Abkürzungen: ba32 / nf1= Voxel-Aktivierung in Brodmann-Areal 32 im ersten Neurofeedback-Durchgang; ba46 / loc= Voxel-Aktivierung in Brodmann-Areal 46 im Localizer-Durchgang; hippo / nf1= Voxel-Aktivierung im Hippocampus-Areal 46 im ersten Neurofeedback-Durchgang; ba10 / nf1 Voxel-Aktivierung im Brodmann-Areal 10 im ersten Neurofeedback-Durchgang; em>neu= Roi-Aktivierung größer bei Darstellung der

emotionsassoziierten Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern; $em < neu$ = Roi-Aktivierung größer bei Darstellung neutraler Bilder im Vergleich zu emotionsassoziierten Bildern;

Probanden= gesunde Probandengruppe; Patienten= depressive Patientengruppe; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen;

4.1.2 Unterschiede der neuronalen Aktivierung vor Beginn des Neurofeedback-Trainings
Zunächst wurde die BOLD-Aktivierung in Reaktion auf emotionsassoziierte Bilder vor dem Neurofeedback-Training, also während der Messung der Localizer-Sequenz am ersten Tag untersucht.

4.1.2.1 Aktivierung der Patientengruppe vor Beginn des Neurofeedback-Trainings

In der Patientengruppe zeigte sich beim Betrachten emotionsassoziierten Bilder eine deutliche Aktivierung okzipitaler Areale, sowie Teilen des hinteren parietalen und temporalen Kortex. Es war außerdem eine beidseitige Aktivierung zu beobachten im hinteren Gyrus Cinguli und dem Thalamus.

Eine vorrangig rechtsseitige Aktivität war im Bereich der vorderen Inselrinde und präfrontalen Kortex-Arealen zu sehen.

Eine schwächere Aktivierung fand sich hingegen insbesondere im linken mittleren Gyrus des Frontallappens (BA 8).

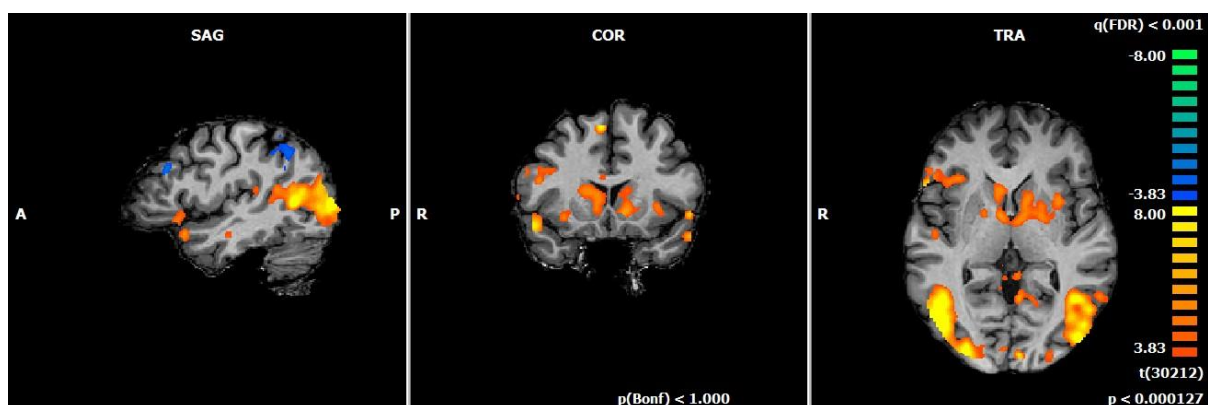


Abbildung 4-1 Bold-Aktivierung der Patientengruppe vor Neurofeedback-Beginn am ersten Messtag; $q(FDR) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 3,768-8,000; $p < 0.000127$; Talairach Koordinaten: x: -44 y: 11, z: 5

4.1.2.2 Aktivierung der Probandengruppe vor Beginn des Neurofeedback-Trainings

In der gesunden Kontrollgruppe ließ sich eine Aktivierung des okzipitalen Kortex, parietotemporaler Areale und des Thalamus feststellen.

Die Aktivierung der Inselrinde war eher beidseitig ausgeprägt. Ähnliches war auch präfrontal zu sehen. Hier zeigte sich eine deutliche Aktivierung auf der linken Seite im Bereich der Brodmann-Areale 6, 9 und 46.

Eine Minderaktivität bei der Präsentation emotionsassoziierter Bilder ließ sich vor allem im Precuneus beobachten, außerdem in Teilen des vorderen Cingulums und der rechten hinteren Inselregion.

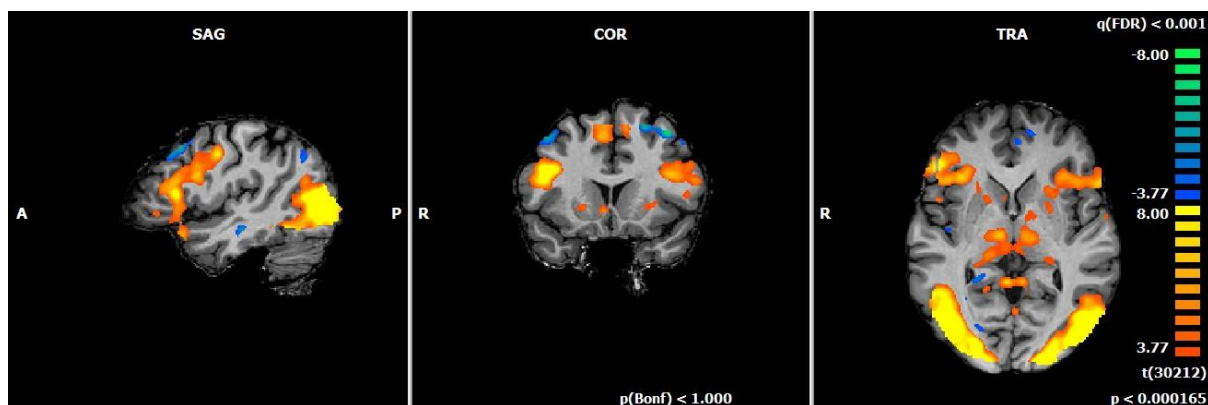


Abbildung 4-2 Bold-Aktivierung der gesunden Kontrollgruppe vor Neurofeedback-Beginn am ersten Messtag; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 3,768-8,000; $p < 0.000165$; Talairach Koordinaten: $x: -44$ y: 11, z: 5

4.1.2.3 Vergleich der Aktivierung zwischen Probandengruppe und Patientengruppe vor Beginn der Messungen

Im direkten Vergleich war eine stärkere Aktivierung der Patientengruppe insbesondere in der rechten Inselregion (BA 13, BA 47) zu sehen, sowie am rechten Gyrus postcentralis (BA 2). Linksseitig war außerdem eine stärkere Aktivierung im Gyrus temporalis superior (BA 41) zu sehen.

Eine ausgeprägtere Aktivierung der Probandengruppe war hingegen beidseitig festzustellen am Übergang zwischen dem mittleren Gyrus temporalis (BA 39), occipitalis (BA 19), sowie im Gyrus lingualis (BA 17) des Okzipitallappens (BA 17). Linksseitig zeigte sich außerdem eine Aktivierung im Gyrus frontalis medius (BA 6) und inferior (BA 9).

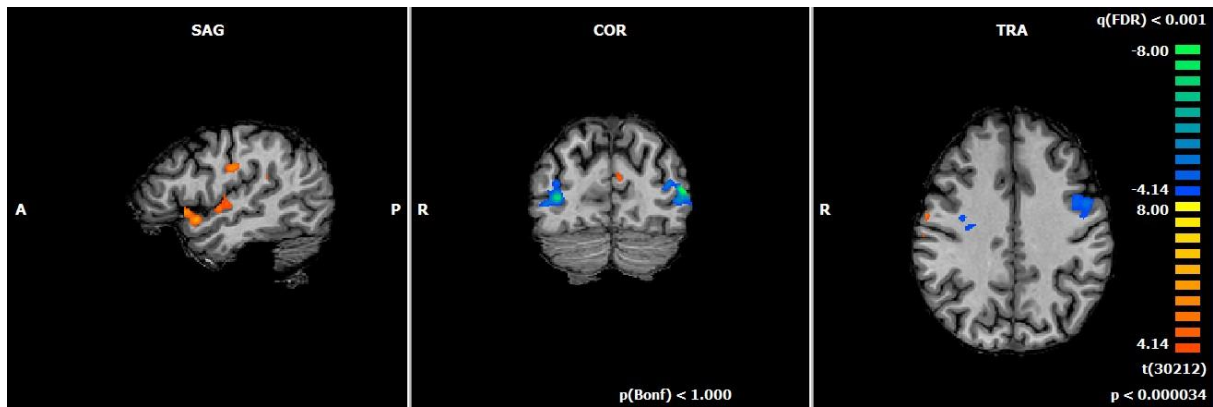


Abbildung 4-3 Vergleich zwischen Patientengruppe und gesunder Kontrollgruppe vor Neurofeedback-Beginn am ersten Messtag; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 4,145-8,000; $p < 0.000034$; Talairach Koordinaten: $x: 47$ $y: -74$, $z: 33$

4.1.3 Vergleich der Aktivierung während des letzten und ersten Neurofeedback-Durchgangs

4.1.3.1 Vergleich des letzten und ersten Neurofeedback-Durchgangs der Patientengruppe

Zunächst wurde die Veränderung der neuronalen Aktivierung der Patientengruppe zwischen Beginn und Ende des Neurofeedback-Trainings untersucht. Hierfür wurde die Aktivierung im letzten durchgeführten Neurofeedback (Neurofeedback 3 an Tag 2) mit dem ersten Neurofeedback-Durchgang verglichen (Neurofeedback 1 an Tag 1).

Es zeigte sich im letzten gegenüber dem ersten Neurofeedback-Durchgang eine stärkere neuronale Aktivierung in frontalen Arealen (Im linken Gyrus frontalis inferior (BA 18) und beidseits im Gyrus frontalis medius (BA 10)), im linken mittleren temporalen Gyrus (BA 37), und im linken Gyrus Cinguli (BA 10/32).

Eine Abnahme der Aktivierung war hingegen rechts-frontal zu beobachten im Gyrus präcentralis (BA 6,4) Gyrus frontalis superior (BA 9) und medius (BA 8), linksseitig im Gyrus frontalis inferior (BA 46). Rechtsseitig fanden sich weiterhin eine Abnahme des BOLD-Effekts im Precuneus (BA 31), Gyrus temporalis superior (BA 13) und Gyrus parahippocampalis (BA 19).

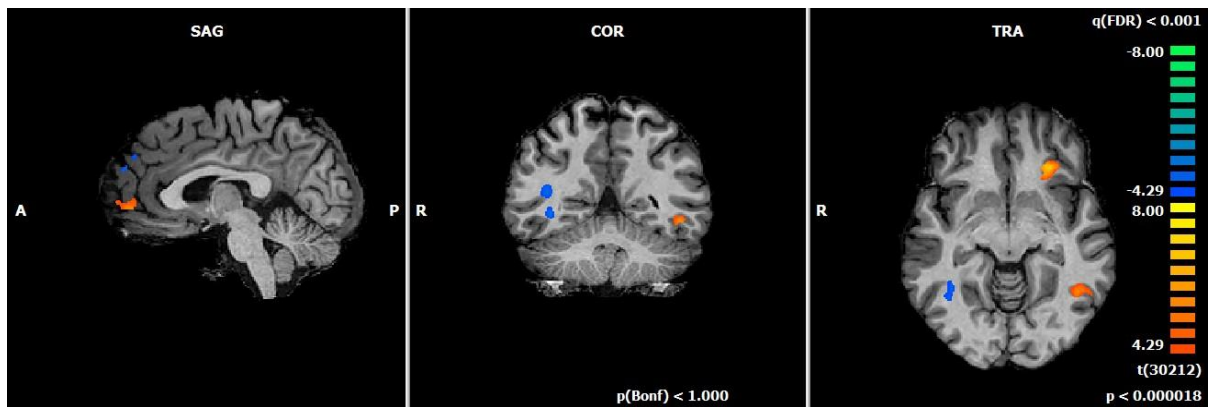


Abbildung 4-4 Vergleich der Aktivierungen des dritten Neurofeedback-Durchgangs des zweiten Tages mit denen des ersten Neurofeedback-Durchgangs des ersten Tages: Patientengruppe; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 4,292-8,000; $p < 0.000018$; Talairach Koordinaten: x: 3 y: -49, z: -4

A) Zunahme des BOLD-Effekts bei Präsentation von emotionsassoziierten Bildern								
Hirnregion	BA	Seite	Ø T- Wert	max. T- Wert	Größe	Talairach- Koordinaten		
						x	y	z
Lobus Frontalis								
Gyrus frontalis medialis	10	L/R	4.949	7.198	541	0	53	3
Gyrus frontalis inferior	18	L	5.354	7.409	446	-26	25	-4
Lobus Temporalis								
Gyrus temporalis Medius	37	L	5.047	6.129	471	-45	-51	-6
Subkortikale/Limbische Areale								
Gyrus Cinguli	32/10	L	4.847	6.153	610	-19	44	8
B) Abnahme des BOLD-Effekts bei Präsentation von emotionsassoziierten Bildern								
Hirnregion	BA	Seite	Ø T- Wert	max. T- Wert	Größe	Talairach- Koordinaten		
						x	y	z
Lobus Frontalis								
Gyrus präcentralis	6	R	-4,704	-5.362	390	30	-13	51
	4	R	-4.835	-6.049	610	35	14	47

Gyrus frontalis superior	9	R	-5.516	-8.044	462	18	38	31
Gyrus frontalis medius	8	R	-4.292	-5.889	336	25	26	37
Gyrus frontalis inferior	46	L	-5,166	-6,645	471	-44	40	7
Lobus Parietalis								
Precuneus	31	R	-4,660	-5,596	430	15	-54	36
Lobus Temporalis								
Gyrus temporalis superior	13	R	-4,600	-5,324	486	40	-45	11
Subkortikale/Limbische Areale								
Gyrus parahippocampalis	19	R	-4,616	-5,277	309	38	-49	-2

Tabelle 4-4 Vergleich der Aktivierungen des dritten Neurofeedback-Durchgangs des zweiten Tages mit denen des ersten Neurofeedback-Durchgangs des ersten Tages: Patientengruppe; $q(FDR) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 4,292-8,000; $p < 0.000018$

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; I = zwischen den Hemisphären; \emptyset T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel;

4.1.3.2 Vergleich des letzten und ersten Neurofeedback-Durchgangs der gesunden Probandengruppe

Die gesunde Kontrollgruppe zeigte zwischen dem ersten und letzten Neurofeedback-Durchlauf eine Zunahme des BOLD-Effekts im linken Gyrus frontalis (BA 10) und im rechten Gyrus temporalis medius (BA 39).

Eine Abnahme zeigte sich im Frontallappen (rechter Gyrus frontalis medius (BA 9) und linker Gyrus praecentralis (BA 6)), im Parietallappen (linker Gyrus supramarginalis (BA 40), rechter lobulus parietalis inferior (BA 40)) und im rechten mittleren Gyrus des Temporallappens. Okzipital ging die Aktivierung beidseits im Precuneus (BA 31), linksseitig im Gyrus lingualis (BA 17/18), sowie im linken Gyrus occipitalis medius (BA 19) zurück.

Subkortikal war eine Abnahme beidseits in der Insel, dem Gyrus parahippocampalis und dem Gyrus cinguli zu sehen. Weiterhin ging die Aktivierung im rechten Claustrum und im linken Globus pallidus zurück.

