

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

Konnektivitäts-basiertes Neurofeedback zur Modulation
Emotions-assoziierter neuronaler Reaktionen:
Eine real-time fMRT Studie bei Gesunden und Patienten mit
Depression

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



vorgelegt von
Jan Lars Heppe

aus
Berlin

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Oliver Pogarell
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Alexander Brunnauer Priv. Doz. Dr. Elisabeth Frieß
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL
Tag der mündlichen Prüfung:	22.07.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung	6
1.1 <i>Begriff der Depression</i>	6
1.2 <i>Epidemiologie</i>	6
1.2.1 <i>Prävalenz und Inzidenz</i>	6
1.2.2 <i>Soziodemographische Faktoren</i>	7
1.3 <i>Ätiologie</i>	9
1.4 <i>Komorbidität</i>	10
1.5 <i>Folgewirkungen</i>	11
1.6 <i>Verlauf und Prognose</i>	12
1.7 <i>Diagnostik</i>	12
1.7.1 <i>Klassifikation</i>	12
1.7.2 <i>Symptomatik nach ICD-10</i>	14
1.7.3 <i>Diagnosestellung und Verlaufsdiagnostik</i>	16
1.8 <i>Therapie</i>	18
1.8.1 <i>Psychotherapie</i>	19
1.8.2 <i>Pharmakotherapie</i>	22
1.9 <i>Neurobiologische Veränderungen</i>	25
1.9.1 <i>Neuroanatomie und ausgewählte Zielregionen (ROI)</i>	25
1.9.2 <i>Konnektivität</i>	28
1.10 <i>Neurofeedback</i>	31
1.10.1 <i>Neurofeedback via real-time fMRT</i>	31
1.10.2 <i>Neurofeedback in therapeutischer Anwendung</i>	33
1.10.3 <i>Therapeutische Anwendung von rtfMRT bei depressiven Patienten</i>	34
1.10.4 <i>Konnektivitätsmodulation mittels rtfMRT-Neurofeedback</i>	35
2 Fragestellung und Hypothesen	39
3 Methoden	41
3.1 <i>Beschreibung der Stichproben</i>	41
3.2 <i>Untersuchungsmethoden</i>	41
3.2.1 <i>Ablauf der MRT-Untersuchung</i>	42
3.2.2 <i>Paradigma</i>	43
3.2.3 <i>Grundlagen der Magnetresonanztomographie</i>	46
3.2.4 <i>Funktionelle Magnetresonanztomographie</i>	48
3.2.5 <i>Verwendete MRT-Parameter</i>	50

3.2.6	Fragebögen und psychometrische Untersuchung.....	50
3.3	<i>Methoden der Datenauswertung</i>	52
3.3.1	Analyse der fMRT-Daten	52
3.3.2	Statistische Auswertung.....	53
4	Ergebnisse	54
4.1	<i>Funktionelle MRT-Ergebnisse der gesunden Probanden</i>	54
4.1.1	Veränderung der BOLD-Reaktion im Verlauf des Neurofeedbacks am ersten Messtag	54
4.1.2	Veränderung der BOLD-Reaktion im Verlauf des Neurofeedbacks am zweiten Messtag	56
4.1.3	Veränderung der BOLD-Reaktion im Verlauf des gesamten Studienzeitraumes ..	56
4.1.4	Veränderung der BOLD-Reaktion während des Neurofeedbacks an Tag 1 im Vergleich zu Tag 2.....	58
4.1.5	Übersicht über die Aktivitätsunterschiede zwischen dem Betrachten negativer und neutraler Bilder im Verlauf des Studienzeitraumes	60
4.2	<i>Vergleich der funktionellen MRT-Ergebnisse zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden</i>	62
4.2.1	Vergleich der BOLD-Reaktion zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden vor Beginn des Neurofeedback-Trainings an Tag 1	62
4.2.2	Vergleich der BOLD-Reaktion zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden während des Neurofeedback-Trainings an Tag 1	64
4.2.3	Vergleich der BOLD-Reaktion zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden während des Neurofeedback-Trainings an Tag 2	66
4.2.4	Vergleich der BOLD-Reaktion zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden während des letzten Neurofeedback-Trainings an Tag 2	68
4.3	<i>Ergebnisse der Konnektivitäts-Analyse</i>	69
4.3.1	Vergleich Patienten vs. Probanden für Tag 1	70
4.3.2	Vergleich Patienten vs. Probanden für Tag 2	70
4.4	<i>Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen</i>	70
4.4.1	Soziodemographische Daten.....	70
4.4.2	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)	71
4.4.3	Wortschatztest	71
4.4.4	Beck-Depressions-Inventar (BDI).....	72
5	Diskussion	73

5.1	<i>Neurophysiologische Reaktionen der gesunden Kontrollprobanden</i>	74
5.2	<i>Vergleiche der neuronalen Reaktionen zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden</i>	77
6	Limitation der Studie und Ausblick	83
7	Zusammenfassung	87
8	Literaturverzeichnis	91
9	Abbildungsverzeichnis	101
10	Tabellenverzeichnis	103
11	Abkürzungsverzeichnis	104
12	Anhang	107
13	Danksagung	118
14	Eidesstattliche Versicherung	119

1 Einleitung

1.1 Begriff der Depression

Depressive Episoden und rezidivierende depressive Störungen sind psychische Krankheitsbilder, die durch einen Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interessenverlust und einer Verminderung des Antriebs über einen längeren Zeitraum gekennzeichnet sind (Cassano et al., 2002). Zusätzlich können die Fähigkeit zur Freude, die Konzentration, der Schlaf und das Selbstwertgefühl betroffen sein sowie körperliche Symptome hinzukommen, wodurch es häufig zu einer Beeinträchtigung der gesamten Lebensführung kommt (ICD-10). Wie kaum eine andere Erkrankung gehen Depressionen also mit einem hohen Leidensdruck für die Patienten einher.

Weltweit verursachen Depressionen unter allen chronischen Erkrankungen die größte Zahl der mit Beeinträchtigung gelebten Lebensjahre (WHO, 2016) und stellen eine wesentliche Ursache für Arbeitsunfähigkeit, Frühverrentung (DRV, 2014) und Suizid (Hawton et al., 2013) dar.

1.2 Epidemiologie

1.2.1 Prävalenz und Inzidenz

National wie international liegt das Risiko im Laufe des Lebens an einer Form der Depression zu erkranken (Lebenszeitprävalenz) bei 16-20% (Bijl et al., 1998; Ebmeier et al., 2006). Sie gehört neben Angststörungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen und nimmt weltweit zu. Es wird ihr zugesprochen, bis 2030 die höchste Krankheitslast der Industriestaaten zu verursachen (Schneider, 2012). Aktuelle Daten zur Häufigkeit depressiver Störungen erhob das Robert Koch-Institut mit seiner „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) und dem - dieser Studie erstmalig beigefügtem - Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (DEGS1-MH) über die Jahre 2008 - 2011. Als zentrales Erhebungsinstrument diente das standardisierte und computergestützte „Composite International Diagnostic Interview“ (Jacobi et al., 2014). Die Selbstauskunft der Studienteilnehmer im Alter von 18 bis 79 Jahren ergab dabei eine Lebenszeitprävalenz für eine diagnostizierte Depression von 11,6%. Mit aktuell unter einer depressiven Symptomatik leidenden 8,1% der Bevölkerung wird die erhebliche gesellschaftliche Bedeutung dieser Erkrankung deutlich. In

einem Zeitraum von 12 Monaten erkranken ca. 6,2 Mio. Menschen in Deutschland an einer unipolaren Depression (Jacobi et al., 2014). Die Jahresinzidenz liegt bei jährlichen ein bis zwei Neuerkrankungen auf 100 Personen (DGPPN et al., 2015).

Affektive Störung	Frauen ¹	Männer ¹	Gesamt ¹	Anzahl Betroffener(Mio.)
Unipolare Depression	10,6 (9,2-12,2)	4,8 (4,0-5,7)	7,7 (6,9-8,6)	4,9
Major-Depression	8,4 (7,2-9,9)	3,4 (2,8-4,3)	6,0 (5,2-6,8)	3,9
Dysthyme Störung	2,5 (1,9-3,2)	1,4 (1,0-2,0)	2,0 (1,6-2,4)	1,3
Bipolare Störung	1,7 (1,2-2,5)	1,3 (0,8-2,0)	1,5 (1,1-2,0)	1,0

¹ in % mit 95 %-Konfidenzintervall

Tab. 1-1: 12-Monats-Prävalenz affektiver Störungen (DEGS1) (Jacobi et al., 2014)

1.2.2 Soziodemographische Faktoren

Zahlreiche Längs- und Querschnittsstudien zeigen eine höhere Prävalenz depressiver Störungen bei Frauen im Vergleich zu Männern. So auch in der 2014/15 ebenfalls vom Robert Koch-Institut durchgeführten „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) - Studie: 9,7% der Frauen und 6,3% der Männer berichteten von einer in den letzten 12 Monaten diagnostizierten Depression oder depressiven Verstimmung. Dieser Geschlechtsunterschied betraf besonders stark die jüngste Altersgruppe: Die 12-Monats-Prävalenz in der Gruppe der 18- bis 29-Jährigen lag für Frauen bei 14% und für Männer bei 9% (Thom et al., 2017). Dabei bestätigt sich auch die Annahme eines stärker ansteigenden Erkrankungsrisikos für Mädchen und junge Frauen im Vergleich zu ihren männlichen Altersgenossen (Bennett et al., 2005).

In der Literatur werden verschiedene Hypothesen diskutiert, die diesen Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit von Depressionen zu erklären versuchen. Vergleiche epidimiologischer Bevölkerungsstudien mit Studien im Behandlungskontext zeigen in beiden Erhebungssettings ein ähnliches Geschlechterverhältnis und sprechen somit gegen die Annahme, dass ein

unterschiedliches Inanspruchnahmeverhalten allein für den genannten Umstand verantwortlich ist (Kuehner, 2003; Lautenbacher, 2007). Zwar sollten Artefakte wie das Letztere, unterschiedliche Erkennungsraten oder die unterschiedliche Symptomatologie zwischen Mann und Frau berücksichtigt werden, doch reichen sie in Ihrem Erklärungspotenzial allein nicht aus. Auch Hypothesen basierend auf unterschiedlichen genetischen und hormonellen Einflüssen sind bislang noch widersprüchlich oder unzureichend dokumentiert worden (Lautenbacher, 2007). Den Bildungsstatus betrachtend, lag in der Gesamtbevölkerung die Häufigkeit einer selbstberichteten diagnostizierten Depression mit 10,5% in der unteren Bildungsgruppe bei etwa der Hälfte im Vergleich zu 5,6% in der oberen Bildungsgruppe (Thom et al., 2017). In Abhängigkeit solcher und anderer psychosozialer Faktoren (z.B. Familienstand, Berufstätigkeit) variiert auch das Geschlechterverhältnis erheblich und verdeutlicht so deren Einfluss (Busch et al., 2013). Benachteiligung, Armut, Fehlen von Macht und Anerkennung oder sexueller Missbrauch sind Faktoren, die das Erkrankungsrisiko bei beiden Geschlechtern erhöhen, denen Frauen jedoch häufiger ausgesetzt sind. Da derartige Geschlechtsrollenaspekte die endokrine Stressantwort von Männern und Frauen zu modulieren scheinen, lässt sich auch ein Einfluss auf die neurophysiologische Aktivität erahnen (Ladwig et al., 2011; Lautenbacher, 2007). In Deutschland sind zudem ausgeprägte regionale Unterschiede festzustellen. Neben einem Ost-West-Gefälle, vor allem bei Männern, lagen nach der GEDA 2014/2015 die Prävalenzen im Vergleich der Bundesländer in Stadtstaaten am höchsten. Der Stadt-Land-Vergleich zeigte die höchste Prävalenz in Großstädten und die niedrigste in kleinstädtischen Wohnorten (Thom et al., 2017). Begründet ist dies in den zahlreichen unterschiedlichen Begebenheiten wie der variierenden Konzentration von Risiko- und Schutzfaktoren, dem örtlichen Inanspruchnahmeverhalten der Bewohner, der lokalen Verfügbarkeit von Behandlungsangeboten sowie der Häufigkeit, mit der Ärzte und Therapeuten Depressionen diagnostizieren und dokumentieren (Thom et al., 2017). Personen jeden Lebensalters können an Depressionen erkranken. Anders als lange angenommen, liegt das mittlere Ersterkrankungsalter bereits zwischen dem 25. und dem 30. Lebensjahr (Wittchen et al., 2010). Weiter ist bekannt, dass die Lebenszeit- und 12-Monats-Prävalenz einer diagnostizierten Depression von

den 18- bis 29-Jährigen an zunimmt, ihren Höhepunkt im Alter zwischen 50 und 69 Jahren erreicht und anschließend mit steigendem Lebensalter wieder abnimmt (Jacobi et al., 2014). Dennoch stellt die Depression die häufigste psychische Erkrankung im höheren Lebensalter da und weist besonders in dieser Altersgruppe eine hohe Komorbidität mit anderen somatischen Erkrankungen auf (Härter, 2007; Volkert et al., 2013).

1.3 Ätiologie

Als Auslöser depressiver Störungen wird eine multifaktorielle Genese angenommen, geprägt von einer Wechselwirkung genetischer, neurobiologischer und psychosozialer Faktoren.

Depressive Störungen treten familiär gehäuft auf und lassen so eine genetische Prädisposition im Sinne erhöhter Vulnerabilität vermuten. Eine dänische Zwillingsstudie zeigte Konkordanzraten für unipolare Verläufe bei eineiigen Zwillingen von 50%, für bipolare Verläufe waren es sogar 80% (Bertelsen et al., 1977). Dabei wird ein Mitverursachen affektiver Störungen durch Alterationen auf verschiedenen Genen angenommen, auch wenn genetische Marker auf DNA-Ebene bislang noch nicht lokalisiert werden konnten (Berger et al., 2004).

Auch eine entwicklungsbedingte Disposition durch einschneidende Lebensereignisse wird diskutiert. Einen Hinweis darauf liefert beispielsweise der Umstand, dass in der Lebensgeschichte depressionskranker Patienten 2- bis 3-mal so häufig Verlust- oder Trennungserlebnisse von wichtigen Bezugspersonen während der Kindheit festzustellen sind als bei gesunden Vergleichspersonen (Schneider, 2012).

Bei der sog. saisonalen Depression folgen die Episoden der Stimmungsänderungen einem saisonalen Muster mit einer Häufung im Herbst und Winter, was auf einen Einfluss von Licht und Melatonin hinweist.

Psychosoziale Faktoren finden Einzug in verschiedene Theorien zur Entstehung affektiver Störungen. So versucht das verstärkungstheoretische interpersonelle Erklärungsmodell die Depressionsentstehung mit dem Verlust potenzieller Verstärker zu begründen: mangelnde soziale Kontakte und Fertigkeiten führen über den Wegfall von Belohnungssystemen zu einer zunehmenden depressiven

Verstimmung und Resignation der Betroffenen (Hautzinger, 2003; Schneider, 2012).

Aber auch psychodynamische Ansätze stellen häufig die Interaktion mit Bezugspersonen und die individuelle Trennungsempfindlichkeit in den Mittelpunkt ihrer Erklärungen. Beispielsweise bedingt durch Störungen in der oralen Entwicklungsphase, die eine erniedrigte Frustrationsschwelle für neue Enttäuschungserlebnisse zur Konsequenz haben, oder durch unvollständige Trauerbewältigung nach Verlusterfahrungen, kommt es zur späteren Ausprägung einer depressiven Störung (Schneider, 2012).

Kognitionspsychologische Ansätze sehen unter anderem kognitive Störungen für die Depression als ursächlich an. Aktuelle oder chronische Belastungen werden hierbei mittels dysfunktionalen Schemata verarbeitet und führen zur kognitiven Verzerrung der Realität, die im Fall depressiver Patienten eine negative Wahrnehmung der eigenen Person, der Umwelt und der Zukunft (kognitive Triade) bedingt (Hautzinger, 2003; Reinecker, 2003).

Abschließend sei das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell genannt, das viele der bereits genannten Erklärungsansätze aufgreift und sich nach aktuellem Forschungsstand gut zur Beschreibung der Genese affektiver Störungen eignet. Eine Kombination aus genetischer, neurobiologischer sowie biografischer Disposition und dem Auftreten weiterer belastender Lebensereignissen (Tod einer Bezugsperson, Scheidung, Arbeitsplatzverlust) kann bei unzureichenden protektiven Faktoren wie sozialer Unterstützung zur Auslösung der Depression führen (Schneider, 2012).

1.4 Komorbidität

Bei den depressiven Störungen besteht eine hohe Komorbidität mit anderen psychischen und/oder somatischen Erkrankungen.

Bezüglich psychischer Komorbidität erfasste die DEGS1-MH-Studie bei 60,7% aller Patienten mit unipolaren depressiven Störungen in den letzten 12 Monaten vor der Untersuchung eine, bei 24,1% sogar drei oder mehr zusätzliche Diagnosen (Jacobi et al., 2014). Häufig zu finden sind dabei Angst- und Panikstörungen, Abhängigkeitserkrankungen sowie Essstörungen, somatoforme Störungen, Persönlichkeitsstörungen und Zwangsstörungen (DGPPN et al.,

2015). Diese Komorbidität geht in vielen Fällen mit stärkerer Symptomschwere, Chronizität, höherer funktioneller Beeinträchtigung, höherer Suizidrate und einem geringeren Ansprechen auf eine medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlung einher (Schneider, 2012).

Aber auch der somatische Zustand der Patienten bleibt von einer depressiven Störung nicht unbeeinflusst. So haben depressionsassoziierte Symptome wie Schlafstörungen, Erschöpfung oder Schwäche erhebliche körperliche Auswirkungen und werden im Ausmaß ihrer Beeinträchtigung teils mit anderen chronischen somatischen Erkrankungen wie Diabetes oder Bluthochdruck verglichen. Für depressive Patienten steigt das Risiko, somatisch zu erkranken, beinahe um das 2-fache (Ormel et al., 2007). Eine Assoziation besteht hier u. a. mit arteriosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und zerebrovaskulären Erkrankungen, Krebs, Migräne, Asthma bronchiale, Allergien, Ulcus pepticum, Diabetes mellitus und Infektionserkrankungen (Baumeister et al., 2005; Honda et al., 2004; McDaniel et al., 1995; Popkin et al., 1988; Tiemeier et al., 2004). Dabei beeinflusst die depressive Störung die Morbidität, Mortalität und Lebensqualität der körperlich Erkrankten. In Konsequenz entstehen für diese Patienten auch höhere Gesundheitskosten (Schneider, 2012).

1.5 Folgewirkungen

Laut WHO gehören depressive Störungen zu den wichtigsten Volkserkrankungen. Als Hauptursache für Behinderung weltweit tragen sie wesentlich zur globalen Krankheitslast bei. Sichtbar wird dies im Vergleich der „Disability-adjusted Life Years“ (DALYs), die Summe jener Lebensjahre, die durch Behinderung oder vorzeitigen Tod aufgrund einer bestimmten Erkrankung verloren gehen. Unipolare depressive Störungen zählen hiernach zu den häufigsten Ursachen für durch Krankheit verlorene Lebensjahre (Kassebaum et al., 2016) und sind nach Hochrechnungen der WHO bis 2030 vor Ischämischen Herzerkrankungen oder Demenzen führend.

1.6 Verlauf und Prognose

Typischerweise verlaufen Depressionen phasenweise, d.h. die Krankheitsepisoden sind zeitlich begrenzt und klingen häufig auch ohne therapeutische Interventionen ab (Ustun et al., 2004). Aber auch therapieresistente und chronische Verläufe sind möglich. Die durchschnittliche Episodendauer einer unbehandelten unipolaren Depression beträgt sechs bis acht Monate (Berger et al., 2004); behandelt verkürzt sich die Phasenlänge im Mittel auf ca. vier Monate (Kessler et al., 2003). Bei über 50% der Betroffenen kommt es nach Erstmanifestation im Laufe des Lebens zu weiteren depressiven Episoden, wobei die Wiedererkrankungswahrscheinlichkeit mit jeder weiteren Phase zunimmt: Sie liegt nach zweimaliger Erkrankung bei 70 % und nach der dritten Episode bei 90% (Kupfer, 1991). Mit zunehmender Anzahl der Episoden und steigendem Lebensalter verkürzen sich auch die Abstände zwischen den depressiven Phasen (Schneider, 2012). Doch je länger ein Patient rezidivfrei bleibt, desto geringer wird das Wiedererkrankungsrisiko (DGPPN et al., 2015). Neben der Anzahl früherer Episoden als wichtigster Prädiktor, gibt es noch weitere Risikofaktoren, welche die Gefahr eines Rezidivs erhöhen: lange Episodendauer, unvollständige Remission, psychische/somatische Komorbidität, psychotische/katatone/somatische Symptome, bipolarer Verlauf, Dysthymia (»double depression«), junges Alter bei Ersterkrankung, weibliches Geschlecht, ledig, Mangel an sozialer Unterstützung (Schneider, 2012).

1.7 Diagnostik

1.7.1 Klassifikation

Nach dem internationalen Klassifikationssystem der ICD-10 werden depressive Störungen der diagnostischen Kategorie der Affektiven Störungen (F30-F39) zugeordnet. Wie der Name bereits vermuten lässt, werden darunter Störungen zusammengefasst, deren Hauptsymptome in einer Veränderung der Stimmung (Affekt) bestehen und von schwerer Depression mit Niedergestimmtheit, Interessenverlust, Freudlosigkeit und erhöhter Ermüdbarkeit auf der einen Seite bis hin zur Manie mit gehobener, expansiver oder gereizter Stimmung sowie erhöhter Aktivität auf der anderen Seite reichen.

Unipolare depressive Störungen sind dadurch gekennzeichnet, dass bei ihnen keine Phasen gehobener oder gereizter Affektlagen vorkommen, und sind somit von bipolaren Störungen und der Zykllothymie abzugrenzen. Zu unterscheiden sind dabei bezüglich Dauer und Verlauf vor allem depressive Episoden (F32), die mindestens 14 Tage (Ausnahme: schwere depressive Episode mit raschem und schweren Symptomverlauf auch kürzer) angedauert haben müssen, rezidivierende depressive Störung (F33), die durch wiederholte depressive Episoden ohne unabhängige manische Episoden charakterisiert ist, und Dysthymia (F34.1), die eine chronische, über mehrere Jahre reichende depressive Verstimmung beschreibt ohne dabei schwer genug noch hinsichtlich einzelner Episoden anhaltend genug zu sein, um die Kriterien einer rezidivierenden depressiven Störung zu erfüllen.

Bei den depressiven Episoden (F32) und der rezidivierenden depressiven Störung (F33) unterscheidet die ICD-10 einen Schweregrad von leicht, mittelgradig und schwer und das zusätzliche Vorhandensein/ Nichtvorhandensein psychotischer Symptome (Wahnideen, Halluzinationen, depressiver Stupor).

ICD-10-Code	Affektive Störung
F30	Manische Episode
F31	Bipolare affektive Störung
F32 <i>F32.0</i> <i>F32.1</i> <i>F32.2</i> <i>F32.3</i>	Depressive Episode (dE) <i>Leichte dE</i> <i>Mittelgradige dE</i> <i>Schwere dE</i> <i>Schwere dE mit psycho. Symptomen</i>
F33 <i>F33.0</i> <i>F33.1</i> <i>F33.2</i> <i>F33.3</i>	Rezidivierende depressive Störung <i>mit gegenwärtig leichter dE</i> <i>mit gegenwärtig mittelgradiger dE</i> <i>mit gegenwärtig schwerer dE</i> <i>mit gegenwärtig schwerer dE und psych. Symptomen</i>
F34 <i>F34.0</i> <i>F32.1</i>	Anhaltende affektive Störung <i>Zykllothymia</i> <i>Dysthymia</i>

F38	Andere affektive Störungen
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung

Tab. 1-2: Ausschnitt aus Klassifikation Affektiver Störungen nach ICD-10

1.7.2 Symptomatik nach ICD-10

1.7.2.1 Hauptsymptome einer depressiven Episode

Gedrückte Grundstimmung, die sich in Gefühlen der Verzweiflung, Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit und innerer Leere äußert. Auch ein Gefühl der Gefühlslosigkeit ist möglich, bei dem Patienten sich weder freuen noch Trauer empfinden können. Es kommt teilweise zu Angstgefühlen. Typisch kann ein deutlich ausgeprägtes Stimmungstief am Morgen sein.

Interessenverlust und Freudlosigkeit (Anhedonie) mit Rückgang des Aktivitätsniveaus und der Fähigkeit, sich an wichtigen Dingen oder Aktivitäten des Alltags zu erfreuen. Dieser Interessenverlust kann sich auf alle Lebensbereiche (Haushalt, Körperpflege, Beruf, Hobby, sexuelle Aktivität) beziehen und ist kaum zu überwinden.

Antriebsminderung und Ermüdbarkeit (Energielosigkeit) erlebt der Patient als ein Gefühl starker innerer Müdigkeit, kaum mehr belastbar zu sein und bereits durch Alltagsaktivitäten wie Anziehen oder Körperpflege erschöpft zu sein. Häufig kommt es zum Rückzug der Betroffenen z.B. ins Bett.

1.7.2.2 Zusatzsymptome

Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit verbunden mit Unentschlossenheit und durch die Denkhemmung wiederkehrenden Grübeleien, Selbstzweifeln und Ängsten.

Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit mit Denkinhalten rund um das Thema Schuld, Sünde und Armut und dem Verlust von Selbstvertrauen. Dabei

häufiger Bezug zu bisherigen Kompetenzen z.B. in Beruf, Freizeit oder sozialen Kontakten.

Negative und pessimistische Zukunftsperspektive, die jeden Tag als eine Belastung erscheinen lassen und die Zukunft als aussichtslos, eingeschlossen der Gesundheitsprognose.

Schlafstörungen mit Ein- bzw. Durchschlafstörungen und morgendlichem Früherwachen.

Verminderter Appetit unter dem sich die Patienten zum Essen regelrecht zwingen müssen und der teils mit erheblichen Gewichtsabnahmen einhergehen kann. In seltenen Fällen kommt es zu gesteigertem Appetit.

Suizidalität mit Wünschen des Patienten wie beispielsweise möglichst bald an einer unheilbaren Krankheit oder durch einen Unfall zu sterben (Suizidgedanken); aber auch konkrete Überlegungen zu einem aktiven Suizidversuch. Dies kann mit Wahnsymptomen und Halluzinationen einhergehen.

1.7.2.3 Subtypisierung: Somatisches Syndrom

Liegen bei einer leichten und mittelgradigen depressiven Episode mindestens 4 der folgenden Kriterien vor, wird zusätzlich von einem Somatischen Syndrom gesprochen; eine schwere Depression schließt ein solches in der Regel mit ein:

1. Interessenverlust oder Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten
2. Verminderte Fähigkeit auf freudige Ereignisse emotional zu reagieren
3. Frühmorgendliches Erwachen, zwei oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit
4. Morgentief
5. Objektiver Befund einer psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit
6. Deutliche Appetitminderung
7. Gewichtsverlust, häufig mehr als 5 % des Körpergewichts im vergangenen Monat
8. Libidoverlust

Die früher als „endogen“ oder „autonom“ bezeichnete Depression mit somatischem Syndrom geht vergleichsweise häufiger mit psychotischen Symptomen und erhöhter Suizidalität einher, unterscheidet sich oft in der Rhythmik von depressiver und normaler Stimmung und bedarf daher einer differenziellen Therapie.

1.7.3 Diagnosestellung und Verlaufsdiagnostik

Zur Diagnosestellung einer depressiven Störung nach ICD-10 müssen mindestens zwei (für eine schwere Episode drei) Hauptsymptome über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen anhalten. Die Einteilung der Episode nach Schweregrad richtet sich nach der Anzahl der vorliegenden Zusatzsymptome: Liegen zusätzlich zu den Hauptsymptomen mindestens zwei, drei bis vier bzw. mindestens fünf Zusatzsymptome vor, handelt es sich um eine leichte (F32.0), mittelgradige (F32.1) bzw. schwere Episode (F32.2). Des Weiteren wird klassifiziert, ob zusätzlich ein somatisches Syndrom oder psychotische Symptome vorliegen und der Verlauf in monophasisch, rezidivierend/ chronisch oder bipolar eingeteilt.

