

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Gerd Schulte-Körne

## **Neurophysiologische Abweichungen bei der adoleszenten Depression: Identifikation von State- und Trait-Biomarkern**



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

vorgelegt von

Lisa Feldmann

aus Sankt Petersburg

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gerd Schulte-Körne

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Daniela Eser-Valeri  
Prof. med. Peter Zwanzger

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. rer. medic. Ellen Greimel

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2020

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich, Lisa Feldmann, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel **„Neurophysiologische Abweichungen bei der adoleszenten Depression: Identifikation von State- und Trait-Biomarkern“** selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

München, 21.01.2020

Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Lisa Feldmann

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	4
<b>Zusammenfassung</b> .....	5
<b>Summary</b> .....	7
<b>1 Einleitung zur kumulativen Dissertation</b> .....	8
1.1 Hintergrund und Ausgangslage .....	8
1.2 Biomarker der Depression .....	9
1.3 Übergeordnetes Ziel der Dissertation und Ergebniszusammenfassung .....	11
1.4 Zusammenfassende Diskussion und Ausblick .....	13
1.5 Studienablauf und Darstellung des eigenen Beitrags .....	16
1.6 Literaturverzeichnis .....	18
1.7 Abkürzungsverzeichnis .....	22
<b>2 Studie 1: State or Trait? Auditory event-related potentials in adolescents with current and remitted major depression</b> .....	23
2.1 Supplement Studie 1.....	24
<b>3 Studie 2: Resting frontal EEG asymmetry in adolescents with major depression: Impact of disease state and comorbid anxiety disorder</b> .....	25
3.1 Supplement Studie 2.....	26
<b>Danksagung</b> .....	32

## Zusammenfassung

Die Depression ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, die ihren Beginn häufig im Kindes- und Jugendalter hat. Die Erkrankung weist eine sehr hohe Rückfallrate auf und hat gravierende Folgen für die Betroffenen und die Gesellschaft. Im Zusammenhang mit einer Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und der Diagnostik wird häufig die Relevanz biologischer Marker diskutiert. Während State-Marker nur während einer akuten Krankheitsphase zu beobachten sind und ergänzend zur Diagnostik sowie als objektives Maß der Remission eingesetzt werden könnten, sind Trait-Marker stabil und somit auch vor und nach der Erkrankung zu beobachten. Trait-Marker könnten somit zusätzlich zu anderen bekannten Risikofaktoren für die Identifikation von Jugendlichen mit einem erhöhten Risiko für eine Depression eingesetzt werden. Im Vergleich zu einer Reihe anderer Biomarker wie z.B. metabolischer und endokriner Parameter, weisen elektroenzephalographische Biomarker diverse Vorteile auf, da die EEG (Elektroenzephalographie)-Methode bereits etabliert und auch vergleichsweise kostengünstig ist. Daher ist das übergreifende Ziel der vorliegenden Dissertation, zur Identifikation elektroenzephalographischer Biomarker der adoleszenten Depression beizutragen und zu bestimmen, ob es sich bei den Biomarkern um Trait-oder State-Merkmale handelt. Hierfür wurden in zwei Studien gesunde Jugendliche, Jugendliche mit einer akuten Depression und Jugendliche mit einer remittierten Depression eingeschlossen. In Studie 1 wurden ereigniskorrelierte Potenziale (EKPs) der auditiven selektiven Aufmerksamkeit und in Studie 2 die frontale EEG-Alphaasymmetrie als Biomarker untersucht.

In Studie 1 wurden die EKPs N100, P200, N200 und P300 während eines auditiven Oddball-Paradigmas aufgezeichnet. Jugendliche mit einer akuten und einer remittierten Depression wiesen dabei eine geringere N200-Amplitude als die gesunden Jugendlichen auf, was auf Defizite im automatisierten Abgleich zwischen der internalen Repräsentation eines Stimulus und dem präsentierten Stimulus hindeutet. Die verringerte N200-Amplitude scheint somit ein Trait-Merkmal der adoleszenten Depression zu sein.

In Studie 2 wurde die frontale EEG-Alphaasymmetrie in einer Ruhebedingung untersucht. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede zwischen gesunden, akut depressiven und remittierten Jugendlichen. Lediglich depressive Jugendliche mit einer komorbiden Angststörung zeigten eine erhöhte relative rechtsfrontale Aktivierung im Vergleich zu gesunden Jugendlichen. Daher scheint die frontale EEG-Alphaasymmetrie nicht als Marker für die adoleszente Depression ohne komorbide Angststörung geeignet zu sein.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass eine verringerte N200-Amplitude einen Trait-Marker der adoleszenten Depression darstellt. In zukünftigen Längsschnittstudien sollte überprüft werden, ob dieser Trait-Marker begleitend zu anderen Indikatoren dazu eingesetzt werden könnte, Jugendliche mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko zu identifizieren. Entsprechende Ansätze könnten

sich auf längere Sicht als hilfreich erweisen, um präventive Maßnahmen möglichst frühzeitig einzuleiten.

## Summary

Major depression is a severe psychiatric disorder, often beginning in childhood and adolescence. The illness has a high relapse rate and results in serious consequences for the affected person and society. Biological markers are often discussed in the context of improving therapeutic treatment and diagnostics of depression. State-markers only persist during acute phases of the disorder and could be applied as an additional diagnostic tool and an objective measure for remission. By contrast, trait-markers are stable and are therefore observable before, during and after acute phases of the illness. Along with other indicators, trait-markers could thus be applied to identify adolescents with a heightened risk for depression. In comparison to other biomarkers currently under investigation (such as epigenetic biomarkers), electroencephalographic markers demonstrate a variety of advantages, including the fact that they are well-established and relatively inexpensive. Thus, the overall aim of this dissertation thesis is to identify electroencephalographic biomarkers in adolescent major depression and to determine whether these biomarkers depict state- or trait-markers of the disorder.

In two studies, healthy adolescents, adolescents with acute major depression and adolescents with major depression in remission were included. In study 1, event-related potentials (ERPs) of auditory selective attention were recorded; in study 2, frontal EEG alpha asymmetry during resting state was assessed as a potential biomarker.

In study 1, the ERPs N100, P200, N200 and P300 were elicited in an auditory oddball-paradigm. Adolescents with acute and remitted major depression demonstrated a reduced N200-amplitude compared to healthy adolescents, which can be interpreted as a difficulty to automatically match the internal representation of a stimulus and an externally presented stimulus. Thus, the abnormal N200-amplitude seems to be a trait-marker of adolescent depression.

In study 2, frontal EEG alpha asymmetry was assessed during resting state. No differences emerged between adolescents with acute and remitted major depression and healthy adolescents. Only adolescents with major depression and a comorbid anxiety disorder demonstrated a relative right-frontal activity compared to healthy adolescents. Thus, frontal EEG alpha asymmetry does not seem to represent a trait-marker for adolescent depression when not comorbid with anxiety disorder.

In summary, the data suggests that a reduced N200-amplitude might represent a trait-marker of adolescent depression. Future longitudinal studies have to examine whether this trait-marker can be applied to identify adolescents with a heightened risk for major depression. In the long run, these approaches could be helpful to initiate preventive measures at an early point of time.

## **1. Einleitung zur kumulativen Dissertation**

### **1.1 Hintergrund und Ausgangslage**

Die Depression ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, die durch eine depressive Verstimmung, Anhedonie und Antriebsverlust gekennzeichnet ist und zudem mit Symptomen wie Aufmerksamkeitsstörungen, Schuldgefühlen, Suizidgedanken und Rückzugstendenzen einhergeht (Derntl et al., 2011; Radke, Güths, André, Müller, & de Bruijn, 2014; World Health Organization, 1992). Die Erkrankung hat ihren Beginn häufig im Jugendalter (Zisook et al., 2007) und gehört mit einer Punkt-Prävalenz von bis zu 7% im Jugendalter (Avenevoli, Knight, Kessler, & Merikangas, 2008) zu den häufigsten psychiatrischen Störungen in diesem Altersbereich. Depressionen sind verbunden mit gravierenden medizinischen, psychosozialen und gesellschaftlichen Folgen, wie beispielsweise einem erhöhten Risiko für weitere psychiatrische Erkrankungen, einer erhöhten Suizidrate, niedrigeren Schulabschlüssen sowie mehr Arbeitslosigkeit im Erwachsenenalter (Fergusson & Woodward, 2002; Weissman et al., 1999). Nach einer Remission erleiden etwa 70 % der Jugendlichen innerhalb von 7 Jahren erneut eine depressive Episode (Rao et al., 1995). Mit steigender Anzahl der durchlebten depressiven Episoden erhöht sich auch die Wahrscheinlichkeit, erneut an einer depressiven Episode zu erkranken (Kendler, Thornton, & Gardner, 2000).

Die Depression ist eine heterogene Erkrankung, die u.a. durch ein Zusammenspiel aus einer biologischen Diathese sowie belastenden Lebensereignissen und Umgebungsfaktoren bedingt ist (Mehler-Wex, 2008). Bisher ist noch nicht abschließend geklärt, welche biologischen Faktoren dazu beitragen, dass bestimmte Personen anfälliger für depressive Erkrankungen sind als andere Personen. Das Wissen über die Pathophysiologie und die zugrundeliegenden biologischen Mechanismen der Depression ist jedoch essenziell für die klinische Praxis: Zum einen könnten biologische Auffälligkeiten der Depression ergänzend als objektive Maße zu bereits etablierten Diagnostikinstrumenten (wie dem diagnostischen Interview oder Fragebogenverfahren) eingesetzt werden. Denn gerade im Jugendalter ist die Diagnosestellung erschwert, da eine Abgrenzung zu pubertären Befindlichkeitsstörungen erfolgen muss (Herpertz-Dahlmann, Bühren, & Remschmidt, 2013). Zudem kommt bei der Diagnostik einer Depression erschwerend hinzu, dass es viele symptomatische Überschneidungen zwischen der Depression und anderen Erkrankungen gibt (Löwe et al., 2008) und die Depression zudem mit anderen psychiatrischen Komorbiditäten einher geht (Thapar, Collishaw, Pine, & Thapar, 2012). Vor dem Hintergrund dieser Aspekte könnte die Diagnosestellung durch die Erfassung objektiver biologischer Marker der Depression verbessert werden. Zum anderen trägt die Identifikation biologischer Abweichungen der Erkrankung zur Theoriebildung und der Entwicklung pathophysiologischer Modelle bei, auf Basis derer Therapien oftmals entwickelt werden. Ferner könnte das Wissen der zugrundeliegenden biologischen Abweichungen einzelner Patientinnen und Patienten bei der heterogenen Erkrankung der Depression bei einer gezielteren Wahl der Behandlung (z.B. Wahl der



Antidepressiva) helfen (für eine Übersicht s. Bosch & Breitenstein, 2015). Als ein vielversprechender Ansatz gilt hierbei die Identifikation von Biomarkern („biologische Marker“) der Depression.