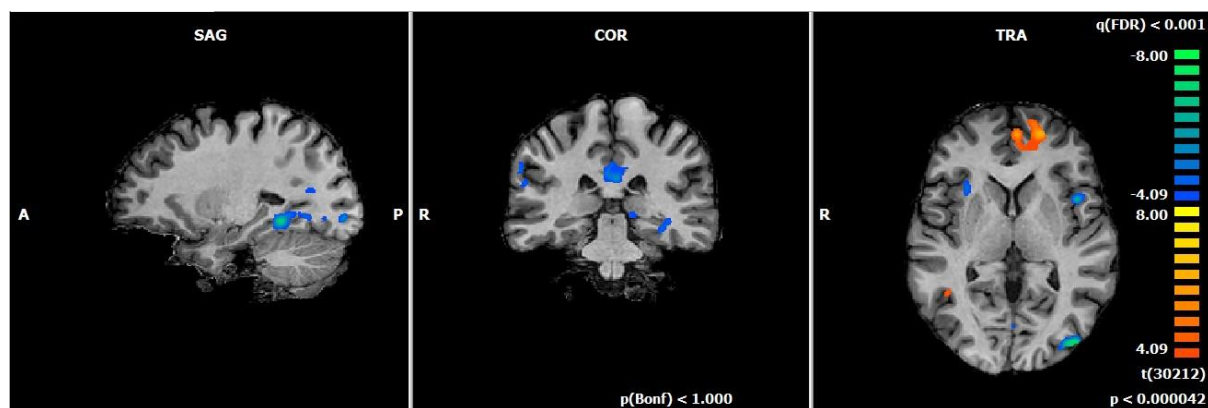


Abbildung 4-5 Vergleich der Aktivierungen des dritten Neurofeedback-Durchgangs des zweiten Tages mit denen des ersten Neurofeedback-Durchgangs des ersten Tages: gesunde Kontrollgruppe; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 8,000-4,094; $p < 0.000042$; Talairach Koordinaten: x: -25 y: -28, z: 7

A) Zunahme des BOLD-Effekts bei Präsentation von emotionsassoziierten Bildern									
Hirnregion	BA	Seite	Ø T- Wert	max. T- Wert	Größe	Talairach-Koordinaten			
						x	y	z	
Lobus Frontalis									
Gyrus Frontalis medialis	10	L	4.835	7.353	1562	-8	48	7	
Lobus Temporalis									
Gyrus Temporalis medius	39	R	4.595	5.618	305	42	-56	10	
B) Abnahme des BOLD-Effekts bei Präsentation von emotionsassoziierten Bildern									
Hirnregion	BA	Seite	Ø T- Wert	max. T- Wert	Größe	Talairach-Koordinaten			
						x	y	z	
Lobus Frontalis									
Gyrus frontalis medius	9	R	-4.834	-6.714	2296	33	36	28	
	9	R	-4.507	-5.334	243	46	7	37	
Gyrus präcentralis	6	L	-5.154	-6.813	316	-43	-3	50	
Lobus Occipitalis									

Precuneus	31/18	L	-4,582	-5,778	1140	-17	-67	18
	31	R	-4,846	-6,745	1427	16	-64	20
	19	L	-4.665	-6.238	286	-28	-72	30
Gyrus lingualis	17	L	-4.784	-6.069	607	-19	-87	-2
	18	L	-4.550	-5.895	492	-2	-76	0
Gyrus occipitalis medius	19	L	-5.412	-7.854	794	-36	-80	10
Lobus Parietalis								
Gyrus supramarginalis	40	L	-4,71	-5,992	669	-56	-43	33
Lobulus parietalis inferior	40	R	-4.717	-6.621	2071	52	-42	30
Lobus Temporalis								
Gyrus temporalis medius	19	R	-4.594	-5.851	1489	34	-72	21
Subkortikale/Limbische Areale								
Gyrus Cinguli	23	L/R	-4,744	-6.128		-1	-14	31
	23/31	L/R	-4.661	-5.717	261	-1	-63	16
Insula	x	R	-4.678	-5.967	1232	29	16	17
Insula/Gyrus präcentralis	13/44	L	-5.064	-6.756	521	-40	9	9
Clastrum	x	R	-4.474	-5.008	246	30	15	5
Gyrus parahippocampalis	19	R	-4.477	-5.660	603	23	-50	-2
	19/37	L	-4.859	-7.568	4549	-31	-46	-5
Globus pallidus	x	L	-4.661	-6,341	1305	-16	-8	-2

Tabelle 4-5 Vergleich der Aktivierungen des dritten Neurofeedback-Durchgangs des zweiten Tages mit denen des ersten Neurofeedback-Durchgangs des ersten Tages; gesunde Kontrollgruppe; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 4,094-8,000; $p < 0.000042$;

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; I = zwischen den Hemisphären; \emptyset T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel

4.1.3.3 Vergleich der Gruppen zwischen dem letzten und ersten Neurofeedback-Durchgang

Beim direkten Vergleich zwischen der Patienten- mit der Kontrollgruppe zeigte sich eine verhältnismäßig stärkere Aktivierung im Parietallappen (Lobulus parietalis inferior (BA 40) und Gyrus supramarginalis (BA 40)) bei den Patienten. Außerdem überwog die Aktivierung der Patientengruppe im linken Temporallappen (Gyrus Fusiformis (BA 37)), sowie in subkortikalen und limbischen Arealen. So fand sich insbesondere eine Zunahme der neuronalen Aktivität im linken Gyrus parahippocampalis (BA 37) sowie im linken Globus pallidus.

Eine verhältnismäßig stärkere Aktivierung der gesunden Kontrollgruppe ließ sich hingegen nur im rechten Gyrus temporalis medius (BA 39) feststellen.

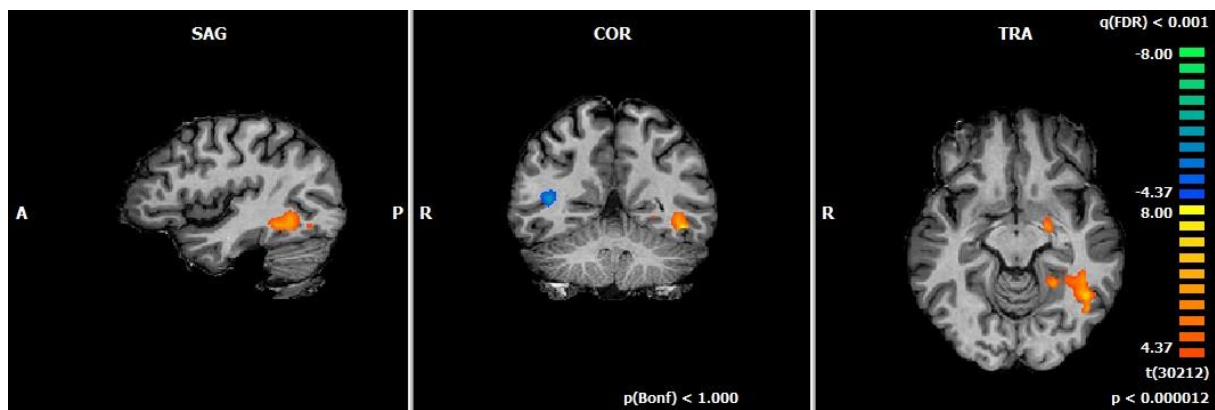


Abbildung 4-6 Vergleich des dritten Neurofeedback des zweiten Tages mit dem ersten Neurofeedback des ersten Tages: Patienten minus Kontrollpersonen; $q(FDR) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 8,000-4,371; $p < 0.000012$; Talairach Koordinaten: x: -41 y: -49, z: -6

A) Zunahme des BOLD-Effekts bei Präsentation von emotionsassoziierten Bildern								
Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinaten		
						x	y	z
Lobus Parietalis								
Lobulus Parietalis inferior	40	R	5.567	7.537	424	58	-29	30
Gyrus supramarginalis	40	L	4.711	5.306	298	-57	-42	34
Lobus Temporalis								

Gyrus fusiformis	37	L	5.352	8.040	1610	-42	-50	-6
Subkortikale/Limbische Areale								
Gyrus parahippocampalis	37	L	5.027	6.356	270	-23	-45	-5
	37	L	4.851	6.025	572	-32	-39	-9
Globus Pallidus	X	L	4.963	6.294	702	-20	-4	-2
B) Abnahme des BOLD-Effekts bei Präsentation von emotionsassoziierten Bildern								
Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach- Koordinaten		
						x	y	z
Lobus Temporalis								
Gyrus temporalis medius	39	R	-4.940	-6.136	739	42	-53	10

Tabelle 4-6 Vergleich des dritten Neurofeedback des zweiten Tages mit dem ersten Neurofeedback des ersten Tages: Patienten minus Kontrollpersonen; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 8,000-4,371; $p < 0.000012$;

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; I = zwischen den Hemisphären; Ø T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel

4.1.3.4 Gruppenunterschiede am ersten Tag

Beim Vergleich der beiden Studiengruppen am gesamten ersten Messtag war keine stärkere BOLD-Reaktion der Patientengruppe zu beobachten.

Es kam jedoch zu einer verhältnismäßig deutlicheren Aktivierung der Probandengruppe beidseits im Temporallappen (Gyrus temporalis medius links (BA 39) und rechts (BA 21/22)) und im Gyrus präcentralis (BA 6) des linken Frontallappens.

Im Parietallappen zeigte sich eine stärkere Aktivierung der Probanden im Lobulus parietalis superior (BA 2), inferior (BA 40) und Gyrus supramarginalis (BA 40), im Okzipitallappen im Bereich des Gyrus occipitalis medius (BA 19) und superior (BA19).

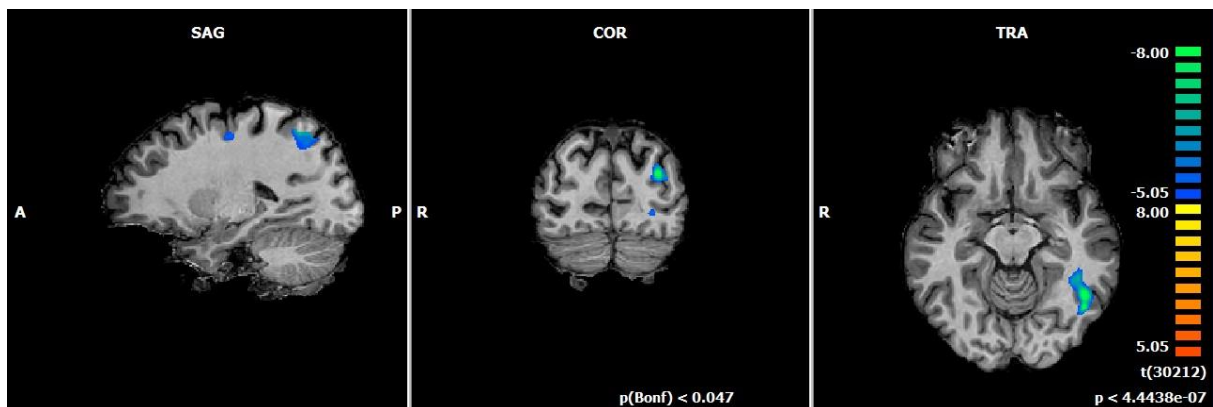


Abbildung 4-7 Vergleich der Patientengruppe mit der gesunden Kontrollgruppe am ersten Tag; $p(\text{Bonf}) < 0,047$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 8,000-5,050; $p < 4.438e-07$; Talairach Koordinaten: x: -23 y: -77, z: -7

A) Abnahme des BOLD-Effekts bei Präsentation von emotionsassoziierten Bildern								
Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinaten		
						x	y	z
Lobus frontalis								
Gyrus präcentralis	6	L	-5.345	-5.820	324	-20	-10	48
	6	L	-5.677	-7.299	756	-24	-60	47
Lobus Parietalis								
Lobulus postcentralis	2/40	L	-5.910	-8.224	423	-59	-22	29
Lobulus parietalis inferior/Gyrus supramarginalis	40	L	-5.334	-5.783	339	-58	-38	32
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis medius	37	L	-5.053	-10.016	931	-43	-57	-5
	21/2	R	-6.035	-7.455	271	58	-25	-1
	2							
Lobus occipitalis								
Gyrus occipitalis medius	19	L	-5.822	-7.505	547	-47	-70	8

Gyrus occipitalis superior	19	L	-6.108	-9.042	830	-33	-75	23
----------------------------	----	---	--------	--------	-----	-----	-----	----

Tabelle 4-7 Patienten minus Probanden; $p(\text{Bonf}) < 0,047$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 5,050-8,000; $p < 4.438e-07$;

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; I = zwischen den Hemisphären; \emptyset T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel

4.1.4 Gruppenunterschiede am zweiten Tag

Am zweiten Tag war bei den Patienten im Vergleich zu den Probanden ein stärkerer BOLD-Effekt im rechten Gyrus frontalis superior (BA 8, 9) und medius (BA 10) zu sehen, sowie im rechten Nucleus subthalamicus.

Eine schwächere Aktivierung war hingegen zu beobachten im Frontallappen beidseits (Gyrus frontalis superior links (BA 10), Gyrus frontalis medius links (BA 8/46), Gyrus präcentralis rechts (BA 4), Gyrus frontalis medialis rechts (BA 8)).

Außerdem zeigte sich eine niedrigere Aktivierung der Patientengruppe im rechten Parietallappen (Gyrus postcentralis (BA 2, 43), Lobulus parietalis superior (BA 7/40)) und im Temporallappen (Gyrus temporalis superior rechts (BA 22/41), Gyrus temporalis medius links (BA 19/39) und rechts (BA 21)).

Weiterhin zeigten sich eine stärkere Aktivierung der Probandengruppe im Gyrus occipitalis medius (BA 19) des rechten Okzipitallappens, des rechten Gyrus cinguli (BA 24), sowie in der Substantia nigra links.