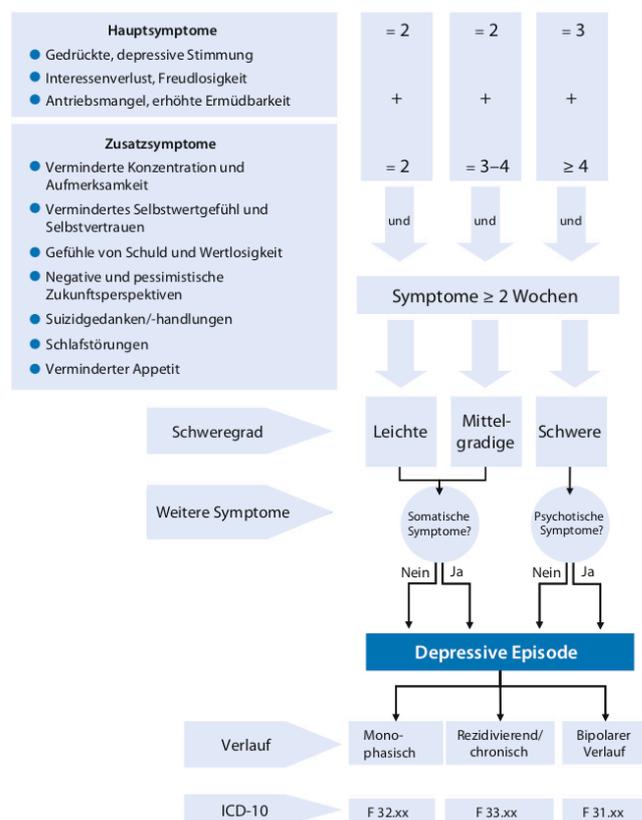


Abb.: 1-1: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10 Kriterien (Schneider, 2012)
© Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages

Durch ein frühzeitiges Erkennen und therapeutisches Vorgehen kann bei depressiven Störungen das Risiko einer Chronifizierung gesenkt und Komplikationen vermieden werden (Schneider, 2012). Erschwert wird dies jedoch dadurch, dass depressive Patienten nur selten spontan über typische Kernsymptome berichten und die geschilderten Beschwerden häufig unspezifisch sind. Deshalb ist eine aktive Exploration der depressiven Störung mit möglichen Zusatzsymptomen gefragt, sowie das Erfassen vorhandener Komorbiditäten, dem Suizidrisiko und möglicher Differentialdiagnosen. Die S3/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression schlägt hierfür einen dreistufigen Plan der Diagnostik vor (DGPPN et al., 2015):

1. Bei Verdacht auf eine depressive Störung sollte auf das Vorliegen möglicher Hauptsymptome wie einer Veränderung von Stimmung und/oder des Antriebs untersucht werden.
2. Differentialdiagnostisch sollte geklärt werden, inwieweit derartige Veränderungen in Stimmung und Antrieb einer depressiven Symptomatik oder einer anderen psychischen Störung zuzuordnen sind.
3. Somatische, insbesondere hirnorganische Grunderkrankungen, und der Gebrauch oder Missbrauch psychotroper Substanzen sollten mittels sorgfältiger allgemein-körperlichen und neurologischen Untersuchung (Schneider, 2012) als Ursache ausgeschlossen werden.
4. Erst dann ist anhand einer genauen psychopathologischen Befund-Erhebung mit allen Haupt- und Zusatzsymptomen und dem bisherigen Verlauf die Diagnose der depressiven Störung zu stellen.

Neben einer Fremdanamnese können störungsspezifische Fragebögen die Diagnostik sinnvoll ergänzen. Ein routinemäßiger Einsatz bei allen Patienten im Sinne eines „Massenscreenings“ wird hingegen nicht empfohlen (Excellence, 2004; Gensichen et al.; Gilbody et al., 2005). Zu den gebräuchlichsten solcher Instrumente zählen:

- Beck-Depressions-Inventar (BDI-II, Selbstbeurteilungsverfahren; Beck et al., dt. Bearbeitung von Hautzinger et al. 2009)

- Patient Health Questionnaire (PHQ-D, Selbstbeurteilungsverfahren; Spitzer et al., dt. Übersetzung von Löwe et al. 2002)
- WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden (WHO. 1998)
- Hamilton-Depression-Rating-Skala (HDRS, Fremdbeurteilungsverfahren; Hamilton 2005)

Ein Teil dieser Fragebögen eignet sich auch für eine Verlaufsdagnostik, die einen zentralen Bestandteil einer adäquaten Behandlung besonders in der Akutphase darstellt. Durch Prozessevaluation (Jong-Meyer, 2007) und regelmäßiges Monitoring können ein Ansprechen der Therapie, deren Erfolg aber auch mögliche Komplikationen und Nebenwirkungen frühzeitig erkannt werden (Althaus, 2007).

1.8 Therapie

Eine intensive Aufklärung des Patienten über die depressive Störung als Krankheit, deren Symptomatik und Verlauf sowie die Wirksamkeit der unterschiedlichen Behandlungsmaßnahmen und –alternativen steht am Beginn jeder Therapie (DGPPN et al., 2015).

Anschließend unterscheidet sich die therapeutische Zielsetzung je nach Behandlungsphase der depressiven Störung:

1. Die Akuttherapie hat zum Ziel, den Leidensdruck zu lindern und eine vollständige Remission zu erzielen (Schneider, 2012). Residualsymptome zählen zu den Hauptrisikofaktoren für eine erneute depressive Episode (Nierenberg et al., 2003; Petersen, 2006).
2. Die Erhaltungstherapie dient der Aufrechterhaltung der Remission. Ein Abklingen der Symptome ist nicht gleichzusetzen mit dem eigentlichen Ende der Krankheitsepisode, weshalb ein vorzeitiges Therapieende mit einer hohen Rückfallgefahr verbunden ist (Geddes et al., 2003). Dies kann durch eine Fortführung der spezifischen medikamentösen und/oder psychotherapeutischen Behandlung über die Symptomremission hinaus vermieden werden (Geddes et al., 2003).
3. Die unter bestimmten Umständen notwendige Langzeit- bzw. Rezidivprophylaxe versucht, erneute Krankheitsepisoden langfristig zu

verhindern (Schneider, 2012). Sie ist für jene Patienten notwendig, die ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen oder über verminderte Bewältigungsressourcen verfügen (DGPPN et al., 2015).

Im Rahmen leichter depressiver Störungen ist zunächst ein aktives beobachtendes Abwarten (watchful waiting) möglich, sofern die Patienten eine Behandlung ablehnen oder davon ausgegangen werden kann, dass die depressive Symptomatik sich ohne Therapie zurückbildet (Schneider, 2012). Begleitet werden kann dies von allgemeinen psychoedukativen Ansätzen wie der Verbesserung des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Tagesstrukturierung oder begleitenden Gesprächen im Sinne einer psychiatrisch-psychotherapeutischen bzw. psychosomatischen Grundversorgung. Innerhalb der ersten beiden Wochen muss eine Überprüfung der Symptomatik erfolgen und bei noch anhaltender oder verschlechterter Symptomatik eine spezifische Therapie eingeleitet werden (NHS, 2004).

1.8.1 Psychotherapie

Die Psychotherapie ist mittlerweile fester Bestandteil der ambulanten, teilstationären sowie stationären Depressionsbehandlung und stellt eine vergleichsweise nachhaltige Therapieoption dar (Schneider, 2012). Als alleinige Therapieform bei leichten bis mittelgradigen Depressionen ohne Selbstgefährdung indiziert, ist sie in Ihrer Wirksamkeit der Pharmakotherapie gleichwertig (Schneider, 2012). Allerdings ist die Wirksamkeit von zahlreichen individuellen Einflussfaktoren wie beispielsweise Persönlichkeitsmerkmalen, kulturellen Hintergründen (Sotsky et al., 1991) oder vorhandenen Komorbiditäten (Brown et al., 2001) abhängig, was bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden muss. Die Patienten sollten über die bis zu 12 Wochen lange Wirkungslatenz einer Psychotherapie aufgeklärt werden und ihnen im Anschluss an die Akuttherapie eine adäquate Nachbehandlung im Sinne einer 8- bis 12-monatigen Erhaltungstherapie angeboten werden (Schneider, 2012). Neben der kognitiven Verhaltenstherapie und der Interpersonellen Psychotherapie, die in ihrer Wirksamkeit am besten gesichert sind, gibt es zahlreiche weitere störungsspezifische Behandlungsansätze (Schneider, 2012). Im ambulanten Sektor ist neben der kognitiven Verhaltenstherapie noch die tiefenpsychologisch

fundierte und analytische Psychotherapie von Seiten der gesetzlichen Krankenversicherungen erstattungsfähig. Im stationären Bereich kommen hingegen unterschiedlichste Psychotherapieverfahren zum Einsatz, die teils durch Behandlungsverfahren wie Psychoedukation, Ergotherapie oder Entspannungstechniken ergänzt werden (DGPPN et al., 2015).

1.8.1.1 Kognitive Verhaltenstherapie

Nach diesem Modell sind ein Mangel an positiver Verstärkung (Verstärker-Verlust-Theorie) (Lewinsohn, 1974) und das wiederholte Erleben „nicht kontrollierbarer“ belastender Situationen (erlernte Hilflosigkeit) (Seligman, 1975) neben anderen depressionsfördernden Verhaltensmustern für die Entstehung und Aufrechterhaltung der depressiven Störung verantwortlich. Der Depression gehen häufig eine Reihe negativer Lebenserfahrungen und der damit verbundene Verlust an positiver Verstärkung voraus. Aber auch Defizite bei sozialen Fähigkeiten, Konfliktbewältigung und Problemlösevermögen sind hierbei von Bedeutung (de Jong-Meyer et al., 2007).

Die kognitive Therapie von Beck wurde speziell für die Behandlung depressiver Störungen entwickelt (Beck, 1979) und basiert auf der Annahme, dass das Denken Depressiver bezüglich des Selbst, der Umwelt und der Zukunft („kognitive Triade“) verzerrt ist. In belastenden Situationen werden automatische, sich wiederholende negative Gedankenketten (negative Schemata) aktiviert und verstärkt (Beck, 1967). Diese „kognitiven Verzerrungen“ sind einseitig, übertrieben negativ, selektiv und willkürlich und aus der lebensgeschichtlichen Entwicklung eines Patienten erklärbar (Schneider, 2012).

Bei der kognitiven Verhaltenstherapie sollen depressive Symptome, ausgehend von einer individuellen Problemanalyse, vor allem durch die Korrektur solcher dysfunktionalen Denkschemata gelindert werden. Dabei hilft das Erkennen und Überprüfen der eigenen auf Selbstabwertung beruhenden Überzeugungen und Gedankenketten und das anschließende Erlernen alternativer Denk- und Verhaltensmuster, ein verbessertes Problemlöserpertoire zu entwickeln (Beck, 2010; Spoerri, 1996). Weiter soll durch eine Förderung von Erfolgserlebnissen und das Einüben sozialer Fertigkeiten das Selbstwertgefühl und die

Beziehungsfähigkeit der Patienten gestärkt werden (Schneider, 2012). Entspannungstechniken helfen Stress, Schlaflosigkeit oder Angst zu mildern.

1.8.1.2 Interpersonelle Psychotherapie (IPT)

Die Interpersonelle Psychotherapie ist eine Kurzzeittherapiemethode bestehend aus 12-20 wöchentlichen Einzelsitzungen (Klerman et al., 1996). Sie wurde spezifisch gegen depressive Störungen entwickelt und geht von einer multifaktoriellen Erkrankungs-genese aus. Unbeachtet dieser, sieht sie die Depression immer in einem interpersonellen und psychosozialen Kontext. Belastende zwischenmenschliche und psychosoziale Stressoren, wie unbewältigte Trauer, Rollenwechsel, soziale Konflikte oder Isolation, sollen - egal ob Ursache oder Folge der depressiven Erkrankung - bewältigt werden. Die Anfangsphase (1.-3. Sitzung) umfasst die Aufklärung der Patienten über die Erkrankung und eine genaue Beziehungs- und Problemanalyse. Während der mittleren Phase (4.-13. Sitzung) werden geeignete Lösungsstrategien wie beispielsweise die Bewältigung der sozialen und interpersonellen Schwierigkeiten erlernt. Den Therapieprozess zusammenfassend, soll die Schlussphase (14.-16.Sitzung) auf die Zeit nach der Behandlung vorbereiten, die Patienten in den Alltag wiedereingliedern und ihnen Strategien zur Bewältigung künftiger Probleme geben (Dykierek et al., 2004; Schramm, 1998).

1.8.1.3 Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)

Ein speziell für die Behandlung chronischer depressiver Störungen entwickeltes Psychotherapieverfahren ist das Cognitive Behavioral Analysis System for Psychotherapy. Es verknüpft kognitive mit behavioralen und interpersonellen Ansätzen und zielt in der Annahme, dass chronisch depressive Patienten auf Grund einer Entkopplung ihrer Wahrnehmung von der Umwelt nicht für Konsequenzen und Feedback ihrer Umgebung erreichbar sind, vor allem auf interpersonelle Beziehungserfahrungen ab (McCullough, 2003, 2006). Weiter werden frühkindliche Traumatisierungen und wiederholt negative Lebenserfahrungen in vulnerablen Phasen für einen kognitiv-emotionalen Entwicklungsstillstand verantwortlich gemacht, der ebenfalls eine Unzugänglichkeit für logische Argumentationen bedingt (Schneider, 2012).

Die CBASP ermöglicht es den Patienten mit Hilfe einer Situationsanalyse kausale Zusammenhänge zwischen ihren Verhaltens- und Denkmustern und deren Konsequenzen herzustellen (Schneider, 2012). Es werden Verhaltensfertigkeiten und Verantwortungsübernahme trainiert und mithilfe interpersoneller Techniken nach dem Prinzip des Übertragungs- und Gegenübertragungsphänomens dysfunktionale Beziehungsmuster aufgearbeitet und verändert (DGPPN et al., 2015).

1.8.1.4 Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

Nach S. Freuds Depressionskonzept sind unbewusste Prozesse für depressive Störungen verantwortlich. Früher Objektverlust oder traumatisierende Lebenserfahrungen führen zu einer narzisstischen Bedürftigkeit und zunehmend autoaggressiven Impulsen, die auf Grund ihres Unbewusstseins nicht adäquat bewältigt werden können. Diese pathogenetisch relevanten Konflikte bewusstzumachen und den Patienten so das Finden passender Lösungsstrategien zu ermöglichen, steht im Zentrum der tiefenpsychologisch fundierten Psychotherapie. Eine Kurzzeittherapie mit bis zu maximal 25 Stunden spielt besonders bei begrenzten Krisen wie zum Beispiel einer Trennung, eine Rolle (Schneider, 2012).

1.8.2 Pharmakotherapie

Eine Behandlung mit Antidepressiva ist vor allem bei mittelschweren bis schweren depressiven Störungen indiziert, da bei der Therapie leichter Depressionen statistisch bisher kein Unterschied zwischen Placebo und Antidepressivum nachgewiesen werden konnte (Fournier et al., 2010; Kirsch et al., 2008; Rush et al., 2006).

1.8.2.1 Akuttherapie

Neben den eigenen Erfahrungen spielen bei der Wahl des passenden Antidepressivums insbesondere Schweregrad, früheres Ansprechen des Patienten, Patientenpräferenz, Kontraindikationen, Interaktionen, Nebenwirkungen, Komorbiditäten und Kosten eine zentrale Rolle. Besonders unerwünschte Nebenwirkungen sind von erheblicher klinischer Relevanz, da

mehr als die Hälfte der mit Antidepressiva behandelten Patienten solche beklagen (Schneider, 2012). Jede antidepressive Medikation sollte innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen werden und basierend auf einer vertrauensvollen Beziehung zwischen Patient und Behandelndem engmaschig überwacht werden. Da vor allem zu Beginn der Behandlung mit Antidepressiva eine erhöhte Suizidgefahr nicht ausgeschlossen werden kann (Schneider, 2012), sind eine ambulante und eine stationäre Medikamenteneinstellung sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

1.8.2.2 Substanzklassen

Zur Behandlung depressiver Störungen sind in Deutschland eine große Zahl von Medikamenten unterschiedlicher Substanzklassen zugelassen, die sich in ihrer Strukturformel und ihrem spezifischen Wirkmechanismus voneinander unterscheiden. Als wichtigste Vertreter können beispielhaft Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI), Noradrenalin-Serotonin-Modulatoren, Tri- und tetrazyklische Antidepressiva sowie MAO-Inhibitoren genannt werden. Darüber hinaus stehen nicht klassifizierte Antidepressiva (Trazodon), Lithiumsalze und Phytopharmaka (Johanniskraut) sowie für bestimmte Situationen Substanzen anderer Medikamentengruppen (z.B. Benzodiazepine, Antipsychotika) zur Verfügung (DGPPN et al., 2015).

Lithium

Als Prototyp des Stimmungsstabilisierers wirkt Lithium sowohl über Effekte auf die Neurotransmitterregulation, auf die intrazelluläre Signaltransduktion als auch die Genexpression. Stabil liegt es als Salz (Lithiumcarbonat, Lithiumacetat u.a.) vor und wird unverändert renal eliminiert (DGPPN et al., 2015).

Bei depressiven Störungen wird Lithium sowohl zur Phasenprophylaxe unipolarer rezidivierender Depressionen, zur akut-antidepressiven Behandlung im Rahmen der Lithiumaugmentation oder einer Lithium-Monotherapie als auch auf Grund seiner antisuizidalen Wirksamkeit verwendet (DGPPN et al., 2015).

Bei Nichtansprechen auf eine medikamentöse Akuttherapie trotz ausreichender Dosierung und Dauer (4-6 Wochen) kann durch das Hinzufügen von Lithium

(Lithiumaugmentation) häufig doch noch ein Ansprechen erzielt werden und ist somit dem Wechsel des Antidepressivums oder einer Antidepressiva-Kombination vorzuziehen (Schneider, 2012).

Phytotherapeutika

In Deutschland haben in der phytotherapeutischen Behandlung depressiver Störungen nur Johanniskrautextrakte (*Hypericum perforatum*) eine wirkliche Bedeutung, da diese zahlreich verordnet und auch als Selbstmedikation genutzt werden (AkdÄ, 2006). Verwendung finden sie bei der Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen und sind mit wenigen Nebenwirkungen gut verträglich. Die Wirksamkeit von Johanniskraut ist jedoch umstritten und bei schweren Depressionen nicht belegt (Linde et al., 2008). Zudem besteht als CYP3A4-Induktor ein sehr hohes Interaktionspotenzial. Wie bei vielen pflanzlichen Präparaten existieren auch bei Johanniskrautextrakten erhebliche Standardisierungsprobleme mit recht unterschiedlichen Zusammensetzungen und Wirkstoffkonzentrationen (Kolkmann, 1996; Müller, 2000).

Aus zuvor genannten Gründen wird Johanniskraut nicht als chemischen Antidepressiva überlegen angesehen (Thase et al., 2007)

Andere Phytopharmaka, wie z. B. Baldrian, sind für die Behandlung depressiver Störungen bisher nicht hinreichend klinisch erprobt (Schneider, 2012).

1.8.2.3 Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe

Da das Rückfallrisiko durch eine medikamentöse und/oder psychotherapeutische Erhaltungstherapie um bis zu 70% gesenkt werden kann (Geddes et al., 2003), sollte nach Remission der depressiven Symptomatik noch über mindestens 4-9 Monate das zur Akuttherapie erfolgreich eingesetzte Antidepressivum in unveränderter Dosierung weitergegeben werden (Erhaltungstherapie) (DGPPN et al., 2015).

Bei Patienten mit einer hohen Rezidivneigung (abgeleitet aus bisherigem individuellen Verlauf) wird eine mindestens zweijährige Fortführung der Akuttherapie als sogenannte Rezidivprophylaxe empfohlen (Schneider, 2012).

1.9 Neurobiologische Veränderungen

1.9.1 Neuroanatomie und ausgewählte Zielregionen (ROI)

Zahlreiche Studien haben versucht, die Schlüsselbereiche des Gehirns, die an der Pathogenese depressiver Symptome beteiligt sind, zu identifizieren. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen wurden für die vorliegende Studie der dorsolaterale präfrontale Cortex (dlPFC) und der Inselcortex als Zielregionen, sogenannte Regions of Interest (ROIs), ausgewählt.

1.9.1.1 Dorsolateraler präfrontaler Cortex (dlPFC)

Der präfrontale Cortex (PFC) ist Teil des Frontallappens und lässt sich gemäß anatomischer Konnektivität und Funktionalität in einen dorsolateralen präfrontalen Cortex (dlPFC) und ventromedialen präfrontalen Cortex (vmPFC) unterteilen.

Bereits im Zuge erster funktioneller Bildgebungsuntersuchungen an Patienten mit Depressionen konnten regionale Anomalien der neuronalen Aktivität präfrontaler Regionen bei Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden festgestellt werden. Dabei zeigte sich eine Assoziation der Depression mit erhöhter Aktivität im vmPFC, während die Aktivität im dlPFC erniedrigt war (Drevets et al., 1992; Galynker et al., 1998). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen, zeigten sich in späteren Studien unter Symptomremission genau umgekehrte Aktivitätsmuster, also eine Aktivitätsabnahme des vmPFC und Aktivitätszunahme des dlPFC (Brody et al., 2001; Mayberg et al., 2000). Derartige Bildgebungsdaten weisen darauf hin, dass ein Ungleichgewicht der vmPFC / dlPFC-Aktivität zur Depression beitragen kann.

Zu den wichtigsten Aufgaben des dlPFC gehören kognitive und exekutive Funktionen wie die Aufmerksamkeitskontrolle, das Arbeitsgedächtnis, Planung, zielgerichtetes Handeln oder abstraktes Denken (Miller, 2007). Aber auch Emotionen sind von dieser kognitiven Kontrollfunktion betroffen. In verschiedenen funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)-Studien korrelierte die Regulation negativer Emotionen durch Neubewertungs- oder Suppressionsstrategien stark mit der Aktivität des dlPFC (Eippert et al., 2007; Levesque et al., 2003; Ochsner et al., 2002; Ochsner et al., 2004; Phan et al., 2005).

Die Studie von Lavesque et al. (2003) diente der Identifikation neuronaler Schaltkreise, die mit der freiwilligen Unterdrückung von Traurigkeit assoziiert sind. Die gesunden Probanden waren während der fMRT-Untersuchung dazu aufgefordert, auf traurige Filmauszüge entweder normal zu reagieren oder zu versuchen, jegliche emotionale Reaktion zu unterdrücken. Im Ergebnis zeigte sich, dass die emotionale Suppression mit einer signifikanten Aktivierung des rechten dlPFC sowie des rechten orbitofrontalen Cortex (OFC) einherging. Auch die erhobenen Selbsteinschätzungswerte von Traurigkeit korrelierten mit dem BOLD-Signal dieser Regionen (Levesque et al., 2003).

Phan und seine Kollegen (2005) untersuchten mittels fMRT gesunde Personen, die angewiesen waren, ihre durch Betrachtung erregender oder aversiver Bilder hervorgerufenen negativen Emotionen entweder aufrechtzuerhalten oder durch kognitive Neubewertung zu unterdrücken. Dabei war eine Suppression des negativen Effekts mit einer Aktivierung des dorsoanterioren cingulären, des dorsomedialen präfrontalen und des lateralen präfrontalen Kortex sowie einer Aktivitätsabnahme innerhalb limbischer Regionen verbunden (Phan et al., 2005). Auch die Studien von Ochsner et al. (2002; 2004) und Eippert et al. (2007) lieferten unter ähnlichen Bedingungen konvergierende Ergebnisse.

Weiter zeigten an Depression erkrankte Patienten während Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses und der kognitiven Kontrolle im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte aufgabenbezogene Aktivierung des dlPFC und lassen so eine Dysfunktion in dieser Region bei Depression vermuten (Harvey et al., 2005; Wagner et al., 2006).

Zusammenfassend bestätigen die funktionellen Bildgebungsdaten also die Schlüsselrolle, die der dlPFC bei der emotionalen Selbstregulation spielt, und lassen Defekte dieses Regulationsmechanismus aufgrund von dlPFC-Dysfunktion als Erklärung für eine Beteiligung des dlPFC an Depressionen plausibel erscheinen.

1.9.1.2 Inselcortex

Der Inselcortex, der häufig als eigenständiger Lobus Insularis eingeordnet wird, stellt einen eingesenkten Teil der Großhirnrinde da. Die Kortexabschnitte, die die Insula bedecken, werden Opercula genannt.

Da das Betrachten negativ und positiv konnotierter Bilder bei depressiven Patienten zu einer veränderten Aktivierung der Inselrinde führt, wurde diese Region in zahlreichen Studien mit dem Krankheitsbild der Depression in Verbindung gebracht.

Beim Betrachten negativer Bilder zeigten depressive Patienten eine geringere Aktivität im rechten Hippocampus und der rechten Insula, beim Betrachten positiver Bilder hingegen eine geringere Aktivität im rechten anterioren cingulären Cortex (ACC) und der linken Insula (Lee et al., 2007). Der Schweregrad der Depression korrelierte ausschließlich beim Betrachten negativer Bilder mit der Aktivität der linken Amygdala, der bilateralen inferioren orbitofrontalen Regionen und der linken Insula. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass der linke Inselcortex ähnlich der Amygdala als Reaktion auf negative Bilder in seiner Aktivität abnimmt und so in die Verarbeitung emotionaler Reize bei depressiven Patienten involviert sein könnte (Lee et al., 2007).

Auch Sprengelmeyer et al. (2011) konnten eine derartige Beteiligung bestätigen. In einer ersten Kohorte wurde die Erkennung von Gesichtsausdrücken untersucht, wobei sich eine starke Beeinträchtigung depressiver Patienten in der Erkennung von Ekel zeigte; eine Funktion, die mit der Inselrinde assoziiert ist. In einer zweiten Kohorte, bei der sich rein auf die Erkennung von Ekel konzentriert wurde, wurden die Ergebnisse repliziert. Zusätzlich wurde die Hypothese eines veränderten Volumens der Insula untersucht. Im Ergebnis korrelierte das Ausmaß des Ekelerkennungsdefizits eng mit einer Volumenreduktion grauer Substanz in der Insula. Weiter konnten der insulare Kortex und der anteriore cinguläre Kortex (ACC) als neurale Schlüsselkorrelate von Kernsymptomen der Depression identifiziert werden. Es ist somit anzunehmen, dass Depression mit einer Dysfunktion des insularen Kortex einhergeht und dieser ein neurales Substrat für einige klinische Kernmerkmale der Depression darstellen könnte (Sprengelmeyer et al., 2011).

Auch aktuelle fMRT-Studien, die sich methodisch zunehmend der Konnektivitätsanalyse bedienen, konnten eine Beteiligung des dIPFC, der Inselregion und derer Netzwerke bei Depression nachweisen (siehe Kapitel *1.10.1 Konnektivität bei depressiver Erkrankung*).

1.9.2 Konnektivität

Eine Vielzahl an fMRT-Studien beschäftigt sich mit der Frage, in welchem Bereich des Gehirns ein spezifischer kognitiver Zustand veränderte neuronale Aktivität hervorruft. Allerdings lassen zahlreiche experimentelle Befunde aus den Bereichen der Elektrophysiologie, der Plastizitätsforschung und der funktionellen Bildgebung annehmen, dass motorische, sensorische, affektive und kognitive Prozesse nicht einer einzelnen distinkten Region zugeordnet werden können, sondern vielmehr einem funktionellen Netzwerk vieler räumlich getrennter Areale (Konzept der funktionellen Integration) (Schneider et al., 2013). Die Verbindungen eines Areals oder eines Netzwerks von Arealen wird dabei als Konnektivität bezeichnet und nach verschiedenen Konzepten in anatomische, funktionelle und effektive Konnektivität unterteilt.

Funktionelle Konnektivität (FC) erfasst die zeitliche Korrelation der neuronalen Aktivität zwischen Gehirnregionen während einer Aufgabe oder in Ruhe und soll Coaktivierung zwischen Gehirnregionen widerspiegeln (van den Heuvel et al., 2010). Positive Konnektivität liegt vor, wenn zwei Hirnregionen gleichzeitig das spontane Blutsauerstoff-abhängige (BOLD) Signal über die Zeit erhöhen oder verringern. Negative Konnektivität tritt hingegen auf, wenn das BOLD-Signal einer Gehirnregion ansteigt, während es in einer anderen Region über die Zeit abnimmt. Die Größe der Korrelation repräsentiert dabei die Stärke der Konnektivität.

Effektive Konnektivität beschreibt den Einfluss, den ein neuronales System auf die Aktivität eines anderen neuronalen Systems ausübt, und erlaubt somit Rückschlüsse auf die Richtung und Kausalität von Konnektivitäten (Schneider et al., 2013).

Derzeit wird die funktionelle Konnektivität vor allem anhand der Analyse sog. Resting-State-Datensätze untersucht, wobei fMRT-Zeitserien von Probanden erhoben werden, die ohne eine spezifische Aufgabe im MRT liegen (Schneider et al., 2013). Die Aktivitätsmuster dieser Ruhenetzwerke ähneln jenen, die auch bei der Umsetzung spezifischer Aufgaben beobachtet werden und können in ihrer Analyse sowohl der Identifizierung verschiedener Netzwerke dienen (bspw. sensomotorisches Netzwerk, visuelles Netzwerk) als auch der Untersuchung

neuronaler Pathologien infolge neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen (Schneider et al., 2013).

1.9.2.1 Konnektivität bei depressiver Erkrankung

Es wird vermutet, dass Defizite in der Emotionsregulation (ER) zur Entwicklung und Aufrechterhaltung von Depressionen beitragen können (Berking et al., 2014; Joormann et al., 2010; Joormann et al., 2014; Joormann et al., 2016).