## 1.2 Biomarker der Depression

Biomarker werden definiert als „Charakteristika, die als Indikator für normale biologische Prozesse, pathogene Prozesse oder pharmakologische Reaktion auf therapeutische Interventionen objektiv erfasst und evaluiert werden können“ (Biomarkers Definitions Working Group et al., 2001, S. 91). Dabei können unterschiedliche Arten von Biomarkern unterschiedliche Funktionen erfüllen: Erfassung des Erkrankungsrisikos, Früherkennung der Erkrankung, Identifikation der Erkrankung, Erfassung des Erkrankungsstatus, Vorhersage des Erkrankungsverlaufs und Response auf eine therapeutische Intervention. Biomarker können den Kategorien Trait-Marker und State-Marker zugeordnet werden (Ritsner & Gottesman, 2009). Während Trait-Marker zeitstabil und unabhängig vom Erkrankungsstatus persistieren (und somit auch vor und nach der Erkrankung beobachtbar sind), sind State-Marker nur während der akuten Phase der Erkrankung zu beobachten (Hegerl & Mulert, 2017).

Die Identifikation eines State-Biomarkers der Depression hätte den Vorteil, dass er als objektives Diagnostikinstrument eingesetzt werden könnte. Die Identifikation eines Trait-Biomarkers würde es ermöglichen, Jugendliche mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko vor dem Beginn der depressiven Krankheit zu identifizieren und ihnen wirksame Präventionsmaßnahmen (Loechner et al., 2018) zukommen zu lassen. Als besonders vielversprechende Trait-Biomarker bei psychiatrischen Erkrankungen gelten die sogenannten neurobiologischen „Endophänotypen“, welche zwischen bestimmten Genotypen und dem Phänotyp der Depression als Mediator fungieren und eine Unterkategorie von Trait-Merkmalen darstellen (Gatt et al., 2008; Gottesman & Gould, 2003). Von diesen lässt sich ableiten, über welche Mechanismen genetische Dispositionen zu Erkrankungen führen und warum bestimmte Personen für depressive Episoden vulnerabler (d.h. eine Diathese aufweisen) sind als andere Personen.

Bei der Identifikation von Biomarkern der Depression muss allerdings angemerkt werden, dass für das komplexe und heterogene Erkrankungsbild der Depression voraussichtlich nicht „der“ Biomarker der Depression identifiziert werden kann, sondern zweifelsohne ein Zusammenspiel von mehreren Biomarkern berücksichtigt werden muss, um zu einer verbesserten Identifikation von Patienten bzw. einer bestimmten Risikogruppe beizutragen (Connor & Leonard, 2004). Aktuell werden unterschiedliche Arten von Biomarkern der Depression diskutiert, die unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen, darunter u.a. endokrine, metabolische sowie neurobiologische (Baskaran, Milev, & McIntyre, 2012; Hasler, Drevets, Manji, & Charney, 2004; Ising et al., 2007; Kesebir & Yosmaoğlu, 2018; McGrath et al., 2013; Olbrich & Arns, 2013; Smith, Renshaw, & Bilello, 2013; Young et al., 2016).

Die Identifikation von elektroenzephalographischen Biomarkern hat den großen Vorteil, dass die EEG (Elektroenzephalographie)-Methode relativ kostengünstig, nicht-invasiv, weit verbreitet und als klinisches und diagnostisches Instrument bereits etabliert ist (Baskaran et al., 2012; Olbrich, van Dinteren, & Arns, 2015). Zudem weisen EEG-Parameter eine hohe Heritabilität auf, was auf eine hohe Bedeutsamkeit dieser Parameter als mögliche Trait-Marker hindeutet (Hegerl & Mulert, 2017). Als EEG-Biomarker der Depression werden für das Erwachsenenalter unterschiedliche Marker diskutiert. Diese umfassen u.a. Abweichungen in Frequenzbandanalysen, EEG-Alphaasymmetrie und ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) (Olbrich & Arns, 2013; Olbrich et al., 2015).

Bei Erwachsenen mit akuter Depression wurden insbesondere EKPs der selektiven Aufmerksamkeit bereits umfassend untersucht, welche auf neurophysiologischer Ebene die Symptomatik defizitärer Aufmerksamkeitsfunktionen widerspiegeln. Zur Erfassung dieser defizitären Aufmerksamkeitsfunktionen mittels EEG eignet sich die Ableitung von EKP-Komponenten besonders gut, da diese Aufschluss darüber geben, ob frühe/sensorische oder späte/kognitive Prozesse der Aufmerksamkeit beeinträchtigt sind. In Studien bei depressiven Erwachsenen weisen Depressive im Vergleich zu gesunden Vergleichsstichproben auf neurophysiologischer Ebene insbesondere eine verringerte P300-Amplitude auf, die späte Prozesse der Aufmerksamkeit abbildet (Gangadhar, Ancy, Janakiraniaiah, & Umopathy, 1993; Urretavizcaya et al., 2003; Vandoolaeghe, van Hunsel, Nuyten, & Maes, 1998). In einigen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass diese Auffälligkeit auf behavioraler Ebene mit einer verringerten Reaktionsgeschwindigkeit einherging (Iv, Zhao, Gong, Chen, & Miao, 2010; Kemp et al., 2009; Kemp et al., 2010b). In diesen Studien wurde selten der Frage nachgegangen, ob es sich bei den neurophysiologischen Abweichungen um ein Trait- oder ein State-Merkmal der Depression handelt. Studien, die dieser Fragestellung bei Erwachsenen nachgegangen sind, haben nur späte EKP-Komponenten der Aufmerksamkeit untersucht, während frühere, eher exogene EKP-Komponenten der selektiven Aufmerksamkeit außer Acht gelassen wurden (vgl. Gangadhar et al., 1993; Karaaslan, Gonul, Oguz, Erdinc, & Esel, 2003; Ogura et al., 1993). Zusammenfassend deuten diese Studien darauf hin, dass eine Abweichung in der P300-Komponente ein State-Merkmal (Gangadhar et al., 1993; Karaaslan et al., 2003), die Abweichung in der N200-Komponente hingegen ein Trait-Merkmal darstellen könnte (Ogura et al., 1993; Ritter, Simson, & Vaughan Jr, 1983).

Ein weiterer neurophysiologischer Parameter, der bereits häufig bei Erwachsenen mit Depression untersucht wurde, ist die frontale EEG-Alphaasymmetrie. Dieser Parameter bildet ein neuronales Korrelat von Annäherungs- und Rückzugsverhalten ab. Das menschliche Annäherungs- und Rückzugssystem ist in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns lokalisiert, u.a. im linken (Annäherungssystem) und rechten (Rückzugssystem) präfrontalen Kortex. Individuelle Unterschiede in der Aktivierung dieser Systeme, z.B. eine höhere Aktivierung des rechten im Vergleich zum linken präfrontalen Kortex (oder umgekehrt) wird in Verbindung mit individuellen Ausprägungen von Rückzugs- und Annäherungstendenzen gebracht (Coan & Allen, 2004). Während eine größere relative

linksfrontale Aktivierung mit Annäherungsverhalten, positivem Affekt und Belohnungserwartung assoziiert wird, wird eine größere relative rechtsfrontale Aktivierung mit Rückzugsverhalten und negativem Affekt assoziiert (Coan & Allen, 2004; Davidson, 2004; Harmon-Jones, Gable, & Peterson, 2010). Eine größere relative rechtsfrontale Aktivierung wurde in Studien bei depressiven Erwachsenen mit akuter und remittierter Symptomatik gefunden (Beeney, Levy, Gatzke-Kopp, & Hallquist, 2014; Gotlib, Ranganath, & Rosenfeld, 1998; Kemp et al., 2010a), was dafür spricht, dass es sich bei Abweichungen in der frontalen EEG-Alphaasymmetrie um einen Trait-Merkmal der Erkrankung im Erwachsenenalter handeln könnte. Die frontale EEG-Alphaasymmetrie wurde bislang nur sporadisch bei Jugendlichen mit Depression untersucht. Während einige Studien Unterschiede in der frontalen EEG-Alphaasymmetrie zwischen gesunden und depressiven Jugendlichen aufgezeigt haben (Auerbach, Stewart, Stanton, Mueller, & Pizzagalli, 2015; Grünewald et al., 2018), wurde bisher der Frage nach der Persistenz der Abweichungen nach einer Remission der depressiven Symptomatik im Jugendalter nicht nachgegangen. Somit bleibt die Frage offen, ob diese Asymmetrie auch als Trait-Marker der adoleszenten Depression fungieren könnte.