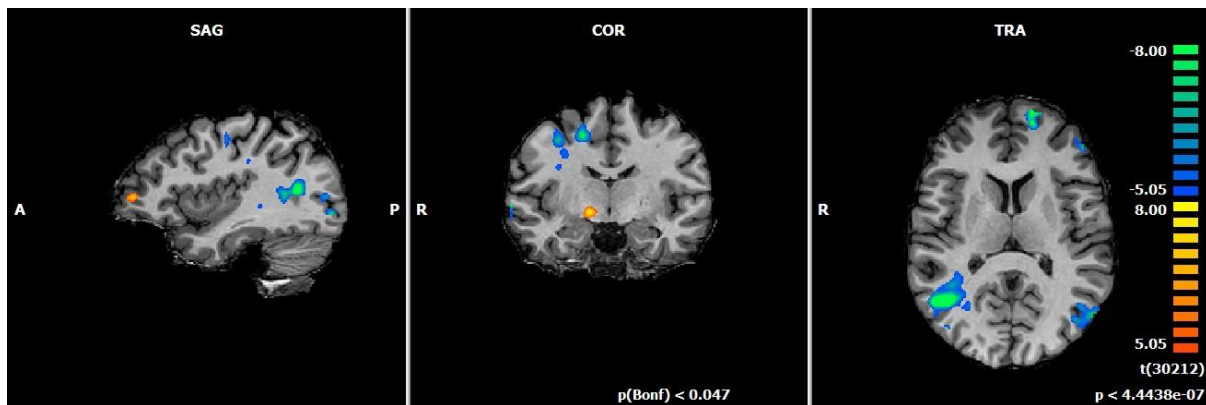


Abbildung 4-8 Vergleich der Patientengruppe mit der gesunden Kontrollgruppe am zweiten Tag; $p(\text{Bonf}) < 0,047$; cluster threshold 30 Voxel; T-Wert: 5,050-8,000; $p < 4.438e-07$; Talairach Koordinaten: x: 37 y: -10, z: 12

A) Zunahme des BOLD-Effekts bei Präsentation von emotionsassoziierten Bildern									
Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinaten			
						x	y	z	
Lobus frontalis									
Gyrus frontalis superior	8/9	R	7.740	12.076	x	20	43	38	
Gyrus frontalis medius	10	R	5.931	7.522	295	35	46	7	
Subkortikale Areale/Limbisches System									
Nucleus subthalamicus	x	R	5.961	7.996	479	12	-8	-4	
B) Abnahme des BOLD-Effekts bei Präsentation von emotionsassoziierten Bildern									
Hirnregion	BA	Seite	Ø T-Wert	max. T-Wert	Größe	Talairach-Koordinaten			
						x	y	z	
Lobus frontalis									
Gyrus frontalis superior	10	L	-6.529	-10.275	1739	-13	55	15	
Gyrus frontalis medius	8	L	-5.449	-6.257	321	-25	25	38	
	46	L	-6.981	-11.867	821	-40	44	5	
Gyrus präcentralis	4	R	-5.621	-7.706	1924	29	-10	40	

Gyrus frontalis medialis	8	R	-5.907	-7.674	448	12	20	47
Lobus parietalis								
Lobulus parietalis superior	40/7	R	-5.483	-6.217	509	25	-43	54
Gyrus postcentralis	2	R	-6.029	-8.626	975	46	-24	30
	43	R	-6.104	-7.932	408	52	-16	21
Lobus temporalis								
Gyrus temporalis superior	41	R	-5.687	-6.786	245	58	-23	6
	41	R	-5.444	-7.343	353	46	-32	5
	22	R	-6.347	-12.127	3566	38	-55	12
Gyrus temporalis medius	39/19	L	-6.197	-9.698	2133	-49	-64	12
	21	R	-6.940	-10.861	587	61	-5	-5
Lobus occipitalis								
Gyrus occipitalis medius	19	R	-6.545	-10.483	989	39	-72	2
Limbische Areale								
Gyrus Cinguli	24	R	-6.000	-8.529	1062	24	10	28
	24	R	-6.085	-8.443	1389	17	-6	49
Substantia nigra	x	L	-6.160	-8.378	257	-9	-24	-12

Tabelle 4-8 Vergleich der Patientengruppe mit der gesunden Kontrollgruppe am zweiten Tag; $p(\text{Bonf}) < 0,047$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 5,050-8,000; $p < 4.438e-07$;

Abkürzungen: BA = Brodmann Areal; R = rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; I = zwischen den Hemisphären; \emptyset T-Wert = durchschnittlicher T-Wert des entsprechenden Clusters; max. T-Wert = maximaler T-Wert des entsprechenden Clusters; Größe = Anzahl der aktivierten Voxel

4.2 Auswertung des Beck-Depressions-Inventars

Im Beck-Depressions-Inventar zu Beginn der Messungen erzielten zwei Patienten klinisch unauffällige BDI-Werte und zwei Patienten Punktzahlen, welche einer milden depressiven Episode entsprechen. Bei drei Patienten ergaben sich Punktwerte, die gemäß des BDI einer mittleren depressiven Episode zugeordnet werden. Fünf Patienten erreichten Werte, welche auf eine schwere depressive Episode hinweisen. Im Verlauf kam es zu einer nicht signifikanten Abnahme der durchschnittlichen BDI-Punktwerte.

In der gesunden Probandengruppe ergaben sich durchweg klinisch unauffällige BDI-Werte.

Beck Depressions Inventar					
Punktzahl	Patienten		Gesunde		
>28	5		-		
20-28	3		-		
14-19	2		-		
<14	2		12		
	Vor MRT		Nach MRT		
Patient	MW	SD	MW	SD	P-Wert
Tag 1	25,92	12,28	24,25	11,61	0,235
Tag 2	24,92	11,87	23,25	10,01	0,290
Tag 1 (Vor MRT) und Tag 2 (Nach MRT)	25,92	12,28	23,25	10,01	0,204
Gesund					
Tag 1	1,60	1,50	0,33	0,90	0,006
Tag 2	0,71	1,07	0,00	0,00	0,027
Tag 1 (Vor MRT) und Tag 2 (Nach MRT)	1,60	1,50	0,00	0,00	0,001

Tabelle 4-9 BDI- Ergebnisse;

Abkürzungen: Vor MRT = Zu Beginn des Messtages; Nach MRT = Zum Ende des Messtages; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; p-Wert = Unterschied zwischen den Gruppen;

5. Diskussion

Die Zielsetzung der vorliegenden Studie war, dass depressive Patienten durch Neurofeedbacktrainings mittels real-time fMRT erlernen, die Konnektivität zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und der Inselrinde zu erhöhen. Dies sollte zu einer Verbesserung ihrer klinischen Symptomatik beitragen. Außerdem wurden die im Rahmen des Neurofeedbacks auftretenden Veränderungen der neuronalen Aktivierung untersucht und mit den Messergebnissen einer gesunden Probandengruppe verglichen.

Während des Neurofeedback-Trainings wurden den Patienten negativ emotionsassoziierte und neutrale Bilder gezeigt, gleichzeitig bekamen sie ein fortlaufendes Feedback der gemessenen funktionellen Konnektivität zwischen dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und der Inselrinde. Vor Beginn und nach Abschluss des Neurofeedback-Trainings füllten die Patienten den Beck-Depressions-Inventar aus zu einer Beurteilung der klinischen Symptomatik.

In der bisherigen Anwendung von Neurofeedback mittels real-time fMRT an depressiven Patienten wurde als Neurofeedback-Parameter häufig die neuronale Aktivität einzelner Areale gemessen und wiedergegeben (Linden et al. 2012; Mehler et al. 2018; Young et al. 2014). Falls durchgeführt, fanden Konnektivitäts-Analysen erst nach Abschluss der Messungen statt (Yuan et al. 2014). Das in der vorliegenden Studie gewählte Konnektivitäts-basierte Neurofeedback stellt also einen neuartigen Ansatz dar, welcher Überlegungen zur Bedeutung neuronaler Netzwerke bei der Entstehung von Depressionen in die Planung und Durchführung von Neurofeedback-Trainings einbezieht.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Ergebnisse der Patientengruppe

5.1.1.1 Aktivierung der Patientengruppe vor Beginn des Neurofeedback-Trainings

Vor Beginn des Neurofeedback-Trainings war in der Patientengruppe bei Darstellung der emotionsassoziierten Bilder im Vergleich zu neutralen Bildern eine deutlichere Aktivierung im Bereich des Okzipitallappens und am Übergang zwischen Parietal- und Temporallappen zu sehen. Diesen Arealen werden Funktionen in der Verarbeitung von visuellen Informationen zugeordnet (Gilbert und Li 2013). Sie zeigten auch in einer fMRT-Meta-Analyse von Britton et al. 2006 eine erhöhte neuronale Aktivität bei der Darstellung negativer visueller Stimuli.

Außerdem wurde eine Aktivierungszunahme in der rechten vorderen Inselregion und dem Gyrus Cinguli festgestellt. Diese könnte eine Rolle spielen im Rahmen der emotionalen Reaktion auf die Emotions-assoziierten Reize (Lindquist et al. 2012). Die erhöhte Aktivität im Bereich des Thalamus und den präfrontalen Kortex-Arealen bei Präsentation von emotionalen im Vergleich zu emotionalen Informationen könnte im Zusammenhang mit der kognitiven Kontrolle und der Koordination emotionaler Vorgänge bei Betrachten der Bilderserie stehen (Arend et al. 2015; Seminowicz und Moayedi 2017). Gleichzeitig zeigte sich links dorsolateral präfrontal auch eine verminderte Aktivierung. Dies könnte ein neuronales Korrelat einer verminderten kognitiven Kontrollfähigkeit depressiver Patienten auf negative Reize sein (Disner et al. 2011).

5.1.1.2 Aktivierung der Patientengruppe im Verlauf des Neurofeedback-Trainings

Um die Veränderung der neuronalen Aktivierung in der Patientengruppe im Verlauf des Neurofeedback-Trainings zu untersuchen, wurde der letzte Neurofeedback-Durchgang des zweiten Tages mit dem ersten Neurofeedback-Durchgang des ersten Tages verglichen. Hierbei zeigte sich eine stärkere Aktivierung im linken unteren und mittleren frontalen Gyrus gegen Ende des Neurofeedback-Trainings. Die Patienten hatten in den Neurofeedback-Durchgängen versucht, die Konnektivität zwischen dem linken DLPFC und der linken Inselrinde zu erhöhen vor dem Hintergrund einer vermuteten verhältnismäßigen Unteraktivierung des linken DLPFC. Die Aktivitätszunahme in linksseitigen präfrontalen Arealen könnte hier ein Ergebnis des Konnektivität-Trainings darstellen.

Gleichzeitig nahm die Aktivierung in Teilen des rechten präfrontalen Kortex ab. In Bezug auf eine bei depressiven Patienten häufig festgestellte asymmetrische Aktivierung präfrontaler Areale (Allen et al. 2004) könnte dieses Ergebnis auf eine physiologischere Reizverarbeitung hinweisen.

Es kam außerdem linksseitig zu einer Zunahme der Aktivität in hinteren mittleren temporalen Gyrus. Dies könnte auf eine zunehmende visuelle Verarbeitung der emotionsassoziierten Reize hindeuten (Gilbert und Li 2013). In einer Meta-Analyse von Buhle et al. 2014 zeigte dieses Areal weiterhin auch eine gesteigerte Aktivierung bei der Neubewertung emotionaler Inhalte. Das Neurofeedback-Training könnte also zu einer veränderten Beurteilung der negativen Stimuli beigetragen haben.

Es kam zu einer weiteren Zunahme im Bereich des linken Gyrus Cinguli. Diesem werden zusammen mit dem lateralen präfrontalen Kortex-Arealen Funktionen in der kognitiven Regulation von emotionalen Inhalten zugesprochen (Phillips et al. 2008). Eine erhöhte Aktivität könnte bei depressiven Patienten zu einer erfolgreichen Emotionsregulation beitragen.

Auf der rechten Seite war eine Abnahme im Bereich des Gyrus parahippocampalis zu beobachten, welchem im Zusammenspiel mit dem Hippocampus eine wichtige Rolle bei diversen Gedächtnisfunktionen zugeschrieben wird (Burgess et al. 2002). Eine gesteigerte Aktivierung parahippokampaler Areale war in einer Studie von Zamoscik et al. 2014 korreliert mit einer ausgeprägteren Grübelneigung und höheren Punktwerten in Fragebögen zur klinischen Symptomatik depressiver Patienten. Eine Aktivitätsabnahme könnte Ausdruck einer verminderten emotionalen Reaktion auf die präsentierten visuellen Stimuli im Zuge des Konnektivität-Trainings sein.

5.1.2 Ergebnisse der Probandengruppe

5.1.2.1 Aktivierung der Probandengruppe vor Beginn des Neurofeedback-Trainings

Die neuronale Aktivierung der Probandengruppe vor Beginn des Neurofeedback-Trainings überschneidet sich in vielen Arealen mit der Patientengruppe. Es zeigte sich ebenso eine Aktivierung okzipitaler, sowie hinterer parietaler und temporaler Regionen bei der Präsentation emotionaler Informationen im Vergleich zu neutralen Informationen. Auch im Bereich des Thalamus und der Inselrinde war eine Zunahme der Aktivierung zu beobachten.

Die Aktivierung im präfrontalen Bereich war beidseits stärker ausgeprägt. Insbesondere linksseitig war eine Aktivierung in den oberen und mittleren präfrontalen Gyri zu sehen. Dies könnte einer kognitiven Kontrolle emotionaler Prozesse durch präfrontale Areale entsprechen (Beck 2008).

Es zeigte sich außerdem eine geringere Aktivität in der rechten hinteren Inselregion und dem vorderen Cingulum, was das Korrelat einer Regulation dieser emotionsassoziierten Areale durch höhergeschaltete neuronale Zentren sein könnte (Lindquist et al. 2012).

5.1.2.2 Neuronale Reaktionen der Probandengruppe im Verlauf des Neurofeedback-Trainings

Beim Vergleich des letzten Neurofeedback-Durchgangs am zweiten Tag mit dem ersten Neurofeedback des ersten Tages kam es zu einer Aktivierungszunahme im medialen Teil des präfrontalen Kortex auf der linken Seite und im rechten mittleren temporalen Gyrus. Die Zunahme der Aktivierung in linksseitigen präfrontalen Arealen war zu einem geringeren Maße auch in der Patientengruppe zu sehen und könnte auf eine Änderung der kognitiven Verarbeitungsstrategie hindeuten.

Gleichzeitig war eine Abnahme der reizbezogenen Aktivierung in diversen limbischen und paralimbischen Arealen zu beobachten, darunter Teilen des Gyrus Cinguli, der Insel und parahippokampalen Regionen. Eine reduzierte neuronale Aktivität in diesen emotionsassoziierten Arealen könnte die Entsprechung einer erfolgreichen mentalen Strategie zur Bewältigung negativer Stimuli darstellen. Es war außerdem eine Verminderung der Aktivität festzustellen über diversen Teilen der Großhirnrinde als mögliches Korrelat einer allgemeinen Abnahme der Erregbarkeit.

5.1.3 Vergleich zwischen Patientengruppe und Probandengruppe

5.1.3.1 Aktivierung vor Beginn des Neurofeedback-Trainings

Beim direkten Vergleich der Gruppen war vor Beginn des Neurofeedback-Trainings am ersten Tag insbesondere eine signifikant stärkere Aktivierung der rechten Inselrinde auf Seite der Patientengruppe zu beobachten im Vergleich zu den Probanden. Dies könnte das neurobiologische Korrelat einer gesteigerten Reaktivität auf die emotionsassoziierten Stimuli sein und entspricht den Ergebnissen von Sliz und Hayley 2012, welche eine erhöhte Aktivität der Inselrinde bei depressiven Patienten festgestellt hatten.

Eine stärkere Aktivierung der Probandengruppe auf der anderen Seite war insbesondere am Übergang zwischen dem temporalen und okzipitalen Lappen und linksseitig im Bereich des Frontallappens in den Brodmann-Arealen 6 und 9 zu sehen. Diese temporal-okzipitale Aktivierung spricht dafür, dass die gesunde Probandengruppe schon vor Beginn des Neurofeedback-Trainings zu einem größeren Anteil auf eine visuelle Verarbeitung der negativen Stimuli zurückgreift.

Gleichzeitig deuten die linksseitig präfrontalen Aktivierungen der gesunden Probandengruppe auf eine stärkere Rekrutierung von Regionen hin, denen eine Funktion in der kognitiven Kontrolle emotionaler Inhalte zugeschrieben werden. Dies entspricht neurobiologischen Modellen der Depression wie dem von Beck, welches eine unzureichende präfrontale Regulation auf emotionsassoziierte Areale als ursächlich für die bei Depressionen auftretenden kognitiven Verzerrungen sieht (Beck 2008).

5.1.3.2 Aktivierung im Verlauf des Neurofeedback-Trainings

Im Vergleich der BOLD-Aktivierung in den Neurofeedback-Durchgängen des ersten Tages waren keine signifikant stärkeren Aktivierungen auf Seite der Patientengruppe zu sehen.