Funktionelle MRT-Untersuchungen zur Emotionsregulation bei gesunden Probanden konnten Gehirnregionen ausfindig machen, die der kognitiven Kontrolle (dIPFC, vIPFC, dACC) und der Emotionsverarbeitung (limbische Strukturen) dienen (Frank et al., 2014). Weiter konnte gezeigt werden, dass ihre Konnektivität untereinander eine gesunde ER unterstützt (Morawetz et al., 2016; Uchida et al., 2015). Im Umkehrschluss lässt dies vermuten, dass Störungen der Konnektivität die ER beeinflussen könnten. Tatsächlich stellten verschiedene Studien an Personen mit emotionaler Dysregulation und depressiven Patienten Auffälligkeiten in den kortikolimbischen Schaltkreisen fest (Frank et al., 2014; Rive et al., 2013; Seminowicz et al., 2004)

Trotz der Schwierigkeit, angesichts der unterschiedlichen Methoden und Ergebnisse verschiedener Studien, ein konsistentes Muster von Netzwerkdysfunktionen bei Depression zu identifizieren, wurde in einer neueren Meta-Analyse von Kaiser und Kollegen (2015) bei Patienten mit Depression eine veränderte Ruhe-Konnektivität gefunden, die das kortikolimbische ER-Netzwerk umfassen. Analysiert wurden hierfür insgesamt 27 seed-based Resting-State-FC-Datensätze aus 25 Publikationen mit insgesamt 556 depressiven Patienten und 518 Kontrollprobanden. Im Ergebnis zeigten die Patienten eine verringerte Konnektivität zwischen medianen PFC und Amygdala und eine erhöhte Konnektivität zwischen dIPFC und medialem PFC. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine verminderte Konnektivität innerhalb der frontoparietalen Kontrollsysteme und eine unausgeglichene Konnektivität zwischen Kontrollsystemen und Netzwerken die depressive Neigung zu inneren Gedanken auf Kosten der Interaktion mit der Außenwelt widerspiegeln könnten. Eine veränderte Konnektivität zwischen den Kontrollsystemen und den an der

Emotionsverarbeitung beteiligten Systemen könnte im Zusammenhang mit der emotionalen Dysregulation stehen (Kaiser et al., 2015).

Die Gruppe um Lopez (2018) beschäftigte sich mit den Zusammenhängen zwischen emotionaler Dysregulation im schulpflichtigen Alter, kortikolimbischer Resting-State-Konnektivität in der Präadoleszenz und depressiver Symptomatik im Erwachsenenalter. An 143 Kindern wurde die funktionelle Konnektivität von dlPFC und Amygdala beidseits mit sechs an der ER beteiligten Ziel-Regionen untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Defizite der ER im schulpflichtigen Alter zwar keine depressiven Symptome in der Adoleszenz voraussagen können, sie jedoch mit einer erhöhten Konnektivität zwischen dlPFC und Insula sowie dlPFC und ventromedialem PFC einhergehen. Darüber hinaus zeigte sich auch eine erhöhte Konnektivität zwischen dlPFC und dACC bei Kindern mit einer Depression in der Vorgeschichte. Trotz des Fehlens einer direkten Korrelation zwischen Defiziten der ER und depressiven Symptomen stützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass Emotionsfehlregulation mit Anomalien der top-down Kontrollfunktionen einhergeht (Lopez et al., 2018).

Kandilarova et al. (2018) untersuchten die Unterschiede in der effektiven Konnektivität zwischen acht Gehirnregionen der rechten Hemisphäre: vordere Insula, inferiorer frontaler Gyrus, mittlerer frontaler Gyrus (d.h. dlPFC), frontales Augenfeld, ACC, superiorer Parietallappen, Amygdala und Hippocampus. Hierfür verglichen sie die Daten von 20 depressiven Patienten und 20 gesunden Kontrollprobanden. Am deutlichsten zeigte sich bei den Patienten eine signifikant reduzierte Konnektivität zwischen der anterioren Insula und dem dlPFC. Damit bestätigten sich die Ergebnisse von Hwang et al. (2015), die in ihrer Studie eine verminderte funktionelle Konnektivität zwischen dlPFC und Insula bei leicht depressiven Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen konnten (Hwang et al., 2015). Doch erstmals konnte auch die Richtung dieses gestörten Einflusses bestimmt werden, vom insularen Kortex zum dlPFC. Es könnte sich hierbei um einen Teilaspekt des pathophysiologischen Mechanismus handeln, der einigen kognitiven Störungen bei Depression beispielsweise in Entscheidungsfindung oder Aufmerksamkeit zugrunde liegt. Zusammenfassend verdeutlichen die erhobenen Daten erneut die

Schlüsselrollen, welche Inselrinde und dIPFC in der Pathophysiologie der Depression zu spielen scheinen (Kandilarova et al., 2018).

1.10 Neurofeedback

Die Rückmeldung neuronaler Informationen an den Probanden wird als Neurofeedback bezeichnet. Im experimentellen und auch therapeutischen Kontext erlernen die Probanden so, Kontrolle über diese unwillkürlich und unbewusst ablaufenden Prozesse zu erlangen und sie in Richtung eines definierten Ziels auszuüben (Schneider et al., 2013). Über den lerntheoretischen Mechanismus der operanten Konditionierung können hierbei pathologische Aktivitätsmuster beeinflusst werden (Caria et al., 2012) und eine Auswirkung auf die Symptomatik erzielt werden. Im Idealfall lernt der Patient oder Proband, diese Regulationsmethode auch ohne Feedback auszuüben und bei der Krankheitsbewältigung einzusetzen (Schneider et al., 2013).

1.10.1 Neurofeedback via real-time fMRT

Die real-time funktionelle Magnetresonanztomographie (rtfMRT) ermöglicht es, neuronale Aktivität bestimmter Hirnareale oder Netzwerke in Echtzeit zu messen und zu visualisieren. Während der MRT-Messung werden die entstehenden Daten analysiert, verarbeitet und können im Sinne eines Neurofeedbacks dem Probanden zurückgemeldet werden.

1995 führten Cox und Kollegen die erste Studie durch, bei der es dank besonderer Algorithmen möglich war, eine online Verarbeitung der fMRT-Aufnahmen zu erreichen (Cox et al., 1995). Bei damals vergleichsweise geringer zeitlicher und räumlicher Auflösung, führten weitere Studien mit optimierten Online-Verarbeitungsmethoden stückweise zu einer verbesserten Korrektur von Bewegungen und Verzerrungsartefakten, besserem Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) und letztlich zu qualitativ hochwertigeren fMRT-Daten in guter Auflösung (Cox et al., 1999; Mathiak et al., 2001; Weiskopf et al., 2005).

Die Frage, ob sich mittels Neurofeedback die Aktivität in spezifischen Hirnregionen beeinflussen lässt, gelang erstmals Yoo und Jolesz 2002 in einer rtfMRT-Studie zu beantworten. Während einer Fingertapping-Aufgabe wurde der

somatomotorische Kortex untersucht, dessen Aktivität die Probanden signifikant erhöhen konnten (Yoo et al., 2002).

Weiskopf und Kollegen (2003) wiesen die Möglichkeit der neuronalen Modulation im Bereich des anterioren cingulären Cortex (ACC) nach. Im Verlauf des rtfMRT-Neurofeedbacks wurde eine Zunahme des BOLD-Signals beobachtet und so ein weiterer Beweis geliefert, dass durch Neurofeedback die Aktivität umschriebener Hirnareale beeinflusst werden kann (Weiskopf et al., 2003).

Caria und Kollegen untersuchten für Emotionen relevante Hirnareale. Sie konnten zeigen, dass auch paralimbische Regionen wie die Insula durch Neurofeedback in ihrer Aktivität bewusst reguliert werden können. Die Probanden erlernten unter Verwendung eines visuellen Feedbacks erfolgreich, die neuronale Aktivität in der rechten anterioren Insula spezifisch zu modulieren (Caria et al., 2007).

In einer weiteren Studie zeigten Caria und Kollegen (2010), dass durch eine bewusste Aktivitätsregulation auch eine spezifische emotionale Reaktion und somit das Verhalten verändert werden kann. Die Aufgabe der Probanden während des Neurofeedbacks war es, mittels rtfMRT die BOLD-Reaktion in der linken anterioren Insula zu steigern und dabei neutrale und aversive Bilder emotional zu bewerten. Diejenigen Probanden, die das BOLD-Signal erhöhen konnten, bewerteten die aversiven Bilder signifikant negativer als Probanden aus einer Placebo-Kontrollgruppe oder als Probanden, die ohne Neurofeedback trainierten (Caria et al., 2010).

Auch die Gruppe um Johnsten (2010) untersuchte eng mit Emotionen assoziierte Netzwerke. Diese lokalisierten sie mittels rtfMRT, indem sie jene Region zur Zielregion machten, die die größte Reaktion auf die Präsentation emotional negativer Bilder zeigte (Amygdala, ventrolateraler präfrontaler Cortex (vlPFC), Insula). Nach nur kurzer Einarbeitungszeit erlernten die Patienten, via Neurofeedback einen hohen Grad an Kontrolle über die Emotionsnetzwerke zu erlangen. Während Perioden der gesteigerten Aktivität in jenen Netzwerken zeigte sich Aktivierungserhöhungen im Precuneus, medialen präfrontalen Kortex und mit zunehmendem Trainingserfolg im ventralen Striatum (Johnston et al., 2010).

Zotev et al. (2011) konnten in ihrer Studie die Trainierbarkeit der hämodynamischen Aktivität der Amygdala bei gesunden Probanden zeigen. Die Teilnehmer der Versuchsgruppe erhielten Feedback über die neuronale Aktivität in der linken Amygdala und wurden instruiert, diese durch das Denken an positive autobiografische Inhalte zu steigern. Bei gleicher Aufgabenstellung erhielt eine Kontrollgruppe Feedback über die Aktivität im linken horizontalen Segment der intraparietalen Sulcusregion. Die Probanden der Versuchsgruppe steigerten die Aktivität der Zielregion signifikant gegenüber der Kontrollgruppe. Dieser Effekt blieb auch während einer Transfer-Sequenz ohne Feedback bestehen. Weiter zeigte eine funktionelle Konnektivitätsanalyse des Amygdala-Netzwerks signifikante Korrelationen in einem fronto-temporo-limbischen Netzwerk und sechs weitere bezüglich der funktionellen Konnektivität mit der linken Amygdala korrelierende Hirnregionen wurden identifiziert (Zotev et al., 2011).

Eine Vielzahl weiterer Studien untersuchte die Effekte des Neurofeedbacks via rtfMRT, mit der Modulation anderer Hirnregionen als zentralen Forschungsinhalt (deCharms et al., 2004; Hamilton et al., 2011; Rota et al., 2009; Sulzer et al., 2013; Yoo et al., 2006).

1.10.2 Neurofeedback in therapeutischer Anwendung

Mehr und mehr spielten aber auch klinische Fragestellungen eine wichtige Rolle und rückten die therapeutische Nutzbarkeit des Neurofeedbacks zunehmend in den Mittelpunkt.

Es war die Gruppe um deCharms et al. (2005), die das Neurofeedback mittels rtfMRT erstmals klinisch erfolgreich anwendete. In einer kontrollierten Studie erlernten vorerst gesunde Probanden durch Neurofeedback die Aktivitätskontrolle über den rostralen ACC zu erlangen. Es konnte gezeigt werden, dass die subjektive Schmerzwahrnehmung abhängig von der Höhe der neuronalen Aktivität in dieser Hirnregion zu- bzw. abnahm. Übertragen auf chronische Schmerzpatienten führte die erfolgreiche Teilnahme an diesem Neurofeedback-Training zu einem subjektiven Rückgang ihrer Schmerzempfindung (deCharms et al., 2005).

Haller und Kollegen (2010) untersuchten, ob es Patienten mit Tinnitus gelingt, willentlich die Aktivität im auditorischen System mittels rtfMRT-Neurofeedback zu

reduzieren und so die Symptomatik zu verbessern. Im Ergebnis konnte die Aktivität signifikant verringert werden und zwei von sechs untersuchten Patienten berichteten über einen subjektiven Rückgang der Beschwerden (Haller et al., 2010).

Bei den Untersuchungen durch Ruiz und Kollegen (2013) gelang es schizophrenen Patienten mit Hilfe von Neurofeedback, die willentliche Kontrolle über die Aktivität in der anterioren Insula beidseits auszuüben. Eine Aufgabe zur Erkennung mimischer Emotionen zeigte, dass die Patienten nach dem Neurofeedback-Training deutlich besser Ekel anhand von Gesichtsausdrücken erkannten als vorher. Bei dem Erkennen glücklicher Gesichter verhielt es sich umgekehrt. Darüber hinaus ließ sich eine veränderte Konnektivität zwischen der Inselregion und anderen Hirnregionen wie dem medialen präfrontalen Kortex feststellen (Ruiz et al., 2013).

Über diese teils wegweisenden Beispiele aus dem Bereich der Neurofeedback-Forschung hinausgehend, wurde der therapeutische Nutzen auch für viele weitere Krankheitsbilder wie Lähmungen (Birbaumer et al., 2008), Parkinson (Subramanian et al., 2011), Abhängigkeitserkrankungen (Li et al., 2013) oder Apoplex (Sitaram et al., 2012) mit ähnlichen Methoden untersucht.

1.10.3 Therapeutische Anwendung von rtfMRT bei depressiven Patienten

Erstmals gelang es Linden und Kollegen (2012), die klinische Symptomatik von depressiv erkrankten Patienten mittels Neurofeedback zu verbessern. Während vier Feedback-Sitzungen erlernten die Probanden die BOLD-Reaktion in verschiedenen Hirnarealen, die stark mit dem Generieren positiver Emotionen assoziiert sind, zu erhöhen. Eingeschlossen waren dabei der vIPFC, der dIPFC, die Insula, der mediale Temporallappen und der orbitofrontale Kortex. Anders als bei einer Kontrollgruppe ohne Neurofeedback, verbesserte sich das Ergebnis der Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) zur Beurteilung depressiver Symptomatik signifikant (Linden et al., 2012).

Die Gruppe um Young (2014) zeigte, dass depressive Patienten ohne medikamentöse Behandlung ihre neuronale Aktivität in der Amygdala modulieren und so den Schweregrad ihrer Symptome verändern können. Die Experimentalgruppe erhielt ein Neurofeedback aus der linken Amygdala, die

Kontrollgruppe ein Feedback aus dem horizontalen Segment des intraparietalen Sulcus. Die Probanden waren instruiert, die BOLD-Reaktion der Zielregion durch das Denken an positive autobiografische Erinnerungen zu beeinflussen. Eine Transfer-Sequenz ohne Feedback schloss die Messung ab. Die Patienten der Experimentalgruppe konnten die BOLD-Reaktion in der Amygdala während der autobiografischen Erinnerungen steigern und zeigten bei Vorher-Nachher-Befragungen eine signifikant verringerte Angstbeurteilung bei gleichzeitiger Zunahme der Zufriedenheitsbewertung im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Darüber hinaus ließ sich während der Transfer-Sequenz bei der Versuchsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe eine erhöhte Aktivität im linken oberen temporalen Gyrus, im temporalen polaren Kortex und im rechten Thalamus feststellen. Die Studie konnte erneut aufzeigen, welches Potential unter Umständen das rtfMRT-NF als neuer therapeutischer Ansatz bei der Behandlung von Depression zu bieten vermag (Young et al., 2014).

In einer weiteren Studie zeigten sie, dass rtfMRT-NF-Training zur Aktivitätserhöhung der Amygdala bei depressiven Patienten auch mit Änderungen der Amygdala-Reaktion auf glückliche und traurige Gesichter sowie mit verbesserter Verarbeitung positiver Reize während bestimmter Testaufgaben verbunden war. Die Wirkung des Trainings könnte somit derer einer antidepressiven Pharmakotherapie ähnlich sein (Young et al., 2017a).

Darüber hinaus führte die Erhöhung der Amygdala-Reaktion auf positive Erinnerungen neben einer signifikanten Milderung der Symptomschwere auch zu einem erhöhten Anteil spezifischer Erinnerungen, die bei einem autobiografischen Gedächtnistest zurückgerufen wurden (Young et al., 2017b).

1.10.4 Konnektivitätsmodulation mittels rtfMRT-Neurofeedback

Zahlreiche Studien konnten also zeigen, dass Individuen lernen können, ihre neuronale Aktivität zu regulieren und zu verändern, auch in Strukturen, die für die emotionale Verarbeitung relevant sind. Nicht selten führten die Erkenntnisse zu neuen therapeutischen Ansätzen und Erfolgen. Weiter zeigten Analysen von neuronalen Netzwerken bei depressiven Patienten veränderte Konnektivitätsmuster im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Ein sich daraus ergebender Ansatz, der auch in der vorliegenden Studie Anwendung

findet, ist der Versuch, die Konnektivität einzelner depressionsassoziiertes Hirnregionen und ihrer Netzwerke durch rtfMRT-Neurofeedback zu modulieren. Im Folgenden sollen zuerst einige Studien aus dem Bereich der Konnektivitätsanalysen mittels rtfMRT allgemein und im Anschluss die Konnektivitätsmodulation mit Bezug zum Krankheitsbild der Depression vorgestellt werden.

Rota et. al. (2011) beschäftigten sich in ihrer Studie mit kortikaler Reorganisation zur Verbesserung der Sprachverarbeitung. Sie untersuchten die Veränderungen der funktionellen und effektiven Konnektivität an Probanden, die mittels rtfMRT eine Aktivitätssteigerung im rechten inferioren frontalen Gyrus (RIFG) erlernten und so ihre Fähigkeit, emotionale Intonationen zu identifizieren, verbesserten. Zu Beginn war eine starke Konnektivität des RIFG mit einem ausgedehnten Netzwerk von frontalen und temporalen Bereichen festzustellen. Durch die erlernte willkürliche Aktivitäts-Kontrolle verstärkte sich die Konnektivität dieser Hirnregion zum rechten präfrontalen Kortex und das Training führte zunehmend zu einer Konnektivitätssteigerung mit den bilateral präzentralen Gyri (Rota et al., 2011).

Hui und Kollegen (2014) untersuchten die durch Neurofeedback induzierten Veränderungen der funktionellen Konnektivität in motorischen Netzwerken. Mittels verschiedener Aufgabenstellungen gelang es ihnen, die Konnektivität einzelner motorischer Hirnregionen, darunter auch die Konnektivität zwischen dem rechten Kleinhirn und dem primär motorischen Kortex/ primär sensorischen Kortex durch das Neurofeedback zu erhöhen (Hui et al., 2014).

Nachdem bereits aus Untersuchungen im Ruhezustand bekannt war, dass das sogenannte Default Mode Network (DMN) durch kognitive Aufgaben moduliert werden kann, untersuchten Li und Kollegen (2015), wie sich die Konnektivität im DMN zwischen Ruhezustand und während einer Gedächtnisaufgabe veränderte und ob es einen Zusammenhang zwischen effektiver Konnektivitätsmodulation im DMN und Gedächtnisleistung gab. In Ruhe wiesen der posterior cinguläre Cortex (PCC) und der Hippocampus (HP) eine signifikante überregionale effektive Konnektivität auf. Im Vergleich dazu fand sich während der Gedächtnisaufgabe zusätzlich eine signifikante effektive Konnektivität zwischen PCC, HP, Amygdala und parahippocampalen Bereichen mit anderen DMN-

Regionen. Die effektive Konnektivität von PCC, HP und Amygdala korrelierte linear mit der Gedächtnisleistung der gesunden Probanden (Li et al., 2015).

Auch Makary und Kollegen (2017) konnten mit ihrem Studiendesign die Modulierbarkeit des DMN durch rtfMRT-Neurofeedback nachweisen. Nach Durchlaufen eines speziellen motorischen Bildtrainings zeigten die Probanden eine gesteigerte funktionelle DMN-Konnektivität zu kortikalen und subkortikalen sensorischen/ motorischen Bereichen (M1 / S1 bzw. Nucl. Caudatus), die mit der sensomotorischen Verarbeitung des Lernens im Ruhezustand assoziiert sein könnten (Makary et al., 2017).

In einer Pilot-Studie untersuchten Emmert und Kollegen (2017) die unterschiedliche Regulierbarkeit des auditorischen Kortex mittels kontinuierlichem vs. intermittierendem Neurofeedback an Tinnitus-Patienten. Die fMRT-Studie umfasste dabei auch eine Untersuchung der seed-basierten Konnektivität des auditorischen Kortex mithilfe von Ruhezustandsdaten vor nach jeder Feedback-Sitzung. Eine Analyse zeigte, dass sich die funktionelle Konnektivität über die Sitzungen hinweg im PCC, in prämotorischen Bereichen und in einem Teil der Insula bei allen Patienten erhöhte (Emmert et al., 2017).

Auch in einer Studie an Parkinson-Patienten gelang es die Konnektivität in krankheitsassoziierten Netzwerken durch bestimmte Aufgaben aktiv zu modulieren werden kann es den Probanden trotz bekannter Defizite in der Basalganglien-Konnektivität

Die Gruppe um Yuan (2014) untersuchten die neuromodulatorischen Effekte von rtfMRT-Neurofeedback während eines Recalls von positiven autobiographischen Erinnerungen (engl. autobiographical memory; AM) bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Dafür wurde die funktionelle Konnektivität in Ruhe vor und nach einem einmaligen Neurofeedback-Training der linken Amygdala gemessen. Das Ergebnis zeigte eine Umkehr/Revision der bereits bekannten abnormalen Hypokonnektivität der linken Amygdala bei depressiven Patienten nach dem Neurofeedback-Training. Die Zunahme der Amygdala-Konnektivität führte zu einer Abnahme der Depressionsschwere und korrelierte bereits nach dieser einmaligen NF-Sitzung positiv auch mit den Tagen danach. Zusätzlich erhöhte das NF-Training der Amygdala die Konnektivität mit temporal kortikalen Regionen, einschließlich dem Hippocampus (Yuan et al., 2014).

Young und Kollegen (2016) kamen zu dem Ergebnis, dass depressive Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe während positiver AM eine signifikant verminderte Aktivität der linken Amygdala und verringerte Konnektivität zum Salience-Netzwerk (SN) aufwiesen. Bei negativen Erinnerungen war die Konnektivität bei depressiven Patienten gesteigert. Darüber hinaus korrelierte die linke Amygdala-Aktivität depressiver Patienten signifikant mit dem Schweregrad der Depression. Behandlungen, die eine Amygdala-Hyperaktivität bei Abruf positiven autobiografischen Inhalts erreichen, könnten so antidepressive Wirkung zeigen (Young et al., 2016).

Weiter untersuchten Young und Kollegen (2017c) den Effekt von rtfMRT-NF auf die funktionelle Konnektivität der Amygdala sowohl während eines positiven AM-Recall als auch in Ruhe. Patienten mit Major Depression absolvierten zwei rtfMRT-NF-Sitzungen sowie eine Woche vor und nach dem Training eine fMRT-Messung im Ruhezustand. Unter Verwendung einer sog. Seed-ROI in der linken Amygdala wurde eine funktionelle Konnektivitätsanalyse durchgeführt. Dabei verglichen sie Veränderungen der funktionellen Amygdala-Konnektivität sowohl im Verlauf des rtfMRT-NF mit AM-Recall als auch zwischen der ersten und zweiten Ruhe-Sequenz. Im Ergebnis zeigte sich während des Recalls ein Anstieg der Amygdala-Konnektivität mit weit verbreiteten Regionen im frontalen und limbischen Netzwerk, die Ruheanalyse zeigte nach dem Training einen Anstieg der Konnektivität mit dem fronto-temporal-limbischen Netzwerk. Die vermehrten Konnektivitätsänderungen zwischen Amygdala und Precuneus und zwischen Amygdala und Gyrus frontalis inferior während des Recalls sowie zwischen Amygdala und Precuneus und zwischen Amygdala und Thalamus in Ruhe korrelierten eng mit den signifikanten Unterschieden in der Symptomverbesserung. Schlussfolgernd konnte die Studie zeigen, dass das Neurofeedback-Training neben einer Aktivitätssteigerung in der Amygdala auch zu einer Zunahme ihrer Konnektivität mit Regionen führte, die an Selbstreferenzialität, Salienz- und Belohnungsverarbeitung beteiligt sind (Young et al., 2017c).

2 Fragestellung und Hypothesen

Vor dem Hintergrund der hohen Relevanz der Depression untersuchte die vorliegende Studie, ob sich affektassoziierte neuronale Reaktionen mittels real-time fMRT-Neurofeedback modulieren lassen und inwieweit sich dieses Verfahren als neue Therapiemöglichkeit eignet. Hierfür nahmen insgesamt 11 depressive Patienten und 17 gesunde Kontrollpersonen an der zweitägigen fMRT-Studie teil, in der den Probanden affektassoziierte und neutrale Bilder sowie zeitgleich ihre funktionelle Konnektivität zwischen den zuvor ausgewählten, mit Depression assoziierten Zielregionen (DFLPFC, Insula) als Feedback präsentiert wurde.

Langfristig soll diese Studie den Beitrag von rtfMRT-Neurofeedback als unterstützende und begleitende Therapiemethode bei Depression prüfen.

Fragestellung:

- Kann die Konnektivität zwischen zwei affektassoziierten Zielregionen mittels real-time Neurofeedback signifikant gesteigert werden?
- Können gesunde Probanden affektassoziierte neuronale Reaktionen durch real-time Konnektivitäts-Neurofeedback modulieren?
- Wie unterscheidet sich die Modulation bei gesunden Probanden von der Modulation bei depressiven Patienten?

Hypothesen:

1. Hypothese:

Die Konnektivität zwischen zwei affektassoziierten Zielregionen kann mittels real-time Neurofeedback signifikant gesteigert werden

2. Hypothese

Mittels Neurofeedback können gesunde Patienten die BOLD-Reaktionen in Hirnregionen, die mit Depression assoziiert sind, bewusst modulieren.

3. Hypothese:

Patienten mit Depression weisen stärkere neuronale Veränderungen durch die Anwendung des Konnektivitäts-Neurofeedback auf als gesunde Kontrollprobanden.

3 Methoden

Genehmigt durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde die Studie entsprechend der ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Probanden wurden persönlich sowohl über den genauen Ablauf und mögliche Kontraindikationen der fMRT-Untersuchung aufgeklärt (siehe Anhang: Probandenaufklärung; Einverständniserklärung) als auch über die Möglichkeit, die Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können. Die Aufwandsentschädigung für die Teilnahme betrug 60€ pro Untersuchungstag.

3.1 Beschreibung der Stichproben

Für die Studie wurden insgesamt 28 Probanden rekrutiert. 11 von ihnen waren Patienten mit Depression; 17 von ihnen gesunde Probanden für eine Vergleichsgruppe.

Die Rekrutierung der depressionskranken Patienten fand im Rahmen mehrmaliger Informationsveranstaltungen in der Tagesklinik Westend auf Vermittlung von Dr. Tominschek statt. Unter den 11 Patienten befanden sich 8 Frauen und 3 Männer, zwischen 18 und 43 Jahren (durchschnittliches Alter 26,73 Jahre, Standardabweichung 7,27 Jahre). Die Rekrutierung der 17 gesunden Probanden fand im Bekanntenkreis statt. Aufgrund technischer Schwierigkeiten mussten die Daten zweier dieser Probanden komplett und bei vier Probanden die Ergebnisse eines Messtages verworfen werden. Insgesamt flossen somit die Daten von 15 gesunden Probanden (8 Frauen; 7 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 24,20 Jahren (Standardabweichung 2,96 Jahre) in die Studie mit ein.

Zu den allgemeinen Ausschlusskriterien zählten unter anderem magnetisierbare Metalle im Körper, Herzschrittmacher, psychiatrische und/oder neurologische Erkrankungen neben der Depression, Platzangst, Alkohol-, Drogen- und/oder Medikamentenabusus sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

3.2 Untersuchungsmethoden

Das Neurofeedback-Training jedes Probanden fand im Rahmen von MRT-Messungen an zwei unterschiedlichen Tagen statt. Der Abstand zwischen den

einzelnen Messterminen betrug dabei eine bis maximal zwei Woche(n). Es wurde stets darauf geachtet, die Messungen tagsüber und zu ähnlichen Uhrzeiten durchzuführen, um Einflüsse von Müdigkeit und Schwankungen des Konzentrationsvermögens möglichst gering zu halten.

3.2.1 Ablauf der MRT-Untersuchung

Jeder Studientag begann mit einer schriftlichen Aufklärung der Probanden über die geplante MRT-Untersuchung und der genauen Erläuterung des Ablaufs des Neurofeedback-Trainings. Hierbei bestand die Möglichkeit, offene Fragen zu klären, und im gemeinsamen Gespräch die Motivation der Probanden für das Feedback-Training zu steigern. Anhand von verschiedenen Fragebögen wurden die Händigkeit und näherungsweise ein verbaler Intelligenzquotient festgestellt sowie die Selbsteinschätzung der Befindlichkeit eingeholt (s. Kap. 3.2.5). Alle MRT-Untersuchungen fanden am 3 Tesla Philips MR Systems Ingenia-Magnetresonanztomographen (Release 4.1 Level 3 2013-04-05, Philips Medical Systems Nederland B.V.) mit Standort an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München statt.

Die Probanden wurden in Rückenlage auf der Liege des MRT positioniert. Ihr Kopf wurde mit Hilfe spezieller Polster so in der Kopfspule fixiert, dass stärkere Bewegungen erschwert und somit Bewegungsartefakte verringert wurden. Über eine auf der Kopfspule befestigte Spiegelvorrichtung konnten die Probanden auf einen hinter dem MRT aufgestellten Bildschirm blicken, der der Präsentation des Feedbacks und neutraler bzw. emotionsassoziierter Bilder diente. Ein gleichzeitig als Gehörschutz fungierender Headset-Kopfhörer ermöglichte die Kommunikation von Probanden und Untersucher zwischen den einzelnen MRT-Sequenzen. So konnten die Probanden immer wieder positiv bestärkt und motiviert werden, an eine möglichst ruhige Körperhaltung erinnert und der Ablauf der jeweils nächsten Sequenz nochmals erklärt werden. Ein an den Probanden befestigter Atemgurt und ein Pulsoxymeter dienten der Erfassung zusätzlicher physiologischer Daten. Die Dauer einer MRT-Messung betrug im Mittel circa 1h.