Bei den Untersuchungen von neurophysiologischen Trait- und State-Markern ist es wichtig, adoleszente Gruppen separat zu untersuchen, da sich die meisten Studien auf Erwachsene fokussieren, Jugendliche jedoch häufig andere neurobiologische Korrelate der Depression aufweisen als Erwachsene (Kaufman, Martin, King, & Charney, 2001). Als mögliche Ursachen für altersspezifische Abweichungen werden die neuronale Reifung in der Adoleszenz (Whitford et al., 2007) sowie die höhere Anzahl der gesamten depressiven Episoden im Erwachsenenalter diskutiert, welche einen Einfluss auf die neurobiologischen Korrelate der Depression haben können (Chen et al., 2014; Chen et al., 2013; Chen et al., 2015).

Bei der Wahl der zu untersuchenden EEG-Biomarkern wurde in der vorliegenden Arbeit der Fokus auf die zwei beschriebenen neurophysiologischen Korrelate der Depression gesetzt: EKPs defizitärer Aufmerksamkeitsprozesse (Studie 1; Feldmann et al., 2018b) und frontale EEG-Alphaasymmetrie, die das Rückzugsverhalten der Depression abbildet (Studie 2; Feldmann et al., 2018a) (American Psychiatric Association, 2013; Derntl et al., 2011; Struijs et al., 2017).

### **1.3 Übergeordnetes Ziel der Dissertation und Ergebniszusammenfassung**

Das übergeordnete Ziel der Dissertation ist es, zur Identifikation neurophysiologischer Biomarker der adoleszenten Depression beizutragen. Neben einer gesunden und einer depressiven Gruppe wurde in Studie 1 (Feldmann et al., 2018b) und Studie 2 (Feldmann et al., 2018a) jeweils eine Gruppe von Jugendlichen mit einer Depression in Remission eingeschlossen, um festzustellen, ob es sich bei den möglichen neurophysiologischen Abweichungen um Trait- oder State-Marker handelt. Bei den zwei für die Dissertation durchgeführten EEG-Studien wurden die neurophysiologischen Korrelate von zwei

Symptomen der Depression untersucht: defizitäre Aufmerksamkeitsfunktion (Studie 1) sowie Rückzugsverhalten (Studie 2).

Das Ziel von Studie 1 war die Untersuchung der Frage, ob bei Jugendlichen mit einer Depression Abweichungen in den neurophysiologischen Korrelaten der selektiven Aufmerksamkeit vorliegen. Insbesondere sollte überprüft werden, ob mögliche Abweichungen nach dem Abklingen der depressiven Symptomatik weiterhin persistieren (entsprechend eines Trait-Merkmals) oder sich normalisieren (entsprechend eines State-Merkmals). Durch die hohe zeitliche Auflösung des EEGs war gewährleistet, sowohl frühe, eher exogene (N100, P200), als auch spätere, eher endogene Prozesse (N200, P300) der selektiven Aufmerksamkeit zu erfassen (Bernal et al., 2000; Donchin, Ritter, & McCallum, 1978; Fabiani, Gratton, & Federmeier, 2006). Hierfür führten gesunde Jugendliche der Kontrollgruppe ( $n = 32$ ), depressive Jugendliche ( $n = 22$ ) und Jugendliche mit einer Depression in Remission ( $n = 20$ ) ein auditives Oddball-Paradigma durch, bei welchem die Probanden mittels eines Tastendrucks selektiv auf hohe Töne reagieren und die tiefen Töne ignorieren sollten. Während des Oddball-Paradigmas wurde ein EEG abgeleitet, um die EKPs zu erfassen. Gleichzeitig wurden behaviorale Daten erfasst (Reaktionsgeschwindigkeit, Auslassungen und fehlerhaftes Drücken). Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen Jugendliche mit einer akuten und einer remittierten Depression eine verringerte N200-Amplitude auf, welche auf Defizite im automatisierten Abgleich zwischen internaler Repräsentation eines Stimulus und dem präsentierten Stimulus hindeutet (El Massioui & Lesèvre, 1988). Zudem zeigten sich marginal signifikante Gruppenunterschiede in der P300-Latenz. Weitere neurophysiologische Abweichungen in der Amplitude oder Latenz der anderen Komponenten wurden nicht gefunden. Zudem wurden keine Gruppenunterschiede in den Verhaltensdaten identifiziert. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die Abweichung in der N200-Komponente ein Trait-Merkmal der adoleszenten Depression darstellt, welches unabhängig vom aktuellen Erkrankungsstatus besteht. Interessanterweise wurden in der Studie, anders als im Erwachsenenalter, weder Unterschiede in der P300-Amplitude, noch in den Verhaltensdaten zwischen gesunden und depressiven Jugendlichen gefunden.

Diese Studie weist in Übereinstimmung mit neurophysiologischen und neuropsychologischen Studien (Greimel et al., 2015; Wagner, Müller, Helmreich, Huss, & Tadić, 2015) darauf hin, dass depressive Jugendliche, anders als Erwachsene (Iv et al., 2010; Kemp et al., 2009; Kemp et al., 2010b), auf der Verhaltensebene keine Einschränkungen in der selektiven, auditiven Aufmerksamkeit aufweisen. Obwohl Aufmerksamkeitsprobleme ein Diagnosekriterium der Depression darstellen (World Health Organization, 1992) und das Kriterium für alle Altersstufen zur Diagnosestellung angewandt wird, scheint zumindest die selektive Aufmerksamkeit im Bereich auditiver Wahrnehmung bei der Depression im Jugendalter nicht beeinträchtigt zu sein. Eine ausführliche Darstellung des Hintergrunds, des Ablaufs und der Ergebnisse der Studie sowie eine vertiefte Diskussion findet sich in der Publikation (Feldmann et al., 2018b).

Ziel von Studie 2 war die Untersuchung der Fragestellung, ob bei Jugendlichen mit einer Depression eine Abweichung in der frontalen EEG-Alphaasymmetrie vorliegt und ob diese nach dem Abklingen der depressiven Symptomatik weiterhin persistiert (entsprechend eines Trait-Merkmals) oder abklingt (entsprechend eines State-Merkmals). Da Untersuchungen aus dem Erwachsenenbereich nahe legen, dass eine komorbide Angststörung die frontale EEG-Alphaasymmetrie beeinflussen könnte (Bruder et al., 1997; Nusslock et al., 2018), wurde zusätzlich eine Gruppe von Jugendlichen mit einer Depression und einer komorbiden Angststörung in die Untersuchung mit einbezogen. Ein 8-minütiges Ruhe-EEG wurde bei einer gesunden Kontrollgruppe ( $n = 34$ ), bei depressiven Jugendlichen ohne Angststörung ( $n = 22$ ), bei depressiven Jugendlichen mit Angststörung ( $n = 23$ ) sowie bei Jugendlichen mit einer Depression in Remission ohne Angststörung ( $n = 16$ ) abgeleitet. Während depressive Jugendliche ohne komorbide Angststörung und Jugendliche mit einer remittierten Depression eine vergleichbare frontale EEG-Alphaasymmetrie aufwiesen wie die gesunde Kontrollgruppe, zeigten Jugendliche mit einer Depression und einer komorbiden Angststörung eine signifikant niedrigere frontale EEG-Alphaasymmetrie als die gesunde Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis entspricht einer höheren Aktivität in der rechten im Vergleich zu der linken Hemisphäre. Demnach scheint die frontale EEG-Alphaasymmetrie nicht als Biomarker der adoleszenten Depression geeignet zu sein. Dieser Befund weicht von Studien aus dem Erwachsenenalter ab, welche zeigen, dass Depressive im Vergleich zu Gesunden eine relative rechtsfrontale neuronale Aktivität aufweisen (Gotlib et al., 1998; Henriques & Davidson, 1990, 1991; Kemp et al., 2010a). Mögliche Gründe für diese divergierenden Ergebnisse könnten sein, dass in den Erwachsenenstudien Komorbiditäten häufig unberücksichtigt blieben. Zudem finden im Jugendalter neuronale Reifungsprozesse statt, die auch auf neurophysiologischer Ebene abbildbar sind. Eine vertiefte Darstellung des Hintergrunds, des Ablaufs und der Ergebnisse der Studie sowie eine vertiefte Diskussion findet sich in der entsprechenden Publikation (Feldmann et al., 2018a).

#### **1.4 Zusammenfassende Diskussion und Ausblick**

In der vorliegenden Dissertation sollte ein Beitrag zur Identifikation von Biomarkern geleistet werden, die als Trait- oder als State-Marker der adoleszenten Depression fungieren könnten. Während in Studie 1 eine verringerte N200-Amplitude als ein zustandsunabhängiger Marker (Trait-Marker) der adoleszenten Depression identifiziert wurde, erwies sich die Erfassung der frontalen EEG-Alphaasymmetrie als Marker für Depression ohne komorbide Angststörungen im Jugendalter als ungeeignet (s. Tabelle 1 für eine Zusammenfassung der untersuchten Variablen).

Tabelle 1. Ergebniszusammenfassung von Studie 1 und Studie 2

Untersuchte Variable	Trait-Marker	State-Marker	Kein Marker
<b>Studie 1</b>			
N100-Amplitude/ Latenz			X
P200-Amplitude/ Latenz			X
N200-Amplitude	X		
N200-Latenz			X
P300-Amplitude/ Latenz			X <sup>1</sup>
Reaktionsgeschwindigkeit			X
<b>Studie 2</b>			
Frontale EEG- Alphaasymmetrie			X <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hier zeigten sich lediglich marginal signifikante Gruppenunterschiede in der P300-Latenz.

<sup>2</sup> Dies scheint kein Marker für eine reine depressive Symptomatik, sondern ein Marker für Angststörungen oder für Depression mit einer komorbiden Angststörung im Jugendalter zu sein.