Neben kleineren Aktivierungsunterschieden im Gyrus präcentralis war jedoch insbesondere im Okzipitallappen, sowie den hinteren Anteilen des Temporal- und Parietallappens eine stärkere Aktivierung der Probandengruppe festzustellen. Diese Aktivierung von Arealen, die unter anderem dem visuellen Assoziationskortex zugeordnet werden, hatte sich schon während der Localizer-Sequenz gezeigt. Auch am zweiten Tag war die Aktivierung der Probandengruppe stärker. Dies deutet darauf hin, dass depressive Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden weniger auf eine visuelle Verarbeitung der negativen Stimuli zurückgreifen. Die temporalen Aktivierungen könnten außerdem auf eine verstärkte kognitive Neubewertung der emotionsassoziierten Bilder hindeuten (Buhle et al. 2014).

Bei Betrachtung des Vergleichs zwischen dem letzten Neurofeedback-Durchgang des zweiten Tages gegenüber dem ersten Neurofeedback-Durchgang des ersten Tages kam es zu einer relativen Zunahme der Aktivierung der Patientengruppe in temporalen und parietalen Arealen. Dies weist darauf hin, dass die depressiven Patienten zwar insgesamt weniger, jedoch im Laufe des Konnektivität-Trainings zunehmend ähnliche temporal-parietale Regionen in die neuronale Verarbeitung der negativen Stimuli miteinbezogen.

In linksseitigen präfrontalen Arealen hatten beide Gruppen eine Zunahme der Aktivierung im Verlauf des Neurofeedback-Trainings gezeigt. Beim direkten Gruppenvergleich war am zweiten Tag jedoch eine stärkere Aktivierung der Probandengruppe in diesen Arealen, insbesondere Teilen des mittleren und oberen frontalen Gyrus zu sehen. Dies könnte zurückzuführen sein auf eine ausgeprägtere Fähigkeit der gesunden Probandengruppe, im Rahmen des Konnektivität-Trainings die Aktivität linksseitig präfrontaler Areale zu steigern.

Auf der rechten Seite kam es präfrontal teils zu einer deutlicheren Aktivierung der Patientengruppe im Gyrus frontalis superior und medius. Dies könnte im Zusammenhang mit einem größeren kognitiven Aufwand bei der Bewältigung des Konnektivität-Trainings und der Verarbeitung emotionaler Stimuli stehen.

5.1.3.3 Aktivierung der ROI

Bei der Analyse der ausgewählten ROI kam es zu keinen signifikanten Unterschieden in der Inselrinde. Dies steht im Gegensatz zu vorherigen Studien an depressiven Patienten, welche im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen eine stärkere Aktivierung im Bereich der linken Inselregion gefunden hatten. Eine Rolle könnte die ausgeprägte Streubreite der Messwerte zwischen den Personen in beiden Gruppen gespielt haben. Zusammen mit der relativ kleinen Stichprobe könnte diese Variabilität zu den nicht signifikanten Ergebnissen beigetragen haben.

Im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex ließ sich häufig eine höhere Aktivierung der Probandengruppe feststellen. Diese war jedoch aufgrund von großen gruppenbezogenen Aktivierungsunterschieden nicht signifikant. Nur im dritten Neurofeedback-Durchgang des zweiten Tages zeigte sich eine signifikant höhere Aktivierung der Probandengruppe ($p < 0,05$). Dieser Unterschied gegen Ende des Neurofeedbacktrainings könnte auf eine bessere Fähigkeit der Probandengruppe hinweisen, ROI-spezifische Aktivierung in Bezug auf emotionsassoziierte Reize zu regulieren.

Am ersten Tag zeigte die Patientengruppe im ersten Neurofeedback-Durchgang eine signifikant geringere Aktivierung im Brodmann Areal 32, welches dem dorsalen vorderen Gyrus Cinguli (engl.: dorsal Anterior Cingulate Cortex=dACC) zugeordnet wird (Vogt et al. 1995). Dies überschneidet sich mit Ergebnissen von Davis et al. 2018, welche eine verringerte Aktivierung des dACC depressiver Patienten bei der Darstellung negativer emotionsassoziiierter Bilder feststellten in Verbindung mit einer negativeren Beurteilung der präsentierten Stimuli. In den folgenden Neurofeedback-Durchgängen unterschieden sich die Aktivierungen im dACC zwischen den Patienten und gesunden Probanden nicht mehr. Dies könnte einen unmittelbaren Effekt des Konnektivität-Trainings darstellen und zu einer geordneten Emotionsregulation beitragen.

Beim ersten Neurofeedback-Durchgang des zweiten Tages kam es in der Probandengruppe zu einer signifikant stärkeren Aktivierung des Hippocampus und des zehnten Brodmann-Areals.

Gleichzeitig zeigte die Patientengruppe in denselben ROI eine signifikant stärkere Abnahme der Aktivierung in Reaktion auf die negativen Stimuli. Die zentrale Rolle des Hippocampus bei expliziten und deklarativen Gedächtnisfunktionen ist vielfach belegt, aber auch präfrontale Areale als höhergeschaltete Kontrollregionen bei Gedächtnis-Prozessen rücken zunehmend in den Vordergrund (Eichenbaum 2017). Underwood et al. 2015 heben dabei insbesondere die Rolle des Brodmann-Areals 10 beim Abruf von Erinnerungen zur Planung und Vorbereitung auf zukünftiges Verhalten hervor. Eine stärkere Aktivierung dieser Areale am zweiten Tag könnte darauf hinweisen, dass die gesunden Probanden am zweiten Tag vermehrt auf Erfahrungen des ersten Messtages zurückgriffen, um das Neurofeedback-Training zu bewältigen. Dies könnte zu einem ausgeprägteren Lernerfolg im Rahmen der Konnektivitäts-Übungen beitragen. Die stärkeren Aktivierungsabfälle der Patientengruppe im Brodmann-Areal 10 und dem Hippocampus könnten gleichzeitig dem Lernprozess im Weg stehen.

5.1.4 Ergebnisse des Beck-Depressions-Inventars

Die durchschnittliche Punktzahl der Patientengruppe lag bei 25,92 Punkten vor Übungsbeginn und 23,25 Punkten nach Ende des zweiten Studientages. Dies entspricht einer leichten, statistisch jedoch nicht signifikanten Abnahme im Laufe des Experiments. Hier könnte die große gruppenbezogene Streuung von klinisch unauffälligen Werten bis zu Punktwerten, die einer schweren depressiven Episode entsprechen, eine Rolle gespielt haben. Einige Patienten berichteten im Anschluss an das Neurofeedback-Training den Eindruck einer verbesserten emotionalen Kontrolle in Reaktion auf die negativen Stimuli und dem ermutigenden Gefühl, selbstwirksam in die Kontrolle innerer Vorgänge einzugreifen. Sie bezweifelten jedoch gleichzeitig den direkten Effekt auf die Beantwortung der Fragebögen. Etablierte Verfahren zur Behandlung depressiver Störungen entfalten ihre volle Wirkung häufig erst im Verlauf von Wochen (Harmer et al. 2017; Driessen und Hollon 2010). Mögliche Effekte des Neurofeedback-Trainings könnten sich also gegebenenfalls deutlicher im zeitlichen Verlauf abzeichnen.

5.2 Limitationen der Studie und Ausblick

In der Beurteilung der Methodik und Ergebnisse der vorliegenden Studie sind einige Limitationen zu beachten.

Die in dieser Arbeit vorgestellten und interpretierten Ergebnisse beruhen auf den Messdaten der gesunden Kontrollgruppe und der Patientengruppe, welche beide ein echtes Neurofeedback-Signal erhielten. Aus diesem Grund lässt sich die Frage, inwiefern die festgestellten Veränderungen spezifisch für das Neurofeedback-Training sind, nicht endgültig beantworten. Dies gilt insbesondere, da sich die Patienten zum Zeitpunkt der Studienteilnahme in tagesklinischer Betreuung befanden und dabei andere therapeutische Angebote wahrnahmen. Vom Neurofeedback-Training unabhängig auftretende Effekte sind deshalb nicht auszuschließen. Zur Untersuchung der Neurofeedback-spezifischen Effekte ist es notwendig, die Patientengruppe, welche ein echtes Neurofeedback erhielt, mit der Patientengruppe zu vergleichen, welche als Kontrollbedingung ein Sham-Feedback erhielt. Dies wird Gegenstand einer anderen Arbeit sein.

Ein Problem ergibt sich weiterhin aus der geringen Stichprobengröße, welche durch verschiedene Faktoren bedingt war. Fehler in der Datenübertragung des MRT-Scanners, Programmfehler in der Verarbeitung und Darstellung des Neurofeedback-Signals, sowie übermäßige Bewegungsartefakte und Messabbrüche der Studienteilnehmer standen teilweise einem erfolgreichen Abschluss des Neurofeedback-Trainings im Weg oder machten einen nachträglichen Ausschluss in der Auswertung notwendig. Verbesserte Benutzeroberflächen und Datenübertragungsschnittstellen könnten hier in Zukunft den Studienablauf kompakter und weniger störungsanfällig machen. Ein weiteres Problem bei den Messungen der Patientengruppe stellten außerdem kurzfristige Absagen und das Nichterscheinen geplanter Studienteilnehmer dar. Dies könnte teilweise mit der depressiven Symptomatik assoziiert sein und eventuell durch strukturierte Gespräche zur Abklärung der Motivation vor Studienbeginn vermieden werden. Die abschließend in die Auswertung einfließende Stichprobe bestand aus 12 Patienten und 15 gesunden Kontrollpersonen. Dies entspricht zwar in etwa der Studiengröße vergleichbarer realtime-fMRT-Neurofeedback-Studien (vgl. Linden et al. 2012, Ruiz et al. 2013), schränkte aber wahrscheinlich die statistische Aussagekraft der Ergebnisse ein. Die vorliegende Studie ist gleichzeitig die erste Neurofeedback-Studie mittels real-time fMRT, welche gezielt die Konnektivität zwischen

präfrontalen Arealen und der Inselrinde trainiert und die damit verbundenen neuronalen Veränderungen untersucht. Sie kann also als Pilotstudie eine Grundlage für Studien mit größeren Stichproben darstellen. Diese könnten in Zukunft auch eine Subgruppenuntersuchung möglich machen in Bezug auf Kategorien wie etwa der Stärke der aktuellen depressiven Episode, der Anzahl voriger depressiver Episoden oder dem Alter der Patienten.

Modelle zur Wirkweise von Neurofeedback betonen oft die Bedeutung der intrinsischen Motivation der Studienteilnehmer beim Absolvieren der Übungen (Gaume et al. 2016; Sitaram et al. 2017). Im Rahmen der vorliegenden Studie erhielten Patienten und Probanden eine Aufwandsentschädigung von jeweils 60 Euro pro Studientag, was teilweise eine ausschlaggebende Rolle bei der Entscheidung zur Studienteilnahme gespielt haben könnte. Eine schwächere Motivation in Bezug auf das Neurofeedback-Training selbst könnte hierbei einem deutlicheren Übungserfolg im Weg gestanden sein. Strukturierte vorab geführte Gespräche zur Klärung der Motivation der Teilnehmer könnten bei der Auswahl geeigneter Kandidaten für Neurofeedback-Trainings helfen.

Das Neurofeedback-Training der vorliegenden Arbeit fand an zwei Tagen im Abstand von ein bis zwei Wochen statt und bestand aus jeweils drei Neurofeedback-Durchgängen. Es ist noch nicht abschließend geklärt, welche Anzahl an Messtagen und Messdurchgängen am besten für Neurofeedback-Trainings mittels fMRT geeignet sind (Gaume et al. 2016), einige neuronale Veränderungen waren jedoch am zweiten Messtag insbesondere im letzten Neurofeedback-Durchgang am Stärksten ausgeprägt. Zusätzliche Neurofeedback-Termine oder längere Übungsdurchgänge in den jeweiligen Sitzungen könnten hier zu einem Lernerfolg beitragen.

Das Ziel des Neurofeedback-Trainings ist nicht nur das Trainieren der Konnektivität und der damit verbundenen neuronalen Veränderungen während den Trainingsdurchgängen, sondern die Übertragung der erlernten Fähigkeiten auf Situationen, in denen kein Neurofeedback zur Verfügung steht. Im Rahmen dieses Neurofeedback-Trainings wurden nach den Übungsdurchgängen nur Ruhenetzwerkmessungen durchgeführt zur Beurteilung der neuronalen Veränderungen. Zukünftige Neurofeedback-Studien könnten nach Abschluss der Neurofeedback-Übungen Messdurchgänge mit alleiniger Darstellung der Bilderserie ohne Neurofeedback-Signal durchführen, um eine erfolgreiche Übertragung der erlernten Fähigkeiten nachzuweisen. Derartige Messungen zu einem späteren Zeitpunkt sind denkbar

zur Beurteilung eines anhaltenden Trainings-Effekts. Um diesen zu beurteilen, wäre es außerdem sinnvoll, in größerem zeitlichen Abstand Verlaufsuntersuchungen bezüglich der klinischen Symptomatik durchzuführen.

6. Zusammenfassung

Depressionen sind eine große Belastung für betroffene Personen und die öffentliche Gesundheit. Es wird geschätzt, dass in Deutschland fast jeder Fünfte im Laufe seines Lebens eine depressive Episode durchlebt. Neben der großen Anzahl an störungsbedingt verlorenen Lebensjahren stellen Depressionen außerdem einen zentralen Risikofaktor für Suizidalität dar. Zur Therapie depressiver Störungen stehen eine Vielzahl pharmakologischer, psychologischer und anderweitiger Therapieverfahren zur Verfügung. Gleichzeitig wird jedoch der Anteil an Patienten, die nicht oder unzureichend auf gängige antidepressive Therapien ansprechen, auf bis zu ein Drittel geschätzt. Dies verdeutlicht die Bedeutung, die der weiteren Entwicklung wirksamer Therapien zukommt.

In der vorliegenden experimentellen Studie wurde ein real-time fMRT Neurofeedback-Training durchgeführt. Neurofeedback-Übungen sind Verfahren, bei denen Übungsteilnehmer in Echtzeit Informationen über die eigene Hirnaktivität erhalten. Dies soll Probanden dabei helfen, Strategien zur Modulation der eigenen neuronalen Aktivierung zu erlernen.

Das Ziel der Studie war, dass depressive Patienten mittels real-time fMRT-Neurofeedback eine Erhöhung der Konnektivität zwischen der Inselrinde und dem dorsolateralen, präfrontalen Kortex erreichen. In vorherigen Studien war bei Patienten mit Depressionen eine reduzierte Konnektivität zwischen DLPFC und Inselrinde festgestellt worden, eine Konnektivitätserhöhung sollte vor diesem Hintergrund zu einer Reduktion depressiver Symptomatik beitragen. Weiterhin wurde der Einfluss des Neurofeedback-Trainings auf die neuronale Aktivierung von mit depressiven Störungen assoziierten Hirnregionen untersucht und die Ergebnisse der depressiven Patientengruppe mit denen einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Die Analyse der Daten einer dritten Probandengruppe, welche aus depressiven Patienten bestand, die anstatt ihres eigenen Neurofeedbacksignals ein fremdes Schein-Neurofeedback erhielten, wird Gegenstand einer anderen Arbeit sein.

Die untersuchte Stichprobe bestand aus 15 gesunden Probanden und 12 Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Studie aufgrund einer depressiven Störung in tagesklinischer

Behandlung befanden. Das Neurofeedback-Training fand an zwei Terminen im Abstand von 7-14 Tagen statt und bestand neben zusätzlichen strukturellen und funktionellen Messungen aus insgesamt drei Übungsdurchgängen. Während des Neurofeedback-Trainings wurden den Übungsteilnehmern visuell abwechselnd neutrale und negative, emotionsassoziierte Stimuli präsentiert, sowie als Neurofeedback-Signal die gemessene Konnektivität zwischen DLPFC und Inselrinde in Form eines auf- und absteigenden Balkens rückübermittelt. Zur Einschätzung der klinischen Symptomatik füllten die Teilnehmer außerdem vor und nach Abschluss des Neurofeedback-Trainings den Beck-Depressions-Inventar aus.