3.2.2 Paradigma

Die Planungssequenz „SmartBrain“ zu Beginn der MRT-Messung diente unter anderem der Laser-unterstützten Einstellung der Schnittebenen parallel zur anterioren Kommissur- und posterioren Kommissur- Achse.

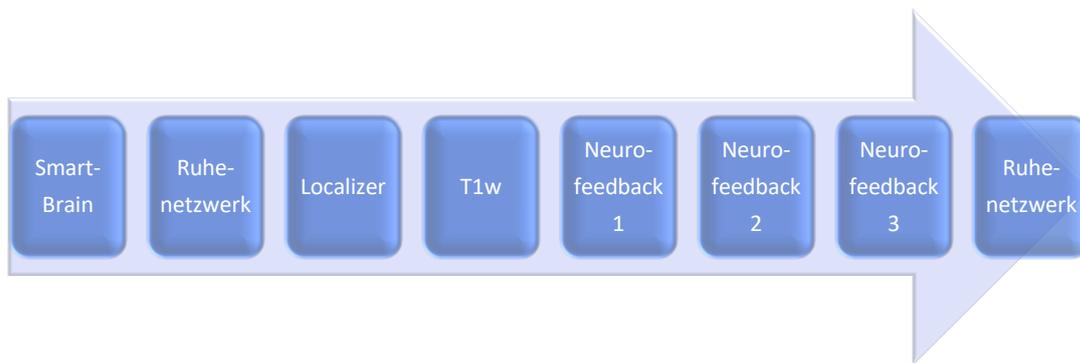


Abb.: 3-1: Sequenzreihenfolge im MRT

Während des sogenannten Localizers wurden den Probanden mittels des Programmes PsychoPy (v1.78.00, Pierce, 2014) blockweise pseudorandomisierte Bilder über den Bildschirm präsentiert. 20 neutrale Bilder wurden zweifach durchlaufen und bildeten so den ersten Block bestehend aus 40 Bildern; gefolgt von dem zweiten Block mit emotionsassoziierten negativen Bildern. Als Motiv für die neutralen Bilder dienten Landschaftsaufnahmen oder Gegenstände aus dem Alltag wie Handschuhe oder ein Pilz, bei den emotionsassoziierten Bildern waren es Motive wie ein Friedhof oder ein weinendes Kind. An den verschiedenen Messtagen wurden jeweils unterschiedliche Bilder verwendet; die Präsentation während des Localizers und der einzelnen Neurofeedbackdurchgänge war hingegen identisch. Insgesamt wurden 9 Blöcke (5 Blöcke neutrale Bilder, 4 Blöcke affektassoziierte Bilder) während einer funktionellen Messung gezeigt. Jedes Bild war für eine Sekunde sichtbar. Die Präsentation dauerte somit 360 Sekunden pro Neurofeedbacksequenz.

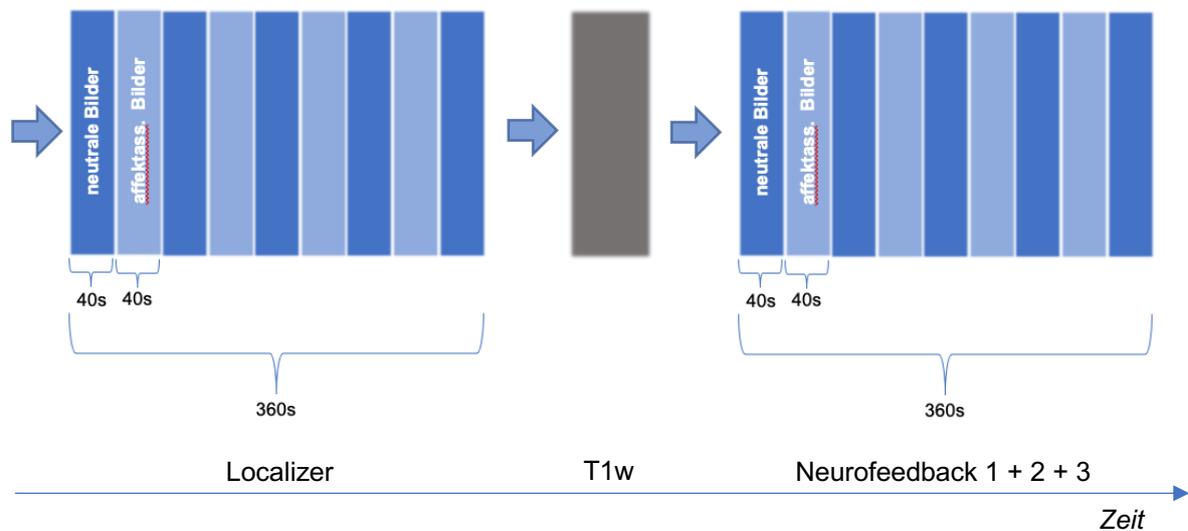


Abb.: 3-2: Schematische Darstellung der Bilderabfolge für die funktionellen Sequenzen in Blöcken

Um eine Synchronisation zwischen TurboBrainVoyager und dem MRT zu gewährleisten, wurde eine sogenannte Trigger-Box verwendet.

Während der ersten funktionellen Messung („Localizer“) waren die Probanden dazu aufgefordert, sich die Bilder konzentriert anzuschauen. Der Untersucher definierte mit Hilfe der Software Turbo-BrainVoyager (Version 3.0, Brain Innovation, Maastricht), die zur Echtzeitanalyse der Messdaten verwendet wurde, zwei individuelle ROIs für jeden Probanden. Ausgewählt wurden dabei die Hirnareale mit der stärksten BOLD-Reaktion in der Inselregion bzw. im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC).

Nach einer anatomischen Sequenz mit T1-Gewichtung begann das Neurofeedback-Training. Hierfür wurde zusätzlich zu den Bildern die neuronale Konnektivität zwischen den zuvor definierten ROIs mittels eines Balkendiagramms visualisiert und den Probanden als kontinuierliches Feedback auf dem Bildschirm präsentiert. Ähnlich einem Thermometer stellte sich eine Zunahme der Konnektivität als Anstieg weißer Anteile oberhalb der Nulllinie dar, eine Konnektivitätsabnahme dementsprechend als Anstieg weißer Anteile unterhalb der Nulllinie dar.

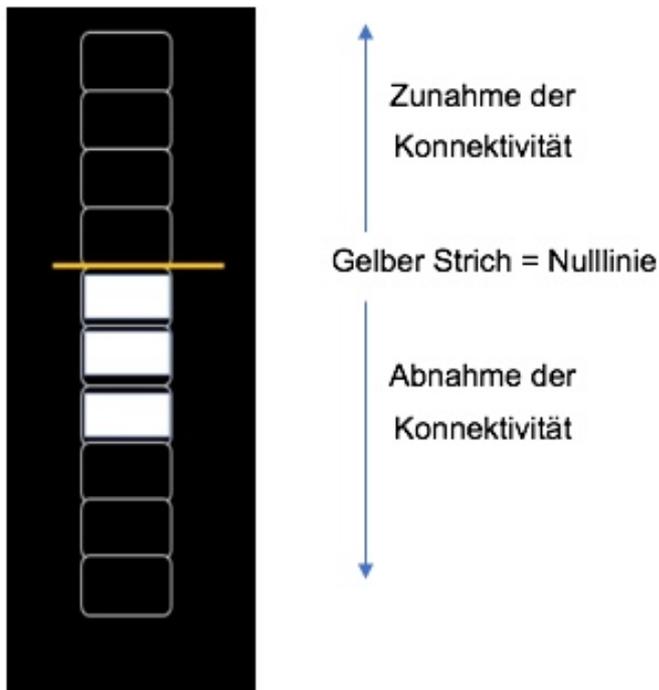


Abb.: 3-3: Thermometer, das den Probanden während der Bilderabfolge die neuronale Konnektivität zwischen den ausgewählten ROIs visualisierte

Die Probanden sollten herausfinden, mit welcher Methode es ihnen am besten gelingt, die Konnektivität während der Präsentation emotionsassoziierter Bilder zu erhöhen und diese Strategie während der folgenden Feedback-Messungen anwenden. Jeder Studientag umfasste drei Feedback-Durchgänge. Eine zweite Ruhesequenz schloss die fMRT-Messung ab.

3.2.3 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das nichtinvasiv und ohne die Verwendung ionisierender Strahlung Schnittbilder erzeugt (Reiser et al., 2017).

Von vorrangigem Interesse sind die physikalischen Eigenschaften der positivgeladenen Wasserstoffprotonen H^+ . Sie sind Teil von Wasser, dem häufigsten Molekül im menschlichen Körper. Mit einer spezifischen Geschwindigkeit drehen sich die Protonen um ihre eigene Achse, was als Kernspin bezeichnet wird. Dieser Eigendrehimpuls elektrischer Ladung induziert dabei ungeordnete und sich gegenseitig kompensierende magnetische Dipolmomente (Reiser et al., 2017). Auf den Einfluss eines starken äußeren Magnetfeldes, wie beispielsweise das eines Kernspintomographen, reagieren die Spins zunächst mit einer Präzessionsbewegung. Diese Rotationsbewegung um die Längsachse des Magnetfeldes erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, die Präzessions- oder Lamorfrequenz genannt wird. Sie ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes und beträgt pro Tesla (T) 42,58 MHz. Nach und nach kommt es zur antiparallelen oder der energetisch etwas günstigeren und somit häufigeren parallelen Ausrichtung der einzelnen Dipole entlang der Feldlinien. In diesem stabilen System entsteht so durch Addition der Magnetvektoren eine messbare Längsmagnetisierung M_z . In Form eines Hochfrequenz- (HF-) Impulses kann bei Einhaltung der Lamorfrequenz (Resonanzbedingung) den Protonen nun wieder Energie zugeführt werden. Dies wird als Anregung bezeichnet und führt zu einer Auslenkung der Längsmagnetisierung M_z in Richtung der XY-Ebene. Dabei entsteht eine Quermagnetisierung M_{xy} , deren Bewegung eine Wechselspannung an der Empfangsspule induziert und als MR-Signal messbar ist (Weishaupt et al., 2014). Gleichzeitig wird die Präzessionsbewegung aller Protonen synchronisiert. Das heißt, sie bewegen sich nicht nur mit gleicher Geschwindigkeit, sondern auch im gleichen Winkel (Phasenlage) um ihre Achse. Nach der Anregung kehren die Protonen wieder in ihren Grundzustand zurück (Relaxation). Dabei wird die Rückkehr in die Längsmagnetisierung als Längsrelaxation bezeichnet und findet unter Abgabe von Energie an die Umgebung statt. Die gleichzeitig ablaufende Querrelaxation setzt im Gegensatz dazu keine Energie frei und meint die Dephasierung bzw.

Desynchronisation der Präzisionsbewegung (Reiser et al., 2017). Mathematisch werden beide Vorgänge durch Zeitkonstanten beschrieben, die neben der Protonendichte (PD; Anzahl der im Gewebe vorhandenen Wasserstoffkerne) zu den wichtigsten Parametern für die Kontrastgebung zählen. Die Längsrelaxationszeit T_1 definiert die Zeit nach Anregung durch einen HF-Puls, nach der sich der x-te Teil der Längsmagnetisierung M_z wieder neu gebildet hat. Sie hat eine Dauer von 300 – 2000 Millisekunden. Die Querrelaxationszeit T_2 gibt die Zeit nach dem HF-Puls an, nach der noch der x-te Teil der Quermagnetisierung M_{xy} vorhanden ist und beträgt 30 – 150 Millisekunden (Schneider et al., 2013). Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes – verursacht durch die Maschine oder den Körper – sorgen für eine zusätzliche Dephasierung der Spins. Sie treten hauptsächlich an Gewebegrenzflächen auf und lassen das MR-Signal schneller abklingen als bei T_2 . Diese Dephasierung wird mit der Zeitkonstanten T_2^* charakterisiert, die gerade für die funktionelle MRT von Bedeutung ist (Weishaupt et al., 2014).

Die Längsrelaxation führt bei den Protonen zur Abgabe eines nur sehr kleinen magnetischen Impulses, weshalb diese in einer sog. Pulssequenz mehrmals angeregt werden müssen. Der emittierte Impuls wird anschließend gemittelt. Die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen wird als Repititionszeit (TR) angegeben, die Zeit zwischen Anregung und Signaldetektion heißt Echozeit (TE). Zur Ortskodierung wird das Magnetfeld noch durch zusätzliche Gradientenfelder überlagert und somit nur eine definierte Schicht durch den HF-Puls einer bestimmten Larmofrequenz erregt.

Wie oben bereits angesprochen beeinflussen die Parameter T_1 und T_2 die Helligkeitsunterschiede verschiedener Gewebe. Entscheidend für den Bildkontrast sind daneben aber auch die Sequenzparameter (TR, TE) und der Sequenztyp. Eine kurze TR und TE sind charakteristisch für eine T_1 -gewichtete Sequenz. Hierbei erscheinen Gewebe mit kurzer T_1 (z.B. weiße Hirnsubstanz, Fett) hyperintens, Gewebe mit langer T_1 (z.B. graue Hirnsubstanz, Muskel) hypointens. Hingegen sind eine lange TR und TE charakteristisch für eine T_2 -gewichtete Sequenz. Gewebe mit langer T_2 wie beispielsweise Liquor oder Zysten (Wasser hat die längste T_2) stellen sich hyperintens dar, Gewebe mit kurzer T_2 (z.B. Muskulatur) hypointens. Dritter bedeutender Sequenzparameter

ist die Protonendichte. Bilder in PD-Wichtung besitzen Charakteristika von T1- und T2-Kontrast, also eine lange TR und eine kurze TE. Hierbei kommen Gewebe mit hoher Protonendichte (z.B. Wasser, Bindegewebe) hell zur Darstellung, Gewebe mit geringer PD (z.B. Knochen, Luft) dunkel.

Bezüglich verschiedener Sequenztypen sei hier vornehmlich die Spinecho-(SE)-Sequenz genannt. Auf Grund geringer Anfälligkeit gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten sowie günstigem Kontrastverhalten zählt sie zu den gängigsten der Neuroradiologie. Von Nachteil sind jedoch lange Messzeiten. Um diese zu verkürzen, bestehen Möglichkeiten wie die einer Turbospinecho-(TSE)-Sequenz, bei der nach einer Anregung mehrere Echos ausgelesen werden, oder einer Gradientenecho-(GE)-Sequenz, die eine kleinwinkligere Auslenkung der Protonen in die XY-Ebene nutzt. Eine Sonderform der schnellen Gradientenechosequenz, das Echo Planar Imaging (EPI-Sequenz), eignet sich besonders für funktionelle Aussagen. Es zeichnet sich durch kurze Schaltzeiten und hohe Gradientenamplituden aus.

Bei jeder MRT-Messung sind Artefakte als mögliche Störfaktoren zu berücksichtigen. Bewegungsartefakte durch den Patienten, Pulsationsartefakte durch große Gefäße oder Suszeptibilitätsartefakte durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten sind häufig und deren Kenntnis für eine korrekte Interpretation der Aufnahmen unbedingt notwendig (Reiser et al., 2017).

3.2.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Zusätzlich zu den geschilderten Grundlagen der klassischen MRT-Untersuchung, macht sich die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) die Kontrasteigenschaften des Blutes zu Nutze. Anstelle radioaktiver Tracersubstanzen dient hierbei der zerebrale Blutfluss als endogenes Kontrastmittel und erlaubt es so, die Aktivierung verschiedener Hirnregionen nichtinvasiv zu untersuchen (Schneider et al., 2013).

Dieses Verfahren basiert auf dem sogenannten BOLD-Effekt („blood oxygen level dependent“). Im menschlichen Körper wird Sauerstoff an das Eisenatom des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin (Hb) gebunden transportiert. Mit Sauerstoff an sich gebunden wird es als Oxyhämoglobin bezeichnet und besitzt magnetische Eigenschaften. Im Gegensatz dazu ist das ohne gebundenen

Sauerstoff vorliegende Desoxyglobin paramagnetisch. Bei Aktivierung einer bestimmten Hirnregion steigt zunächst der neuronale Sauerstoffverbrauch an und kompensatorisch mit ihm der lokale kapillare Blutfluss. Die sekundäre Anreicherung von Oxyhämoglobin in dieser Region führt dann zu einer Erhöhung des MR-Signals in der T2*-gewichteten Aufnahme (BOLD-Effekt). Es konnte experimentell gezeigt werden, dass zwischen der eigentlichen neuronalen Aktivität und dem Signalanstieg eine zeitliche Verzögerung von etwa vier Sekunden liegt. Der typische Verlauf der gesamten Signalveränderung durch den BOLD-Effekt wird als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet (Schneider et al., 2013).

Auf Grund der relativ kleinen Signalveränderungen werden üblicherweise alle Schichten wiederholt aufgenommen. Während kontinuierlich gemessen wird, wechseln sich nach dem sogenannten Block-Design die Phasen der Aktivierung mit Ruhephasen ab. Anschließend wird für jedes Voxel eine Wahrscheinlichkeit dafür berechnet, inwieweit die Signalveränderungen durch den gegebenen äußeren Reiz zustande gekommen sind, und bei Überschreiten eines definierten Grenzwertes auf einer Aktivierungskarte farblich kodiert. Trotz limitierender Faktoren wie beispielsweise der Problematik, dass Bereiche mit erhöhter Oxygenierung des Blutes teils größer sind als die eigentliche aktivierte Region, lässt sich bei der BOLD-Kontrastbildgebung eine räumliche Auflösung von $\leq 1-2$ mm und eine zeitliche Auflösung bis in den Bereich von 100 ms erreichen (Weishaupt et al., 2014).

Die Realtime-fMRT ist eine Sonderform der funktionellen MRT, mittels derer die neuronale Aktivität in Echtzeit analysiert und dargestellt werden kann. Häufig angewandt bei Neurofeedback-Verfahren, kann dem Probanden so die Information aus dem BOLD-Signal während dem Messvorgang visualisiert werden und es ihm ermöglichen, diese im Rahmen bestimmter Aufgabenstellungen bewusst zu modulieren (Schneider et al., 2013).

3.2.5 Verwendete MRT-Parameter

Die folgende Tabelle stellt die für die MRT-Messungen und die anschließende Auswertung verwendeten Parameter mit ihren zugehörigen Werten da:

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

Tab. 3-1: Verwendete MRT-Parameter

3.2.6 Fragebögen und psychometrische Untersuchung

Zur Erhebung psychometrischer und weiterer studienrelevanter Daten erhielten die Probanden folgende Fragebögen:

Soziodemographische Daten

Die Angaben von Geburtsdatum, Geschlecht, Muttersprache, Bildungsniveau, aktueller Tätigkeit der Studienteilnehmer und der Berufsausbildung ihrer beiden Elternteile dienten der Erfassung soziodemographischer Daten. Zusätzlich wurden medizinische Informationen zu Hörbehinderung, neurologischen/ anderen chronischen Erkrankungen und den Erkrankungen erstgradig Verwandter erfragt sowie der Substanzgebrauch von Medikamenten, Tabak, Alkohol und anderen Drogen erfragt.

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

Die 21 Fragen des BDI beurteilen die Schwere ausgewählter depressiver Symptome und wurden den Probanden jeweils vor und nach jeder fMRT-Messung gestellt. Etwaige Veränderungen der subjektiven Befindlichkeit, beispielsweise durch die emotionsauslösenden Bilder oder das Feedback selbst, konnten so festgestellt werden.

Mittels BDI gemessen:

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

Beispielfrage:

- (0) *Ich fühle mich nicht traurig.*
- (1) *Ich fühle mich traurig.*
- (2) *Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.*
- (3) *Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.*

Die Werte der einzelnen Aussagen (0-3) werden addiert und mit Cut-off Werten verglichen:

< 10 Punkte	<i>keine Depression bzw. klinisch unauffällig oder remittiert</i>
10 – 19 Punkte	<i>leichtes depressives Syndrom</i>
20 – 29 Punkte	<i>mittelgradiges depressives Syndrom</i>
≥ 30 Punkte	<i>schweres depressives Syndrom</i>

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

Der Fragebogen dient der Erfassung fünf grundlegender Persönlichkeitsstrukturen: Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrung, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Hierfür werden insgesamt 60 Fragen mit einer Skalierung bewertet, die als Antwortmöglichkeiten Starke Ablehnung, Ablehnung, Neutral, Zustimmung und Starke Zustimmung umfasst.

Wortschatztest (WST) (Schmidt & Metzler, 1992)

Der WST ermöglicht die Schätzung des verbalen Intelligenzniveaus und die Beurteilung des Sprachverständnisses. Die 40 Testaufgaben sind in Reihenfolge aufsteigender Schwierigkeit geordnet und umfassen je 5 Distraktoren und ein Zielwort. Aufgabe ist es, letzteres zu erkennen und durchzustreichen.

3.3 Methoden der Datenauswertung**3.3.1 Analyse der fMRT-Daten**

Die Analyse der funktionellen und anatomischen Daten wurde mithilfe des Programms BrainVoyager QX (Version 2.8.0.2430; BrainInnovation, Maastricht) durchgeführt.

3.3.1.1 Vorverarbeitung der funktionellen und anatomischen Daten

Die funktionellen Daten der einzelnen Neurofeedback-Sequenzen wurden auf Grund des T1-Sättigungseffekts und möglicher Magnetfeldinhomogenitäten um ihre ersten fünf Messzeitpunkte verkürzt. Zusätzlich umfasste die Vorverarbeitung der funktionellen Daten eine zeitliche Glättung mittels Cubic-Spline-Interpolation, eine räumliche Korrektur anhand trilinearer Interpolation und die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses.

Aus den anatomischen Bildern (sT1w) wurde ein dreidimensionaler und 220 Schnitte umfassender Datensatz erstellt mit einer Voxel-Auflösung von jeweils 0,9375 in X, Y und Z-Richtung. Mittels trilinearer Interpolation wurde die räumliche Orientierung auf die sagittale Achse angepasst. Manuell bestimmte Referenzpunkte (anteriore Kommissur, posteriore Kommissur, inferiorer Punkt, superiorer Punkt, anteriorer Punkt, posteriorer Punkt, linker Punkt, rechter Punkt)

dienten anschließend der Ausrichtung parallel zur ACPC-Achse und der Eingliederung in ein talairachisiertes Koordinatensystem.

Im letzten Schritt der Vorverarbeitung wurden die funktionellen und anatomischen Daten übereinander gelagert. Die so entstandenen VTC-Dateien sind dreidimensionale Zeitreihen-Datensätze, die abschließend mit einem Gaussfilter (FWHM) von 8,0 mm geglättet wurden.

3.3.1.2 Gruppenanalyse mit dem Allgemeinen linearen Modell (GLM)

Vor der Gruppenanalyse wurde ein Protokoll erstellt, das die Dauer der Blöcke mit affektassoziierten und neutralen Bildern beinhaltet. Es diente der Bestimmung, zu welchem Zeitpunkt depressionsassoziierte neuronale Reaktionen erwartet wurden. Das Protokoll wurde mit den geglätteten dreidimensionalen Zeitreihen-Datensätzen verknüpft und das Allgemeine Lineare Modell berechnet. Es konnten die Unterschiede in der neuronalen Aktivierung sowohl zwischen Probandengruppen als auch zwischen den einzelnen fMRT-Sequenzen berechnet werden. Die Bestimmung der Brodmann-Areale wurde mit dem Programm Talairach-Client© durchgeführt.

3.3.1.3 Analyse der ROIs

Zunächst wurden die Regions of Interest (ROIs) in Voxels of Interest (VOIs, 3 x 3 x 4 mm) umgewandelt. Als Analyse-Parameter für den anschließenden T-Test wurde ein statistischer Wert von Maximum 8,000 und Minimum 1,654 (Konfidenzintervall, $p < 0,099$) genutzt. Für die Analyse wurden sowohl Voxel mit erhöhter als auch mit reduzierter Aktivität betrachtet; es wurden der maximale T-Wert, der durchschnittliche T-Wert, der durchschnittliche p-Wert und Parameter für die Größenbeschreibung der ROIs bestimmt.

3.3.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SPSS (IBM SPSS Statistics Version 24.0.0.0 32-Bit-Version) verwendet. Dabei wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test die Ergebnisse der ROI-Analyse verglichen (Signifikanzniveau $p < 0,05$). Die Auswertung der Fragebögen wurde mittels T-Test bei unabhängigen und gepaarten Stichproben durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Funktionelle MRT-Ergebnisse der gesunden Probanden

Die nachfolgenden Vergleiche zeigen die Veränderungen der neuronalen Reaktionen auf emotionsassoziierte und neutrale Bilder im Verlauf des Studienzeitraumes bei gesunden Probanden.

4.1.1 Veränderung der BOLD-Reaktion im Verlauf des Neurofeedbacks am ersten Messtag

Am ersten Messtag erwies sich die neuronale Reaktion während des ersten Neurofeedback-Durchgangs in der Insula und Bereichen des limbischen Systems wie dem Gyrus cinguli (BA 24 und 32), Gyrus parahippocampalis (BA 30) und Teilen des Thalamus erhöht im Vergleich zum dritten Neurofeedback-Durchgang. Auch frontale Hirnregionen, insbesondere im Bereich des Gyrus frontalis medialis (BA 6) und Gyrus frontalis medius (BA 9, DLPFC) zeigten eine verstärkte BOLD-Reaktion.

Eine detaillierte Auflistung aktivierter Hirnregionen zeigt Tab. 4-1.

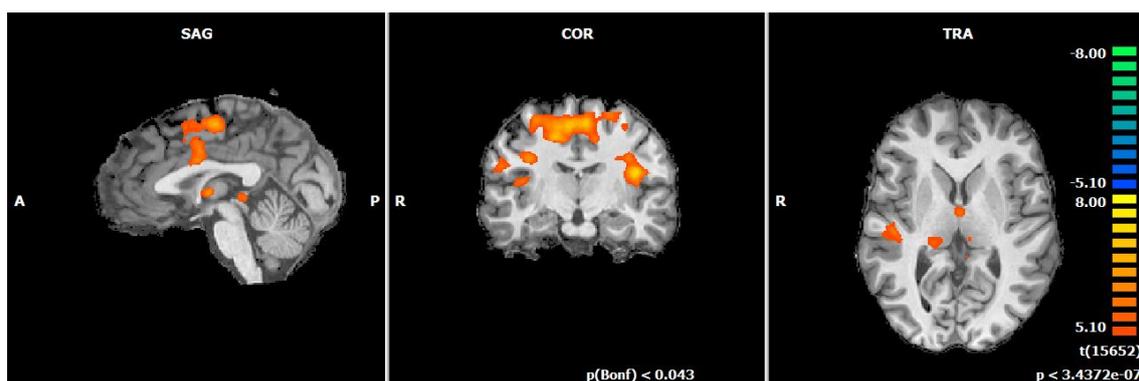


Abb.: 4-1: Vergleich der neuronalen Reaktion während des ersten Neurofeedbacks mit dem dritten Neurofeedback am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,043$, T-Wert: 5,1 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten x: -1 y: -11 z: 8

Hirnregion	BA	Seite	Koordinaten der Schwerpunkte			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
Hirnregionen, die am ersten Tag bei NF 3 stärker aktiviert waren als bei NF 1								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	6	R	17	-9	49	9664	7.385	5.680
	6	L	-11	-5	50	6106	7.281	5.634
Gyrus frontalis medius/ subgyral	9	R	26	15	21	3617	7.637	5.726
Gyrus paracentralis	6	R	32	-9	29	797	6.538	5.592
	6	R	51	-9	24	443	5.893	5.345
Gyrus precentralis	9	R	41	5	36	308	6.379	5.493
Parietallappen								
Precuneus	19	L	-29	-74	33	878	7.267	5.820
Insula								
	13	R	42	-17	11	1119	6.208	5.401
	13	L	-36	-12	20	2604	7.684	5.699
Thalamus		R	18	-29	5	584	6.320	5.552
		L	-5	-30	4	699	5.981	5.362
		L	-2	-6	5	470	6.501	5.548
Nucleus lentiformis/ Globus Pallidus lateralis		L	-18	-7	-5	253	5.959	5.440
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	32	R	8	15	45	210	5.899	5.433
	24	L	-5	8	26	3221	6.991	5.643
Gyrus parahippocampalis	30	L	-12	-42	2	324	6.073	5.431

Tab. 4-1: Vergleich der neuronalen Reaktion während des ersten Neurofeedbacks mit dem dritten Neurofeedback am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,043$, T-Wert: 5,1 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel
Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; AVG: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback.

4.1.2 Veränderung der BOLD-Reaktion im Verlauf des Neurofeedbacks am zweiten Messtag

Im Verlauf des Neurofeedbacks am zweiten Messtag ergab sich bei den gesunden Probanden keine signifikante Veränderung ihrer neuronalen Aktivität.