Interessant scheint die Tatsache, dass in beiden Studien die Ergebnisse aus dem Erwachsenenbereich nicht repliziert werden konnten, was darauf hindeutet, dass Erkenntnisse aus dem Erwachsenenbereich nicht ohne Überprüfung auf das Jugendalter übertragbar sind. Hierfür gibt es unterschiedliche Erklärungen: zum einen finden während der Adoleszenz weitreichende neuronale Reifungsprozesse statt (Casey, Jones, & Hare, 2008). Derartige Prozesse bedingen, dass sich psychiatrische Erkrankungen, wie die Depression, in dieser Altersphase neurophysiologisch sowie symptomatisch anders äußern können (Kaufman et al., 2001; Rice et al., 2019). Zum anderen haben depressive Erwachsene häufig mehr depressive Episoden durchlebt, sodass bestimmte neurophysiologische Abweichungen bei Erwachsenen als Folge wiederkehrender depressiver Episoden diskutiert werden (z.B. Chen et al., 2015). Für die Studie 1 und Studie 2 muss erwähnt werden, dass für die Untersuchung der Fragestellung Jugendliche mit einer remittierten Depression eingeschlossen wurden und daher hinsichtlich der Ergebnisse aus Studie 1 die Möglichkeit besteht, dass die neurophysiologische Abweichung in der N200-Amplitude eine Folge einer früheren depressiven Episode darstellt ("Scar"-Hypothese der Depression; Allott, Fisher, Amminger, Goodall, & Hetrick, 2016; Lewinsohn, Steinmetz, Larson, & Franklin, 1981). Um diese Möglichkeit auszuschließen, sollten epidemiologische Längsschnittstudien durchgeführt werden, in denen im Laufe der Studie Erkrankte und Nicht-erkrankte anhand der N200-Amplitude im Stadium vor der Erkrankung verglichen werden.

Des Weiteren zeigen Befunde bei Erwachsenen mit Depression, dass sich das Geschlecht der Probanden auf die Ergebnisse der EKPs im Oddball-Paradigma (z.B. Qiao et al., 2015) und auch die frontale EEG-Alphaasymmetrie (für einen Überblick siehe Jesulola, Sharpley, Bitsika, Agnew, & Wilson, 2015) auswirken kann, wobei die Befunde hierzu inkonsistent sind. Als mögliche Ursachen für geschlechtsspezifische Unterschiede in den neurophysiologischen Korrelaten werden Unterschiede in den Phänotypen der Depression bei Frauen und Männern diskutiert (Jesulola et al., 2015). In diesem Kontext wurde sowohl in Studie 1 als auch in Studie 2 streng darauf geachtet, dass sich die eingeschlossenen Gruppen nicht bedeutsam hinsichtlich der Geschlechterzusammensetzung unterscheiden. Allerdings war es aufgrund der Stichprobengröße nicht möglich, die untersuchten Variablen getrennt nach Geschlecht zu untersuchen, weshalb ein möglicher konfundierender Einfluss von Geschlecht nicht vollständig ausgeschlossen werden kann. Daher sollten Nachfolgestudien mit einem größeren Stichprobenumfang die Unterschiede zwischen den Kontrollgruppen und klinischen Gruppen getrennt nach Geschlecht untersuchen.

Bei der Bewertung von Biomarkern wird zwischen pathognomischen, starken und schwachen Markern unterschieden. „Pathognomisch“ würde bedeuten, dass jede Person, die den Marker aufweist, irgendwann erkrankt (oder bereits erkrankt ist) und auch jede erkrankte Person diesen Marker aufweist. „Starker Marker“ würde bedeuten, dass jede erkrankte Person den Marker aufweist, aber nicht jede Person mit Marker zwangsweise erkrankt. Ein „schwacher Marker“ würde bedeuten, dass es eine Korrelation zwischen Auftreten des Markers und der Erkrankung gibt, aber nicht jede Person mit dem Marker erkrankt und auch nicht jede betroffene Person diesen Marker aufweist (Hegerl & Mulert, 2017). Die individuellen Daten der Jugendlichen deuten darauf hin, dass die verringerte N200-Amplitude einen schwachen Marker darstellt.

In einem nächsten Schritt sollte untersucht werden, inwiefern die verringerte N200-Amplitude als Trait-Marker möglicherweise eingesetzt werden könnte, um bei Jugendlichen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko festzustellen. Zuerst sollte dabei überprüft werden, wie hoch die Spezifität, Sensitivität und Gütekriterien der veränderten N200-Amplitude als möglicher Biomarker für das Risiko für eine Depression im Jugendalter sind. Die Überprüfung der Spezifität erscheint vor allem vor dem Hintergrund als bedeutsam, da einige neurophysiologische Abweichungen (wie beispielsweise die verringerte P300-Amplitude) im Erwachsenenalter bei unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen zu beobachten sind, z.B. bei der Depression und Schizophrenie (Blackwood et al., 1987). Wie zuverlässig die N200-Amplitude als ergänzendes objektives Instrument neben bereits etablierten Parametern (z.B. Familienanamnese) in der klinischen Praxis zur Identifikation von Jugendlichen mit einem erhöhten Depressionsrisiko vor Beginn der Erkrankung eingesetzt werden könnte, sollte in Längsschnittstudien untersucht werden. Langfristiges Ziel wäre dabei eine möglichst zuverlässige frühzeitige Identifikation einer Risikogruppe, um dieser präventive Maßnahmen zukommen zu lassen und somit das Erkrankungsrisiko nachhaltig zu senken. Weiterhin zeigen Studien aus dem

Erwachsenenbereich, dass anhand von neurophysiologischen Biomarkern vor einer psychopharmakologischen Behandlung die Response auf bestimmte Medikamente vorhergesagt werden kann (Baskaran et al., 2012). In einem weiteren Schritt sollte daher überprüft werden, ob die veränderte N200-Amplitude bei depressiven Jugendlichen auch als möglicher Prädiktor für die Response auf Antidepressiva fungieren könnte.

Um ein besseres Verständnis der Pathogenese zu erhalten, sollte überprüft werden, inwieweit die verringerte N200-Amplitude als Trait-Faktor einen möglichen biologischen Mechanismus darstellt, welcher begünstigt, dass bestimmte Jugendliche vulnerabler für depressive Episoden sind und somit eine erhöhte Erkrankungs- bzw. Wiedererkrankungswahrscheinlichkeit aufweisen. Um ein umfassenderes Bild von dem Trait-Marker zu erhalten, wäre es darüber hinaus wichtig, einen Genotyp zu identifizieren, der den Marker möglicherweise beeinflusst (vgl. Bismark et al., 2010; Gatt et al., 2008).

Abschließend lässt sich sagen, dass die Identifikation von Biomarkern bei depressiven Erkrankungen noch nicht ausgereift genug ist, um diese in der Praxis einzusetzen. Häufig erweisen sich die neurophysiologischen Marker psychiatrischer Erkrankungen nur als schwache Vulnerabilitätsmarker (Hegerl & Mulert, 2017). Nach dem jetzigen Erkenntnisstand wird sich aufgrund der Heterogenität der Depression wahrscheinlich nicht nur ein einziger Biomarker herauskristallisieren (Bosch & Breitenstein, 2015). Vielmehr deuten bisherige Ergebnisse darauf hin, dass eine Kombination von unterschiedlichen Arten von Biomarkern in der Praxis eingesetzt werden müsste, um die Identifikation vulnerabler bzw. betroffener Personen begleitend zu etablierten Instrumenten zu verbessern. Die vorliegende Doktorarbeit liefert erste Erkenntnisse, welcher neurophysiologische Trait-Biomarker für die adoleszente Depression in Frage kommen könnte.

### **1.5 Studienablauf und Darstellung des eigenen Beitrags**

Das Projekt „State oder Trait? Neurophysiologische Mechanismen selektiver Aufmerksamkeit bei Jugendlichen mit akuter und remittierter Depression“ wurde vom Verein zur Förderung von Wissenschaft und Forschung an der Medizinischen Fakultät (WiFoMed) der Ludwig-Maximilians-Universität München gefördert und stellt die Grundlage der vorliegenden kumulativen Dissertation dar. Das Projekt wurde von Frau PD Dr. Greimel initiiert und supervidiert, für welches die Verfasserin der Dissertation neben anderen Projekten zu depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter als wissenschaftliche Mitarbeiterin im September 2015 eingestellt wurde.

Zu Beginn der Promotion im September 2015 stand das Studiendesign bereits fest, welches jedoch dann von der Autorin weiter ausgestaltet und um zusätzliche Aspekte erweitert wurde. Beispielsweise wurden der Einbezug einer separaten Gruppe mit einer Depression und einer komorbiden Angststörung in Studie 2 sowie die Erfassung relevanter Variablen (z.B. Erfassung von Rückzugs- und Annäherungstendenzen



mittels BIS/BAS) von der Autorin angeregt und umgesetzt. Das Votum auf ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit der Ludwig-Maximilians-Universität München lag zu dem Zeitpunkt bereits vor. Die Rekrutierung für Studie 1 fand in dem Zeitraum September 2015 - Dezember 2016, für Studie 2 in dem Zeitraum September 2015 - September 2017 statt.

Die eigenen Aufgaben im Projekt umfassten neben den genannten konzeptionellen Aspekten die Implementierung der Studie, Probandenrekrutierung, Erhebung und Auswertung klinischer Daten (Diagnostisches Interview, Intelligenztestung, Fragebögen), Ableitung sowie Bearbeitung der neurophysiologischen Daten, Auswertung der Studiendaten und das selbstständige Verfassen der Studienmanuskripte. Zeitweise wurde das Projekt durch eine studentische Hilfskraft und Forschungspraktikanten bei der Datenerhebung und Dateneingabe unterstützt, die von der Autorin und der Kollegin Frau Charlotte Piechaczek (M.Sc. Psych.) eingearbeitet und supervidiert wurden.