Vor Beginn des Neurofeedback-Trainings zeigte sich bei der Darstellung der emotionsassoziierten Stimuli im Vergleich zu neutralen Stimuli in beiden Gruppen eine signifikante Aktivierung unter anderem in präfrontalen Arealen, dem Thalamus und der Inselrinde, sowie in okzipitalen Arealen und am Übergang zwischen Temporal- und Parietallappen. In der Patientengruppe war außerdem eine Aktivierung des Gyrus Cinguli zu beobachten und es zeigte sich eine stärkere Aktivierung der rechten Inselrinde, während in der Probandengruppe die Aktivierung im Temporal- und Okzipitallappen sowie in präfrontalen Arealen überwog.

Die Aktivierung in Teilen des linken präfrontalen Kortex stieg im Verlauf des Konnektivitätstrainings in beiden Gruppen an, als mögliches Korrelat einer zunehmenden kognitiven Kontrolle emotionaler Inhalte. Im direkten Vergleich der Gruppen war diese Aktivierung deutlicher in der Probandengruppe, was einer ausgeprägteren Fähigkeit zur Aktivitätsmodulation durch das Neurofeedback entsprechen könnte.

Eine signifikante Reduktion der reizbezogenen Aktivierung war in beiden Gruppen im Gyrus parahippocampalis, sowie in der Probandengruppe im Gyrus Cinguli und der Insel festzustellen. Eine Abnahme der neuronalen Aktivität in diesen emotionsassoziierten Arealen könnte Ausdruck einer wirksamen mentalen Strategie zur Verarbeitung negativer Stimuli sein.

Die Probanden zeigten weiterhin an beiden Tagen im Vergleich zu den Patienten eine deutlichere Aktivierung von temporal-okzipitalen und temporal-parietalen Assoziationsarealen. Diesen werden unter anderem Funktionen in der visuellen Verarbeitung und kognitiven Neubewertung zugeschrieben und könnten auf eine andere Strategie der gesunden Probandengruppe bei der Verarbeitung emotionsassoziiertter Stimuli hindeuten. Im Vergleich des letzten mit dem ersten durchgeführten Neurofeedback-Durchgang zeigte sich

eine Abnahme der Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen in diesen Arealen, was einer zunehmend ähnlichen Reizverarbeitung durch die depressiven Patienten im Verlauf des Konnektivität-Trainings entsprechen könnte.

Es zeigte sich im Laufe des Neurofeedback-Trainings eine leichte, jedoch nicht signifikante Abnahme der klinischen Symptomatik der depressiven Patienten im Beck-Depressions-Inventar. Eine Rolle spielte hierbei gegebenenfalls eine verhältnismäßig große Streuung der erzielten Punktwerte der Patienten. Mögliche Effekte des Neurofeedbacks könnten sich außerdem noch deutlicher im weiteren zeitlichen Verlauf abzeichnen.

In der vorliegenden Studie ließ sich feststellen, dass es im Rahmen des fMRT-Neurofeedback-Trainings zu spezifischen Veränderungen in der neuronalen Aktivierung emotionsassoziierter Areale kommt. Es zeigten sich weiterhin Unterschiede in den Mustern neuronaler Aktivierung zwischen der Patienten- und Probandengruppe, welche zum Teil im Laufe des Konnektivität-Trainings abnahmen. Um die Spezifität dieser Ergebnisse in Bezug auf das Neurofeedback-Training genauer beurteilen zu können, ist es erforderlich, die vorliegenden Ergebnisse mit denen der dritten Probandengruppe zu vergleichen, welche als Kontrollbedingung nur ein scheinbares Neurofeedback erhielt.

Weitere Untersuchungen wären außerdem notwendig, um die Anwendbarkeit von Neurofeedback als Add-On-Therapie bei Depressionen besser einschätzen zu können. Größere Stichproben, längere Übungsdurchgänge, zusätzliche Übungstermine und klinische Verlaufsuntersuchungen könnten dabei zur Aussagekraft zukünftiger Studien beitragen.

7. Verzeichnisse

7.1 Literaturverzeichnis

Aalbers, Sonja; Fusar-Poli, Laura; Freeman, Ruth E.; Spreen, Marinus; Ket, Johannes Cf; Vink, Annemiek C. et al. (2017): Music therapy for depression. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 11, CD004517. DOI: 10.1002/14651858.CD004517.pub3.

Abbass, Allan A.; Kisely, Steve R.; Town, Joel M.; Leichsenring, Falk; Driessen, Ellen; Maat, Saskia de et al. (2014): Short-term psychodynamic psychotherapies for common mental disorders. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (7), CD004687. DOI: 10.1002/14651858.CD004687.pub4.

Alegria, Analucia A.; Wulff, Melanie; Brinson, Helen; Barker, Gareth J.; Norman, Luke J.; Brandeis, Daniel et al. (2017): Real-time fMRI neurofeedback in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. In: *Human brain mapping* 38 (6), S. 3190–3209. DOI: 10.1002/hbm.23584.

Allen, John J. B.; Urry, Heather L.; Hitt, Sabrina K.; Coan, James A. (2004): The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. In: *Psychophysiology* 41 (2), S. 269–280. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2003.00149.x.

Andrade, Chittaranjan; Arumugham, Shyam Sundar; Thirthalli, Jagadisha (2016): Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. In: *The Psychiatric clinics of North America* 39 (3), S. 513–530. DOI: 10.1016/j.psc.2016.04.004.

Andrea Cipriani MD; Prof Toshi A Furukawa MD; Georgia Salanti PhD; Anna Chaimani PhD; Lauren Z Atkinson MSc; Yusuke Ogawa MD et al.: Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis.

Arend, Isabel; Henik, Avishai; Okon-Singer, Hadas (2015): Dissociating emotion and attention functions in the pulvinar nucleus of the thalamus. In: *Neuropsychology* 29 (2), S. 191–196. DOI: 10.1037/neu0000139.

Arnsten, Amy F. T.; Rubia, Katya (2012): Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 51 (4), S. 356–367. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.01.008.

Baker, Justin T.; Dillon, Daniel G.; Patrick, Lauren M.; Roffman, Joshua L.; Brady, Roscoe O.; Pizzagalli, Diego A. et al. (2019): Functional connectomics of affective and psychotic pathology. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116 (18), S. 9050–9059. DOI: 10.1073/pnas.1820780116.

Beck, Aaron T. (2008): The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. In: *The American journal of psychiatry* 165 (8), S. 969–977. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.08050721.

Beck, Aaron T.; Rush, A. John (1979): Cognitive therapy of depression. 13. print. New York: Guilford Press (The Guilford Clinical psychology and psychotherapy series).

Berlim, Marcelo T.; van den Eynde, Frederique; Jeff Daskalakis, Z. (2013): Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 38 (4), S. 543–551. DOI: 10.1038/npp.2012.237.

Boku, Shuken; Nakagawa, Shin; Toda, Hiroyuki; Hishimoto, Akitoyo (2018): Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. In: *Psychiatry and clinical neurosciences* 72 (1), S. 3–12. DOI: 10.1111/pcn.12604.

Bora, Emre; Fornito, Alex; Pantelis, Christos; Yücel, Murat (2012): Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. In: *Journal of affective disorders* 138 (1-2), S. 9–18. DOI: 10.1016/j.jad.2011.03.049.

Britton, Jennifer C.; Taylor, Stephan F.; Sudheimer, Keith D.; Liberzon, Israel (2006): Facial expressions and complex IAPS pictures: common and differential networks. In: *NeuroImage* 31 (2), S. 906–919. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.050.

Buhle, Jason T.; Silvers, Jennifer A.; Wager, Tor D.; Lopez, Richard; Onyemekwu, Chukwudi; Kober, Hedy et al. (2014): Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 24 (11), S. 2981–2990. DOI: 10.1093/cercor/bht154.

Burgess, Neil; Maguire, Eleanor A.; O'Keefe, John (2002): The human hippocampus and spatial and episodic memory. In: *Neuron* 35 (4), S. 625–641. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00830-9.

Caballero-Gaudes, César; Reynolds, Richard C. (2017): Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. In: *NeuroImage* 154, S. 128–149. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.018.

Caria, Andrea; Sitaram, Ranganatha; Birbaumer, Niels (2012): Real-time fMRI: a tool for local brain regulation. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 18 (5), S. 487–501. DOI: 10.1177/1073858411407205.

Carlén, Marie (2017): What constitutes the prefrontal cortex? In: *Science (New York, N.Y.)* 358 (6362), S. 478–482. DOI: 10.1126/science.aan8868.

Carreno, Flavia R.; Frazer, Alan (2017): Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression. In: *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 14 (3), S. 716–727. DOI: 10.1007/s13311-017-0537-8.

Catani, Marco; Dell'acqua, Flavio; Thiebaut de Schotten, Michel (2013): A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37 (8), S. 1724–1737. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.001.

Churchill, R.; Hunot, V.; Corney, R.; Knapp, M.; McGuire, H.; Tylee, A.; Wessely, S. (2001): A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 5 (35), S. 1–173. DOI: 10.3310/hta5350.

Cohen Kadosh, Kathrin; Luo, Qiang; Burca, Calem de; Sokunbi, Moses O.; Feng, Jianfeng; Linden, David E. J.; Lau, Jennifer Y. F. (2016): Using real-time fMRI to influence effective connectivity in the developing emotion regulation network. In: *NeuroImage* 125, S. 616–626. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.070.

Cox; Jesmanowicz A; Hyde JS. (1995): Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging.

Craig, A. D. Bud (2009): How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (1), S. 59–70. DOI: 10.1038/nrn2555.

Cuijpers, Pim; Geraedts, Anna S.; van Oppen, Patricia; Andersson, Gerhard; Markowitz, John C.; van Straten, Annemieke (2011): Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. In: *The American journal of psychiatry* 168 (6), S. 581–592. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10101411.

Cuijpers, Pim; Reijnders, Mirjam; Huibers, Marcus J. H. (2019): The Role of Common Factors in Psychotherapy Outcomes. In: *Annual review of clinical psychology* 15, S. 207–231. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095424.

Cuijpers, Pim; Sijbrandij, Marit; Koole, Sander L.; Andersson, Gerhard; Beekman, Aartjan T.; Reynolds, Charles F. (2014): Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. In: *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 13 (1), S. 56–67. DOI: 10.1002/wps.20089.

Dandekar, M. P.; Fenoy, A. J.; Carvalho, A. F.; Soares, J. C.; Quevedo, J. (2018): Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. In: *Molecular psychiatry* 23 (5), S. 1094–1112. DOI: 10.1038/mp.2018.2.

Davis, Elena Goetz; Foland-Ross, Lara C.; Gotlib, Ian H. (2018): Neural correlates of top-down regulation and generation of negative affect in major depressive disorder. In: *Psychiatry research. Neuroimaging* 276, S. 1–8. DOI: 10.1016/j.psychresns.2018.04.001.

DGPPN (2015): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage: Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Disner, Seth G.; Beevers, Christopher G.; Haigh, Emily A. P.; Beck, Aaron T. (2011): Neural mechanisms of the cognitive model of depression. In: *Nature reviews. Neuroscience* 12 (8), S. 467–477. DOI: 10.1038/nrn3027.

Dobson, Keith S. (1989): A meta-analysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 57 (3), S. 414–419. DOI: 10.1037//0022-006X.57.3.414.

Drevets, Wayne C.; Thase, Michael E.; Moses-Kolko, Eydie L.; Price, Julie; Frank, Ellen; Kupfer, David J.; Mathis, Chester (2007): Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. In: *Nuclear medicine and biology* 34, S. 865–877. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2007.06.008.

Driessen, Ellen; Hollon, Steven D. (2010): Cognitive behavioral therapy for mood disorders: efficacy, moderators and mediators. In: *The Psychiatric clinics of North America* 33 (3), S. 537–555. DOI: 10.1016/j.psc.2010.04.005.

Duman, Ronald S.; Aghajanian, George K. (2012): Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. In: *Science (New York, N.Y.)* 338 (6103), S. 68–72. DOI: 10.1126/science.1222939.

Duman, Ronald S.; Aghajanian, George K.; Sanacora, Gerard; Krystal, John H. (2016): Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. In: *Nature medicine* 22 (3), S. 238–249. DOI: 10.1038/nm.4050.

Dunlop, Boadie W.; LoParo, Devon; Kinkead, Becky; Mletzko-Crowe, Tanja; Cole, Steven P.; Nemeroff, Charles B. et al. (2019): Benefits of Sequentially Adding Cognitive-Behavioral Therapy or Antidepressant Medication for Adults With Nonremitting Depression. In: *The American journal of psychiatry* 176 (4), S. 275–286. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18091075.

Eichenbaum, Howard (2017): Memory: Organization and Control. In: *Annual review of psychology* 68, S. 19–45. DOI: 10.1146/annurev-psych-010416-044131.

Emmert, Kirsten; Kopel, Rotem; Sulzer, James; Brühl, Annette B.; Berman, Brian D.; Linden, David E. J. et al. (2016): Meta-analysis of real-time fMRI neurofeedback studies using individual participant data: How is brain regulation mediated? In: *NeuroImage* 124 (Pt A), S. 806–812. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.042.

Fahim, C.; Stip, E.; Mancini-Marie, A.; Mensour, B.; Leroux, J-M; Beaudoin, G. et al. (2004): Abnormal prefrontal and anterior cingulate activation in major depressive disorder during episodic memory encoding of sad stimuli. In: *Brain and cognition* 54 (2), S. 161–163.

Fales, Christina L.; Barch, Deanna M.; Rundle, Melissa M.; Mintun, Mark A.; Snyder, Abraham Z.; Cohen, Jonathan D. et al. (2008): Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. In: *Biological psychiatry* 63 (4), S. 377–384. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.06.012.

Fava, Maurizio; Davidson, Katharine G. (1996): DEFINITION AND EPIDEMIOLOGY OF TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. In: *Psychiatric Clinics of North America* 19 (2), S. 179–200. DOI: 10.1016/S0193-953X(05)70283-5.

Ferrari, Alize J.; Charlson, Fiona J.; Norman, Rosana E.; Patten, Scott B.; Freedman, Greg; Murray, Christopher J. L. et al. (2013): Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. In: *PLoS medicine* 10 (11), e1001547. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001547.

Fitzgerald, Paul B.; Laird, Angela R.; Maller, Jerome; Daskalakis, Zafiris J. (2008): A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. In: *Human brain mapping* 29 (6), S. 683–695. DOI: 10.1002/hbm.20426.

Flint, Jonathan; Kendler, Kenneth S. (2014): The genetics of major depression. In: *Neuron* 81 (3), S. 484–503. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.01.027.

Forero, Diego A.; Guio-Vega, Gina P.; González-Giraldo, Yeimy (2017): A comprehensive regional analysis of genome-wide expression profiles for major depressive disorder. In: *Journal of affective disorders* 218, S. 86–92. DOI: 10.1016/j.jad.2017.04.061.

Friston, Karl J. (2011): Functional and effective connectivity: a review. In: *Brain connectivity* 1 (1), S. 13–36. DOI: 10.1089/brain.2011.0008.

Fu, Cynthia H. Y.; Steiner, Herbert; Costafreda, Sergi G. (2013): Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. In: *Neurobiology of disease* 52, S. 75–83. DOI: 10.1016/j.nbd.2012.05.008.