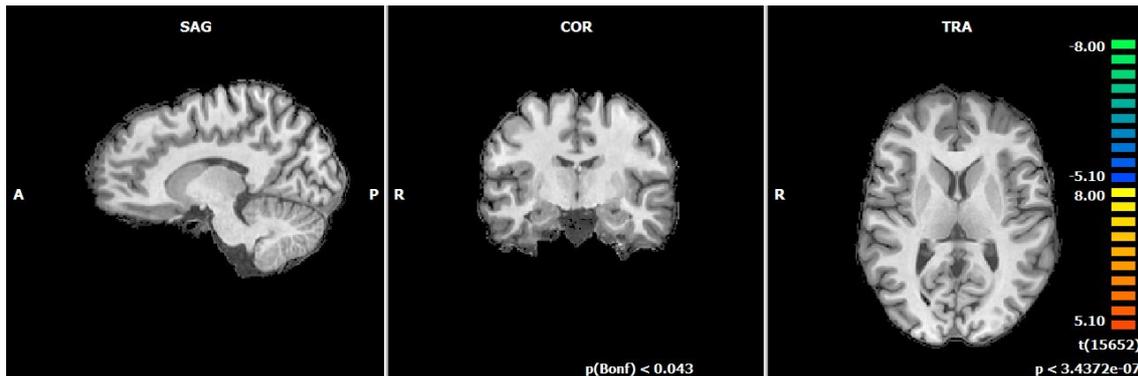


Abb.: 4-2: Vergleich der neuronalen Reaktion während des ersten Neurofeedbacks mit dem drittem Neurofeedback am zweitem Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,043$, T-Wert: 5,1 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten x: -1 y: -11 z: 8

4.1.3 Veränderung der BOLD-Reaktion im Verlauf des gesamten Studienzeitraumes

Die neuronalen Reaktionen vor dem Neurofeedback-Training zeigten sich in den eng mit Emotionen assoziierten Bereichen der Amygdala und dem Gyrus cinguli (BA 29), aber auch in frontalen Regionen wie beispielsweise dem Gyrus frontalis medialis (BA 9 und 10) und Gyrus frontalis inferior (BA 47 und 9) im Vergleich zum letzten Feedback-Durchgang am zweiten Messtag deutlich erhöht.

Eine verstärkte Aktivität zeigte sich darüber hinaus auch in temporalen und okzipitalen Regionen, wie dem Gyrus temporalis superior (BA 22) oder dem Gyrus occipitalis medialis (BA 18).

Eine detaillierte Auflistung aktivierter Hirnregionen zeigt Tab. 4-2.

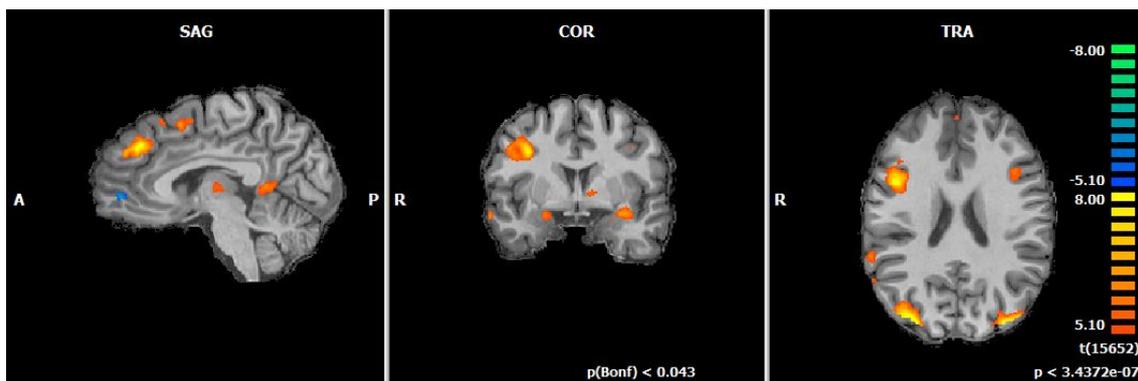


Abb.: 4-3: Vergleich der neuronalen Reaktion vor Beginn des NF-Trainings am ersten Messtag mit dem dritten Neurofeedback des zweiten Messtages (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,043$, T-Wert: 5,1 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten x: 5 y: -1 z: 22

Hirnregion	BA	Seite	Koordinaten der Schwerpunkte			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
Hirnregionen, die vor NF-Training stärker aktiviert waren als am Ende des Trainings								
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	6	R	4	12	51	876	6.590	5.499
Gyrus frontalis medialis	9	R	2	40	34	2439	9.223	6.197
	10	R	39	20	10	19489	10.432	6.501
Gyrus frontalis inferior	47	L	-32	26	-6	612	7.043	5.603
	9	L	-40	14	23	1703	6.695	5.563
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	22	L	-56	-8	-5	577	7.216	5.912
	22	R	56	-48	16	1459	7.808	5.945
Gyrus temporalis medius	21	R	56	-5	-9	638	7.558	6.052
Gyrus temporalis medialis	37	R	46	-64	3	57	5.687	5.303
Okzipitallappen								
Gyrus occipitalis medialis	18	L	-29	-81	-1	17922	10.576	6.845
	18	R	27	-82	5	11724	9.774	6.392

Kleinhirn								
Culmen		L	-33	-50	-13	13971	11.318	6.720
		R	24	-49	-11	13191	10.320	6.631
Tuber		L	-31	-80	-27	211	6.723	5.583
Thalamus								
		R	12	-24	0	531	6.667	5.580
		R	8	-13	9	421	6.477	5.583
		L	-11	-13	4	1102	6.049	5.356
Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	29	L	-6	-47	7	369	6.531	5.598
Amygdala		L	-31	-3	-11	921	7.152	5.757
		R	23	-4	-13	458	6.590	5.599

Tab. 4-2: Vergleich der neuronalen Reaktion vor Beginn des NF-Trainings am ersten Messtag mit dem dritten Neurofeedback des zweiten Messtages (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,043$, T-Wert: 5,1 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel
Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; AVG: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

4.1.4 Veränderung der BOLD-Reaktion während des Neurofeedbacks an Tag 1 im Vergleich zu Tag 2

Der Vergleich zwischen den Neurofeedback-Durchgängen des ersten Messtages mit jenen des zweiten Messtages zeigt eine erhöhte neuronale Aktivität insbesondere in Bereichen des limbischen Systems wie dem Hippocampus und dem Gyrus parahippocampalis, sowie im Bereich des Gyrus frontalis medius (BA 6 und 10) und des Gyrus temporalis medius (BA 19).

Eine verminderte Aktivität gegenüber dem zweiten Messtag fand sich im Gyrus frontalis medialis (BA 10).

Eine detaillierte Auflistung aktivierter Hirnregionen zeigt Tab. 4-3.

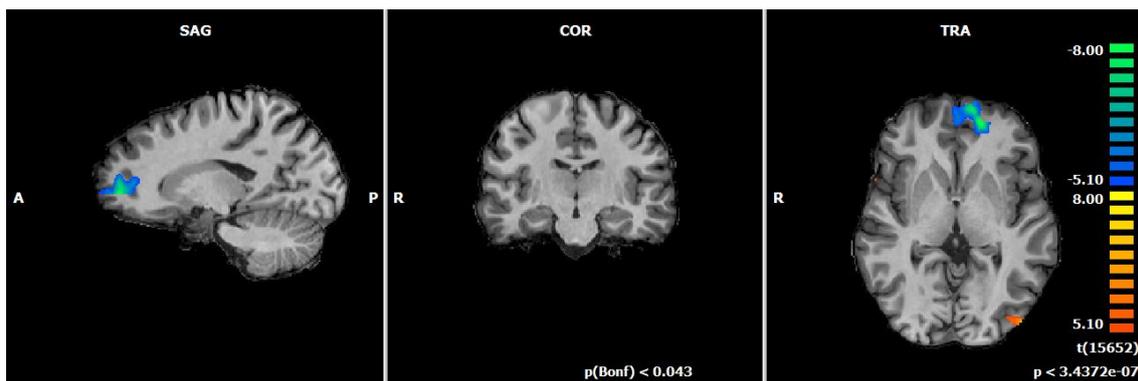


Abb.: 4-4: : Vergleich der neuronalen Reaktion während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 des ersten Messtages mit den Neurofeedback-Durchgängen 1-3 des zweiten Messtages (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).
fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,043$, T-Wert: 5,1 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten x: -15 y: -14 z: 3

Hirnregion	BA	Seite	Koordinaten der Schwerpunkte			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
Hirnregionen, die bei NF an Tag 1 stärker aktiviert waren als an Tag 2								
Frontallappen								
Gyrus frontalis superior	6	R	24	11	53	548	7.359	5.699
Gyrus frontalis medius	10	R	30	43	26	5608	10.106	6.43
	6	R	45	4	38	2403	9.286	6.378
Gyrus paracentralis	44	R	48	10	9	635	6.546	5.508
Lubulus paracentralis	31	L	-1	-23	45	475	6,909	5.757
	31	L	-1	-23	45	475	6.909	5.757
Parietallappen								
Gyrus supra-marginalis	40	R	50	-54	32	1247	6.729	5.586
Temporallappen								
Gyrus temporalis medius	19	R	37	-75	22	1981	8.999	6.146
Hippocampus		R	25	-45	9	1878	7.979	5.933
Okzipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	19	L	-36	-80	15	2509	8.359	6.038

Gyrus occipitalis inferior	17	R	20	-89	-7	617	6.342	5.502
Kleinhirn								
Declive		L	-28	-72	-15	2103	6.857	5.616
		R	26	-63	-15	308	6.379	5.410
Lobus limbicus								
Gyrus para-hippocampalis	19	L	-29	-45	-8	2857	7.662	6.020
Hirnregionen, die bei NF an Tag 1 geringer aktiviert waren als an Tag 2								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	10	L	-11	51	6	2880	-8,659	-6.000

Tab. 4-3: Vergleich der neuronalen Reaktion während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 des ersten Messtages mit den Neurofeedback-Durchgängen 1-3 des zweiten Messtages (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,043$, T-Wert: 5,1 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; AVG: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback

4.1.5 Übersicht über die Aktivitätsunterschiede zwischen dem Betrachten negativer und neutraler Bilder im Verlauf des Studienzeitraumes

Im Verlauf des Studienzeitraumes zeigten sich beim Betrachten der Bilder vor jeglicher Intervention durch das Neurofeedback große Aktivitätsunterschiede zwischen emotionsassoziierten und neutralen Bildern. Insbesondere in der Amygdala, dem Thalamus, im Bereich frontaler Hirnregionen und des parietotemporalen Assoziationskortex zeigte sich dabei eine Zunahme der neuronalen Aktivität beim Betrachten negativer Bilder (vgl. Abb. 4.5: Vorher).

Während des Neurofeedbacks am ersten Messtag waren die Aktivitätsunterschiede zusätzlich zur Amygdala, dem Thalamus und dem parietotemporalen Assoziationskortex auch in der Insula sowie dem Gyrus cinguli lokalisiert (vgl. Abb. 4.5: Tag 1).

Während des Neurofeedbacks am zweiten Messtag zeigten sich vereinzelt Aktivitätsunterschiede im Bereich der Amygdala und dem parietotemporalen Assoziationscortex sowie in Teilen präfrontaler Hirnregionen (vgl. Abb. 4.5: Tag 2).

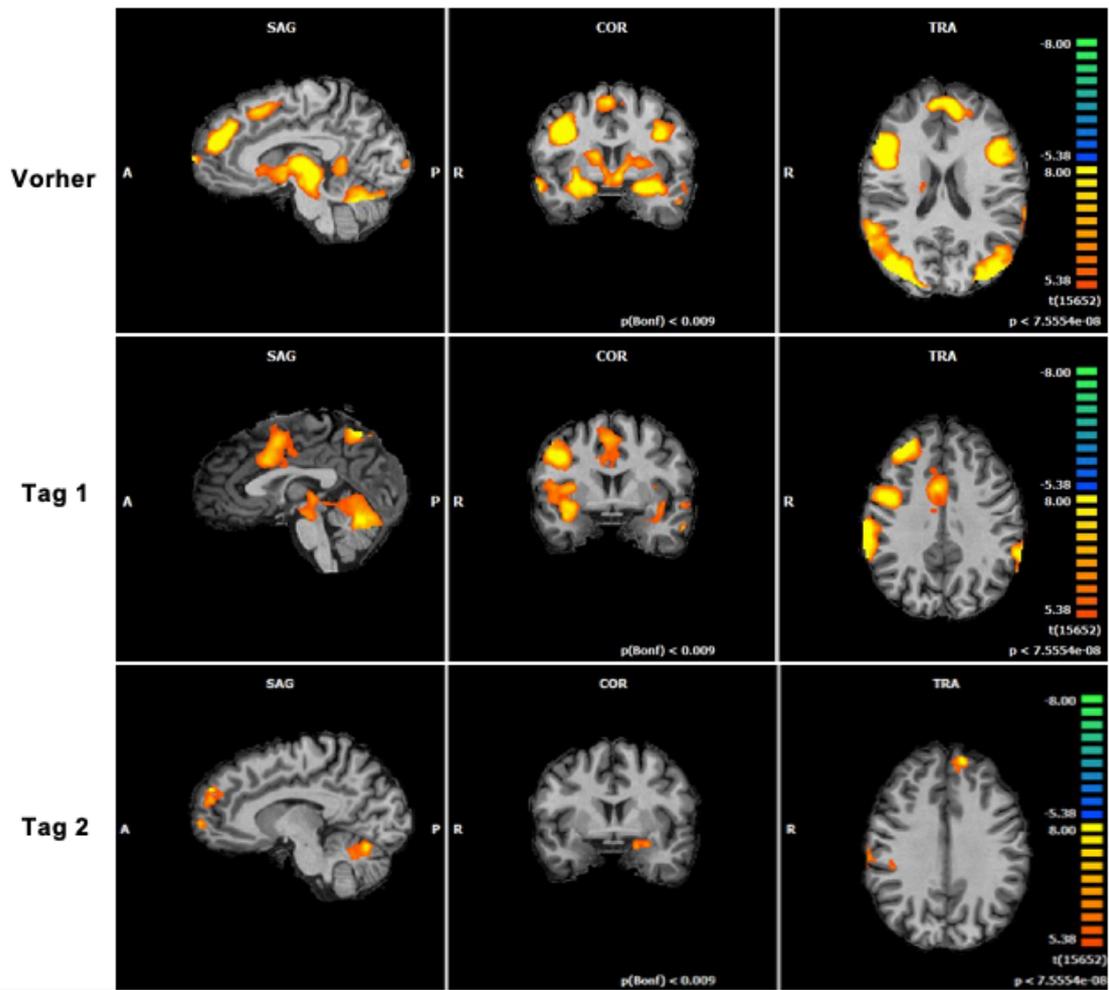


Abb.: 4-5: Vergleich negative Bilder minus neutrale Bilder; Übersicht über Studienzeitraum
fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,09$, T-Wert: 5,38 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

4.2 Vergleich der funktionellen MRT-Ergebnisse zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden

Die nachfolgenden Vergleiche untersuchen die Unterschiede hinsichtlich neuronaler Reaktionen auf emotionsassoziierte und neutrale Bilder zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden im Verlauf des Studienzeitraumes.

4.2.1 Vergleich der BOLD-Reaktion zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden vor Beginn des Neurofeedback-Trainings an Tag 1

Im Vergleich zu den Patienten zeigten die gesunden Probanden vor dem Beginn des Neurofeedback-Trainings, beim Betrachten der Bilder in der Insula, dem Thalamus und im Bereich frontaler Hirnregionen wie beispielsweise dem Gyrus frontalis medialis (BA 8), Gyrus frontalis inferior (BA 45) oder Gyrus paracentralis (BA 6) eine ausgeprägtere BOLD-Reaktion. Auch der Lobulus parietalis inferior sowie temporale und okzipitale Hirnregionen wie der Gyrus temporalis superior (BA 22) und der Gyrus fusiforme (BA 37) bzw. der Gyrus occipitalis medius (BA 18) waren in ihrer neuronalen Aktivität erhöht. Eine geringere Aktivität fand sich im Lobulus paracentralis (BA 5) und Gyrus temporalis medius (BA 21).

Eine detaillierte Auflistung der Unterschiede zwischen den Gruppen liefert Tab. 4-4.

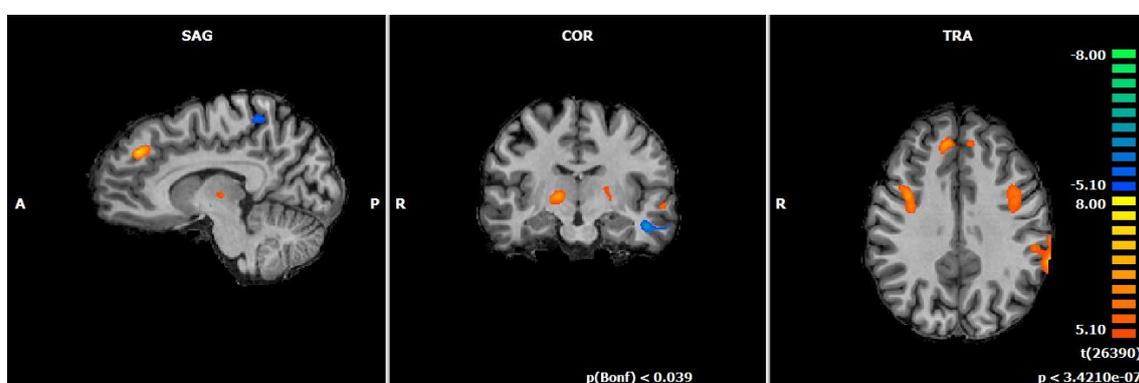


Abb.: 4-6: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden mit den Patienten vor Beginn des Neurofeedback-Trainings am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,039$, $T\text{-Wert: } 5,1 - 8,0$, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten $x: 8$ $y: -12$ $z: 32$

Hirnregion	BA	Seite	Koordinaten der Schwerpunkte			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
Hirnregionen, die bei Gesunden stärker aktiviert waren als bei Patienten								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	8	R	2	39	35	1795	7.431	5.876
Gyrus frontalis inferior	45	R	48	25	14	361	5.963	5.437
	45	L	-49	19	12	1742	6.745	5.681
Gyrus frontalis medius	8	L	-25	17	37	409	6.542	5.615
Gyrus paracentralis	6	R	35	3	33	936	6.771	5.581
	6	L	-37	5	30	1112	6.213	5.530
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior	40	L	-58	-36	32	1495	7.070	5.799
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	22	L	-58	-8	0	391	6.408	5.575
Gyrus fusiformis	37	L	-43	-46	-10	338	6.328	5.518
Occipitallappen								
Gyrus occipitalis medius	18	L	-22	-93	8	274	6.215	5.576
Nucleus lentiformis		L	-22	-15	4	546	6.044	5.379
Insula	13	L	-30	21	3	458	6.043	5.331
Thalamus		R	14	-15	4	815	6.811	5.766

Hirnregionen, die bei Gesunden geringer aktiviert waren als bei Patienten								
Frontallappen								
Lobulus paracentralis	5	R	11	-43	57	385	-5.901	-5.424
Temporallappen								
Gyrus temporalis medius	21	L	-49	-11	-16	481	-7.501	-5.772

Tab. 4-4: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden mit den Patienten vor Beginn des Neurofeedback-Trainings am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder). fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,039$, T-Wert: 5,1 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel
Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; AVG: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback.

4.2.2 Vergleich der BOLD-Reaktion zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden während des Neurofeedback-Trainings an Tag 1

Während des Neurofeedback-Trainings am ersten Messtag zeigten die gesunden Probanden im Vergleich zu den Patienten wesentlich deutlichere neuronale Reaktionen; insbesondere im Bereich des Gyrus cinguli (BA 23, 24 und 32) sowie in temporalen Hirnregionen, beispielsweise dem Gyrus temporalis superior (BA 22), dem Gyrus temporalis medius (BA 37 und 39) sowie dem Gyrus fusiformis (BA 37). Auch in frontalen und parietalen Regionen wie dem Gyrus frontalis medius (BA 8) und dem Gyrus supramarginalis (BA 40) bzw. dem Lobulus parietalis superior (BA 7) und inferior (BA 40) war die BOLD-Reaktion erhöht.

Eine detaillierte Auflistung der Unterschiede zwischen den Gruppen liefert Tab. 4-5.

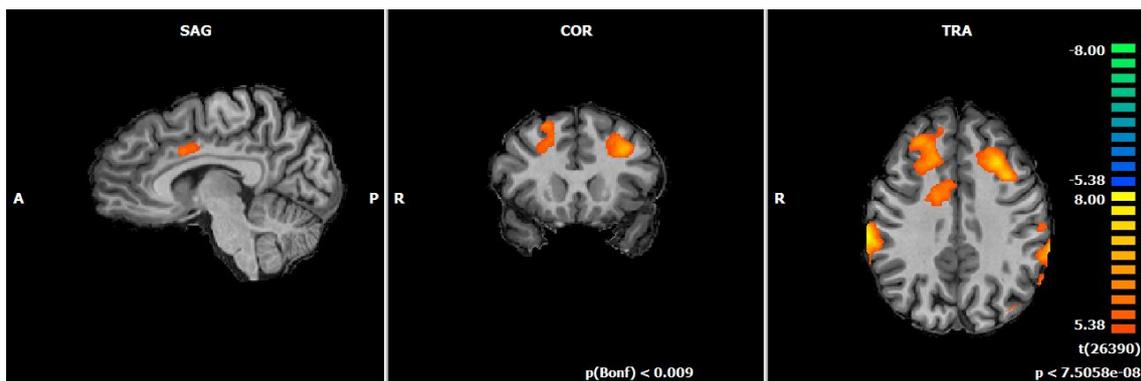


Abb.: 4-7: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 mit den Patienten während der Neurofeedback-Durchgängen 1-3 am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).
fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,009$, T-Wert: 5,38 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten x: 6 y: 18 z: 33

Hirnregion	BA	Seite	Koordinaten der Schwerpunkte			Voxel	T-Wert	
			TAL X	TAL Y	TAL Z		Max	Avg
Hirnregionen, die bei Gesunden stärker aktiviert waren als bei Patienten								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medius	8	R	21	27	37	3492	7.129	5.897
	8	L	-26	23	34	3961	7.984	6.187
Gyrus frontalis medialis	6	L	-15	9	49	245	6.259	5.676
Parietallappen								
Gyrus supra-marginalis	40	L	-57	-39	33	2941	7.436	5.900
Lobulus parietalis superior	7	L	-23	-64	48	738	7.748	6.004
Lobulus parietalis inferior	40	L	-43	-42	53	48	6.317	5.720
Temporallappen								
Gyrus temporalis superior	22	R	62	-25	5	709	8.250	6.345
Gyrus temporalis medius	39	L	-42	-71	13	5625	10.524	6.586
	37	R	44	-63	10	5666	7.929	6.218
Gyrus fusiformis	37	L	-44	-49	-8	1513	9.539	6.593

Lobus limbicus								
Gyrus cinguli	32	R	17	5	42	3151	6.932	5.836
	24	R	2	8	31	85	6.147	5.626
	23	R	57	-27	32	2044	8.372	6.374

Tab. 4-5: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 mit den Patienten während der Neurofeedback-Durchgängen 1-3 am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,009$, T-Wert: 5,38 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktiver Voxel; Max: maximaler T-Wert; AVG: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback.

4.2.3 Vergleich der BOLD-Reaktion zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden während des Neurofeedback-Trainings an Tag 2

Auch am zweiten Messtag zeigten die gesunden Probanden während des Neurofeedback-Trainings im Bereich des Gyrus temporalis medius (BA 37) und Gyrus frontalis medius (BA 6) eine gegenüber den Patienten signifikant deutlichere BOLD-Reaktion. Besonders ausgeprägt war der Aktivitätsunterschied am parietookzipitalen Übergang (Gyrus temporalis medius/ Gyrus occipitalis medius) im Bereich des Brodmann-Areals 37. Eine verringerte neuronale Reaktion zeigte sich im Bereich des Lobulus parietalis inferior (BA 40) bzw. des Gyrus angularis (BA 39).

Eine detaillierte Auflistung der Unterschiede zwischen den Gruppen liefert Tab. 4-6.

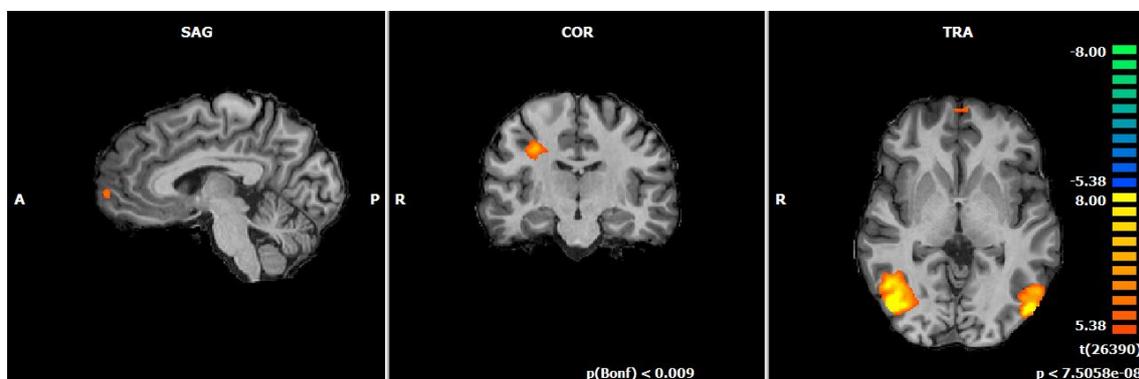


Abb.: 4-8: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 mit den Patienten während der Neurofeedback-Durchgängen 1-3 am zweiten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,009$, T-Wert: 5,38 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten x: -5 y: -14 z: 2

			Koordinaten der Schwerpunkte			T-Wert		
Hirnregion	BA	Seite	TAL X	TAL Y	TAL Z	Voxel	Max	Avg
Hirnregionen, die bei Gesunden stärker aktiviert waren als bei Patienten								
Frontallappen								
Gyrus frontalis medialis	10	L	-7	61	5	429	7.734	6.022
Gyrus frontalis medius	6	R	28	-11	34	1154	7.708	6.076
Parietallappen								
Gyrus postcentralis	2	R	40	-27	31	249	6.499	5.786
Okzipitallappen								
Gyrus temporalis medius/ Gyrus occipitalis medius	37	R	38	-59	7	19282	14.459	7.678
	37	L	-47	-67	6	7776	10.608	7.328
Kleinhirn								
Declive		R	7	-64	-13	679	7.578	6.254
Hirnregionen, die bei Gesunden geringer aktiviert waren als bei Patienten								
Parietallappen								
Gyrus angularis	39	L	-37	-62	35	298	-6.931	-5.916
Lobulus parietalis inferior	40	R	47	-52	38	318	-6.192	-5.651

Tab. 4-6: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 mit den Patienten während der Neurofeedback-Durchgängen 1-3 am zweiten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,009$, T-Wert: 5,38 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; AVG: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback.

4.2.4 Vergleich der BOLD-Reaktion zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden während des letzten Neurofeedback-Trainings an Tag 2

Während des letzten Neurofeedback-Trainings war die neuronale Aktivität bei den gesunden Probanden im Vergleich zu den Patienten in temporalen und okzipitalen Hirnregionen erhöht. Dabei zeigte sich im Bereich des Gyrus temporalis medius (BA 39) und Gyrus occipitalis inferior (BA 19) eine Aktivitätszunahme. Geringere Aktivität fand sich im Bereich des Lobus parietalis inferior (BA 40).

Eine detaillierte Auflistung der Unterschiede zwischen den Gruppen liefert Tab. 4-7.

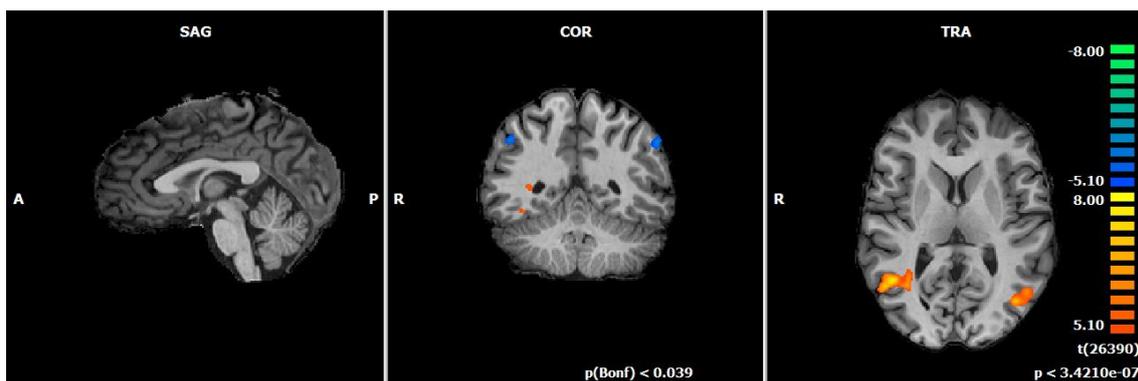


Abb.: 4-9: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden mit den Patienten während des letzten Neurofeedback-Durchgangs am zweiten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,039$, T-Wert: 5,1 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel, Talairach-Koordinaten x: 1 y: - 48 z: 10

			Koordinaten der Schwerpunkte			T-Wert		
Hirnregion	BA	Seite	TAL X	TAL Y	TAL Z	Voxel	Max	Avg
Hirnregionen, die bei Gesunden stärker aktiviert waren als bei Patienten								
Temporallappen								
Gyrus temporalis medius	39	R	41	-56	6	2609	8.020	5.838
	39	L	-46	-66	9	888	7.066	5.608

Occipitallappen								
Gyrus occipitalis inferior	19	L	-45	-77	-4	601	7.021	5.751
Hirnregionen, die bei Gesunden geringer aktiviert waren als bei Patienten								
Parietallappen								
Lobulus parietalis inferior	40	R	46	-49	39	356	-6.423	-5.533
	40	L	-54	-49	38	287	-6.107	-5.500

Tab. 4-7: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden mit den Patienten während des letzten Neurofeedback-Durchgangs am zweiten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).

fixed effects analysis, $p(\text{Bonf}) < 0,039$, T-Wert: 5,1 – 8,0, cluster threshold: 30 Voxel

Abkürzungen: BA: Brodmann Area; R: rechts; L: links; TAL X, Y, Z: Talairach-Koordinaten; Voxel: Anzahl aktivierter Voxel; Max: maximaler T-Wert; AVG: durchschnittlicher T-Wert; NF: Neurofeedback.