Die Implementierung der Studie wurde in Teilaspekten von Herrn Dipl.-Phys. Bartling (Studie 1 und 2) sowie durch Herrn Dr. Frey (Studie 2) unterstützt. Die Rekrutierung sowie Ableitung der neurophysiologischen Daten wurde zudem durch Frau Wagenbüchler (Studienassistentin), die Erhebung von klinischen Daten durch die Kolleginnen Frau Pehl (Dipl.-Psych.) und Frau Piechaczek (M.Sc. Psych.) unterstützt. Die Bearbeitung und Auswertung der neurophysiologischen Daten wurde eigenständig von der Autorin vorgenommen, wobei sie sich bei Fragen an Herrn Dipl.-Phys. Bartling (Studie 1 und 2), Frau Dr. Bakos (Studie 1) und Frau Dr. Grünewald (Studie 2) wenden konnte. Die statistische Auswertung der Daten führte die Autorin selbstständig unter Supervision von Frau PD Dr. Greimel durch.

Frau PD Dr. Greimel war für die Supervision des Projekts, Herr Prof. Schulte-Körne für die Supervision der Dissertation verantwortlich. An beide konnte sich die Autorin bei Fragen aller Art wenden. Die Verfassung der beiden Fachartikel erfolgte selbstständig unter Supervision von Frau PD Dr. Greimel. Zudem wurden die Rückmeldungen aller Koautoren in die beiden Fachartikel eingearbeitet.

## 1.6 Literaturverzeichnis

- Allott, K., Fisher, C. A., Amminger, G. P., Goodall, J., & Hetrick, S. (2016). Characterizing neurocognitive impairment in young people with major depression: state, trait, or scar? *Brain and behavior*, 6(10), e00527.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5* (5 ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Auerbach, R. P., Stewart, J. G., Stanton, C. H., Mueller, E. M., & Pizzagalli, D. A. (2015). Emotion processing biases and resting EEG activity in depressed adolescents. *Depression and Anxiety*, 32(9), 693-701.
- Avenevoli, S., Knight, E., Kessler, R. C., & Merikangas, K. R. (2008). Epidemiology of depression in children and adolescents. In J. R. Z. Abela & B. L. Hankin (Eds.), *Handbook of depression in children and adolescents* (pp. 6-32). New York, NY: Guilford.
- Baskaran, A., Milev, R., & McIntyre, R. S. (2012). The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology*, 63(4), 507-513.
- Beeney, J. E., Levy, K. N., Gatzke-Kopp, L. M., & Hallquist, M. N. (2014). EEG asymmetry in borderline personality disorder and depression following rejection. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 5(2), 178-185.
- Bernal, J., Harmony, T., Rodríguez, M., Reyes, A., Yáñez, G., Fernández, T., Galán, L., Silva, J., Fernández-Bouzas, A., Rodríguez, H., Guerrero, V. & Marosi, E. (2000). Auditory event-related potentials in poor readers. *International Journal of Psychophysiology*, 36(1), 11-23.
- Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89-95.
- Bismark, A. W., Moreno, F. A., Stewart, J. L., Towers, D. N., Coan, J. A., Oas, J., Erickson, R. P., Allen, J. J. B. (2010). Polymorphisms of the HTR1a allele are linked to frontal brain electrical asymmetry. *Biological Psychology*, 83(2), 153-158.
- Blackwood, D. H. R., Whalley, L. J., Christie, J. E., Blackburn, I. M., St Clair, D. M., & McInnes, A. (1987). Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *The British Journal of Psychiatry*, 150(2), 154-160.
- Bosch, O. G., & Breitenstein, B. (2015). Biomarker in der Depressionsbehandlung: mehr als nur Worte? *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 63(4), 217-232.
- Bruder, G. E., Fong, R., Tenke, C. E., Leite, P., Towey, J. P., Stewart, J. E., McGrath, P. J. & Quitkin, F. M. (1997). Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study. *Biological Psychiatry*, 41(9), 939-948.
- Casey, B. J., Jones, R. M., & Hare, T. A. (2008). The adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 111-126.
- Chen, J., Ma, W., Zhang, Y., Wu, X.-q., Wei, D., Liu, G., Deng, Z., Yang, L. & Zhang, Z. (2014). Distinct Facial Processing Related Negative Cognitive Bias in First-Episode and Recurrent Major Depression: Evidence from the N170 ERP Component. *PLoS ONE*, 9(10), e109176.
- Chen, J., Yang, L.-q., Zhang, Z.-j., Ma, W.-t., Xing-qu, W., Zhang, X.-r., Wei, D.-h., Fu, Q.-h., Liu, G.-x., Deng, Z.-h., Hua, Z. & Zhang, Y., Jia, T. (2013). The association between the disruption of motor imagery and the number of depressive episodes of major depression. *Journal of affective disorders*, 150(2), 337-343.
- Chen, J., Zhang, Y., Wei, D., Wu, X., Fu, Q., Xu, F., Wang, H., Ye, M., Ma, W., Yang, L. & Zhang, Z. (2015). Neurophysiological handover from MMN to P3a in first-episode and recurrent major depression. *Journal of affective disorders*, 174, 173-179.
- Coan, J. A., & Allen, J. J. B. (2004). Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biological Psychology*, 67(1-2), 7-49.
- Connor, T. J., & Leonard, B. E. (2004). Biological markers of depression. In S. H. Preskorn, J. P. Feighner, C. Y. Stanga, & R. Ross (Eds.), *Antidepressants: Past, Present and Future* (pp. 117-148). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Davidson, R. J. (2004). What does the prefrontal cortex “do” in affect: perspectives on frontal EEG asymmetry research. *Biological Psychology*, 67(1-2), 219-233.

- Derntl, B., Seidel, E.-M., Eickhoff, S. B., Kellermann, T., Gur, R. C., Schneider, F., & Habel, U. (2011). Neural correlates of social approach and withdrawal in patients with major depression. *Social neuroscience*, 6(5-6), 482-501.
- Donchin, E., Ritter, W., & McCallum, W. C. (1978). Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the ERP. In E. Callaway, P. Tueting & S. H. Koslow (Eds.), *Event-related brain potentials in man* (pp. 349-411), New York, NY: Academic Press.
- El Massioui, F. E., & Lesèvre, N. (1988). Attention impairment and psychomotor retardation in depressed patients: an event-related potential study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 70(1), 46-55.
- Fabiani, M., Gratton, G., & Federmeier, K. D. (2007). Event-related brain potentials: Methods, Theory, and Applications. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp. 85-119). New York, NY: Cambridge University Press.
- Feldmann, L., Piechaczek, C. E., Grünewald, B. D., Pehl, V., Bartling, J., Frey, M., Schulte-Körne, G., & Greimel, E. (2018a). Resting frontal EEG asymmetry in adolescents with major depression: Impact of disease state and comorbid anxiety disorder. *Clinical Neurophysiology*, 129(12), 2577-2585.
- Feldmann, L., Piechaczek, C. E., Pehl, V., Bartling, J., Bakos, S., Schulte-Körne, G., & Greimel, E. (2018b). State or trait? Auditory event-related potentials in adolescents with current and remitted major depression. *Neuropsychologia*, 113, 95-103.
- Fergusson, D. M., & Woodward, L. J. (2002). Mental health, educational, and social role outcomes of adolescents with depression. *Archives of general psychiatry*, 59(3), 225-231.
- Gangadhar, B. N., Ancy, J., Janakiranaiah, N., & Umopathy, C. (1993). P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *Journal of affective disorders*, 28(1), 57-60.
- Gatt, J. M., Kuan, S. A., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Joffe, R. T., Kemp, A. H., Gordon, E., Schofield, P. R., Williams, L. M. (2008). Association between BDNF Val66Met polymorphism and trait depression is mediated via resting EEG alpha band activity. *Biological Psychology*, 79(2), 275-284.
- Gotlib, I. H., Ranganath, C., & Rosenfeld, J. P. (1998). Frontal EEG alpha asymmetry, depression, and cognitive functioning. *Cognition and Emotion*, 12(3), 449-478.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645.
- Greimel, E., Trinkl, M., Bartling, J., Bakos, S., Grossheinrich, N., & Schulte-Körne, G. (2015). Auditory selective attention in adolescents with major depression: An event-related potential study. *Journal of affective disorders*, 172, 445-452.
- Grünewald, B. D., Greimel, E., Trinkl, M., Bartling, J., Großheinrich, N., & Schulte-Körne, G. (2018). Resting frontal EEG asymmetry patterns in adolescents with and without major depression. *Biological Psychology*, 132, 212-216.
- Harmon-Jones, E., Gable, P. A., & Peterson, C. K. (2010). The role of asymmetric frontal cortical activity in emotion-related phenomena: A review and update. *Biological Psychology*, 84(3), 451-462.
- Hasler, G., Drevets, W. C., Manji, H. K., & Charney, D. S. (2004). Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(10), 1765-1781.
- Hegerl, U., & Mulert, C. (2017). Hirnelektrische Grundlagen psychischer Erkrankungen. In H.-J. Möller, G. Laux & H.-P. Kapfhammer (Eds.), *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie Band 2: Spezielle Psychiatrie* (pp. 311-319). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH Deutschland.
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1990). Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *Journal of Abnormal Psychology*, 99(1), 22-31.
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 100(4), 535-545.
- Herpertz-Dahlmann, B., Bühren, K., & Remschmidt, H. (2013). Erwachsenwerden ist schwer. *Psychische Störungen in der Adoleszenz. Deutsches Ärzteblatt International*, 110(25), 432-440.
- Ising, M., Horstmann, S., Kloiber, S., Lucae, S., Binder, E. B., Kern, N., Künzel, H. E., Pfennig, A.,