Gaffan, E. A.; Tsaousis, I.; Kemp-Wheeler, S. M. (1995): Researcher allegiance and meta-analysis: the case of cognitive therapy for depression. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 63 (6), S. 966–980. DOI: 10.1037//0022-006x.63.6.966.

Gaume, A.; Vialatte, A.; Mora-Sánchez, A.; Ramdani, C.; Vialatte, F. B. (2016): A psychoengineering paradigm for the neurocognitive mechanisms of biofeedback and neurofeedback. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 68, S. 891–910. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.012.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Psychotherapie-Richtlinie., zuletzt geprüft am 20.04.2020.

Ghaziri, Jimmy; Tucholka, Alan; Girard, Gabriel; Boucher, Olivier; Houde, Jean-Christophe; Descoteaux, Maxime et al. (2018): Subcortical structural connectivity of insular subregions. In: *Scientific reports* 8 (1), S. 8596. DOI: 10.1038/s41598-018-26995-0.

Gilbert, Charles D.; Li, Wu (2013): Top-down influences on visual processing. In: *Nature reviews. Neuroscience* 14 (5), S. 350–363. DOI: 10.1038/nrn3476.

Gogolla, Nadine (2017): The insular cortex. In: *Current biology : CB* 27 (12), R580-R586. DOI: 10.1016/j.cub.2017.05.010.

Grimm, Simone; Beck, Johannes; Schuepbach, Daniel; Hell, Daniel; Boesiger, Peter; Bermpohl, Felix et al. (2008): Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. In: *Biological psychiatry* 63 (4), S. 369–376. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.05.033.

Hamilton, J. Paul; Etkin, Amit; Furman, Daniella J.; Lemus, Maria G.; Johnson, Rebecca F.; Gotlib, Ian H. (2012): Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. In: *The American journal of psychiatry* 169 (7), S. 693–703. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.11071105.

Hansen, Hanne Vibe; Kessing, Lars Vedel (2007): Adherence to antidepressant treatment. In: *Expert review of neurotherapeutics* 7 (1), S. 57–62. DOI: 10.1586/14737175.7.1.57.

Harmer, Catherine J.; Duman, Ronald S.; Cowen, Philip J. (2017): How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. In: *The Lancet Psychiatry* 4 (5), S. 409–418. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30015-9.

Hasler, Gregor (2010): Pathophysiology of depression: Do we have any solid evidence of interest to clinicians? In: *World Psychiatry* 9 (3), S. 155–161. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x.

Henriques, J. B.; Davidson, R. J. (1991): Left frontal hypoactivation in depression. In: *Journal of abnormal psychology* 100 (4), S. 535–545. DOI: 10.1037//0021-843x.100.4.535.

Herwig, U.; Brühl, A. B.; Kaffenberger, T.; Baumgartner, T.; Boeker, H.; Jäncke, L. (2010): Neural correlates of 'pessimistic' attitude in depression. In: *Psychological medicine* 40 (5), S. 789–800. DOI: 10.1017/S0033291709991073.

Hwang, J. W.; Egorova, N.; Yang, X. Q.; Zhang, W. Y.; Chen, J.; Yang, X. Y. et al. (2015): Subthreshold depression is associated with impaired resting-state functional connectivity of the cognitive control network. In: *Translational psychiatry* 5, e683. DOI: 10.1038/tp.2015.174.

Im, Mi Lim; Lee, Jeong in (2014): Effects of art and music therapy on depression and cognitive function of the elderly. In: *Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine* 22 (3), S. 453–458. DOI: 10.3233/THC-140803.

Ioannidis, John P. A. (2008): Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? In: *Philosophy, ethics, and humanities in medicine : PEHM* 3, S. 14. DOI: 10.1186/1747-5341-3-14.

Jack, Allison (2018): Neuroimaging in neurodevelopmental disorders: focus on resting-state fMRI analysis of intrinsic functional brain connectivity. In: *Current opinion in neurology* 31 (2), S. 140–148. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000536.

Johnstone, Tom; van Reekum, Carien M.; Urry, Heather L.; Kalin, Ned H.; Davidson, Richard J. (2007): Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (33), S. 8877–8884. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007.

Kaiser, Roselinde H.; Andrews-Hanna, Jessica R.; Wager, Tor D.; Pizzagalli, Diego A. (2015): Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. In: *JAMA psychiatry* 72 (6), S. 603–611. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0071.

Kandilarova, Sevdalina; Stoyanov, Drozdstoy; Kostianev, Stefan; Specht, Karsten (2018): Altered Resting State Effective Connectivity of Anterior Insula in Depression. In: *Frontiers in psychiatry* 9, S. 83. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00083.

Karch, Susanne; Keeser, Daniel; Hümmer, Sebastian; Paolini, Marco; Kirsch, Valerie; Karali, Temmuz et al. (2015): Modulation of Craving Related Brain Responses Using Real-Time fMRI in Patients with Alcohol Use Disorder. In: *PloS one* 10 (7), e0133034. DOI: 10.1371/journal.pone.0133034.

Karch, Susanne; Paolini, Marco; Gschwendtner, Sarah; Jeanty, Hannah; Reckenfelderbäumer, Arne; Yaseen, Omar et al. (2019): Real-Time fMRI Neurofeedback in Patients With Tobacco Use Disorder During Smoking Cessation: Functional Differences and Implications of the First Training Session in Regard to Future Abstinence or Relapse. In: *Frontiers in human neuroscience* 13, S. 65. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00065.

Keller, J.; Gomez, R.; Williams, G.; Lembke, A.; Lazzeroni, L.; Murphy, G. M.; Schatzberg, A. F. (2017): HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. In: *Molecular psychiatry* 22 (4), S. 527–536. DOI: 10.1038/mp.2016.120.

Kempton, Matthew J.; Salvador, Zainab; Munafò, Marcus R.; Geddes, John R.; Simmons, Andrew; Frangou, Sophia; Williams, Steven C. R. (2011): Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. In: *Archives of general psychiatry* 68 (7), S. 675–690. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.60.

Kessler, R. C. (1997): The effects of stressful life events on depression. In: *Annual review of psychology* 48, S. 191–214. DOI: 10.1146/annurev.psych.48.1.191.

Kirsch, Irving; Deacon, Brett J.; Huedo-Medina, Tania B.; Scoboria, Alan; Moore, Thomas J.; Johnson, Blair T. (2008): Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. In: *PLoS medicine* 5 (2), e45. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050045.

Klainin-Yobas, Piyanee; Oo, Win Nuang; Suzanne Yew, Pey Ying; Lau, Ying (2015): Effects of relaxation interventions on depression and anxiety among older adults: a systematic review. In: *Aging & mental health* 19 (12), S. 1043–1055. DOI: 10.1080/13607863.2014.997191.

KNA (2018): Psychische Erkrankungen: Hohe Zahl verordneter Antidepressiva. In: *Dtsch Arztebl International* 17 (11), [485]-[485]. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=202465>.

Kompus, Kristiina; Hugdahl, Kenneth; Ohman, Arne; Marklund, Petter; Nyberg, Lars (2009): Distinct control networks for cognition and emotion in the prefrontal cortex. In: *Neuroscience letters* 467 (2), S. 76–80. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.10.005.

Koush, Yury; Meskaldji, Djalel-E; Pichon, Swann; Rey, Gwladys; Rieger, Sebastian W.; Linden, David E. J. et al. (2017): Learning Control Over Emotion Networks Through Connectivity-Based Neurofeedback. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 27 (2), S. 1193–1202. DOI: 10.1093/cercor/bhv311.

Koush, Yury; Rosa, Maria Joao; Robineau, Fabien; Heinen, Klaartje; W Rieger, Sebastian; Weiskopf, Nikolaus et al. (2013): Connectivity-based neurofeedback: dynamic causal modeling for real-time fMRI. In: *NeuroImage* 81, S. 422–430. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.010.

Kraus, Christoph; Castrén, Eero; Kasper, Siegfried; Lanzenberger, Rupert (2017): Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 77, S. 317–326. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.007.

Kuehner, C.; Weber, I. (1999): Responses to depression in unipolar depressed patients: an investigation of Nolen-Hoeksema's response styles theory. In: *Psychological medicine* 29 (6), S. 1323–1333. DOI: 10.1017/s0033291799001282.

Kurth, Florian; Zilles, Karl; Fox, Peter T.; Laird, Angela R.; Eickhoff, Simon B. (2010): A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. In: *Brain structure & function* 214 (5-6), S. 519–534. DOI: 10.1007/s00429-010-0255-z.

Leichsenring, Falk; Steinert, Christiane (2019): The efficacy of psychodynamic psychotherapy: an up-to-date review. In: David Kealy und John S. Ogrodniczuk (Hg.): Contemporary psychodynamic psychotherapy. Evolving clinical practice. London, United Kingdom, San Diego, CA, United States: Elsevier/Academic Press, S. 49–74.

Liew, Sook-Lei; Rana, Mohit; Cornelsen, Sonja; Fortunato de Barros Filho, Marcos; Birbaumer, Niels; Sitaram, Ranganatha et al. (2016): Improving Motor Corticothalamic Communication After Stroke Using Real-Time fMRI Connectivity-Based Neurofeedback. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 30 (7), S. 671–675. DOI: 10.1177/1545968315619699.

Linden, David E. J.; Habes, Isabelle; Johnston, Stephen J.; Linden, Stefanie; Tatineni, Ranjit; Subramanian, Leena et al. (2012): Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. In: *PLoS one* 7 (6), e38115. DOI: 10.1371/journal.pone.0038115.

Lindquist, Kristen A.; Wager, Tor D.; Kober, Hedy; Bliss-Moreau, Eliza; Barrett, Lisa Feldman (2012): The brain basis of emotion: a meta-analytic review. In: *The Behavioral and brain sciences* 35 (3), S. 121–143. DOI: 10.1017/S0140525X11000446.

Liu, Wei; Ge, Tongtong; Leng, Yashu; Pan, Zhenxiang; Fan, Jie; Yang, Wei; Cui, Ranji (2017): The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. In: *Neural plasticity* 2017, S. 6871089. DOI: 10.1155/2017/6871089.

Lockwood, Patricia L. (2016): The anatomy of empathy: Vicarious experience and disorders of social cognition. In: *Behavioural brain research* 311, S. 255–266. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.05.048.

Logothetis; Pauls J; Mark Augath; Torsten Trinat; Axel Oeltermann: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal.

López-Muñoz, Francisco; Alamo, Cecilio (2009): Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. In: *Current pharmaceutical design* 15 (14), S. 1563–1586. DOI: 10.2174/138161209788168001.

Loprinzi, P. D. (2019): The effects of physical exercise on parahippocampal function. In: *Physiology international* 106 (2), S. 114–127. DOI: 10.1556/2060.106.2019.10.

Markowitz, John C.; Weissman, Myrna M. (2012): Interpersonal Psychotherapy: Past, Present and Future. In: *Clinical psychology & psychotherapy* 19 (2), S. 99–105. DOI: 10.1002/cpp.1774.

Mcleod, Saul (2015): Psychological Theories of Depression 2015. Online verfügbar unter <https://www.simplypsychology.org/depression.html>, zuletzt geprüft am 17.10.2019.

Mega, M. S.; Cummings, J. L.; Salloway, S.; Malloy, P. (1997): The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. In: *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 9 (3), S. 315–330. DOI: 10.1176/jnp.9.3.315.

Mehler, David M. A.; Sokunbi, Moses O.; Habes, Isabelle; Barawi, Kali; Subramanian, Leena; Range, Maxence et al. (2018): Targeting the affective brain—a randomized controlled trial of real-time fMRI neurofeedback in patients with depression. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 43 (13), S. 2578–2585. DOI: 10.1038/s41386-018-0126-5.

Menon, Vinod; Uddin, Lucina Q. (2010): Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. In: *Brain structure & function* 214 (5-6), S. 655–667. DOI: 10.1007/s00429-010-0262-0.

Milne, Andrea M. B.; MacQueen, Glenda M.; Hall, Geoffrey B. C. (2012): Abnormal hippocampal activation in patients with extensive history of major depression: an fMRI study. In: *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 37 (1), S. 28–36. DOI: 10.1503/jpn.110004.

Möller, Hans-Jürgen; Laux, Gerd; Kapfhammer, Hans-Peter (2008): Psychiatrie Und Psychotherapie.

Montgomery, Stuart A.; Baldwin, David S.; Blier, Pierre; Fineberg, Naomi A.; Kasper, Siegfried; Lader, Malcolm et al. (2007): Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. In: *International clinical psychopharmacology* 22 (6), S. 323–329. DOI: 10.1097/YIC.0b013e3282eff7e0.

Mullins, Niamh; Lewis, Cathryn M. (2017): Genetics of Depression: Progress at Last. In: *Current psychiatry reports* 19 (8), S. 43. DOI: 10.1007/s11920-017-0803-9.

Nee, Derek Evan; D'Esposito, Mark (2016): The hierarchical organization of the lateral prefrontal cortex. In: *eLife* 5. DOI: 10.7554/eLife.12112.

Neufeld, J.; Kuja-Halkola, R.; Mevel, K.; Cauvet, É.; Fransson, P.; Bölte, S. (2018): Alterations in resting state connectivity along the autism trait continuum: a twin study. In: *Molecular psychiatry* 23 (7), S. 1659–1665. DOI: 10.1038/mp.2017.160.

Ochsner, Kevin N.; Gross, James J. (2005): The cognitive control of emotion. In: *Trends in cognitive sciences* 9 (5), S. 242–249. DOI: 10.1016/j.tics.2005.03.010.

Ogawa; Lee TM; Kay AR; Tank DW. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*;87(24):9868–9872. doi:10.1073/pnas.87.24.9868.

Omejc, Nina; Rojc, Bojan; Battaglini, Piero Paolo; Marusic, Uros (2019): Review of the therapeutic neurofeedback method using electroencephalography: EEG Neurofeedback. In: *Bosnian journal of basic medical sciences* 19 (3), S. 213–220. DOI: 10.17305/bjbms.2018.3785.

Oonagh M Giggins; Ulrik McCarthy Persson; Brian Caulfield: Biofeedback in rehabilitation.

Peluso, Marco A. M.; Glahn, David C.; Matsuo, Koji; Monkul, E. Serap; Najt, Pablo; Zamarripa, Frank et al. (2009): Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. In: *Psychiatry research* 173 (2), S. 158–161. DOI: 10.1016/j.psychres.2009.03.006.

Phillips, M. L.; Ladouceur, C. D.; Drevets, W. C. (2008): A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. In: *Molecular psychiatry* 13 (9), 829, 833-57. DOI: 10.1038/mp.2008.65.

Pinquart, Martin; Oslejsek, Barbara; Teubert, Daniela (2016): Efficacy of systemic therapy on adults with mental disorders: A meta-analysis. In: *Psychotherapy research : journal of the Society for Psychotherapy Research* 26 (2), S. 241–257. DOI: 10.1080/10503307.2014.935830.

Pugnaghi, Matteo; Meletti, Stefano; Castana, Laura; Francione, Stefano; Nobili, Lino; Mai, Roberto; Tassi, Laura (2011): Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 122 (10), S. 2049–2058. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.03.013.

Ramot, Michal; Kimmich, Sara; Gonzalez-Castillo, Javier; Roopchansingh, Vinai; Popal, Haroon; White, Emily et al. (2017): Direct modulation of aberrant brain network connectivity through real-time NeuroFeedback. In: *eLife* 6. DOI: 10.7554/eLife.28974.

Ressler, Kerry J.; Mayberg, Helen S. (2007): Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. In: *Nature neuroscience* 10 (9), S. 1116–1124. DOI: 10.1038/nn1944.