4.3 Ergebnisse der Konnektivitäts-Analyse

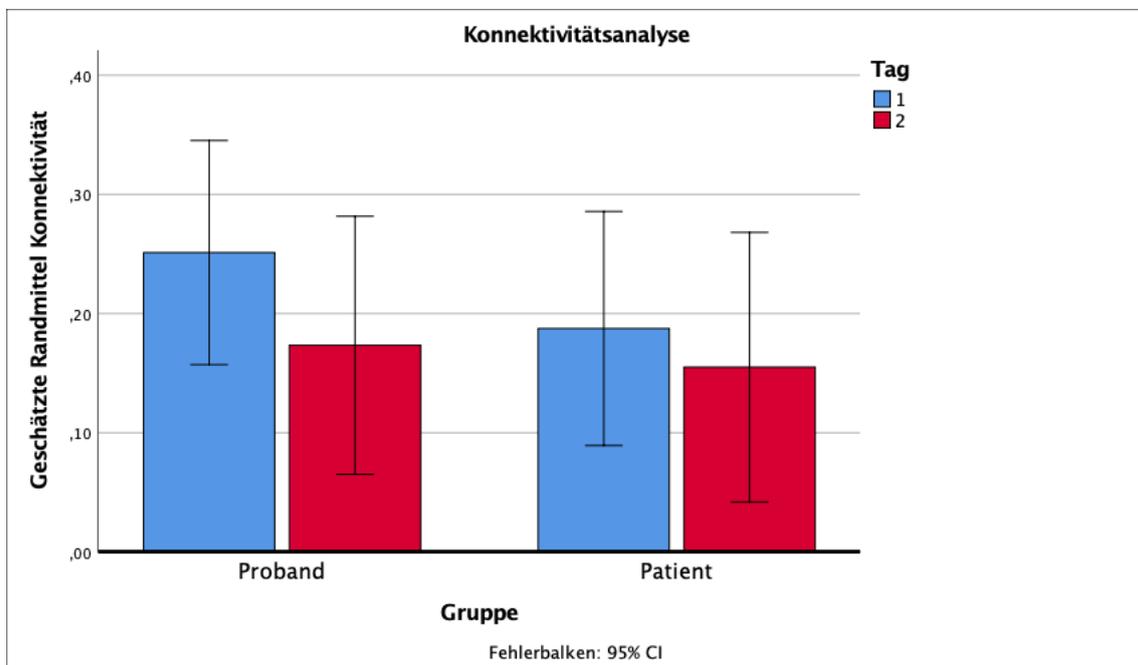


Abb.: 4-10: Vergleich der Konnektivität zwischen Patienten und Probanden am ersten und zweiten Messtag.

4.3.1 Vergleich Patienten vs. Probanden für Tag 1

Die Analyse der Konnektivität während der Neurofeedback-Durchgänge am ersten Tag ergab keinen signifikanten Effekt in Bezug auf den Neurofeedback-Durchgang ($F(2;46) = 1,143$; $p = 0,328$). Sowohl der Interaktionseffekt (Neurofeedback-Durchgang * Gruppe: $F(2;46) = 0,238$; $p = 0,789$) als auch der Zwischensubjekteffekt ($F(1;23) = 1,028$; $p = 0,321$) erwiesen sich als nicht signifikant.

4.3.2 Vergleich Patienten vs. Probanden für Tag 2

Auch für den zweiten Neurofeedback-Tag war der Effekt für den Neurofeedback-Durchgang ($F(2;42) = 0,750$; $p = 0,479$), der Interaktionseffekt ($F(2;42) = 0,400$; $p = 0,673$) und der Vergleich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($F(1;21) = 0,059$; $p = 0,810$).

4.4 Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen

Insgesamt wurden 15 gesunde Probanden und 11 Patienten bei der Auswertung der Fragebögen berücksichtigt.

4.4.1 Soziodemographische Daten

Bezüglich Alter und Anzahl der Ausbildungsjahre zeigte sich zwischen gesunden Probanden und Patienten kein signifikanter Unterschied (siehe Tab. 4-8).

Soziodemographische Daten					
	Gesund		Patient		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Alter	24,20	2,96	26,73	7,29	0,297
Anzahl der Ausbildungsjahre	16,23	2,52	14,91	3,27	0,288

Tab. 4-8: Soziodemographische Daten

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

4.4.2 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)

Bezüglich der Merkmale „Offenheit“ ($p > 0,05$) und „Verträglichkeit“ ($p > 0,05$) ergaben sich im NEO-FFI zwischen gesunden Probanden und Patienten keine signifikanten Unterschiede. Anders verhielt es sich bezüglich der Merkmale „Extraversion“ ($p = 0,014$) und „Gewissenhaftigkeit“ ($p = 0,019$), die bei den gesunden Probanden stärker ausgeprägt waren als bei den Patienten. Das Merkmal „Neurotizismus“ ($p < 0,05$) fand sich hingegen bei den Patienten in stärkerer Ausprägung.

NEO-fünf-Faktoren-Inventar					
	Gesund		Patient		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Neurotizismus	19,00	6,68	35,55	6,22	< 0,001
Extraversion	30,20	6,86	20,73	9,81	0,014
Offenheit	32,33	5,53	30,36	5,32	0,368
Verträglichkeit	33,73	6,09	31,36	7,16	0,386
Gewissenhaftigkeit	32,33	5,77	24,45	8,70	0,019

Tab. 4-9: NEO-Fünf-Faktoren-Inventar

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

4.4.3 Wortschatztest

Die Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten waren bezüglich des Rohwertes ($p = 0,045$) sowie der verbalen Intelligenz ($p = 0,034$) signifikant. Im Mittel erzielten die gesunden Probanden höhere Werte als die Patienten.

Wortschatztest					
	Gesund		Patient		
	MW	SD	MW	SD	p-Wert
Rohwert	35,13	2,00	31,45	5,203	0,045
Verbale Intelligenz	114,73	5,24	105,36	12,24	0,034

Tab. 4-10: Wortschatztest

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

4.4.4 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Die gesunden Probanden erzielten an jedem Tag klinisch unauffällige Werte. Weder ergaben sich signifikante Effekte für den Faktor Tag ($F(1;24) = 0,987$; $p = 0,330$) noch für die Interaktion zwischen Tag und Gruppe ($F(1; 24) = 0,212$; $p = 0,649$), zwischen Tag und Verlauf ($F(1;24) = 0,357$; $p = 0,556$) oder zwischen Tag, Verlauf und Gruppe ($F(1;24) = 0,908$; $p = 0,350$).

Die Veränderungen im Verlauf der zwei Messtage waren dahingegen signifikant ($F(1;24) = 5,596$; $p = 0,026$) und die Interaktion zwischen Verlauf und Gruppe wies einen Trend-Effekt auf ($F(1;24) = 3,249$; $p = 0,084$).

Beck-Depressions-Inventar				
	Gesund		Patient	
	MW	SD	MW	SD
Tag 1 vorher	1,60	1,50	24,91	13,95
Tag 1 nachher	1,20	1,42	23,91	12,54
Tag 2 vorher	1,07	1,03	24,64	12,56
Tag 2 nachher	1,00	1,07	22,18	12,07

Tab. 4-11: Beck-Depressions-Inventar
Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung;

5 Diskussion

Die vorliegende Studie befasste sich mit der Frage, ob sich emotionsassoziierte neuronale Reaktionen mittels real-time fMRT-Neurofeedback modulieren lassen und inwieweit sich dieses Verfahren als neue Therapiemöglichkeit bei Depression eignen könnte.

Hierfür nahmen insgesamt 11 depressive Patienten und 17 gesunde Kontrollpersonen an der fMRT-Studie teil, in der den Probanden emotionsassoziierte und neutrale Bilder sowie zeitgleich ihre funktionelle Konnektivität zwischen zwei zuvor ausgewählten Zielregionen (ROIs) als Feedback präsentiert wurde. Die ROIs wurden innerhalb von Bereichen definiert, die in vorhergehenden Studien eine verstärkte Assoziation zur Verarbeitung emotionaler Reaktionen aufwiesen und bei depressiven Patienten häufig in ihrer Aktivität verändert sind: der dorsolaterale präfrontale Cortex und die Insula. Dabei wurden für jeden Probanden diejenigen Voxel des jeweiligen Bereiches als ROI zusammengefasst, die während der Präsentation emotionsassoziierter Bilder die stärkste neuronale Aktivierung zeigten.

Während des Neurofeedbacks war es die Aufgabe der Probanden, die Konnektivität zwischen den beiden ausgewählten ROIs mittels spezifischer Strategien zu steigern.

Insgesamt konnten die Daten von 26 der ursprünglichen 28 teilnehmenden Probanden in der vorliegenden Studie berücksichtigt und ausgewertet werden.

Die Ergebnisse der funktionellen MRT-Untersuchungen können zu folgenden Aussagen zusammengefasst werden:

1. Die neuronale Aktivität veränderte sich über den gesamten Studienzeitraum sowohl bei den gesunden Probanden als auch den depressiven Patienten.
2. Die größten Veränderungen der neuronalen Aktivität zeigte die Gruppe der gesunden Probanden in frontalen Hirnregionen (Gyrus frontalis medialis, medius und inferior) sowie in Bereichen des limbischen Systems (Amygdala, Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis).

Die bei der Betrachtung des gesamten Studienzeitraumes festgestellte Aktivitätsreduktion seitens der gesunden Probanden war vornehmlich auf das Neurofeedback des ersten Messtages zurückzuführen, welches insbesondere im Gyrus cinguli (BA 24, 32), Gyrus parahippocampalis (BA 30) der Insula (BA 13) und dem Thalamus sowie in frontalen Hirnregionen zu einer Abnahme der BOLD-Reaktion führte. Am zweiten Messtag ergaben sich dahingegen bei den gesunden Probanden keine signifikanten Veränderungen ihrer neuronalen Aktivität.

Die Vergleiche zwischen den gesunden Probanden und den Patienten mit Depression zeigten insgesamt deutlich stärkere BOLD-Reaktionen auf Seiten der gesunden Probanden. Zum Zeitpunkt vor dem Neurofeedback-Training fand sich insbesondere in der Insula, dem Thalamus und im Bereich frontaler Hirnregionen wie beispielsweise dem Gyrus frontalis medialis (BA 8), Gyrus frontalis inferior (BA 45) oder Gyrus paracentralis (BA 6) eine gegenüber den Patienten erhöhte neuronale Aktivität. Auch in einzelnen Teilbereichen des Temporal- und Occipitallappens verhielt es sich ähnlich. Eine geringere Aktivität fand sich im Lobulus paracentralis (BA 5) und Gyrus temporalis medius (BA 21).

Am Ende des Neurofeedback-Trainings an Tag 2 zeichneten sich nur noch in vereinzelt Hirnregionen Aktivitätsunterschiede zwischen beiden Gruppen ab. Die BOLD-Reaktionen in temporalen und okzipitalen Regionen waren nach wie vor bei den gesunden Probanden stärker ausgeprägt. Geringere Aktivität zeigte sich im Bereich des Lobulus parietalis inferior.

5.1 Neurophysiologische Reaktionen der gesunden Kontrollprobanden

Die Untersuchung der neuronalen Veränderungen im Verlauf des gesamten Studienzeitraumes (Vergleich der neuronalen Reaktion vor Beginn des NF an Tag 1 mit drittem NF an Tag 2) zeigte insgesamt eine deutliche Abnahme der BOLD-Reaktionen. Insbesondere in der Amygdala, dem Gyrus cinguli (BA 29) und dem Thalamus aber auch in frontalen Hirnregionen wie dem Gyrus frontalis medialis (BA 9, 10) und Gyrus frontalis inferior (BA 47, 9) war die neuronale Aktivität vor dem NF-Training höher als nach dem Training. Die Ergebnisse

decken sich dabei mit den Erkenntnissen vorhergehender Neurofeedback-Studien, unter anderem von Weiskopf et al. (2003) und Caria et al. (2007, 2010). Auch hier gelang es gesunden Probanden, mittels rtfMRT basierendem Neurofeedback die Aktivität in emotionsassoziierten Hirnregionen bewusst zu modulieren. Anders als bei den genannten Studien, die sich mit der Modulation in einer spezifischen, zuvor bestimmten Zielregion beschäftigten, wurde in der vorliegenden Studie jene Region als Zielregion ausgewählt, die die größte Reaktion auf die Präsentation emotional negativer Bilder zeigte. Dies ermöglicht es, individuelle Unterschiede der Probanden bezüglich der neuronalen Aktivierung verschiedener emotionsassoziiierter Hirnareale mit zu berücksichtigen.

Die Amygdala spielt als wichtiger Bestandteil des limbischen Systems eine zentrale Rolle bei der Verarbeitung und Reaktion auf emotionale Reize. Dabei weist sie neuroanatomische Verbindungen zu Hirnregionen auf, die eng mit dem affektiven Gedächtnis und der Emotionsregulation assoziiert sind; einschließlich dem Hippocampus, dem anterioren cingulären Cortex (ACC) und dem orbitofrontalen Kortex (Sah et al., 2003). Studien zeigten, dass sowohl positive wie auch auf negative emotionale Reize zu einer Erhöhung der BOLD-Reaktion in der Amygdala führen und legen somit eine allgemeine Beeinflussung der emotionalen Reizwahrnehmung nahe (Killgore et al., 2004; Sergerie et al., 2008; Young et al., 2017a). In der aktuellen Studie führte das Betrachten negativer Bilder vor dem Neurofeedback-Training zu einer signifikant stärkeren BOLD-Reaktion der Amygdala als das Betrachten neutraler Bilder (siehe Abschnitt 4.1.5: „vorher“). Durch das anschließende Neurofeedback konnte die Amygdala-Aktivität signifikant gesenkt werden (siehe Abschnitt 4.1.1).

Auch der Thalamus, dessen anteriores Kerngebiet ebenfalls dem limbischen System zugerechnet wird, ist an der Verarbeitung sensorischer Informationen für emotional erregende und verhaltensrelevante Informationen beteiligt und leitet diese an kortikale Bereiche weiter (LaBar et al., 2006; Vertes et al., 2007). Seine Aktivität steht in positiver Beziehung mit emotionaler Erregung (Colibazzi et al., 2010) und nahm durch das hier angewandte Neurofeedback signifikant ab.

Die beschriebenen Veränderungen im Bereich der Amygdala und des Thalamus deutet auf eine erfolgreiche Anwendung des Neurofeedbacks durch die gesunden Probanden hin.

Des Weiteren nahm im Gesamtverlauf die BOLD-Reaktion des Gyrus cinguli ab, welcher in Teilen auch zum limbischen System gezählt wird und mit BA 24 und 32 den ACC umfasst. Der ACC bildet eine Schnittstelle zwischen Emotion und Kognition und wird mit Funktionen wie emotionaler Selbstkontrolle, fokussierter Problemlösung, Fehlererkennung sowie adaptiven Reaktionen assoziiert (Allman et al., 2001). Erstmals gelang es Weiskopf et al. (2003), die neuronale Aktivität des ACC mittels rtfMRT-Feedback nachweislich zu modulieren. Bei depressiven Patienten zeigte der ACC auf emotional negative Reize eine erhöhte Aktivität (Groenewold et al., 2013; Jaworska et al., 2015).

Die Ergebnisse spiegeln neben einer erfolgreichen Neuromodulation der gesunden Probanden im Allgemein auch die hohe Spezifität des Feedbacks für emotionsassoziierte Hirnareale wieder, die hier durch Wahl eines geeigneten Paradigmas erzielt werden konnte.

Dem Gyrus frontalis superior, medialis und inferior werden in zahlreichen Studien kognitive Kontrollfunktionen über andere mit der Emotionsregulation assoziierte Hirnareale zugeschrieben. Blair und Kollegen (2007) beschreiben beispielsweise, wie eine Aktivierung des Gyrus frontalis superior über eine zusätzliche Aktivierung des Gyrus frontalis medialis zu einer indirekten Hemmung der Amygdala-Aktivität führen kann (Blair et al., 2007). Auf den ersten Blick zu der Annahme eines hemmenden Einflusses konträr wirkend, zeigt sich in der vorliegenden Studie eine Aktivitätsminderung frontaler Kontrollregionen zeitgleich mit der Aktivitätsabnahme emotionsassoziierten Hirnregionen wie der Amygdala, Insula oder anderer Teile des limbischen Systems. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte sein, dass eine Aktivitätsabnahme der letztgenannten Regionen auch eine geringere kognitive Hemmung auf emotionale Stimuli durch frontale Hirnregionen notwendig macht.

Betrachtet man nun die Veränderungen im Verlauf der Messtage einzeln, zeigte sich an Tag 1 (erstes Neurofeedback gegen drittes Neurofeedback) eine zur Gesamtbetrachtung größtenteils äquivalente Aktivitätsminderung. Auch hier war die neuronale Aktivität im ACC (BA 24, 32) sowie in frontalen Hirnregionen (BA

6, 9) zu Beginn des Feedbacks deutlich höher als am Ende des Trainings. Zusätzlich war eine starke Aktivitätsabnahme im Bereich der Insula (BA 13) und des Gyrus parahippocampalis (BA 30) zu beobachten. Die Insula ist eng mit Emotionen assoziiert und wird - wie bereits in Abschnitt 1.9.2 beschrieben - in zahlreichen Studien mit dem Krankheitsbild der Depression in Verbindung gebracht. Caria et al. (2010) konnten zeigen, dass Probanden, die mittels Neurofeedback eine Erhöhung der BOLD-Reaktion in der Insula erzielten, aversive Bilder signifikant negativer bewerteten als eine Placebo-Kontrollgruppe. Die in vorliegendem Vergleich ersichtliche Aktivitätsminderung stellt somit einen erwünschten Effekt des hier angewandten Feedback-Trainings dar. Dem Gyrus parahippocampalis als Teil des limbischen Systems wird eine Schlüsselrolle im episodischen Gedächtnis zugeschrieben: Er wird insbesondere bei der Speicherung neuer Informationen im Arbeitsgedächtnis (Schon et al., 2005) und beim Rückruf emotionaler Reize (Thomaes et al., 2009) rekrutiert. Die hier zu beobachtende Aktivitätsabnahme könnte bedeuten, dass die emotionalen Reize nicht weiter im Arbeitsgedächtnis aufrechterhalten wurden.

An Tag 2 ergaben sich bei den gesunden Probanden hingegen keine signifikanten Veränderungen ihrer neuronalen Aktivität im Verlauf der Feedback-Durchgänge. Zwar zeigten sich auch an diesem Tag noch vereinzelt Aktivitätsunterschiede zwischen dem Betrachten emotionsassoziiertes und neutraler Bilder, doch bewirkte das Neurofeedback hier keine nennenswerte Aktivitätsreduktion in den betroffenen Arealen. Dies legt nahe, dass gesunde Probanden bereits nach nur drei NF-Durchgängen in der Lage sind, ihre neuronale Aktivität in emotionsassoziierten Hirnarealen mittels real-time fMRT-Training erfolgreich zu modulieren oder die Reaktionen durch andere Einflussfaktoren wie beispielsweise Habituation so weit abgenommen haben, dass keine weitere Modulation notwendig ist.

5.2 Vergleiche der neuronalen Reaktionen zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden

Bei den Vergleichen beider Gruppen zeichneten sich deutliche neuronale Aktivitätsunterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden

Probanden ab. Anders als ursprünglich erwartet, waren dabei die BOLD-Reaktionen der gesunden Probanden insgesamt stärker ausgeprägt und zeigten eine größere Abnahme im Feedbackverlauf als die der Patienten mit Depression. Die Ergebnisse waren dabei teils stark abweichend von bisherigen Studien. Eine Metaanalyse von Groenewold et al. (2013) beispielsweise verglich die Ergebnisse aus 44 verschiedenen fMRT-Studien, die sich mit der Emotionsverarbeitung bei depressiven Patienten beschäftigten. Dabei wurden die Daten von insgesamt 795 depressiven Patienten und 792 gesunden Kontrollprobanden untersucht. Als Reaktion auf emotional negative Stimuli in Form von Gesichtern, Wörtern oder Bildern zeigten die Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine erhöhte neuronale Aktivität in basal temporalen/okzipitalen Regionen (eingeschlossen dem Gyrus parahippocampalis und der Amygdala), dem Gyrus cinguli (BA 24,32), dem Kleinhirn, dem Putamen, der Insula und dem Gyrus fusiformis. Eine geringere Aktivität zeigten die Patienten im linken DLPFC (Gyrus frontalis superior) (Groenewold et al., 2013). Ein Review von Jaworska und Kollegen (2015) untersuchte Hirnregionen, die durchweg mit emotionaler Verarbeitung in Verbindung gebracht wurden. Es konnte bei depressiven Patienten eine erhöhte Aktivität auf negativ-visuelle Stimuli im ventro-rostralen ACC, der Amygdala sowie teilweise den Basalganglien/Thalamusstrukturen und dem Hippocampus festgestellt werden. Verminderte Aktivität hingegen fand sich im Bereich des dorsalen ACC. Die Ergebnisse bezüglich der PFC-Reaktion waren unterschiedlich; es zeichnete sich jedoch bei emotionaler Verarbeitung ein Trend hin zu einer Hyperaktivität des PFC ab. Zusätzlich wurden die Auswirkungen antidepressiver Interventionen untersucht und typischerweise durch diese eine Normalisierung genannter Aktivitätsmuster festgestellt (Jaworska et al., 2015). Es könnte sich hierbei um einen entscheidenden Grund für die deutlichen Abweichungen der vorliegenden Studie handeln: Alle 11 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der fMRT-Messungen in zusätzlicher psychotherapeutischer Behandlung; 8 von ihnen standen unter medikamentös-antidepressiver Therapie. Soziodemographische Faktoren wie Alter, Geschlecht oder Bildungsniveau konnten als Ursache ausgeschlossen werden, da diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden Probanden und depressiven Patienten vorhanden waren.

Neben methodischen Einschränkungen wie der begrenzten Zahl von Stichproben besonders im Kollektiv der Patienten, wäre für die Variation in den Ergebnissen auch ein erhöhtes Angstniveau, welches häufig mit Depression assoziiert ist, sowie die Wahrnehmung der Messung als sehr belastende und stressvolle Situation seitens der Patienten denkbar. Das Angstniveau wurde im Rahmen dieser Studie nicht mittels Fragebögen erfasst, könnte jedoch im Fall einer Erhöhung zu einer verminderten Konzentrationsleistung und einem schlechteren Resultat des Neurofeedbacks geführt haben.

Im Folgenden sollen die einzelnen Vergleiche in Hinblick auf spezifische Hirnregionen näher erläutert werden und Erklärungsansätze für die gewonnenen Ergebnisse gefunden werden.

Bereits zum Zeitpunkt vor dem Neurofeedback-Training (Vergleich der neuronalen Reaktion depressiver Patienten vs. gesunder Probanden vor Beginn des NF an Tag 1) zeigten die gesunden Probanden eine stärkere BOLD-Reaktion in der Insula, dem Thalamus und im Bereich frontaler Hirnregionen wie beispielsweise dem Gyrus frontalis medialis (BA 8), Gyrus frontalis inferior (BA 45) oder Gyrus paracentralis (BA 6). Die Ergebnisse ähneln bezüglich der betroffenen Hirnregionen somit der Einzelbetrachtung gesunder Probanden, zeigen im direkten Vergleich aber die bereits vor jeglicher Feedback-Intervention deutlich stärker ausgeprägten neuronalen Reaktionen dieser Gruppe im Vergleich zu den Patienten. Auch die Untersuchungen von Hwang et al. (2015) und Kandilarova et al. (2018) zeigten bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden abgeschwächte Netzwerkaktivitäten zwischen frontalen und limbischen Regionen. Dies deckt sich mit der Annahme von Frank et al. (2014), dass eine erhöhte frontale Kontrolle über emotional reaktive Regionen eine Voraussetzung für die erfolgreiche Emotionsregulation darstellen könnte. Die in vorliegender Studie bei depressiven Patienten geringer ausgeprägten neuronalen Reaktionen könnten somit ein Hinweis auf die der Depression zugrundeliegende Dysfunktion dieser Hirnareale bzw. derer Netzwerke sein. Des Weiteren deckt sich die verminderte Insula-Aktivität bei depressiven Patienten mit den Ergebnissen der fMRT-Studie von Lee und Kollegen (2007). Beim Betrachten emotionsassoziiierter Bilder zeigten die

Patienten auch hier eine veränderte Aktivität der Insula. Der Schweregrad der Depression korrelierte beim Betrachten negativer Bilder mit der Aktivität der linken Amygdala, der bilateralen orbitofrontalen Regionen und linken Insula (Lee et al., 2007).

Auch der Gyrus occipitalis medius (BA 18) als Bestandteil des visuellen Systems und Sitz der klassischen sekundären Sehrinde (Trepel, 2017) zeigte bei den gesunden Probanden eine erhöhte Aktivität im Vergleich zu den Patienten. Nicht unmittelbar mit Depression assoziiert, bestehen jedoch zahlreiche neuronale Verbindungen zu weiteren Kortexarealen, die an der sekundären Verarbeitung visueller Impulse im Sinne der Interpretation und Verknüpfung mit gelernten Inhalten beteiligt sind. Diese reichen über den Okzipitallappen hinaus in den Parietallappen und bis weit in den ventralen Temporallappen hinein (Trepel, 2017). So ließe sich deren Aktivierung unter anderem durch verstärkte Aufmerksamkeit und vermehrte Gedächtnisprozesse begründen. Auch in vorliegender Studie zeigten diese Regionen, beispielsweise der Lobulus parietalis inferior oder der Gyrus temporalis superior (BA 22), eine erhöhte BOLD-Reaktion gesunder Probanden. Einzelnen Bereichen, wie dem Gyrus fusiformis (BA 37), lassen sich dabei sehr spezifische Aufgaben zuteilen, in diesem Fall das Erkennen von Gesichtern (Kanwisher et al., 1997). Zahlreiche Studien konnten Defizite dieser Hirnfunktion bei depressiven Patienten feststellen und liefern so einen Erklärungsansatz für die verminderte Aktivität dieser Hirnregion in der Gruppe der Patienten (Chen et al., 2006; Leppänen et al., 2004; Mikhailova et al., 1996; Sprengelmeyer et al., 2011).

War die BOLD-Reaktion – wie die späteren Vergleiche zeigen werden – sowohl während der Intervention als auch am Ende des Feedbacks im Bereich des Gyrus temporalis medius bei den gesunden Probanden stets stärker ausgeprägt, findet sich im vorliegenden Vergleich, also zum Zeitpunkt vor dem Neurofeedback-Training, in einem bezüglich der Voxelgröße kleinen Teilbereich dieser Hirnregion ein umgekehrtes Verhältnis: die stärkere Aktivität dieses Teilbereiches liegt nun bei den gesunden Probanden. Über die genaue Funktion des Gyrus temporalis medius ist bisher wenig bekannt. Basierend auf anatomischer Konnektivität gelang es Xu und Kollegen (2015) vier verschiedene Subregionen mit distinkten Funktionen zu identifizieren. Sie werden mit Klangerkennung,

dem semantischen Gedächtnis und der Sprachverarbeitung in Verbindung gebracht (Xu et al., 2015). Andere Studien fanden mit Depression assoziierte Veränderung der Morphologie und Konnektivität des Gyrus temporalis medius (Ma et al., 2012; Ramezani et al., 2014). Dennoch bleiben die genauen Hintergründe für die stärkere Aktivierung dieses Teilbereiches seitens der Patienten unklar.

Im Verlauf des Neurofeedback-Trainings am ersten Messtag zeigten die gesunden Probanden im Vergleich zu den Patienten unter anderem im Bereich des Gyrus cinguli (BA 23, 24 und 32) eine stärkere Aktivierung. Dieser umfasst mit den Brodmann-Arealen 24 und 32 den ACC. Wie bereits erwähnt, zeigten andere Studien eine Aktivitätssteigerung dieser Region bei depressiven Patienten auf emotional negative Reize (Groenewold et al., 2013; Jaworska et al., 2015). Warum auch hier die BOLD-Reaktion der gesunden Probanden stärker war, bleibt ungewiss. Eine Normalisierung der Aktivitätsveränderungen bei den Patienten durch den Einfluss anderer antidepressiver Interventionen wäre durchaus denkbar (Jaworska et al., 2015). In frontalen, temporalen wie auch parietalen Bereichen verhielten sich die Aktivitätsunterschiede im Verlauf des ersten Messtages größtenteils ähnlich wie zum Zeitpunkt vor dem Neurofeedback. Nur der Bereich des Gyrus temporalis medius (BA 37, 39) präsentierte sich, anders als zuvor, mit einer stärkeren Aktivierung bei den gesunden Probanden.