- Uhr, M. & Holsboer, F. (2007). Combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone Test Predicts Treatment Response in Major Depression—A Potential Biomarker? *Biological Psychiatry*, 62(1), 47-54.
- Iv, J., Zhao, L., Gong, J., Chen, C., & Miao, D. (2010). Event-related potential based evidence of cognitive dysfunction in patients during the first episode of depression using a novelty oddball task. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 182(1), 58-66.
- Jesulola, E., Sharpley, C. F., Bitsika, V., Agnew, L. L., & Wilson, P. (2015). Frontal alpha asymmetry as a pathway to behavioural withdrawal in depression: Research findings and issues. *Behavioural Brain Research*, 292, 56-67.
- Karaaslan, F., Gonul, A. S., Oguz, A., Erdinc, E., & Esel, E. (2003). P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features. *Journal of affective disorders*, 73(3), 283-287.
- Kaufman, J., Martin, A., King, R. A., & Charney, D. (2001). Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biological Psychiatry*, 49(12), 980-1001.
- Kemp, A. H., Griffiths, K., Felmingham, K. L., Shankman, S. A., Drinkenburg, W., Arns, M., Clark, C. R. & Bryant, R. A. (2010a). Disorder specificity despite comorbidity: resting EEG alpha asymmetry in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder. *Biological Psychology*, 85(2), 350-354.
- Kemp, A. H., Hopkinson, P. J., Hermens, D. F., Rowe, D. L., Sumich, A. L., Clark, C. R., Drinkenburg, W., Abdi, N., Penrose, R., McFarlane, A., Boyce, P., Gordon, E. & Williams, L. M. (2009). Fronto-temporal alterations within the first 200 ms during an attentional task distinguish major depression, non-clinical participants with depressed mood and healthy controls: A potential biomarker? *Human brain mapping*, 30(2), 602-614.
- Kemp, A. H., Pe Benito, L., Quintana, D. S., Clark, C. R., McFarlane, A., Mayur, P., Harris, A., Boyce, P. & Williams, L. M. (2010b). Impact of depression heterogeneity on attention: An auditory oddball event related potential study. *Journal of affective disorders*, 123(1), 202-207.
- Kendler, K. S., Thornton, L. M., & Gardner, C. O. (2000). Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the “kindling” hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1243-1251.
- Kesebir, S., & Yosmaoğlu, A. (2018). QEEG in affective disorder: about to be a biomarker, endophenotype and predictor of treatment response. *Heliyon*, 4(8), e00741.
- Lewinsohn, P. M., Steinmetz, J. L., Larson, D. W., & Franklin, J. (1981). Depression-related cognitions: antecedent or consequence? *Journal of Abnormal Psychology*, 90(3), 213-219.
- Loechner, J., Starman, K., Galuschka, K., Tamm, J., Schulte-Körne, G., Rubel, J., & Platt, B. (2018). Preventing depression in the offspring of parents with depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Psychology Review*, 60, 1-14.
- Löwe, B., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Mussell, M., Schellberg, D., & Kroenke, K. (2008). Depression, anxiety and somatization in primary care: syndrome overlap and functional impairment. *General hospital psychiatry*, 30(3), 191-199.
- McGrath, C. L., Kelley, M. E., Holtzheimer, P. E., Dunlop, B. W., Craighead, W. E., Franco, A. R., Craddock, R. C. & Mayberg, H. S. (2013). Toward a neuroimaging treatment selection biomarker for major depressive disorder. *JAMA psychiatry*, 70(8), 821-829.
- Mehler-Wex, C. (2008). *Depressive Störungen (Manuale psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen)*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Nusslock, R., Shackman, A. J., McMenamin, B. W., Greischar, L. L., Davidson, R. J., & Kovacs, M. (2018). Comorbid anxiety moderates the relationship between depression history and prefrontal EEG asymmetry. *Psychophysiology*, 55(1), e12953.
- Ogura, C., Nageishi, Y., Omura, F., Fukao, K., Ohta, H., Kishimoto, A., & Matsubayashi, M. (1993). N200 component of event-related potentials in depression. *Biological Psychiatry*, 33(10), 720-726.
- Olbrich, S., & Arns, M. (2013). EEG biomarkers in major depressive disorder: discriminative power and prediction of treatment response. *International Review of Psychiatry*, 25(5), 604-618.
- Olbrich, S., van Dinteren, R., & Arns, M. (2015). Personalized Medicine: Review and Perspectives of Promising Baseline EEG Biomarkers in Major Depressive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychobiology*, 72(3-4), 229-240.
- Qiao, Z., Yang, A., Qiu, X., Yang, X., Zhang, C., Zhu, X., He, J., Wang, L., Bai, B., Sun, H., Zhao, L.

- & Yang, Y. (2015). Gender effect on pre-attentive change detection in major depressive disorder patients revealed by auditory MMN. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 234(1), 7-14.
- Radke, S., Güths, F., André, J. A., Müller, B. W., & de Bruijn, E. R. A. (2014). In action or inaction? Social approach-avoidance tendencies in major depression. *Psychiatry research*, 219(3), 513-517.
- Rao, U., Ryan, N. D., Birmaher, B., Dahl, R. E., Williamson, D. E., Kaufman, J., Rao, R. & Nelson, B. (1995). Unipolar depression in adolescents: clinical outcome in adulthood. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(5), 566-578.
- Rice, F., Riglin, L., Lomax, T., Souter, E., Potter, R., Smith, D. J., Thapar, A. K. & Thapar, A. (2019). Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. *Journal of affective disorders*, 243, 175-181.
- Ritsner, M. S., & Gottesman, I. I. (2009). Where Do We Stand in the Quest for Neuropsychiatric Biomarkers and Endophenotypes and What Next? In M. S. Ritsner (Ed.), *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes: Neuropsychological Endophenotypes and Biomarkers* (pp. 3-21). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Ritter, W., Simson, R., & Vaughan Jr, H. G. (1983). Event-related potential correlates of two stages of information processing in physical and semantic discrimination tasks. *Psychophysiology*, 20(2), 168-179.
- Smith, K. M., Renshaw, P. F., & Bilello, J. (2013). The diagnosis of depression: current and emerging methods. *Comprehensive Psychiatry*, 54(1), 1-6.
- Struijs, S. Y., Lamers, F., Vroling, M. S., Roelofs, K., Spinhoven, P., & Penninx, B. W. J. H. (2017). Approach and avoidance tendencies in depression and anxiety disorders. *Psychiatry research*, 256, 475-481.
- Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D. S., & Thapar, A. K. (2012). Depression in adolescence. *Lancet*, 379(9820), 1056-1067.
- Urretavizcaya, M., Moreno, I., Benlloch, L., Cardoner, N., Serrallonga, J., Menchón, J. M., & Vallejo, J. (2003). Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. *Journal of affective disorders*, 74(3), 293-297.
- Vandoolaeghe, E., van Hunsel, F., Nuyten, D., & Maes, M. (1998). Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *Journal of affective disorders*, 48(2-3), 105-113.
- Wagner, S., Müller, C., Helmreich, I., Huss, M., & Tadić, A. (2015). A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(1), 5-19.
- Weissman, M. M., Wolk, S., Goldstein, R. B., Moreau, D., Adams, P., Greenwald, S., Klier, C. M., Ryan, N. D., Dahl, R. E. & Wickramaratne, P. (1999). Depressed adolescents grown up. *The Journal of the American Medical Association*, 281(18), 1707-1713.
- Whitford, T. J., Rennie, C. J., Grieve, S. M., Clark, C. R., Gordon, E., & Williams, L. M. (2007). Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Human brain mapping*, 28(3), 228-237.
- World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*: Geneva: World Health Organization.
- Young, J. J., Silber, T., Bruno, D., Galatzer-Levy, I. R., Pomara, N., & Marmar, C. R. (2016). Is there Progress? An Overview of Selecting Biomarker Candidates for Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 7:72.
- Zisook, S., Lesser, I., Stewart, J. W., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Fava, M., Gilmer, W. S., Dresselhaus, T. R., Thase, M. E., Nierenberg, A.A., Trivedi, M. H. & Rush, A. J. (2007). Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1539-1546.

## 1.7 Abkürzungsverzeichnis

### Deutsch

EEG	Elektroenzephalographie
EKP	ereigniskorrelierte Potenziale
WiFoMed	Verein zur Förderung von Wissenschaft und Forschung an der Medizinischen Fakultät
BIS/BAS	Behavioral Inhibition System/Behavior Approach System Fragebogen

### Englisch

MD	major depression
rMD	remitted major depression
HC	healthy control group
HCS	healthy controls
ERP	event-related potential
EEG	electroencephalography
a+	with comorbid anxiety disorder
a-	without comorbid anxiety disorder
FAA	frontal alpha asymmetry
ROI	Region of Interest

**STUDIE 1: State or trait? Auditory event-related potentials in adolescents with current and remitted major depression.**

Literaturangabe: Feldmann, L., Piechaczek, C. E., Pehl, V., Bartling, J., Bakos, S., Schulte-Körne, G., & Greimel, E. (2018). State or trait? Auditory event-related potentials in adolescents with current and remitted major depression. *Neuropsychologia, 113*, 95-103, <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.03.035>

Angenommen am 26.03.2018

Online publiziert am 28.03.2018

## Supplement

We conducted explorative peak-to-peak amplitude (P200-N200) analyses for target tones; the descriptive values for the three groups can be found in the table below (Table 4).

**Table 4**

Peak-to-peak amplitudes (P200-N200) for target tones in  $\mu\text{V}$  ( $M$ ,  $SD$ ) separately for each group

	Control group ( $n = 32$ )	MD group ( $n = 22$ )	rMD group ( $n = 20$ )
Frontal ROI	7.7 (3.7)	6.2 (3.3)	6.5 (4.3)
Central ROI	4.4 (2.7)	3.4 (2.1)	3.6 (3.2)
Parietal ROI	2.1 (1.7)	1.7 (1.2)	1.3 (1.3)

Note. MD = Major Depression, rMD = remitted Major Depression

As depicted in the table, the descriptive data suggests that the peak-to-peak amplitudes in the two depression groups are smaller compared to the control group. This descriptive pattern speaks against the possibility that the N200 amplitudes differences described in the manuscript (rMD < HC in frontal, central and parietal ROIs; MD < HC in frontal ROI) are caused by a mere vertical shift of ERP waves. To gain additional insight into this issue, we exploratively compared peak-to-peak (P200-N200) amplitudes to targets between HC and MD participants in the frontal ROI and peak-to-peak amplitudes (P200-N200) to targets between HC and rMD participants in all three ROIs.