RKI (2017): Depression_51_26082010.indd, zuletzt geprüft am 18.01.2019.

Rolls, Edmund T. (2015): Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 62, S. 119–157. DOI: 10.1016/j.cortex.2013.12.005.

Ruiz, Sergio; Lee, Sangkyun; Soekadar, Surjo R.; Caria, Andrea; Veit, Ralf; Kircher, Tilo et al. (2013): Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. In: *Human brain mapping* 34 (1), S. 200–212. DOI: 10.1002/hbm.21427.

Rush, A. John; Trivedi, Madhukar H.; Wisniewski, Stephen R.; Nierenberg, Andrew A.; Stewart, Jonathan W.; Warden, Diane et al. (2006): Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. In: *The American journal of psychiatry* 163 (11), S. 1905–1917. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.

Sansone, Randy A.; Sansone, Lori A.: Antidepressant Adherence: Are Patients Taking Their Medications? In: *Innovations in Clinical Neuroscience* 9 (5-6), S. 41–46.

Seminowicz, David A.; Moayed, Massieh (2017): The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. In: *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 18 (9), S. 1027–1035. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.03.008.

Sheerin, Christina M.; Lind, Mackenzie J.; Brown, Emily A.; Gardner, Charles O.; Kendler, Kenneth S.; Amstadter, Ananda B. (2018): The impact of resilience and subsequent stressful life events on MDD and GAD. In: *Depression and anxiety* 35 (2), S. 140–147. DOI: 10.1002/da.22700.

Sheline, Y. I.; Barch DM, Price J. L.; Rundle MM; Vaishnavi SN; Snyder AZ; Mintun MA et al. (2009): The default mode network and self-referential processes in depression.

Siebenthal, Zorina von; Boucher, Olivier; Rouleau, Isabelle; Lassonde, Maryse; Lepore, Franco; Nguyen, Dang K. (2016): Decision-making impairments following insular and medial temporal lobe resection for drug-resistant epilepsy. In: *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 12 (1), S. 128–137. DOI: 10.1093/scan/nsw152.

Sitaram, Ranganatha; Ros, Tomas; Stoeckel, Luke; Haller, Sven; Scharnowski, Frank; Lewis-Peacock, Jarrod et al. (2017): Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. In: *Nature reviews. Neuroscience* 18 (2), S. 86–100. DOI: 10.1038/nrn.2016.164.

Skinner, B. F. (1938). (1938): The behavior of organisms; an experimental analysis. New York, London,: D. Appleton-Century Company.

Sliz, Diane; Hayley, Shawn (2012): Major depressive disorder and alterations in insular cortical activity: a review of current functional magnetic imaging research. In: *Frontiers in human neuroscience* 6, S. 323. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00323.

Southwick, Steven M.; Vythilingam, Meena; Charney, Dennis S. (2005): The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. In: *Annual review of clinical psychology* 1, S. 255–291. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143948.

Statistisches Bundesamt (2019): Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland 2015. In www.gbe-bund.de (Thematische Recherche: Ausgaben, Kosten, Finanzierung → Krankheitskostenrechnung → Dokumentart Tabellen). Abrufdatum: 22.01.2019.

Stoeckel, L. E.; Garrison, K. A.; Ghosh, S.; Wighton, P.; Hanlon, C. A.; Gilman, J. M. et al. (2014): Optimizing real time fMRI neurofeedback for therapeutic discovery and development. In: *NeuroImage. Clinical* 5, S. 245–255. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.07.002.

Stratmann, Mirjam; Konrad, Carsten; Kugel, Harald; Krug, Axel; Schöning, Sonja; Ohrmann, Patricia et al. (2014): Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. In: *PloS one* 9 (7), e102692. DOI: 10.1371/journal.pone.0102692.

Strehl, Ute (2014): What learning theories can teach us in designing neurofeedback treatments. In: *Frontiers in human neuroscience* 8, S. 894. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00894.

Su, Liang; Cai, Yiyun; Xu, Yifeng; Dutt, Anirban; Shi, Shenxun; Bramon, Elvira (2014): Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies. In: *BMC psychiatry* 14, S. 321. DOI: 10.1186/s12888-014-0321-9.

Surguladze, Simon A.; El-Hage, Wissam; Dalgleish, Tim; Radua, Joaquim; Gohier, Benedicte; Phillips, Mary L. (2010): Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: a functional magnetic resonance imaging study. In: *Journal of psychiatric research* 44 (14), S. 894–902. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.02.010.

Tak, S.; Noh, J.; Cheong, C.; Zeidman, P.; Razi, A.; Penny, W. D.; Friston, K. J. (2018): A validation of dynamic causal modelling for 7T fMRI. In: *Journal of neuroscience methods* 305, S. 36–45. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2018.05.002.

Taylor, Stephan F.; Liberzon, Israel (2007): Neural correlates of emotion regulation in psychopathology. In: *Trends in cognitive sciences* 11 (10), S. 413–418. DOI: 10.1016/j.tics.2007.08.006.

The UK ECT Review Group (2003): Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet* 361 (9360), S. 799–808. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12705-5.

Thibault, Robert T.; Lifshitz, Michael; Raz, Amir (2016): The self-regulating brain and neurofeedback: Experimental science and clinical promise. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 74, S. 247–261. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.10.024.

Turner, Erick H.; Matthews, Annette M.; Linardatos, Eftihia; Tell, Robert A.; Rosenthal, Robert (2008): Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. In: *The New England journal of medicine* 358 (3), S. 252–260. DOI: 10.1056/NEJMsa065779.

Uğurbil, Kâmil (2012): The road to functional imaging and ultrahigh fields. In: *NeuroImage* 62 (2), S. 726–735. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.134.

Underwood, Adam G.; Guynn, Melissa J.; Cohen, Anna-Lisa (2015): The Future Orientation of Past Memory: The Role of BA 10 in Prospective and Retrospective Retrieval Modes. In: *Frontiers in human neuroscience* 9, S. 668. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00668.

Undurraga, Juan; Sim, Kang; Tondo, Leonardo; Gorodischer, Ariel; Azua, Emilio; Tay, Kai Hong et al. (2019): Lithium treatment for unipolar major depressive disorder: Systematic review. In: *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 33 (2), S. 167–176. DOI: 10.1177/0269881118822161.

van de Ven, Vincent G.; Formisano, Elia; Prvulovic, David; Roeder, Christian H.; Linden, David E. J. (2004): Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. In: *Human brain mapping* 22 (3), S. 165–178. DOI: 10.1002/hbm.20022.

van Dillen, Lotte F.; Heslenfeld, Dirk J.; Koole, Sander L. (2009): Tuning down the emotional brain: an fMRI study of the effects of cognitive load on the processing of affective images. In: *NeuroImage* 45 (4), S. 1212–1219. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.01.016.

Vogt, B. A.; Nimchinsky, E. A.; Vogt, L. J.; Hof, P. R. (1995): Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. In: *The Journal of comparative neurology* 359 (3), S. 490–506. DOI: 10.1002/cne.903590310.

Voorham, Jeroen C.; Wachter, Stefan de; van den Bos, Tine W. L.; Putter, Hein; Lycklama À Nijeholt, Guus A.; Voorham-van der Zalm, Petra J. (2017): The effect of EMG biofeedback assisted pelvic floor muscle therapy on symptoms of the overactive bladder syndrome in women: A randomized controlled trial. In: *Neurourology and urodynamics* 36 (7), S. 1796–1803. DOI: 10.1002/nau.23180.

Wang, Tianlu; Mantini, Dante; Gillebert, Celine R. (2018): The potential of real-time fMRI neurofeedback for stroke rehabilitation: A systematic review. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 107, S. 148–165. DOI: 10.1016/j.cortex.2017.09.006.

Watanabe, Takeo; Sasaki, Yuka; Shibata, Kazuhisa; Kawato, Mitsuo (2017): Advances in fMRI Real-Time Neurofeedback. In: *Trends in cognitive sciences* 21 (12), S. 997–1010. DOI: 10.1016/j.tics.2017.09.010.

Weissman, Myrna M. (2006): A Brief History of Interpersonal Psychotherapy. In: *PSYCH* 36 (8). DOI: 10.3928/00485713-20060801-03.

WHO (2017): Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: ;. In: *World Health Organization*.

Wise, T.; Radua, J.; Via, E.; Cardoner, N.; Abe, O.; Adams, T. M. et al. (2017): Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. In: *Molecular psychiatry* 22 (10), S. 1455–1463. DOI: 10.1038/mp.2016.72.

World Health Organization (1992): The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines.

Wu, Xing-Jie; Zeng, Ling-Li; Shen, Hui; Yuan, Lin; Qin, Jian; Zhang, Peng; Hu, Dewen (2017): Functional network connectivity alterations in schizophrenia and depression. In: *Psychiatry research. Neuroimaging* 263, S. 113–120. DOI: 10.1016/j.psychresns.2017.03.012.

Yin, Zhiyang; Chang, Miao; Wei, Shengnan; Jiang, Xiaowei; Zhou, Yifang; Cui, Lingling et al. (2018): Decreased Functional Connectivity in Insular Subregions in Depressive Episodes of Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. In: *Frontiers in neuroscience* 12, S. 842. DOI: 10.3389/fnins.2018.00842.

Young, Kymberly D.; Zotev, Vadim; Phillips, Raquel; Misaki, Masaya; Yuan, Han; Drevets, Wayne C.; Bodurka, Jerzy (2014): Real-Time fMRI Neurofeedback Training of Amygdala Activity in Patients with Major Depressive Disorder. In: *PloS one* 9 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0088785.

Yuan, Han; Young, Kymberly D.; Phillips, Raquel; Zotev, Vadim; Misaki, Masaya; Bodurka, Jerzy (2014): Resting-State Functional Connectivity Modulation and Sustained Changes After Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging Neurofeedback Training in Depression. In: *Brain connectivity* 4 (9), S. 690–701. DOI: 10.1089/brain.2014.0262.

Zamoscik, Vera; Huffziger, Silke; Ebner-Priemer, Ulrich; Kuehner, Christine; Kirsch, Peter (2014): Increased involvement of the parahippocampal gyri in a sad mood predicts future depressive symptoms. In: *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 9 (12), S. 2034–2040. DOI: 10.1093/scan/nsu006.

7.2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	anteriore Kommissur
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
BA	Brodman Area
BDI	Beck Depressions Inventar
BOLD	blood oxygen level dependency
bzw.	beziehungsweise
CBASP	Cognitive Behavioral Analysis System for Psychotherapy
CT	Computer-Tomographie
d1, d2	Messtag 1, 2
dACC	dorsal anteriorer cingulärer Cortex
DALY	disability adjusted life years
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
d.h.	das heißt
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalographie
Em	Block mit emotionsassoziierten Bildern
et al.	et alii/aliae/alia (= „und andere“)
FC	funktionelle Konnektivität
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
GLM	general linear model
GBD	Global burden of disease
Hb	Hämoglobin
HDRS	Hamilton Rating Scale for Depression
Hippo	Hippocampus-Areal
ICD	International Classification of Diseases
IIHC	Intensity inhomogeneity Correction
IQ	Intelligenz-Quotient
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MEG	Magnetenzephalographie
Max	maximaler T-Wert
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
Neu	Block mit Bildern neutralen Inhalts
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
NF	Neurofeedback
OFC	orbitofrontaler Kortex
P	Signifikanzwert (engl. p-value)
PC	posteriore Kommissur
PCC	posteriorer cingulärer Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PFC	präfrontaler Cortex
RIFG	rechter inferiorer frontaler Gyrus
RKI	Robert-Koch-Institut
ROI	region of interest
RR	relatives Risiko
Rs	resting state
rtfMRT	real-time funktionelle Magnetresonanztomographie
s	Sekunde
SD	Standardabweichung (engl. standard deviation)
SLE	Stressful life events
sog.	sogenannt
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (englisch: single photon emission computed tomography)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Tesla
T1	Längsrelaxation
T1w	T1-gewichtete-Sequenz
T2	Querrelaxationszeit
T2*	Sonderform der Querrelaxationszeit
TAL X, Y, Z	Talairach-Koordinaten in X-, Y- und Z-Richtung
TBV	TurboBrainVoyager
TE	Echozeit
TR	Repetitionzeit
u.a.	unter anderem
VOI	Voxels of Interest
Voxel	dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen
vIPFC	ventrolateraler präfrontaler Cortex
vmPFC	ventromedialen präfrontalen Cortex
vs.	versus
VTC	BrainVoyager QX Time Course Data
WHO	World Health Organization
WST	Wortschatztest
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

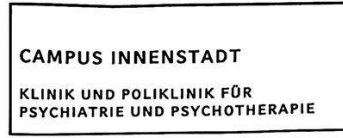
7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1 Modell der Verhältnisse negativer Überzeugungen nach Beck, Beispielaussagen in Klammern	15
Abbildung 1-2: Inselrinde;	18
Abbildung 1-3 Dorsolateraler präfrontaler Kortex;.....	20
Abbildung 1-4 Schematisches Prinzip von Biofeedback-Übungen.....	29
Abbildung 3-1 Ablauf eines Messtages	38
Abbildung 3-2 Messaufbau im MRT-Raum	39
Abbildung 3-3 Schema zur Bilderabfolge während des Neurofeedback-Trainings;	40
Abbildung 3-4 Auswahl der Zielregion (Beispielbild)	40
Abbildung 3-5 Darstellung der Konnektivitätsveränderung	41
Abbildung 3-6 Beispiel-Ansicht für die Darstellung des Neurofeedback-Balkens und der Bilderserien auf dem Bildschirm	41
Abbildung 4-1 Bold-Aktivierung der Patientengruppe vor Neurofeedback-Beginn am ersten Messtag; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 3,768-8,000; $p < 0.000127$; Talairach Koordinaten: x: -44 y: 11, z: 5	54
Abbildung 4-2 Bold-Aktivierung der gesunden Kontrollgruppe vor Neurofeedback-Beginn am ersten Messtag; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 3,768-8,000; $p < 0.000165$; Talairach Koordinaten: x: -44 y: 11, z: 5	55
Abbildung 4-3 Vergleich zwischen Patientengruppe und gesunder Kontrollgruppe vor Neurofeedback-Beginn am ersten Messtag; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 4,145-8,000; $p < 0.000034$; Talairach Koordinaten: x: 47 y: -74, z: 33	56
Abbildung 4-4 Vergleich drittes Neurofeedback des zweiten Tages mit erstem Neurofeedback des ersten Tages: Patientengruppe; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 4,292-8,000; $p < 0.000018$; Talairach Koordinaten: x: 3 y: -49, z: -4.....	57
Abbildung 4-5 Vergleich drittes Neurofeedback des zweiten Tages mit erstem Neurofeedback des ersten Tages: gesunde Kontrollgruppe; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 8,000-4,094; $p < 0.000042$; Talairach Koordinaten: x: -25 y: -28, z: 7	59
Abbildung 4-6 Vergleich des drittes Neurofeedback des zweiten Tages mit dem ersten Neurofeedback des ersten Tages: Patienten minus Kontrollpersonen; $q(\text{FDR}) < 0.001$; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 8,000-4,371; $p < 0.000012$; Talairach Koordinaten: x: -41 y: -49, z: -6	61

Abbildung 4-7 Vergleich der Patientengruppe mit der gesunden Kontrollgruppe am ersten Tag; p(Bonf) < 0,047; cluster threshold 30 Voxels; T-Wert: 8,000-5,050; p < 4.438e-07; Talairach Koordinaten: x: -23 y: -77, z: -7	63
Abbildung 4-8 Vergleich der Patientengruppe mit der gesunden Kontrollgruppe am zweiten Tag; p(Bonf) < 0,047; cluster threshold 30 Voxel; T-Wert: 5,050-8,000; p < 4.438e-07; Talairach Koordinaten: x: 37 y: -10, z: 12.....	65

8. Anhang

8.1 Patientenaufklärung



Klinikum der Universität München - Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Nußbaumstraße 7 - D - 80336 München

PD Dr. Susanne Karch, Dipl.-Psych.
Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung

Telefon +49 (0)89 / 5160 - 5782
Telefax +49 (0)89 / 5160 - 5542
Susanne.Karch@med.uni-muenchen.de

www.klinikum.uni-muenchen.de
Telefon +49 (0)89 / 5160 - 0 (Vermittlung)

Postanschrift:
Nußbaumstraße 7
D - 80336 München

München, _____

Probandenaufklärung und Einwilligungserklärung

Für die Studie:

Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Depression

Verantwortlicher Studienleiter:

PD Dr. med. Oliver Pogarell¹

weitere Studienleiter:

PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch¹

Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser^{1,2}

Dr. Valerie Kirsch³

Marco Paolini²

¹ Abteilung für Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Nussbaumstr. 7, 80336 München

Tel: +49/(0)89/5160-5541

Fax: +49/(0)89/5160-5542

² Institut für Klinische Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Ziemenstr. 1, D-80336 München

Tel: +49/(0)89/5160-3001

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Gerd Koslowski,
Pflegedirektor: Peter Jacobs, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser (Dekan)
Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE 813 536 017

³ Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München
Marchioninstr. 15, D-80377 München
Tel: +49/(0)89/7095-0

Untersuchungsleiter:

Name, Vorname:

Funktion:

Studienteilnehmer:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Adresse:

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Ihnen die Studie *„Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Depression“* vorstellen.