Besonders deutlich waren diese Aktivitätsunterschiede im Bereich des BA 37 am parietookzipitalen Übergang im Verlauf des Neurofeedbacktrainings am zweiten Messtag. Als wohl grundlegendste Struktur umfasst dieses Areal den Gyrus fusiformis, der wie bereits beschrieben einen Teil des visuellen Assoziationskortexes darstellt und in zahlreichen Studien an depressiven Patienten mit funktionellen Defiziten assoziiert ist.

Erstmalig im Verlauf des zweiten Messtages waren Bereiche des Lobulus parietalis inferior (BA 40) bei den gesunden Probanden weniger stark aktiviert als bei den Patienten. Sowohl vor dem Neurofeedback-Training als auch im Verlauf des ersten Messtages war die Aktivierung durch die gesunden Probanden stets stärker. Der Lobulus parietalis inferior unterteilt sich in den rostral gelegenen

Gyrus supramarginalis und den kaudalen Gyrus angularis. Funktionell befasst er sich mit Sensomotorik, räumlicher Aufmerksamkeit sowie mit visuomotorischer und auditorischer Verarbeitung (Caspers et al., 2013). Dem Gyrus supramarginalis wird spezieller eine Rolle in phonologischer Verarbeitung (Hartwigsen et al., 2010) und emotionalen Reaktionen (Silani et al., 2013), dem Gyrus angularis in Sprach- und Zahlenverarbeitung, Gedächtnis und logischem Denken (Seghier, 2013) zugeschrieben. Unter Berücksichtigung der kontinuierlichen Aktivitätsabnahme über den gesamten Studienzeitraum, die sich in der Einzelanalyse der gesunden Probanden zeigte, und der Annahme, dass es zu keiner paradoxen Aktivitätszunahme seitens der Patienten kam, scheint das Neurofeedback in diesen Hirnarealen bei den gesunden Probanden besonders erfolgreich gewesen zu sein.

Betrachtet man nun den Vergleich zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden am Ende des Neurofeedback-Trainings an Tag 2, so zeigen sich geringere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In den meisten Hirnregionen hat sich das Aktivitätsniveau beider Gruppen also zunehmend durch das Neurofeedback angenähert. Eine zentrale Rolle spielte dabei die erfolgreiche Anwendung des Feedbacks bei den gesunden Probanden und die daraus resultierende Aktivitätsabnahme. Inwieweit es zu einer Zunahme der neuronalen Reaktion bei den depressiv-kranken Patienten kam, lässt sich an dieser Stelle nicht mit Sicherheit beurteilen. In vereinzelt Hirnregionen zeichneten sich allerdings auch bei diesem Vergleich noch Unterschiede zwischen beiden Gruppen ab: Die BOLD-Reaktionen in temporalen und okzipitalen Regionen, vornehmlich also Bereichen des visuellen Systems, waren nach wie vor bei den gesunden Probanden stärker ausgeprägt. Geringere Aktivität zeigte sich weiterhin im Bereich des Lobulus parietalis inferior. Auch die Einzelanalyse der gesunden Patienten zeigte eine stärkere BOLD-Reaktion dieser Hirnregion an Tag 1 gegenüber Tag 2 und verdeutlicht so die im Vergleich zu den Patienten erfolgreichere Neuromodulation emotionsassoziierter Hirnareale.

6 Limitation der Studie und Ausblick

Im folgenden Kapitel sollen sowohl Stärken als auch Schwächen der vorliegenden Studie aufgezeigt werden.

Zu den allgemeinen Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer zählten unter anderem magnetisierbare Metalle im Körper, psychiatrische und/oder neurologische Erkrankungen neben der Depression, Drogen- und/oder Medikamentenabusus sowie Schwangerschaft und Stillzeit. Eine eingehende Beurteilung hinsichtlich der sozialen Umstände, bisheriger Therapieversuche oder der Motivation für eine Teilnahme fand jedoch nicht statt und führte somit zu keiner übermäßigen Einschränkung bei der Auswahl der Probanden. Hierdurch konnte eine gute externe Validität garantiert werden. Da allerdings die eigene Motivation seitens der Teilnehmer von zentraler Bedeutung für den Neurofeedback- und Therapieerfolg ist, könnten falsche Anreize diesen Erfolg einschränken und die Ergebnisse verfälschen. Die gezahlte Aufwandsentschädigung von insgesamt 120€ für die zweitägige Teilnahme könnte insofern eine Limitation der Studie darstellen, als sie den durch die Erkrankung teils stark unter sozialen Problemen leidenden Probanden falsche Anreize und Beweggründe lieferte.

Eine wesentliche Einschränkung der Studie ist die vergleichsweise geringe Stichprobengröße. Sie erlaubte keine weiteren Untersuchungen von Subgruppe; beispielsweise auf die Frage hin, inwieweit das Alter, das Geschlecht oder die Erkrankungsdauer Einfluss auf die Anwendbarkeit des Neurofeedbacks haben. Besonders jüngere Probanden könnten durch eine größere neuronale Plastizität und ein oftmals besseres technisches Verständnis erhebliche Vorteile beim Feedback-Training besitzen.

Wie bereits erwähnt, gelten Motivation aber auch Konzentrationsfähigkeit als entscheidende Faktoren für den Erfolg des Neurofeedback-Trainings. Beides ist dabei eng mit dem zeitlichen Aufwand der MRT-Messungen assoziiert. So könnte die Kürzung der bei Beginn jeder Messung zu beantwortenden Fragebögen zu einer Motivations- und Konzentrationssteigerung führen: Viele Probanden beklagten die zu umfangreichen und insbesondere seitens der Patienten als „kraftraubend“ empfundenen Frage- und Aufgabenstellungen noch vor Beginn

der eigentlichen Untersuchung, die teilweise über eine Stunde in Anspruch nahmen.

Um eine Konzentrationsabnahme durch lange Liegezeiten und häufig beklagte Beschwerden wie Kälteempfinden (gekühlter MRT-Raum) und Rücken- oder Kopfschmerzen (Kopfhörer als Schallschutz) zu vermeiden, wäre auch eine Kürzung der jeweiligen Neurofeedback-Durchgänge zu diskutieren. Im Mittel betrug die Untersuchungs-Dauer ca. 1 h. Die stärkste neuronale Aktivitätsreduktion zeigte sich jedoch bei einigen der hier durchgeführten Vergleiche bereits während der ersten Neurofeedbackdurchgänge am ersten Messtag. Zum jetzigen Zeitpunkt liefert die Literatur noch nicht ausreichende Daten, um eine hinsichtlich der Effektivität optimale Dauer und Wiederholungszahl einzelner Neurofeedback-Durchgängen klar zu definieren. Dies sollte mittels des Vergleichs verschiedener Paradigmen zum Ziel zukünftiger Studien werden.

Vor dem Neurofeedback-Training und zwischen den einzelnen Mess-Sequenzen erhielten die Probanden Hinweise zu Strategien und Hilfestellungen, wie sie ihre neuronalen Reaktionen am ehesten modulieren können. Diese waren dabei oft allgemein gehalten, wie beispielsweise die Empfehlung, eine Modulation durch das Denken an schöne Erinnerungen oder Kopfrechnen zu erreichen. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass durch spezifischere Instruktionen die NF-Leistung von Probanden verbessert werden kann (Weiskopf et al., 2003). Es müsste geprüft werden, ob dies auch im vorliegenden Fall die Modulation seitens der Patienten erleichtern und zu effektiveren Ergebnissen führen würde.

Die manuelle Auswahl der beiden ROIs fand in einem durch die programmierten MRT-Sequenzen vorgegebenen, nur kurz andauernden Zeitraum statt und gestaltete sich durch individuell unterschiedliche Aktivitätslevel der Probanden oft schwierig. Technische Weiterentwicklung und automatisierte Verfahren könnten hier die Definition der ROIs vereinfachen und die Varianz erheblich senken; vor allem in Hinblick darauf, dass das gesamte Feedback-Training auf einer korrekten Auswahl der betreffenden ROIs basiert.

Es konnte erneut gezeigt werden, dass gesunde Probanden in der Lage sind, die neuronale Aktivität in emotionsassoziierten Hirnarealen mittels rtfMRT-Neurofeedback zu modulieren. Hierfür wurde in dieser Studie ein Feedback

verwendet, dass nicht wie sonst häufig die neuronale Aktivität eines spezifischen, sondern die Konnektivität zwischen zwei verschiedenen Hirnarealen widerspiegelt. Mit Erfolg: Den gesunden Probanden gelang es bereits nach nur drei NF-Durchgängen, die neuronale Aktivität in emotionsassoziierten Hirnarealen zu senken. Ziel zukünftiger Studien könnte es sein, genauer zu untersuchen, wie viele Feedback-Sitzungen für eine erfolgreiche Modulation notwendig sind und in welchem zeitlichen Abstand diese zu durchlaufen sind.

Auch bei Patienten mit Depression konnten mittels dieses Verfahrens modulatorische Effekte erzielt werden, welche im Vergleich zu gesunden Probanden jedoch wesentlich geringer ausfielen. Hierfür müssen unterschiedliche Ursachen in Betracht gezogen werden: Zum einen war die Ausgangssituation der Patienten oftmals eine völlig andere als die der gesunden Kontrollprobanden. Viele Patienten hatten in der Vergangenheit bereits zahlreiche, häufig frustriert erlebte Therapieversuche unternommen. Dadurch war die Teilnahme an der MRT-Studie neben einer anderen Erwartungshaltung in vielen Fällen auch mit Nervosität und Angst verbunden. Es fand keine Beurteilung des Angstniveaus der teilnehmenden Probanden statt. Doch wäre ein Einfluss dieses Affekts, der unabhängig von der Intervention häufig in Verbindung mit Depression auftritt, durchaus denkbar. Zum anderen äußerten die Patienten häufiger Schwierigkeiten, den Aufgabenstellungen gerecht zu werden und eine über das gesamte Feedback ausreichende Konzentration aufzubringen.

Als nicht-invasives Verfahren stellt das Feedback mittels funktioneller Magnetresonanztomographie eine gute Möglichkeit dar, spezifische Hirnregionen gezielt zu untersuchen. Nachdem therapeutisch bereits große Erfolge bei ADHS oder Suchterkrankungen erzielt werden konnten, verdeutlichen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass auch die neuronalen Reaktionen auf affektassoziierte Hinweisreize bewusst moduliert werden können und großes Potential in diesem Verfahren als unterstützende Therapie bei Depression zu stecken vermag. Es sind weitere Studien erforderlich, um anhand größerer Stichproben die therapeutischen Effekte des Neurofeedbacks auf depressive Patienten näher zu untersuchen, eine optimale „Dosierung“ des Trainings sowie eine sinnvolle Anpassung dessen Intensität, Dauer und Schwierigkeit an das

Krankheitsbild und seine Begleiterkrankungen beispielsweise Angststörungen zu erarbeiten.

7 Zusammenfassung

Depressionen gehen wie kaum eine andere Erkrankung mit einem hohen Leidensdruck für die Patienten einher. Neben einem Zustand deutlich gedrückter Stimmung, Interessenverlust und Antriebsminderung ist nicht selten die gesamte Lebensführung betroffen: Konzentrationsschwäche, Schlaf- und Sexualstörungen, ein vermindertes Selbstwertgefühl und andere körperliche Symptome führen zu Veränderungen sowohl im Privat- wie auch im Berufsleben der Erkrankten. Mit weltweit rund 322 Millionen betroffenen Menschen - 4,4 Prozent der Weltbevölkerung - wird die hohe gesellschaftliche Bedeutung deutlich und hat unter anderem erhebliche sozioökonomische Folgen (WHO, 2017). Allein in Deutschland erkranken in einem Zeitraum von 12 Monaten ca. 6,2 Mio. Menschen an einer unipolaren Depression (Jacobi et al., 2014). Therapeutisch steht dabei häufig nur eine Kombination aus einer Psycho- und Pharmakotherapie mit teils stark nebenwirkungsreichen Medikamenten zur Verfügung. Somit ist die Neu- und Weiterentwicklung unterstützender Behandlungsmethoden bei Depression von großer therapeutischer Bedeutung. Die vorliegende experimentelle Studie untersuchte, ob sich emotionsassoziierte neuronale Reaktionen durch Feedback mittels funktioneller Magnetresonanztomographie modulieren lassen und inwieweit sich dieses Verfahren als neue Therapiemöglichkeit bei Depression eignet. Als modernes Bildgebungsverfahren ermöglicht es die Darstellung neuronaler Aktivität spezifischer Hirnareale sowie deren direkte Rückmeldung an den Probanden in Echtzeit. Ziel der vorliegenden Studie war, dass die Probanden innerhalb von zwei Feedback-Sitzungen erlernten, ihre eigene neuronale Aktivität in emotionsassoziierten Hirnarealen durch das Neurofeedback zu modulieren. Untersucht wurde dies an einem Kollektiv gesunder Probanden. Die Ergebnisse wurden im Anschluss mit einem zweiten Kollektiv depressionskranker Patienten verglichen.

Für die Studie wurden insgesamt 28 Probanden rekrutiert. 11 von ihnen waren Patienten mit Depression; 17 von ihnen gesunde Probanden für eine Vergleichsgruppe. Das Training jedes Probanden am MRT des Instituts für klinische Radiologie der LMU Standort Innenstadt bestand aus zwei MRT-Messungen an verschiedenen Tagen mit jeweils drei aufeinanderfolgenden

Neurofeedback-Durchgängen. Bei jedem Durchgang wurden emotionsassoziierte Hinweisreize im Wechsel mit neutralen Bildern präsentiert und die neuronale Aktivität der Probanden mit Hilfe der Software Turbo-BrainVoyager in Echtzeit analysiert. Als individuelle Zielregionen (Region of Interest = ROI) für das Feedback wurden diejenigen Hirnregionen ausgewählt, welche am jeweiligen Messtag die stärksten BOLD-Reaktionen zeigten. Basierend auf den Erkenntnissen vorhergehender Studien bezüglich der Assoziation bestimmter Hirnregionen mit Affekt und Depression wurde eine ROI in der Inselregion, die andere im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) definiert.

Während der Präsentation affekt-assoziiertes Bilder war es die Aufgabe der Probanden, die Konnektivität zwischen den beiden ausgewählten ROIs, welche ihnen in Form eines Balkendiagramms (Thermometer) dargestellt wurde, mittels spezifischer Strategien zu steigern. Verschiedene Fragebögen, die vor und nach den Messungen durch die Probanden bearbeitet wurden, dienten unter anderem der Erfassung soziodemographischer Daten, der aktuellen Befindlichkeit sowie weiterer Persönlichkeitsmerkmale.

Insgesamt konnten die fMRT-Ergebnisse von 11 depressiven Patienten und 15 gesunden Probanden mit Hilfe des Allgemeinen Linearen Modells ausgewertet werden.

Grundsätzlich zeigte sich im Verlauf des Feedback-Trainings eine Änderung der BOLD-Reaktionen in beiden Gruppen. Insgesamt waren jedoch die BOLD-Reaktionen und die Modulation seitens der gesunden Probanden wesentlich stärker ausgeprägt als die der Patienten.

Die Untersuchung der neuronalen Veränderungen gesunder Probanden im Verlauf des gesamten Studienzeitraumes zeigte eine deutliche Aktivitätsabnahme in der Amygdala, dem Gyrus cinguli (BA 29) und ACC, dem Thalamus sowie in frontalen Hirnregionen (BA 9, 10, 47).

Bei Betrachtung der beiden Messtage im Einzelnen, zeigten die gesunden Probanden nur am ersten Messtag signifikante Veränderung der BOLD-Reaktionen; insbesondere im Bereich der Insula (BA 13), des ACC (BA 24, 32), des Gyrus parahippocampalis (BA 30) sowie in frontalen Hirnregionen (BA 6,9)

nahm die neuronale Aktivität stark ab. Am zweiten Messtag bewirkte das Neurofeedback keine signifikante Aktivitätsreduktion.

Bei den Gesamtvergleichen beider Gruppen zeigten die gesunden Probanden im Vergleich zu den depressiven Patienten bereits zum Zeitpunkt vor jeglichem Neurofeedback eine stärkere BOLD-Reaktion in der Insula, dem Thalamus und im Bereich frontaler Hirnregionen. Darüber hinaus war die Aktivität auch im Bereich des Lobulus parietalis inferior sowie in temporalen und okzipitalen Hirnregionen wie dem Gyrus temporalis superior (BA 22), dem Gyrus fusiforme (BA 37) bzw. dem Gyrus occipitalis medius (BA 18) gegenüber den Patienten erhöht. Eine geringere Aktivität fand sich im Lobulus paracentralis (BA 5) und im Gyrus temporalis medius (BA 21).

Am Ende des Neurofeedback-Trainings war die neuronale Aktivität bei den gesunden Probanden im Vergleich zu den Patienten in temporalen und okzipitalen Hirnregionen erhöht. Dabei zeigte sich im Bereich des Gyrus temporalis medius (BA 39) und Gyrus occipitalis inferior (BA 19) eine Aktivitätszunahme. Geringere Aktivität fand sich im Bereich des Lobus parietalis inferior (BA 40).

Die erzielten Ergebnisse lassen darauf schließen, dass gesunde Probanden in der Lage sind, mit Hilfe von rtfMRT-basiertem Neurofeedbacktraining ihre neuronale Aktivität in emotionsassoziierten Hirnarealen willkürlich zu kontrollieren. In dieser Studie wurde hierfür erfolgreich ein Feedback verwendet, das nicht die neuronale Aktivität eines spezifischen, sondern die Konnektivität zwischen zwei verschiedenen Hirnarealen widerspiegelt.

Auch bei depressiven Patienten zeigte dieses Verfahren modulatorische Effekte auf entsprechende Areale, doch fielen diese im Vergleich zu gesunden Probanden wesentlich geringer aus. Es gilt deshalb in weiteren Studien insbesondere die Frage zu klären, was die geringere Modulierbarkeit bei depressiven Patienten gegenüber Gesunden verursacht und inwieweit diese künftig beispielsweise durch Veränderungen im Versuchsaufbau oder durch Wahl anderer Hirnareale als Feedback-Grundlage verstärkt werden kann. Darüber hinaus gilt es, die wirksamste Häufigkeit und den günstigsten zeitlichen Abstand der rtfMRT-Sitzungen zu untersuchen. Mittels einer größeren Anzahl an Teilnehmern sollten zukünftige Studien neben diesen Fragen auch die Persistenz

der therapeutischen Effekte im alltäglichen Umfeld untersuchen und hinsichtlich des Therapieerfolges klären, inwieweit eine Begründung für diese vergleichsweise aufwendige und kostspielige Therapieoption besteht.

8 Literaturverzeichnis

- AkdÄ, A. d. d. A. r. (2006). Empfehlungen zur Therapie der Depression (Arzneiverordnung in der Praxis). Köln.
- Allman, J. M.; Hakeem, A.; Erwin, J. M.; Nimchinsky, E. und Hof, P. (2001). The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann N Y Acad Sci*, 935, 107-117.
- Althaus, D. (2007). *Praxismanual Depression: Diagnostik und Therapie erfolgreich umsetzen*: Deutscher Ärzteverlag.
- Baumeister, H.; Korinthenberg, K. und Bengel, J. (2005). *Psychische Störungen bei Asthma bronchiale - ein systematisches Review empirischer Studien*: © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York.
- Beck, A. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*: University of Pennsylvania Press.
- Beck, A. (1979). *Cognitive therapy of depression*: Guilford press.
- Beck, J. S. (2010). *Praxis der kognitiven Therapie*.
- Bennett, D. S.; Ambrosini, P. J.; Kudes, D.; Metz, C. und Rabinovich, H. (2005). Gender differences in adolescent depression: do symptoms differ for boys and girls? *J Affect Disord*, 89(1-3), 35-44. doi:10.1016/j.jad.2005.05.020
- Berger, M. und Shajlawi, A. a.-. (2004). *Psychische Erkrankungen*. München [u.a.]: Urban & Fischer.
- Berking, M.; Wirtz, C. M.; Svaldi, J. und Hofmann, S. G. (2014). Emotion regulation predicts symptoms of depression over five years. *Behav Res Ther*, 57, 13-20. doi:10.1016/j.brat.2014.03.003
- Bertelsen, A.; Harvald, B. und Hauge, M. (1977). A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry*, 130, 330-351.
- Bijl, R. V.; Ravelli, A. und van Zessen, G. (1998). Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 33(12), 587-595.
- Birbaumer, N.; Murguialday, A. R. und Cohen, L. (2008). Brain-computer interface in paralysis. *Curr Opin Neurol*, 21(6), 634-638. doi:10.1097/WCO.0b013e328315ee2d
- Blair, K. S.; Smith, B. W.; Mitchell, D. G. V.; Morton, J.; Vythilingam, M.; Pessoa, L., . . . Blair, R. J. R. (2007). Modulation of emotion by cognition and cognition by emotion. *Neuroimage*, 35(1), 430-440. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.048
- Brody, A. L.; Saxena, S.; Mandelkern, M. A.; Fairbanks, L. A.; Ho, M. L. und Baxter, L. R. (2001). Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 50(3), 171-178.
- Brown, T. A.; Campbell, L. A.; Lehman, C. L.; Grisham, J. R. und Mancill, R. B. (2001). Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of abnormal psychology*, 110(4), 585.
- Busch, M. A.; Maske, U. E.; Ryl, L.; Schlack, R. und Hapke, U. (2013). Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* -

- Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5), 733-739.
doi:10.1007/s00103-013-1688-3
- Caria, A.; Sitaram, R. und Birbaumer, N. (2012). Real-time fMRI: a tool for local brain regulation. *Neuroscientist*, 18(5), 487-501.
doi:10.1177/1073858411407205
- Caria, A.; Sitaram, R. und Veit, R. (2010). *Volitional Control of Anterior Insula Activity Modulates the Response to Aversive Stimuli. A Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging Study*: Elsevier Inc.
- Caria, A.; Veit, R. und Sitaram, R. (2007). *Regulation of anterior insular cortex activity using real-time fMRI*: Elsevier Inc.
- Caspers, S.; Schleicher, A.; Bacha-Trams, M.; Palomero-Gallagher, N.; Amunts, K. und Zilles, K. (2013). Organization of the human inferior parietal lobule based on receptor architectonics. *Cereb Cortex*, 23(3), 615-628.
doi:10.1093/cercor/bhs048
- Cassano, P. und Fava, M. (2002). Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res*, 53(4), 849-857.
- Chen, C.-H.; Lennox, B.; Jacob, R.; Calder, A.; Lupson, V.; Bisbrown-Chippendale, R., . . . Bullmore, E. (2006). Explicit and Implicit Facial Affect Recognition in Manic and Depressed States of Bipolar Disorder: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Biol Psychiatry*, 59(1), 31-39. doi:https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.008
- Colibazzi, T.; Posner, J.; Wang, Z.; Gorman, D.; Gerber, A.; Yu, S., . . . Peterson, B. S. (2010). Neural systems subserving valence and arousal during the experience of induced emotions. *Emotion*, 10(3), 377-389.
doi:10.1037/a0018484
- de Jong-Meyer, R.; Hautzinger, M.; Kühner, C. und Schramm, E. (2007). *Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie Affektiver Störungen*: Hogrefe Verlag.
- deCharms, R. C.; Christoff, K. und Glover, G. H. (2004). *Learned regulation of spatially localized brain activation using real-time fMRI*: Elsevier Inc.
- deCharms, R. C.; Maeda, F.; Glover, G. H.; Ludlow, D.; Pauly, J. M.; Soneji, D., . . . Mackey, S. C. (2005). Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(51), 18626-18631. doi:10.1073/pnas.0505210102
- DGPPN, B.; KBV, A.; AkdÄ, B.; BApK, D.; DEGAM, D. und DGPs, D. (2015). S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression–Langfassung. 2. Auflage, Stand: 20.07. 2015 (5. ed.).
- Drevets, W. C.; Videen, T. O.; Price, J. L.; Preskorn, S. H.; Carmichael, S. T. und Raichle, M. E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*, 12(9), 3628-3641.
- DRV. (2014). *Positionspapier der Deutschen Rentenversicherung zur Bedeutung psychischer Erkrankungen in der Rehabilitation und bei Erwerbsminderung*. Retrieved from Berlin:
- Dykieriek, P. und Schramm, E. (2004). *Interpersonelle Psychotherapie Psychiatrische Rehabilitation* (SS. 275-289): Springer.
- Ebmeier, K. P.; Donaghey, C. und Steele, J. D. (2006). Recent developments and current controversies in depression. *Lancet*, 367(9505), 153-167.
doi:10.1016/s0140-6736(06)67964-6

- Eippert, F.; Veit, R.; Weiskopf, N.; Erb, M.; Birbaumer, N. und Anders, S. (2007). Regulation of emotional responses elicited by threat-related stimuli. *Hum Brain Mapp*, 28(5), 409-423. doi:10.1002/hbm.20291
- Emmert, K.; Kopel, R.; Koush, Y.; Maire, R.; Senn, P.; Van De Ville, D. und Haller, S. (2017). Continuous vs. intermittent neurofeedback to regulate auditory cortex activity of tinnitus patients using real-time fMRI - A pilot study. *Neuroimage Clin*, 14, 97-104. doi:10.1016/j.nicl.2016.12.023
- Excellence, N. I. f. C. (2004). Depression: management of depression in primary and secondary care.
- Fournier, J. C.; DeRubeis, R. J.; Hollon, S. D.; Dimidjian, S.; Amsterdam, J. D.; Shelton, R. C. und Fawcett, J. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *Jama*, 303(1), 47-53. doi:10.1001/jama.2009.1943
- Frank, D. W.; Dewitt, M.; Hudgens-Haney, M.; Schaeffer, D. J.; Ball, B. H.; Schwarz, N. F., . . . Sabatinelli, D. (2014). Emotion regulation: quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neurosci Biobehav Rev*, 45, 202-211. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.06.010
- Galynker, I.; Cai, J.; Ongseng, F.; Finestone, H.; Dutta, E. und Sersen, D. (1998). Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med*, 39(4), 608-612.
- Geddes, J. R.; Carney, S. M.; Davies, C.; Furukawa, T. A.; Kupfer, D. J.; Frank, E. und Goodwin, G. M. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 361(9358), 653-661. doi:10.1016/s0140-6736(03)12599-8
- Gensichen, J.; Huchzermeier, C.; Gerlach, F. und Hinze-Selch, D. Signalsituationen für den Beginn einer strukturierten Depressionsdiagnostik in der Allgemeinarztpraxis±Eine praxis-kritische Einschätzung internationaler Leitlinien. ZäfQ 2005: Press.
- Gilbody, S.; House, A. und Sheldon, T. (2005). Screening and case finding instruments for depression. *The Cochrane Library*.
- Groenewold, N. A.; Opmeer, E. M.; de Jonge, P.; Aleman, A. und Costafreda, S. G. (2013). Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(2), 152-163. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.015
- Haller, S.; Birbaumer, N. und Veit, R. (2010). Real-time fMRI feedback training may improve chronic tinnitus. *Eur Radiol*, 20(3), 696-703. doi:10.1007/s00330-009-1595-z
- Hamilton, J. P.; Glover, G. H.; Hsu, J. J.; Johnson, R. F. und Gotlib, I. H. (2011). Modulation of subgenual anterior cingulate cortex activity with real-time neurofeedback. *Hum Brain Mapp*, 32(1), 22-31. doi:10.1002/hbm.20997
- Härter, M. (2007). *Psychische Störungen bei Patienten mit einer somatischen Erkrankung aus der medizinischen Rehabilitation*. In: *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. Heidelberg: Springer.
- Hartwigsen, G.; Baumgaertner, A.; Price, C. J.; Koehnke, M.; Ulmer, S. und Siebner, H. R. (2010). Phonological decisions require both the left and right supramarginal gyri. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(38), 16494-16499. doi:10.1073/pnas.1008121107
- Harvey, P. O.; Fossati, P.; Pochon, J. B.; Levy, R.; Lebastard, G.; Lehericy, S., . . . Dubois, B. (2005). Cognitive control and brain resources in major

- depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*, 26(3), 860-869. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.048
- Hautzinger, M. (2003). *Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen*. Weinheim [u.a.]: Beltz, PVU.
- Hawton, K.; Casanas, I. C. C.; Haw, C. und Saunders, K. (2013). Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*, 147(1-3), 17-28. doi:10.1016/j.jad.2013.01.004
- Honda, K. und Goodwin, R. D. (2004). *Cancer and Mental Disorders in a National Community Sample: Findings from the National Comorbidity Survey*. S. Karger AG.
- Hui, M.; Zhang, H.; Ge, R.; Yao, L. und Long, Z. (2014). Modulation of functional network with real-time fMRI feedback training of right premotor cortex activity. *Neuropsychologia*, 62, 111-123. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.07.012
- Hwang, J. W.; Egorova, N.; Yang, X. Q.; Zhang, W. Y.; Chen, J.; Yang, X. Y., . . . Kong, J. (2015). Subthreshold depression is associated with impaired resting-state functional connectivity of the cognitive control network. *Transl Psychiatry*, 5, e683. doi:10.1038/tp.2015.174
- Jacobi, F.; Höfler, M.; Strehle, J.; Mack, S.; Gerschler, A.; Scholl, L., . . . Wittchen, H.-U. (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung - Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Der Nervenarzt*, 85(1), 77-87. doi:10.1007/s00115-013-3961-y
- Jaworska, N.; Yang, X.-R.; Knott, V. und MacQueen, G. (2015). A review of fMRI studies during visual emotive processing in major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(7), 448-471.
- Johnston, S. J.; Boehm, S. G.; Healy, D.; Goebel, R. und Linden, D. E. (2010). Neurofeedback: A promising tool for the self-regulation of emotion networks. *Neuroimage*, 49(1), 1066-1072. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.056
- Jong-Meyer, R. d. (2007). *Evidenzbasierte Leitlinie zur Psychotherapie affektiver Störungen*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Joormann, J. und Gotlib, I. H. (2010). Emotion regulation in depression: relation to cognitive inhibition. *Cogn Emot*, 24(2), 281-298. doi:10.1080/02699930903407948
- Joormann, J. und Quinn, M. E. (2014). Cognitive processes and emotion regulation in depression. *Depress Anxiety*, 31(4), 308-315. doi:10.1002/da.22264
- Joormann, J. und Stanton, C. H. (2016). Examining emotion regulation in depression: A review and future directions. *Behav Res Ther*, 86, 35-49. doi:10.1016/j.brat.2016.07.007
- Kaiser, R. H.; Andrews-Hanna, J. R.; Wager, T. D. und Pizzagalli, D. A. (2015). Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 603-611. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0071
- Kandilarova, S.; Stoyanov, D.; Kostianev, S. und Specht, K. (2018). Altered Resting State Effective Connectivity of Anterior Insula in Depression. *Front Psychiatry*, 9, 83. doi:10.3389/fpsyt.2018.00083

- Kanwisher, N.; McDermott, J. und Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*, 17(11), 4302-4311.
- Kassebaum, N. J.; Arora, M. und Barber, R. M. (2016). *Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*.
- Kessler, R. C.; Berglund, P.; Demler, O.; Jin, R.; Koretz, D.; Merikangas, K. R., . . . Wang, P. S. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*, 289(23), 3095-3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095
- Killgore, W. D. und Yurgelun-Todd, D. A. (2004). Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. *Neuroimage*, 21(4), 1215-1223. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.033
- Kirsch, I.; Deacon, B. J. und Huedo-Medina, T. B. (2008). *Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration (Severity and Antidepressant Benefits)*. San Francisco, USA: Public Library of Science.
- Klerman, G. L.; Weissman, M. M.; Rounsaville, B. und Chevron, E. S. (1996). Interpersonal psychotherapy for depression.
- Kolkmann, R. (1996). Phytopharmaka: Qualität und Vergleich. *PZ*, 141, 4424-4427.
- Kuehner, C. (2003). Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand*, 108(3), 163-174.
- Kupfer, D. J. (1991). Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 52 Suppl, 28-34.
- LaBar, K. S. und Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 54. doi:10.1038/nrn1825
- Ladwig, K. H.; Emeny, R. T.; Häfner, S. und Lacruz, M. E. (2011). Depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 54(1), 59-65. doi:10.1007/s00103-010-1195-8
- Lautenbacher, S. (2007). *Gehirn und Geschlecht*. Heidelberg: Springer.
- Lee, B. T.; Seong Whi, C.; Hyung Soo, K.; Lee, B. C.; Choi, I. G.; Lyoo, I. K. und Ham, B. J. (2007). The neural substrates of affective processing toward positive and negative affective pictures in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31(7), 1487-1492. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.06.030
- Leppänen, J. M.; Milders, M.; Bell, J. S.; Terriere, E. und Hietanen, J. K. (2004). Depression biases the recognition of emotionally neutral faces. *Psychiatry Res*, 128(2), 123-133. doi:https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.05.020
- Levesque, J.; Eugene, F.; Joannette, Y.; Paquette, V.; Mensour, B.; Beaudoin, G., . . . Beaugard, M. (2003). Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry*, 53(6), 502-510.
- Lewinsohn, P. M. (1974). A behavioral approach to depression. *Essential papers on depression*, 150-172.
- Li, X.; Hartwell, K. J.; Borckardt, J.; Prisciandaro, J. J.; Saladin, M. E.; Morgan, P. S., . . . George, M. S. (2013). Volitional reduction of anterior cingulate cortex activity produces decreased cue craving in smoking cessation: a

- preliminary real-time fMRI study. *Addict Biol*, 18(4), 739-748. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00449.x
- Li, X.; Kehoe, E. G.; McGinnity, T. M.; Coyle, D. und Bokde, A. L. (2015). Modulation of effective connectivity in the default mode network at rest and during a memory task. *Brain Connect*, 5(1), 60-67. doi:10.1089/brain.2014.0249
- Linde, K.; Berner, M. M. und Kriston, L. (2008). St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd000448. doi:10.1002/14651858.CD000448.pub3
- Linden, D. E.; Habes, I.; Johnston, S. J.; Linden, S.; Tatineni, R.; Subramanian, L., . . . Goebel, R. (2012). Real-time self-regulation of emotion networks in patients with depression. *PLoS One*, 7(6), e38115. doi:10.1371/journal.pone.0038115
- Lopez, K. C.; Luby, J. L.; Belden, A. C. und Barch, D. M. (2018). Emotion dysregulation and functional connectivity in children with and without a history of major depressive disorder. *Cogn Affect Behav Neurosci*. doi:10.3758/s13415-018-0564-x
- Ma, C.; Ding, J.; Li, J.; Guo, W.; Long, Z.; Liu, F., . . . Chen, H. (2012). Resting-state functional connectivity bias of middle temporal gyrus and caudate with altered gray matter volume in major depression. *PLoS One*, 7(9), e45263. doi:10.1371/journal.pone.0045263
- Makary, M. M.; Seulgi, E. und Kyungmo, P. (2017). Self-regulation of primary motor cortex activity with motor imagery induces functional connectivity modulation: A real-time fMRI neurofeedback study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2017*, 4147-4150. doi:10.1109/embc.2017.8037769
- Mayberg, H. S.; Brannan, S. K.; Tekell, J. L.; Silva, J. A.; Mahurin, R. K.; McGinnis, S. und Jerabek, P. A. (2000). Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry*, 48(8), 830-843.
- Mccullough, J. P. (2003). *Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP)*. Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Mccullough, J. P. (2006). *Chronic depression and the Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*. In: *A casebook of psychotherapy integration* (Stricker, G. und Gold, J. Hgg.). Washington: American Psychological Association.
- McDaniel, J. S.; Musselman, D. L.; Porter, M. R.; Reed, D. A. und Nemeroff, C. B. (1995). Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 52(2), 89-99.
- Mikhailova, E. S.; Vladimirova, T. V.; Iznak, A. F.; Tsusulkovskaya, E. J. und Sushko, N. V. (1996). Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry*, 40(8), 697-705. doi:https://doi.org/10.1016/0006-3223(96)00032-7
- Miller, B. L. (2007). *The human frontal lobes*. New York [u.a.]: Guilford Press.
- Morawetz, C.; Kellermann, T.; Kogler, L.; Radke, S.; Blechert, J. und Derntl, B. (2016). Intrinsic functional connectivity underlying successful emotion regulation of angry faces. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 11(12), 1980-1991. doi:10.1093/scan/nsw107

- Müller, W. (2000). Welches Johanniskrautpräparat soll ich verordnen. *Psychopharmakother*, 7, 40.
- NHS, N. C. C. f. M. H. (2004). Depression: Management of depression in primary and secondary care (Vol. Clinical Guideline 23). London.
- Nierenberg, A. A.; Petersen, T. J. und Alpert, J. E. (2003). Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(15), 13-17.
- Ochsner, K. N.; Bunge, S. A.; Gross, J. J. und Gabrieli, J. D. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci*, 14(8), 1215-1229. doi:10.1162/089892902760807212
- Ochsner, K. N.; Ray, R. D.; Cooper, J. C.; Robertson, E. R.; Chopra, S.; Gabrieli, J. D. und Gross, J. J. (2004). For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage*, 23(2), 483-499. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.06.030
- Ormel, J.; Von Korff, M. und Burger, H. (2007). *Mental disorders among persons with heart disease - results from World Mental Health surveys*.
- Petersen, T. J. (2006). Enhancing the efficacy of antidepressants with psychotherapy. *Journal of psychopharmacology*, 20(3_suppl), 19-28.
- Phan, K. L.; Fitzgerald, D. A.; Nathan, P. J.; Moore, G. J.; Uhde, T. W. und Tancer, M. E. (2005). Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 57(3), 210-219. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.030
- Popkin, M. K.; Callies, A. L.; Lentz, R. D.; Colon, E. A. und Sutherland, D. E. (1988). Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric disorders in patients with long-standing type I diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry*, 45(1), 64-68.
- Ramezani, M.; Johnsrude, I.; Rasouljan, A.; Bosma, R.; Tong, R.; Hollenstein, T., . . . Abolmaesumi, P. (2014). Temporal-lobe morphology differs between healthy adolescents and those with early-onset of depression. *Neuroimage Clin*, 6, 145-155. doi:10.1016/j.nicl.2014.08.007
- Reinecker, H. (2003). *Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie*. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Reiser, M.; Kuhn, F.-P. und Debus, J. (2017). Magnetresonanztomographie. In Reiser, M.; Kuhn, F.-P. und Debus, J. (Hgg.), *Radiologie* (4. Auflage, SS. 92-96). Stuttgart: Thieme.
- Rive, M. M.; van Rooijen, G.; Veltman, D. J.; Phillips, M. L.; Schene, A. H. und Ruhe, H. G. (2013). Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(10 Pt 2), 2529-2553. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.07.018
- Rota, G.; Handjaras, G.; Sitaram, R.; Birbaumer, N. und Dogil, G. (2011). Reorganization of functional and effective connectivity during real-time fMRI-BCI modulation of prosody processing. *Brain Lang*, 117(3), 123-132. doi:10.1016/j.bandl.2010.07.008
- Rota, G.; Sitaram, R. und Veit, R. (2009). *Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: The right inferior frontal gyrus and linguistic processing*. Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Ruiz, S.; Lee, S.; Soekadar, S. R.; Caria, A.; Veit, R.; Kircher, T., . . . Sitaram, R. (2013). Acquired self-control of insula cortex modulates emotion

- recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 34(1), 200-212. doi:10.1002/hbm.21427
- Rush, A. J.; Trivedi, M. H. und Wisniewski, S. R. (2006). *Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STARD Report*: American Psychiatric Association.
- Sah, P.; Faber, E. S.; Lopez De Armentia, M. und Power, J. (2003). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev*, 83(3), 803-834. doi:10.1152/physrev.00002.2003
- Schneider, F. (2012). *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Schneider, F. und Fink, G. R. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2. Auflage). Berlin [u.a.]: Springer.
- Schon, K.; Atri, A.; Hasselmo, M. E.; Tricarico, M. D.; LoPresti, M. L. und Stern, C. E. (2005). Scopolamine reduces persistent activity related to long-term encoding in the parahippocampal gyrus during delayed matching in humans. *J Neurosci*, 25(40), 9112-9123. doi:10.1523/jneurosci.1982-05.2005
- Schramm, E. (1998). *Interpersonelle Psychotherapie bei Depressionen und anderen psychischen Störungen*. Stuttgart [u.a.]: Schattauer.
- Seghier, M. L. (2013). The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist*, 19(1), 43-61. doi:10.1177/1073858412440596
- Seligman, M. E. (1975). *Helplessness: On depression, development, and death. A series of books in psychology*: New York, NY: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co.
- Seminowicz, D. A.; Mayberg, H. S.; McIntosh, A. R.; Goldapple, K.; Kennedy, S.; Segal, Z. und Rafi-Tari, S. (2004). Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage*, 22(1), 409-418. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.01.015
- Sergerie, K.; Chochol, C. und Armony, J. L. (2008). The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(4), 811-830. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.12.002
- Silani, G.; Lamm, C.; Ruff, C. C. und Singer, T. (2013). Right supramarginal gyrus is crucial to overcome emotional egocentricity bias in social judgments. *J Neurosci*, 33(39), 15466-15476. doi:10.1523/jneurosci.1488-13.2013
- Sitaram, R.; Veit, R.; Stevens, B.; Caria, A.; Gerloff, C.; Birbaumer, N. und Hummel, F. (2012). Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time fMRI and TMS study. *Neurorehabil Neural Repair*, 26(3), 256-265. doi:10.1177/1545968311418345
- Sotsky, S. M. und Glass, D. R. (1991). Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry*, 148(8), 997.
- Spoerri, T. (1996). *Kompendium der Psychiatrie und Psychotherapie*: Karger.
- Sprengelmeyer, R.; Steele, J. D. und Mwangi, B. (2011). *The insular cortex and the neuroanatomy of major depression*: Elsevier B.V.
- Subramanian, L.; Hindle, J. V.; Johnston, S.; Roberts, M. V.; Husain, M.; Goebel, R. und Linden, D. (2011). Real-time functional magnetic resonance

- imaging neurofeedback for treatment of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 31(45), 16309-16317. doi:10.1523/jneurosci.3498-11.2011
- Sulzer, J.; Sitaram, R.; Blefari, M. L.; Kollias, S.; Birbaumer, N.; Stephan, K. E., . . . Gassert, R. (2013). Neurofeedback-mediated self-regulation of the dopaminergic midbrain. *Neuroimage*, 83, 817-825. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.115
- Thase, M. E.; Kennedy, S. H.; Lam, R. W. und Nutt, D. J. (2007). *Treating depression effectively: applying clinical guidelines*: CRC Press.
- Thom, J.; Kuhnert, R. und Born, S. (2017). 12-Monats-Prävalenz der selbstberichteten ärztlich diagnostizierten Depression in Deutschland *Journal of Health Monitoring* (pp. 72-80). Berlin: Robert Koch-Institut.
- Thomaes, K.; Dorrepaal, E.; Draijer, N. P.; de Ruiter, M. B.; Elzinga, B. M.; van Balkom, A. J., . . . Veltman, D. J. (2009). Increased activation of the left hippocampus region in Complex PTSD during encoding and recognition of emotional words: a pilot study. *Psychiatry Res*, 171(1), 44-53. doi:10.1016/j.psychres.2008.03.003
- Tiemeier, H.; van Dijck, W.; Hofman, A.; Witteman, J. C.; Stijnen, T. und Breteler, M. M. (2004). Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry*, 61(4), 369-376. doi:10.1001/archpsyc.61.4.369
- Trepel, M. (2017). *Neuroanatomie*. München: Elsevier.
- Uchida, M.; Biederman, J.; Gabrieli, J. D.; Micco, J.; de Los Angeles, C.; Brown, A., . . . Whitfield-Gabrieli, S. (2015). Emotion regulation ability varies in relation to intrinsic functional brain architecture. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10(12), 1738-1748. doi:10.1093/scan/nsv059
- Ustun, T. B.; Ayuso-Mateos, J. L.; Chatterji, S.; Mathers, C. und Murray, C. J. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*, 184, 386-392.
- van den Heuvel, M. P. und Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20(8), 519-534. doi:10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
- Vertes, R. P.; Hoover, W. B.; Szigeti-Buck, K. und Leranth, C. (2007). Nucleus reuniens of the midline thalamus: Link between the medial prefrontal cortex and the hippocampus. *Brain Research Bulletin*, 71(6), 601-609. doi:https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.12.002
- Volkert, J.; Schulz, H. und Härter, M. (2013). *The prevalence of mental disorders in older people in Western countries – a meta-analysis*: Elsevier B.V.
- Wagner, G.; Sinsel, E.; Sobanski, T.; Kohler, S.; Marinou, V.; Mentzel, H. J., . . . Schlosser, R. G. (2006). Cortical inefficiency in patients with unipolar depression: an event-related FMRI study with the Stroop task. *Biol Psychiatry*, 59(10), 958-965. doi:10.1016/j.biopsych.2005.10.025
- Weishaupt, D.; Köchli, V. D. und Marincek, B. (2014). *Wie funktioniert MRI?* (7. Auflage). Berlin [u.a.]: Springer.
- Weiskopf, N.; Veit, R. und Erb, M. (2003). *Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data*: Elsevier Inc.
- WHO. (2016). Global Health Estimates 2015: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Genf: World Health Organization.

- WHO. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates.
- Wittchen, H.-U.; Jacobi, F.; Klose, M. und Ryl, L. (2010). Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 51: Depressive Erkrankungen Berlin: Robert Koch-Institut.
- Xu, J.; Wang, J.; Fan, L.; Li, H.; Zhang, W.; Hu, Q. und Jiang, T. (2015). Tractography-based Parcellation of the Human Middle Temporal Gyrus. *Sci Rep*, 5, 18883. doi:10.1038/srep18883
- Yoo, S. S.; Jolesz, A.; Seung-Schik und Ferenc. (2002). *Functional MRI for neurofeedback: feasibility study on a hand motor task*: © 2002 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
- Yoo, S. S.; O'Leary, H. M.; Fairney, T.; Chen, N. K.; Panych, L. P.; Park, H. und Jolesz, F. A. (2006). Increasing cortical activity in auditory areas through neurofeedback functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*, 17(12), 1273-1278. doi:10.1097/01.wnr.0000227996.53540.22
- Young, K. D.; Misaki, M.; Harmer, C. J.; Victor, T.; Zotev, V.; Phillips, R., . . . Bodurka, J. (2017a). Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging Amygdala Neurofeedback Changes Positive Information Processing in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*, 82(8), 578-586. doi:10.1016/j.biopsych.2017.03.013
- Young, K. D.; Siegle, G. J.; Bodurka, J. und Drevets, W. C. (2016). Amygdala Activity During Autobiographical Memory Recall in Depressed and Vulnerable Individuals: Association With Symptom Severity and Autobiographical Overgenerality. *Am J Psychiatry*, 173(1), 78-89. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15010119
- Young, K. D.; Siegle, G. J.; Misaki, M.; Zotev, V.; Phillips, R.; Drevets, W. C. und Bodurka, J. (2017c). Altered task-based and resting-state amygdala functional connectivity following real-time fMRI amygdala neurofeedback training in major depressive disorder. *Neuroimage Clin*, 17, 691-703. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.004
- Young, K. D.; Siegle, G. J.; Zotev, V.; Phillips, R.; Misaki, M.; Yuan, H., . . . Bodurka, J. (2017b). Randomized Clinical Trial of Real-Time fMRI Amygdala Neurofeedback for Major Depressive Disorder: Effects on Symptoms and Autobiographical Memory Recall. *Am J Psychiatry*, 174(8), 748-755. doi:10.1176/appi.ajp.2017.16060637
- Young, K. D.; Zotev, V.; Phillips, R.; Misaki, M.; Yuan, H.; Drevets, W. C. und Bodurka, J. (2014). Real-time FMRI neurofeedback training of amygdala activity in patients with major depressive disorder. *PLoS One*, 9(2), e88785. doi:10.1371/journal.pone.0088785
- Yuan, H.; Young, K. D.; Phillips, R.; Zotev, V.; Misaki, M. und Bodurka, J. (2014). Resting-state functional connectivity modulation and sustained changes after real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback training in depression. *Brain Connect*, 4(9), 690-701. doi:10.1089/brain.2014.0262
- Zotev, V.; Krueger, F.; Phillips, R.; Alvarez, R. P.; Simmons, W. K.; Bellgowan, P., . . . Bodurka, J. (2011). Self-regulation of amygdala activation using real-time FMRI neurofeedback. *PLoS One*, 6(9), e24522. doi:10.1371/journal.pone.0024522

9 Abbildungsverzeichnis

Abb.: 1-1: Diagnose depressiver Episoden nach ICD-10 Kriterien (Schneider, 2012).....	16
Abb.: 3-1: Sequenzreihenfolge im MRT.....	43
Abb.: 3-2: Schematische Darstellung der Bilderabfolge für die funktionellen Sequenzen in Blöcken.....	44
Abb.: 3-3: Thermometer, das den Probanden während der Bilderabfolge die neuronale Konnektivität zwischen den ausgewählten ROIs visualisierte	45
Abb.: 4-1: Vergleich der neuronalen Reaktion während des ersten Neurofeedbacks mit dem dritten Neurofeedback am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	54
Abb.: 4-2: Vergleich der neuronalen Reaktion während des ersten Neurofeedbacks mit dem dritten Neurofeedback am zweitem Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	56
Abb.: 4-3: Vergleich der neuronalen Reaktion vor Beginn des NF-Trainings am ersten Messtag mit dem dritten Neurofeedback des zweiten Messtages (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	57
Abb.: 4-4: : Vergleich der neuronalen Reaktion während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 des ersten Messtages mit den Neurofeedback-Durchgängen 1-3 des zweiten Messtages (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).	59
Abb.: 4-5: Vergleich negative Bilder minus neutrale Bilder; Übersicht über Studienzeitraum.....	61
Abb.: 4-6: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden mit den Patienten vor Beginn des Neurofeedback-Trainings am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	62
Abb.: 4-7: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 mit den Patienten während der Neurofeedback-Durchgängen 1-3 am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	65
Abb.: 4-8: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 mit den Patienten während der	

Neurofeedback-Durchgängen 1-3 am zweiten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....66
Abb.: 4-9: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden mit den Patienten während des letzten Neurofeedback-Durchgangs am zweiten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....68
Abb.: 4-10: Vergleich der Konnektivität zwischen Patienten und Probanden am ersten und zweiten Messtag.....69

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1-1: 12-Monats-Prävalenz affektiver Störungen (DEGS1) (Jacobi et al., 2014).....	7
Tab. 1-2: Ausschnitt aus Klassifikation Affektiver Störungen nach ICD-10	14
Tab. 3-1: Verwendete MRT-Parameter	50
Tab. 4-1: Vergleich der neuronalen Reaktion während des ersten Neurofeedbacks mit dem dritten Neurofeedback am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	55
Tab. 4-2: Vergleich der neuronalen Reaktion vor Beginn des NF-Trainings am ersten Messtag mit dem dritten Neurofeedback des zweiten Messtages (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	58
Tab. 4-3: Vergleich der neuronalen Reaktion während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 des ersten Messtages mit den Neurofeedback-Durchgängen 1-3 des zweiten Messtages (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).	60
Tab. 4-4: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden mit den Patienten vor Beginn des Neurofeedback-Trainings am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	64
Tab. 4-5: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 mit den Patienten während der Neurofeedback-Durchgängen 1-3 am ersten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	66
Tab. 4-6: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden während der Neurofeedback-Durchgänge 1-3 mit den Patienten während der Neurofeedback-Durchgängen 1-3 am zweiten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	67
Tab. 4-7: Vergleich der neuronalen Reaktion der gesunden Probanden mit den Patienten während des letzten Neurofeedback-Durchgangs am zweiten Messtag (jeweils emotionsassoziierte Bilder vs. neutrale Bilder).....	69
Tab. 4-8: Soziodemographische Daten	70
Tab. 4-9: NEO-Fünf-Faktoren-Inventar.....	71
Tab. 4-10: Wortschatztest.....	71
Tab. 4-11: Beck-Depressions-Inventar	72

11 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	anteriore Kommissur
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
AM	autobiographical memory
BA	Brodman Area
BDI	Back Depression Inventar
BOLD	blood oxygen level dependency
bzw.	beziehungsweise
CNR	Contrast-to-Noise-Ratio
d1, d2	Messtag 1, 2
dACC	dorsal anteriorer cingulärer Cortex
DALYs	disability adjusted Lifeyears
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V.
d.h.	das heißt
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMN	Default Mode Network
DNA	deoxyribonucleic acid
DRV	Deutsche Rentenversicherung
EPI	echo planar imaging
ER	Emotionsregulation
et al.	et alii/aliae/alia (= „und andere“)
FC	funktionelle Konnektivität
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	field width at half maximum
GE	Gradientenecho
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GLM	general linear model
H+	Symbol für ein positiv geladenes Wasserstoffproton
Hb	Hämoglobin

HDRS	Hamilton Rating Scale for Depression
HF-Impuls	Hochfrequenz – Impuls
HP	Hippocampus
ICD	International Classification of Diseases
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
M1	primär motorischer Cortex
Max	maximaler T-Wert
MHz	Megahertz
Mio.	Million
mm	Millimeter
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
Mxy	Quermagnetisierung
Mz	Längsmagnetisierung
N	Anzahl der Patienten
Ncl.	Nucleus
NF	Neurofeedback
OFC	orbitofrontaler Kortex
P	Signifikanzwert (engl. p-value)
PC	posteriore commissur
PCC	posteriorer cingulärer Cortex
PD	Protonendichte
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)
SE	Spinecho
SN	Saliency-Netzwerk
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T	Tesla
T1	Längsrelaxation
T1w	T1-gewichtete-Sequenz
T2	Querrelaxationzeit
T2*	Sonderform der Querrelaxationszeit
TAL X, Y, Z	Talairach-Koordinaten in X-, Y- und Z-Richtung
TBV	TurboBrainVoyager
TE	Echozeit
TR	Repetitionenzeit
TSE	Turbospinecho
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

12 Anhang



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, 22.09.2016

Patientenaufklärung 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

Boris Rauchmann²

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

³Neurologische 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.

2. Die verwendeten 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 bestimmten Hirnregionen direkt zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist, desto stärker sind diese Regionen durchblutet und desto größer ist die Aktivität in diesen Bereichen. Ziel ist es, dass die Probanden und Patienten durch diese Rückmeldung lernen, wie sie die Aktivität (= Durchblutung) in bestimmten Hirnregionen bewusst beeinflussen können und damit Kontrolle über die eigene Gehirnaktivität erlangen können. Bei dem sogenannten „real-time MRT“ wird die Blutflussreaktion in bestimmten Hirnregionen aufgezeichnet und direkt an Sie zurückgemeldet mit Hilfe eines Balkendiagramms: je größer der Balken ist desto stärker ist die Durchblutung in den Hirnregionen. 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 negativen Emotionen in Zusammenhang stehen (z.B. 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 *Ruhemessung:* Dabei bitten wir sie die Augen geschlossen zu halten und an nichts Bestimmtes zu denken. (ca. 7 min).
- 3 Es werden Ihnen neutrale und emotionale Bilder präsentiert. Diese sollen Sie sich anschauen. Die Aufgabe dauert ca. 5 Minuten.
- 4 *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 klein ist, wenn die emotionalen Bilder präsentiert werden. Versuchen Sie Motivation aufzubauen dieses Ziel zu erreichen. Sie werden feststellen, dass dies sehr schnell gelingen wird.
- 5 *Ruhemessung:* Dabei bitten wir sie die Augen geschlossen zu halten und an nichts Bestimmtes zu denken. (ca. 7 min).

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. Die Therapie wird durch die Zusage zur Studienteilnahme oder eine Absage nicht beeinflusst; die Studienteilnahme und die Therapie sind unabhängig von einander.

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, 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 weiterverwendet.

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 den Arzt, der für die Studie verantwortlich ist. Sie können jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen. Eine evtl. zukünftige Behandlung wird dadurch in keiner Weise beeinträchtigt.

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. Die Teilnahme an der Studie bzw. eine Absage hat keinen Einfluss auf ihre Therapie. 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 Patienteninformation einverstanden.

Sie erhalten eine Kopie dieses Informationsblattes und der Einwilligungserklärung.

München, _____

Unterschrift des/der Patienten/in

München, _____

Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes/Untersuchungsleiters



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

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		

13 Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Oliver Pogarell danke ich für die Überlassung des Themas und die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung.

Frau PD Dr. Dipl.-Psych. Susanne Karch möchte ich für die herausragende Betreuung und umfassende Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit ganz herzlich danken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Marco Paolini für die intensive Unterstützung bei der technischen Umsetzung der Studie sowie für seine ständige Erreichbarkeit und seine wertvollen Hilfestellungen bei jedwedem Problem.

Auch meinen Kollegen Frau Annika Wolf und Herrn Kevin Lehnert danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und die gegenseitige Mithilfe bei den teils langdauernden Sitzungen im MRT sowie den vielen Stunden der Daten-Auswertung.

Ebenfalls möchte ich mich bei allen Probanden und Patienten bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben, denn ihre Bereitschaft und ihr Mitwirken waren die Grundlage für die Umsetzung dieser Studie.

Von ganzem Herzen möchte ich jedoch meiner Familie, insbesondere meinen liebevollen Eltern, meiner Oma, meinem Großonkel sowie meiner Lebenspartnerin Anna für die vielseitige Unterstützung und die stets ermutigenden Worte während meines gesamten Studiums sowie meiner Promotion danken.

Ohne sie wären mein Studium und mein gesamter bisheriger Werdegang so nicht möglich gewesen.

14 Eidesstattliche Versicherung

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

**Konnektivitäts-basiertes Neurofeedback zur Modulation
Emotions-assoziierter neuronaler Reaktionen:
Eine real-time fMRT Studie bei Gesunden und Patienten mit
Depression**

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.

München, 23.07.2021

Ort, Datum

Jan Lars Heppe

Unterschrift Doktorand