These analyses revealed a trend toward a smaller peak-to-peak amplitude in the MD compared to the HC group ( $t(52) = -1.56$ ,  $p = .125$ ) in the frontal ROI. When comparing the control and rMD group, the following picture emerged:

- parietal ROI: marginally significant reduced peak-to-peak amplitude in the rMD group compared to the HC group ( $t(50) = -1.9$ ,  $p = .063$ ).
- frontal ROI: the difference between the HC group and the rMD group was non-significant ( $t(50) = -1.14$ ,  $p = .261$ ).
- central ROI: the difference between the HC group and the rMD group was non-significant ( $t(50) = -.97$ ,  $p = .335$ ).

Thus, taken together, our descriptive data suggests that the rMD group does indeed have reduced peak-to-peak (P200-N200) amplitudes compared to the HC group, although the t-tests did not reach statistical significance.



**STUDIE 2: Resting frontal EEG asymmetry in adolescents with major depression: Impact of disease state and comorbid anxiety disorder.**

Literaturangabe: Feldmann, L., Piechaczek, C. E., Grünewald, B. D., Pehl, V., Bartling, J., Frey, M., Schulte-Körne, G. & Greimel, E. (2018). Resting frontal EEG asymmetry in adolescents with major depression: Impact of disease state and comorbid anxiety disorder. *Clinical Neurophysiology*, 129(12), 2577-2585, <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.09.028>

Angenommen am 19.09.2018

Online publiziert am 30.10.2018

## Supplemental Material

### S1. Eye status and laterality score state – state or trait

#### Supplementary Table S1.

The table depicts results from repeated-measures ANOVAs with a 3 (group: HC, MDa-, rMDa-) x 2 (eye status: open, closed) design separately for each reference scheme.

Reference scheme	Main effect of eyes	Interaction effect group x eyes
AVG	$F(1, 69) = 1.00, p = .321, \eta_p^2 = .014$	$F(2, 69) = 0.53, p = .593, \eta_p^2 = .015$
CSD	$F(1, 69) = 0.434, p = .512, \eta_p^2 = .006$	$F(2, 69) = 1.16, p = .32, \eta_p^2 = .032$
Cz	$F(1, 69) = 1.09, p = .3, \eta_p^2 = .016$	$F(2, 69) = 0.14, p = .867, \eta_p^2 = .004$
LM	$F(1, 69) = 0.48, p = .489, \eta_p^2 = .007$	$F(2, 69) = 0.48, p = .621, \eta_p^2 = .014$

### S2. Eye status and laterality score state – comorbid anxiety disorder

#### Supplementary Table S2.

The table depicts results from repeated-measures ANOVAs with a 3 (group: HC, MDa-, MDa+) x 2 (eye status: open, closed) design separately for each reference scheme.

Reference scheme	Main effect of eyes	Interaction effect group x eyes
AVG	$F(1, 76) = 0.305, p = .583, \eta_p^2 = .004$	$F(2, 76) = 0.139, p = .871, \eta_p^2 = .004$
CSD	$F(1, 76) = 0.45, p = .504, \eta_p^2 = .006$	$F(2, 76) = 1.42, p = .249, \eta_p^2 = .036$
Cz	$F(1, 76) = 0.169, p = .682, \eta_p^2 = .002$	$F(2, 76) = 0.5, p = .607, \eta_p^2 = .013$
LM	$F(1, 76) = 0.41, p = .526, \eta_p^2 = .005$	$F(2, 76) = 0.46, p = .633, \eta_p^2 = .012$

### S3. State or trait laterality score

Group means of the laterality scores of the four different reference schemes (AVG, CSD, Cz, LM) are summarized in Table S3 and depicted in Figure S1, absolute (ln) alpha power means are summarized in Table S4 and depicted in Figure S2 (and a more detailed version in Figure S3).

There were no significant group differences in laterality scores between the HC, rMDa- and MDa- group when data was referenced to AVG ( $F(2, 69) = 0.56, p = .575, \eta_p^2 = .016$ ), CSD ( $F(2, 69) = 0.07, p = .929, \eta_p^2 = .002$ ), Cz ( $F(2, 69) = 0.73, p = .484, \eta_p^2 = .021$ ) or LM ( $F(2, 69) = 0.84, p = .435, \eta_p^2 = .024$ ).

### S4. Comorbid anxiety disorder: laterality Score

For all four references, laterality scores significantly differed between groups (AVG:  $F(2, 76) = 3.98, p = .023, \eta_p^2 = .095$ ; CSD:  $F(2, 76) = 3.92, p = .024, \eta_p^2 = .094$ ; Cz:  $F(2, 76) = 4.79, p = .011, \eta_p^2 = .112$ ; LM:  $F(2, 76) = 3.66, p = .030, \eta_p^2 = .088$ ). Follow-up t-test comparisons revealed lower laterality score in MDa+ group compared to the HC group for all four references (AVG:  $t(55) = 2.67, p = .010$ ; CSD:  $t(55) = 2.7, p = .009$ ; Cz:  $t(55) = 2.99, p = .004$ ; LM:  $t(55) = 2.50, p = .016$ ), while no differences between the HC and the MDa- group were revealed (AVG:  $t(54) = 0.67, p = .504$ ; CSD:  $t(54) = 0.38, p = .704$ ; Cz:  $t(54) = 1.11, p = .272$ ; LM:  $t(54) = 0.51, p = .612$ ). The MDa- group showed somewhat higher laterality scores than the MDa+ group; however, this group difference did not reach statistical significance after applying Bonferroni adjustment to  $p$ -values (AVG:  $t(43) = -1.84, p = .072$ ; CSD:  $t(43) = -2.28, p = .028$ ; Cz:  $t(43) = -1.81, p = .078$ ; LM:  $t(43) = -1.89, p = .065$ ).

### S5. Comorbid anxiety disorder: EEG alpha power

Groups did not differ in their (ln) alpha power (AVG:  $F(2, 76) = 0.26, p = .774, \eta_p^2 = .007$ ; CSD:  $F(2, 76) = 0.33, p = .723, \eta_p^2 = .008$ ; Cz:  $F(2, 76) = 0.42, p = .656, \eta_p^2 = .011$ ; LM:  $F(2, 76) = 0.15, p = .857, \eta_p^2 = .004$ ). A significant interaction effect of group x hemisphere emerged (AVG:  $F(2, 76) = 3.98, p = .023, \eta_p^2 = .095$ ; CSD:  $F(2, 76) = 3.92, p = .024, \eta_p^2 = .094$ ; Cz:  $F(2, 76) = 4.79, p = .011, \eta_p^2 = .112$ ; LM:  $F(2, 76) = 3.66, p = .030, \eta_p^2 = .088$ ). However, follow-up ANOVAs for the left and right hemisphere did not reveal a significant effect of group (AVG:  $ps > .541$ ; CSD:  $ps > .239$ ; Cz:  $ps > .421$ ; LM:  $ps > .421$ ).

The MDa+ group showed smaller right than left (ln) alpha power (AVG:  $t(22) = 2.65$ ,  $p = .015$ ; CSD:  $t(22) = 2.38$ ,  $p = .026$ ; Cz:  $t(22) = 3.26$ ,  $p = .004$ ; LM:  $t(22) = 2.70$ ,  $p = .013$ ). However, this difference was no longer significant for CSD referenced data after applying Bonferroni correction. No hemispheric differences in (ln) alpha power were found in the MDa- and the HC groups ( $ps < .095$ ).

**Supplementary Table S3.**

Means and standard deviations (in brackets) of the laterality scores in (ln)  $\mu V^2$  for Cz, AVG, LM and (ln)  $\mu V^2/m^2$  for CSD.

	HC group ( $n = 34$ )	rMDa- group ( $n = 16$ )	MDa- group ( $n = 22$ )	MDa+ group ( $n = 23$ )
laterality score AVG	.03 (.25)	-.06 (.31)	-.02 (.25)	-.18 (.33)
laterality score CSD	.18 (.61)	.16 (.59)	.12 (.55)	-.22 (.45)
laterality score Cz	.03 (.27)	-.04 (.23)	-.05 (.25)	-.2 (.3)
laterality score LM	.01 (.22)	-.07 (.23)	-.02 (.19)	-.15 (.27)

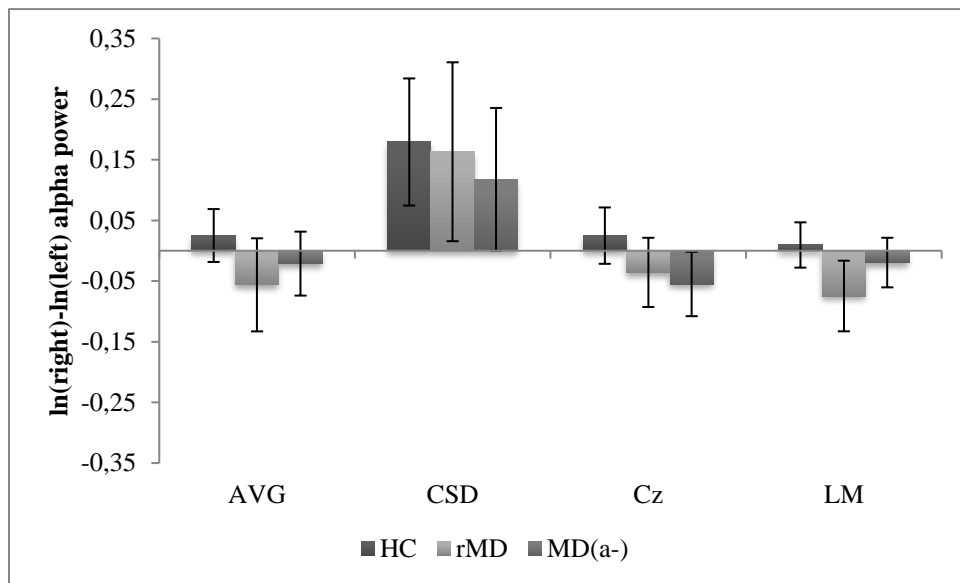
Abbreviations: HC = healthy control, MD = Major Depression, rMD = remitted Major Depression, a- = without comorbid anxiety disorder, a+ = with comorbid anxiety disorder.

**Supplementary Table S4.**

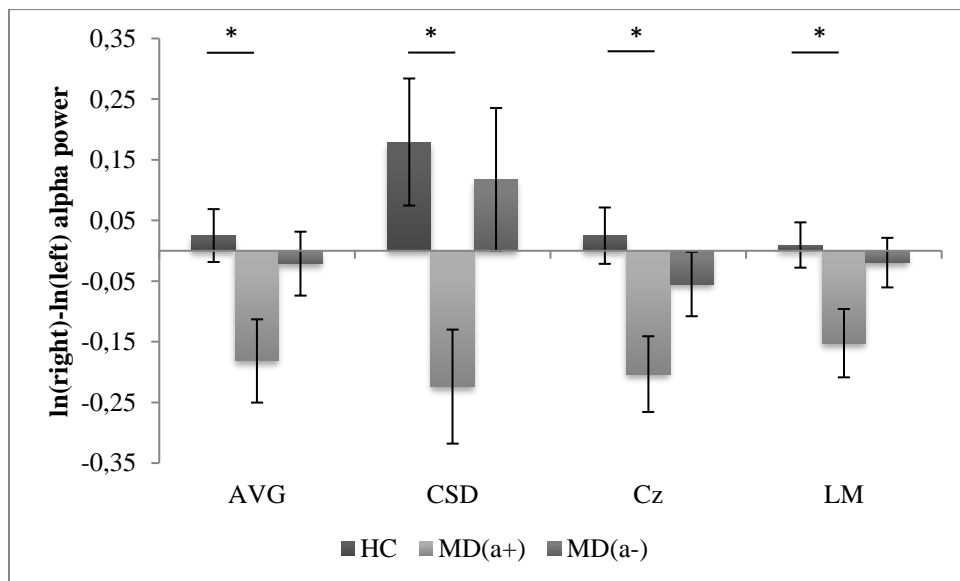
Means and standard deviations (in brackets) of the absolute (ln) alpha power over right (R) and left (L) ROI in (ln)  $\mu V^2$  for Cz, AVG, LM and (ln)  $\mu V^2/m^2$  for CSD.

	HC group ( <i>n</i> = 34)	rMDa- group ( <i>n</i> = 16)	MDa- group ( <i>n</i> = 22)	MDa+ group ( <i>n</i> = 23)
In alpha power AVG R	1.28 (.9)	.99 (.9)	1.25 (1.01)	1.01 (.95)
In alpha power CSD R	4.21 (.54)	4.21 (.69)	4.25 (.95)	3.9 (.66)
In alpha power Cz R	1.7 (.81)	1.56 (.82)	1.68 (1.14)	1.4 (.79)
In alpha power LM R	1.87 (1.06)	1.63 (1.05)	1.95 (1.13)	1.7 (1.09)
In alpha power AVG L	1.26 (.95)	1.04 (.92)	1.27 (.97)	1.19 (.86)
In alpha power CSD L	4.02 (.59)	4.04 (.7)	4.13 (.82)	4.15 (.65)
In alpha power Cz L	1.68 (.76)	1.6 (.87)	1.73 (1.08)	1.6 (.73)
In alpha power LM L	1.86 (1.11)	1.71 (1.03)	1.97 (1.1)	1.86 (.99)

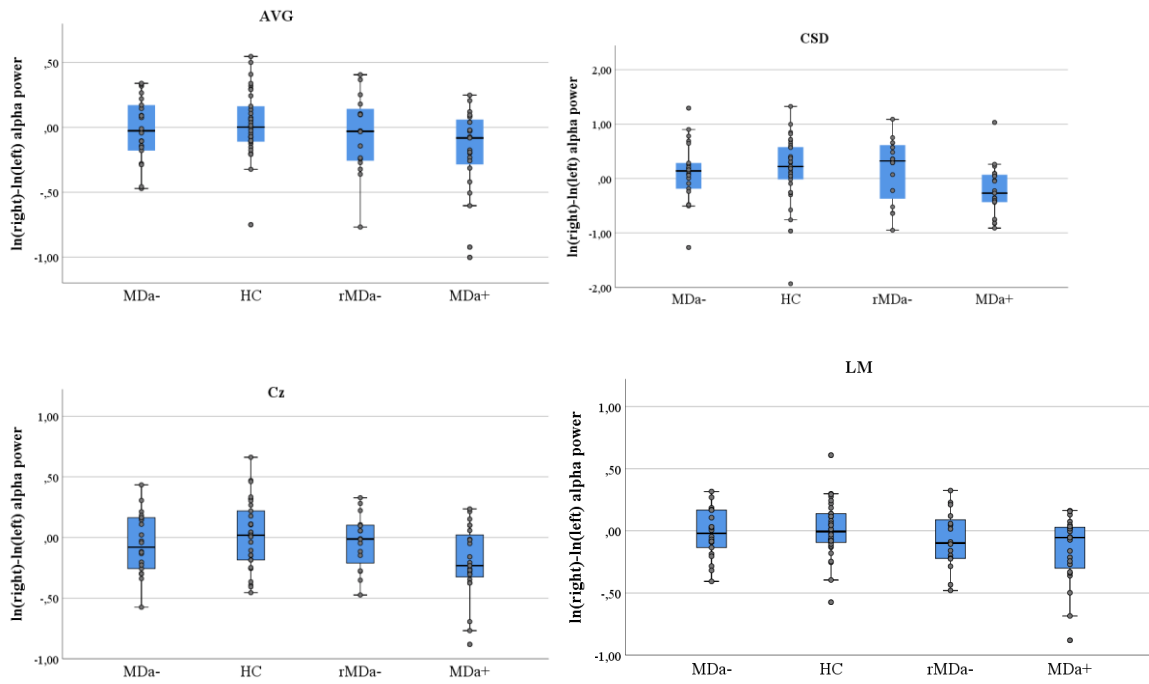
Abbreviations: HC = healthy control, MD = Major Depression, rMD = remitted Major Depression, a- = without comorbid anxiety disorder, a+ = with comorbid anxiety disorder.



**Supplementary Figure S1.** Mean laterality scores ( $\ln[\text{right}]-\ln[\text{left}]$ ) of alpha activity in the HC, rMDa- and MDa- group. Error bars display standard errors of mean. Mean laterality scores are in  $(\ln) \mu V^2$  for Cz, AVG, LM and  $(\ln) \mu V^2/m^2$  for CSD. A positive laterality score indicates a greater relative left-frontal activity and a negative laterality score indicates a greater relative right-frontal activity.



**Supplementary Figure S2.** Mean laterality scores ( $\ln[\text{right}]-\ln[\text{left}]$ ) of alpha activity in the HC, MDa+ and MDa- group. Error bars display standard errors of mean. Asterisks indicates significance (t-test;  $p < .017$  after Bonferroni correction). Mean laterality scores are in  $(\ln) \mu V^2$  for Cz, AVG, LM and  $(\ln) \mu V^2/m^2$  for CSD. A positive laterality score indicates a greater relative left-frontal activity and a negative laterality score indicates a greater relative right-frontal activity.



**Supplementary Figure S3.** Box plots of the laterality scores (ln[right]-ln[left]) of alpha activity in the MDa-, HC, rMDa- and MDa+ group including individual data points for the four references schemes. The black horizontal lines in the boxes illustrate the median of the laterality scores of the groups; the bottom line of the rectangles illustrates the 25. percentile, the top line illustrates the 75. percentile. The distribution of the laterality scores are illustrated by the vertical lines. Individual data points that are located beyond the whiskers depict outliers (i.e. values exceeding 1.5-fold the interquartile distance of the median).

### **Danksagung**

An dieser Stelle will ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Promotion unterstützt und begleitet haben.

Zuerst möchte ich mich ausdrücklich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Schulte-Körne für die Möglichkeit bedanken, in der Forschungsabteilung der Kinder- und Jugendpsychiatrie arbeiten und dort auch meine Promotion schreiben zu können. Herzlichen Dank für die Unterstützung, Betreuung, die Offenheit für neue Ideen und Vorschläge und in der Förderung des Promotionsvorhabens.

Zudem möchte ich mich ganz herzlich bei PD Dr. Ellen Greimel für die exzellente Betreuung bedanken. Ich kann dir gar nicht genug danken, dass du dir so viel Zeit für die Unterstützung, Betreuung, Förderung und für Fragen aller Art genommen hast und ich so viel von dir lernen durfte. Ich kann mich sehr glücklich schätzen, so eine kompetente und wertschätzende Projektleiterin zu haben und Teil der Arbeitsgruppe zu sein.

Weiterhin möchte ich mich bei Verena Pehl für die wertvolle Hilfe bei der Einarbeitung zu Beginn meiner Tätigkeit, Hilfe bei klinischen Fragen sowie ein offenes Ohr in allen Belangen bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei Charlotte Piechaczek und Petra Wagenbüchler für die tolle Hilfe bei der Rekrutierung sowie Datenerhebung bedanken. Außerdem möchte ich Dr. Sarolta Bakos, Dr. Barbara Grünwald und Jürgen Bartling für die Hilfe bei allen Fragen rund ums EEG sowie bei Dr. Michael Frey für die Unterstützung bei der Implementierung der Studie danken.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie sowie meinem „partner in crime and legal activities“ Tony für die Unterstützung nicht nur während der Promotion, sondern auch in den Jahren davor bedanken.