Im Folgenden werden Sie über den Hintergrund der Untersuchung, die verwendete Untersuchungsmethode (MRT), den Ablauf der Untersuchung und die Aufgaben und die Auswirkungen der Untersuchungen auf Ihre Gesundheit informiert.

1. Hintergrund des Forschungsvorhabens

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass man selbst Einfluss nehmen kann auf die eigene Hirntätigkeit mit Hilfe sogenannter „Neurofeedback-Verfahren“. Die Idee dabei ist, dass man den Teilnehmern an einer Studie eine Rückmeldung gibt über die Aktivität (also das Ausmaß der Durchblutung) in bestimmten Hirnregionen. Die Aufgabe der Teilnehmer an der Studie ist es zu lernen, wie sie diese Aktivität im Gehirn selbst bewusst beeinflussen können. Möglich ist das, indem die Probanden verschiedenen Strategien ausprobieren (z.B. Rechnen, an etwas positives Denken, Zählen) und erfahren, wie sich dadurch die Aktivität in der entsprechenden Hirnregion dabei verändert. Ziel ist es, diese Strategien in der Studie bewusst einzusetzen und die Reaktionen im Gehirn damit gezielt zu beeinflussen. Dieser Ansatz wird bereits erfolgreich therapeutisch genutzt z.B. bei der Behandlung von Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob bzw. in welcher Weise sich die Reaktionen im Gehirn mit Hilfe eines Trainings verändern lassen. Zudem soll überprüft werden, ob eine Veränderung von Aktivität im Gehirn Einfluss hat auf das Erleben bei der Präsentation von Bildern, welche mit Emotionen in Zusammenhang stehen. Dies soll einerseits untersucht werden bei Patienten mit Depression und andererseits bei gesunden Kontrollpersonen. Erwartet wird dabei, dass die funktionellen Reaktionen bei Patienten vor Beginn des Trainings geringer sind und diese im Verlauf moduliert werden können. Annahme ist auch, dass die Veränderungen bei den gesunden Probanden weniger stark ausgeprägt sind, jedoch auch hier ein Einfluss des Neurofeedback-Trainings dokumentiert werden kann.

2. Die verwendete Untersuchungsmethoden

2.1 Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) ist ein relativ junges Verfahren, das seit ca. 22 Jahren hauptsächlich in der Forschung eingesetzt wird. Mit Hilfe von diesem Verfahren ist es möglich geworden ohne Verabreichung radioaktiven Materials oder sonstiger Kontrastmittel die Durchblutung im Gehirn zu messen und somit indirekt die Hirnaktivität zu ermitteln. Dies wird möglich durch den Aufbau starker Magnetfelder, die besonders sensibel auf den Blutfluss im Gehirn reagieren. Die Untersuchungsmethode ist nach heutigen Erkenntnissen nebenwirkungsfrei und risikoarm.

Sie erhalten keine radioaktive Strahlung, keine Röntgenstrahlung sowie keine Kontrastmittel. Nachteile der Methode sind die Lautstärke der Untersuchung (ca. 80 dB, vergleichbar mit einem lauten Fernseher) sowie die Enge des Geräts, die bei manchen Menschen Engeängste hervorrufen kann. Um die Geräusche des MRTs zu dämpfen, erhalten Sie im MRT Kopfhörer.

Die funktionelle MRT ersetzt keine diagnostische MRT. Sollten aufgrund der MRT-Aufnahmen zufällige Auffälligkeiten entdeckt werden, so wird Ihnen dies unmittelbar mitgeteilt und das weitere Vorgehen wird gemeinsam mit Ihnen besprochen.

2.2 Neurofeedback

Beim Neurofeedback wird den Teilnehmern an der Studie die Aktivität (= Durchblutung) in einer bestimmten Hirnregion direkt zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist, desto stärker ist diese Region durchblutet und desto größer ist die Aktivität in diesem Bereich. Ziel ist es, dass die Probanden und Patienten durch diese Rückmeldung lernen, wie sie die Aktivität (= Durchblutung) in einer bestimmten Hirnregion bewusst beeinflussen zu können und damit Kontrolle über die eigene Gehirnaktivität erlangen können. Bei dem sogenannten „real-time MRT“ wird die Blutflussreaktion in einer bestimmten Hirnregion aufgezeichnet und direkt an Sie zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist desto stärker ist die Durchblutung in der Hirnregion. Ihre Aufgabe ist es, die Aktivität selbst zu beeinflussen. Das Neurofeedback wird durchgeführt während Sie im Magnetresonanztomographen liegen.

2.2 Präsentation von Bildern

Während des Neurofeedbacks sehen Sie Bilder, welche mit Emotionen in Zusammenhang stehen (z.B. Hochzeitsfeier, Beerdigung etc.) und Bilder mit neutralem Inhalt (z.B. Lampen, Tassen). Ihre Aufgabe ist es, die Hirnaktivität zu modulieren, sobald Sie emotionale Bilder sehen.

3. Ablauf der Untersuchung und Aufgaben

In der Radiologischen Abteilung des Standorts Innenstadt der LMU München werden zunächst Fragebögen ausgefüllt zur aktuellen Befindlichkeit. Dies dauert ca. 15 Minuten. Dann folgt die Untersuchung im Magnetresonanztomographen; diese dauert ca. 60 Minuten. In dieser Zeit haben Sie jederzeit die Möglichkeit sich bei den betreuenden Mitarbeitern bemerkbar zu machen und die Untersuchung abubrechen.

Ablauf der Untersuchung:

- 1 **Strukturelle MRT Aufnahme:** Dabei handelt es sich um eine genaue Aufnahme von ihrem Gehirn (ca. 10 min). In dieser Zeit sollten Sie sich möglichst wenig bewegen; ansonsten haben Sie keine Aufgabe.
- 2 Es werden Ihnen neutrale und emotionale Bilder präsentiert. Diese sollen Sie sich anschauen. Die Aufgabe dauert ca. 5 Minuten.
- 3 **Neurofeedback Training:** Ziel ist es durch Beeinflussung der Hirnaktivität den Balken zu erreichen. Während der Aufgabe sehen Sie auf einem Bildschirm neutrale Bilder und Bilder, die mit Emotionen in Zusammenhang stehen. Ihre Aufgabe ist es, dass der Balken immer dann besonders ^{hoch} ~~hoch~~ ist, wenn die emotionalen Bilder präsentiert werden. Versuchen Sie Motivation aufzubauen dieses Ziel zu erreichen. Sie werden feststellen, dass dies sehr schnell gelingen wird.

Im Verlauf dieser Untersuchungen werden Sie von verschiedenen Mitarbeitern des Instituts für Klinische Radiologie und der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung betreut, die stets in der Nähe sind. Bei Fragen oder Sorgen wenden Sie sich bitte jederzeit an den betreuenden Mitarbeiter. Ein Abbruch der Studie ist jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Daraus entstehen für Sie keine Nachteile.

4. Die gesundheitlichen Auswirkungen der Untersuchung

Sämtliche Untersuchungen sind unschädlich und haben nach dem heutigen Wissensstand keine Langzeitfolgen. Es müssen für die MRT lediglich bestimmte Gegenanzeigen beachtet werden, wie z.B. das Tragen eines Herzschrittmachers oder bestimmter anderer metallischer Implantate. Daher bitten wir Sie, das beigefügte Standard-Aufklärungsschreiben für die MRT auszufüllen, in dem ganz speziell nach Gegenanzeigen für die MRT gefragt wird.

Die MRT-Untersuchung basiert auf einem Magnetfeld und nicht auf Röntgenstrahlen. Eine zusätzliche Kontrastmittelgabe wird nicht benötigt. Während der Untersuchung kann es durch die Gradientenschaltungen relativ laut werden. Sie bekommen daher zum Lärmschutz von uns einen Kopfhörer.

5. Versicherungsschutz

Sie nehmen freiwillig an der Untersuchung teil und können die Teilnahme an der Untersuchung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Es besteht keine Wege-Unfall-Versicherung.

6. Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert) weitergegeben, d.h. weder Ihr Name noch Ihre Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode. Diese Verschlüsselung erfolgt durch die Erteilung eines Codes, der aus zwei Buchstaben und einer dreistelligen Zahl besteht (z.B. AB_123) und bereits für die Aufnahme benutzt wird. Hierbei wird eine Liste mit der Verschlüsselung von dem verantwortlichen Prüfarzt geführt, um eine zweifelsfreie Zuordnung zu gewährleisten. Diese Liste wird an einer speziellen Workstation password-geschützt verwaltet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: PD Dr. med. Pogarell, PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch, Dr. Dipl.-Psych. Daniel Keeser. Die Unterlagen werden in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie über einen Zeitraum von 10 Jahren aufbewahrt.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Alle an der Studie beteiligten Personen unterliegen der Schweigepflicht und sind zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet. Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

7. Einverständniserklärung

Ihr Recht, Fragen zu stellen und Ihre Einwilligung zur Studie zurückzuziehen

Sie können jederzeit Fragen zum Ablauf und bekannten Risiken der Studie stellen. Falls Sie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an einen der Studienleiter (siehe Seite 1). Sie können jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen.

Freiwillige Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Falls Sie eine Teilnahme an dieser Studie verweigern, haben Sie keinerlei Nachteile oder Einbußen von Ansprüchen zu befürchten. Sie können auch jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre bereits geleistete Einwilligung zurückziehen, ohne dass Ihnen Nachteile daraus entstehen.

Sie erhalten für die Beteiligung an den fMRT-Untersuchungen und das Ausfüllen der Fragebögen eine Aufwandsentschädigung von insgesamt 50€.

Hiermit bestätige ich, dass ich über den Umfang der im Rahmen der Studie „*Neurofeedback mit Hilfe von real-time MRT: Wirkung auf das emotionale Erleben bei gesunden Probanden und Patienten mit Depression*“ durchgeführten Untersuchungen mündlich und schriftlich aufgeklärt worden bin und an der Studie freiwillig teilnehme.

Ich bin darüber informiert worden, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile zurückziehen kann.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Probandeninformation einverstanden.

Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.

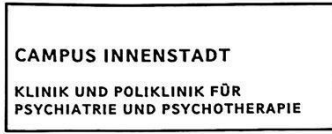
München, _____

Unterschrift des/der Probanden/in

München, _____

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiters

8.2 Patientenfragebogen



FRAGEBOGEN

Vp-Abkürzung :

Untersuchungsdatum:

Untersuchungsleiter:

Soziodemographische Daten

- Geburtsdatum: _____
- Geschlecht m w
- Muttersprache: _____
- Anzahl der Schul-, Ausbildungs- und Studienjahre: _____
- Höchster Schulabschluß:
 - Abitur / Fachabitur
 - Realschule / Mittlere Reife
 - Volks- / Hauptschule
 - Sonderschule
 - kein Schulabschluß
 - in der Schule: _____
- Berufsausbildung:
 - Hochschule / Fachhochschule
 - Meister / Fachschule
 - Lehre / Ausbildung
 - keine formale Berufsausbildung
 - in der Ausbildung
 - im Studium
 Berufsbezeichnung: _____
- Augenblickliche Tätigkeit: _____
- Berufsausbildung der Eltern:

Mutter: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 	Vater: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Hochschule / Fachhochschule <input type="checkbox"/> Meister / Fachschule <input type="checkbox"/> Lehre / Ausbildung <input type="checkbox"/> keine formale
--	---

 Berufsausbildung
 Berufsbezeichnung der Mutter: _____
 Berufsbezeichnung des Vaters: _____

Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Burkhard Göke (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Gerd Koslowski,
 Pflegedirektor: Peter Jacobs, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser (Dekan)
 Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE 813 536 017

Medizinische Daten

● Hörbehinderungen / Hörgerät nein ja

● Frühere oder aktuelle neurologische Erkrankungen?

Schädel-Hirn-Traumata: nein

ja Datum: _____

offen _____

gedeckt (commotio, contusio) _____

Mit Bewusstlosigkeit → Dauer [Min]: _____

Mit retrograder Gedächtnisstörung → Dauer [Std]: _____

Akute cerebrale Insulte: _____

Migräne mit neurol Symp. _____

Epilepsien: _____

Intracranielle Tumore: _____

Andere: _____

● Sonstige schwere / chronische körperliche Erkrankungen?

● Diagnostizierte Erkrankungen erstgradig Verwandter (Eltern, Geschwister, Kinder)

Psychiatrische

Schizophrenie: _____

Affektive Störung: _____

schwere depressive Episoden: _____

schwere manische Episoden: _____

Substanzmissbrauch / abhängigkeit: _____

Andere: _____

Neurologische: _____

Substanzgebrauch

- Aktuell eingenommene Medikamente (Art und Dosierung pro Tag)

Was ?	Tagesdosis	Seit [Datum]

- Tabak

	Was ?	Stück / Tag
Heute		
Letzte 7 Tage		

- Alkohol

	Was ?	An wie vielen Tagen ?	Trinkeinheiten / Tag
Heute			
Letzte 7 Tage	?		

- Sonstige Drogen während der letzten drei Monate: ja nein

Wenn ja:

	Was ?	Häufigkeit
Letzte 3 Monate		
Letzte 7 Tage		
Heute		

9. Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Herr Professor Pogarell für die besondere Gelegenheit, unter seiner Leitung in einem solch interessanten Forschungsbereich meine Dissertation verfassen zu dürfen, weiterhin Susanne Karch und Marco Paolini für ihre engagierte und hilfreiche Betreuung. Außerdem danke ich Annika Wolf, Linda Lerchenberger, Lars Heppe und Boris Rauchmann für die gute Zusammenarbeit und den teilnehmenden Proband*innen. Zu guter Letzt möchte ich mich noch bei meinen Eltern bedanken.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Real-time fMRT Neurofeedback als add-on Therapie bei Patienten mit Depressionen

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

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

Berlin,

04.05.2022

Christian Gerz

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand