

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Campus Charité Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

EEG-Response-Prädiktion der medikamentösen antidepressiven
Therapie mittels affektiver Stimuli bei unipolarer Major Depression

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Querbach

aus Coesfeld

Datum der Promotion: 18.09.2020

INHALTSVERZEICHNIS

TABELLENVERZEICHNIS.....	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VIII
1. ABSTRACT.....	1
2. EINLEITUNG.....	3
2.1. Klinische, epidemiologische und ökonomische Bedeutung der Depression.....	3
2.2. Problematik der antidepressiven Therapie.....	5
2.3. Hypothesen zur Pathogenese der Depression und potentiellen Angriffspunkten für Antidepressiva.....	7
2.3.1. Monoamin-Defizit-Hypothese.....	7
2.3.2. Neuroplastizitätshypothese.....	7
2.3.3. Kognitiver Bias und Theorie der negativen Triade.....	8
2.4. Effekte der medikamentösen antidepressiven Therapie im Kontext der Response-Prädiktion.....	9
2.4.1. Therapieeffekte auf biochemischer, anatomischer und kognitiver Ebene.....	9
2.4.2. Der kognitive Bias als Response-Prädiktor der medikamentösen antidepressiven Therapie.....	11
2.5. Grundlagen evozierter Potentiale.....	13
2.5.1. Late Positive Potential.....	14
2.6. Klinische Relevanz der Arbeit und Herleitung der Arbeitshypothesen.....	17
2.6.1. Klinische Relevanz und Ziel der Arbeit.....	17
2.6.2. Arbeitshypothesen.....	18
2.6.2.1. Herleitung der Haupthypothesen.....	18
2.6.2.2. Herleitung der Nebenhypothesen.....	19
3. METHODEN.....	23
3.1. Auswahl der Patienten.....	23
3.2. Teilnehmerrekrutierung und Patientenpopulation.....	24
3.3. Prozedere und Ablauf der Untersuchungen.....	25

3.3.1. Definition Response und Non-Response.....	26
3.3.2. Umgang mit fehlenden Werten.....	26
3.4. Erfassung der Depressionsschwere.....	26
3.5. EEG.....	27
3.5.1. Ablauf der EEG-Untersuchung und Verhaltensaufgabe.....	27
3.5.2. EEG-Messung.....	29
3.5.3. EEG-Auswertung.....	30
3.5.3.1. <i>Bestimmung des Late Positive Potentials.....</i>	30
a) <i>Definition des frontal und parietal abgeleiteten Late Positive Potentials....</i>	30
b) <i>Berechnung des LPP als Reaktion auf die Präsentation emotional inkongruenter und emotional kongruenter Ziel- und Störstimuli.....</i>	31
c) <i>Berechnung der LPP-Entwicklung von T0 auf T1.....</i>	31
d) <i>Berechnung der Entwicklung des frontal abgeleiteten LPP von T0 auf T1 unter inkongruenten Stimulusbedingungen separat für positive (S3) und negative (S5) Störstimuli.....</i>	32
3.6. Statistische Methoden.....	32
3.6.1. Untersuchung der Hypothesen.....	33
3.6.2. Confounderanalyse.....	33
4. ERGEBNISSE.....	34
4.1. Demografische Daten.....	34
4.2. Klinische Daten.....	35
4.2.1. Diagnosen, klinische Symptomatik und psychiatrische Vorgeschichte.....	35
4.2.2. Therapieverlauf.....	37
4.2.3. Entwicklung der Depressionsschwere im Studienverlauf.....	39
4.3. EEG-Auswertung.....	40
4.3.1. Haupthypothesen: Vergleich der Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 ($\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ und $\Delta pLPP_{i_{T0-T1}}$) zwischen Respondern und Non-Respondern bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus.....	40
4.3.2. Untersuchung der Nebenhypothesen.....	42

4.3.2.1. Nebenhypothese 1 und 2: Dynamik der LPP-Entwicklung von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus im Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern mit Gruppenvergleich zu den Zeitpunkten T0 und T1.....	42
4.3.2.2. Nebenhypothese 3 und 4: Lineare Beziehung zwischen der Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ und $\Delta pLPP_{i_{T0-T1}}$) und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8.....	43
4.3.2.3. Nebenhypothese 5 bis 8: Vergleich der Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 ($\Delta fLPP_{k_{T0-T1}}$ und $\Delta pLPP_{k_{T0-T1}}$) und der Dynamik der LPP-Entwicklung von T0 auf T1 zwischen Respondern und Non-Respondern bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus mit Gruppenvergleich zu den Zeitpunkten T0 und T1.....	44
4.3.2.4. Deskriptiver grafischer Vergleich der LPP-Entwicklung bei emotionaler Inkongruenz und emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus zwischen Respondern und Non-Respondern.....	46
4.3.2.5. Nebenhypothese 9 und 10: Vergleich der Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 zwischen Respondern und Non-Respondern bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus separat für positive (S3) und negative (S5) Störstimuli.....	48
4.4. Confounderanalyse: Lineare Beziehung zwischen dem T0-HAMD-Wert und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8 und der Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 ($\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ und $\Delta pLPP_{i_{T0-T1}}$) bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus.....	51
5. DISKUSSION.....	53
5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	53
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	54
5.2.1. Demografische und klinische Daten.....	54
5.2.2. EEG-Auswertung.....	55
5.3. Diskussion der Methodik und Limitationen der Studie.....	62
5.4. Einschätzung des Stellenwertes der Studienergebnisse im aktuellen Forschungskontext.....	69

5.5. Zusammenfassung und Ausblick.....	75
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	79
7. ANHANG.....	102
7.1. Eidesstattliche Versicherung.....	102
7.2. Lebenslauf.....	103
7.3. Danksagung.....	106

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Diagnosekriterien der depressiven Episode.....	3
Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Wort-Gesicht-Stimuli.....	28
Tabelle 3: Übersicht der demografischen Kennzahlen der Responder und Non-Responder.....	34
Tabelle 4: Übersicht der klinischen Daten der Responder und Non-Responder.....	36
Tabelle 5: Übersicht der antidepressiven Therapie. Änderung der antidepressiven Therapie im Anschluss an Termin T0, zusätzliche psychotrope Medikation, zusätzliche Psychotherapie.....	38
Tabelle 6: Übersicht der im Anschluss an Termin T0 verwendeten Antidepressiva-Substanzklassen.....	39
Tabelle 7: Übersicht der HAMD-Werte im Studienverlauf.....	40
Tabelle 8: Vergleich des fLPPi und pLPPi an den Zeitpunkten T0 und T1 innerhalb der Gruppen.....	42
Tabelle 9: Vergleich des fLPPk und pLPPk an den Zeitpunkten T0 und T1 innerhalb der Gruppen.....	45
Tabelle 10: Übersicht des fLPPi an den Zeitpunkten T0 und T1 und Vergleich der Δ fLPPi _{T0-T1} zwischen den Gruppen für die Wort-Gesicht-Stimuli S3 (Kombination von negativem Ziel- und positivem Störstimulus) und S5 (Kombination von positivem Ziel- und negativem Störstimulus).....	51

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Nachstellung des Wort-Gesicht-Stimulus S3 (links) und des Wort-Gesicht-Stimulus S5 (rechts). Korrekte Einteilung des Zielstimulus in diesem Fall: negativ (links) beziehungsweise positiv (rechts).....	28
Abbildung 2: Übersicht Elektrodenpositionierung. AFz (orange) entspricht der Referenzelektrode; FCz (grün) entspricht der Erdungselektrode.....	29
Abbildung 3: Vergleich der $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ zwischen Respondern und Non-Respondern.....	41
Abbildung 4: Vergleich der $\Delta pLPPi_{T0-T1}$ zwischen Respondern und Non-Respondern.....	41
Abbildung 5: Lineare Beziehung zwischen der $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8.....	44
Abbildung 6: Entwicklung des $fLPPi$ (emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus) (blau) und des $fLPPk$ (emotionale Kongruenz von Ziel- und Störstimulus) (rot) von T0 auf T1 bei den Respondern.....	46
Abbildung 7: Entwicklung des $fLPPi$ (emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus) (blau) und des $fLPPk$ (emotionale Kongruenz von Ziel- und Störstimulus) (rot) von T0 auf T1 bei den Non-Respondern.....	47
Abbildung 8: Entwicklung des $pLPPi$ (emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus) (blau) und des $pLPPk$ (emotionale Kongruenz von Ziel- und Störstimulus) (rot) von T0 auf T1 bei den Respondern.....	47
Abbildung 9: Entwicklung des $pLPPi$ (emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus) (blau) und des $pLPPk$ (emotionale Kongruenz von Ziel- und Störstimulus) (rot) von T0 auf T1 bei den Non-Respondern.....	48

Abbildung 10: Vergleich der $S3-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ (Kombination von negativem Ziel- und positivem Störstimulus) zwischen Respondern und Non-Respondern.....	49
Abbildung 11: Vergleich der $S5-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ (Kombination von positivem Ziel- und negativem Störstimulus) zwischen Respondern und Non-Respondern.....	49
Abbildung 12: Lineare Beziehung zwischen der $S3-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8.....	50
Abbildung 13: Vergleich des T0-HAMD-Wertes zwischen Respondern und Non-Respondern.....	52

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ATR-Wert	–	Antidepressant Treatment Response
BAWL	–	Berliner-Affektive-Wort-Liste
BDNF	–	Brain-derived neurotrophic factor
CRT	–	Cathode Ray Tube (Kathodenstrahlröhre)
dB	–	Dezibel
EEG	–	Elektroenzephalogramm
ELISA	–	Enzyme-linked-Immunsorbent Assay
ERP	–	Event-related potential (Evoziertes Potential)
f^2	–	Effektstärke nach Cohen
FGF	–	Fibroblast Growth Factor
fLPP	–	Frontal abgeleitetes Late Positive Potential
fLPPi	–	Frontal abgeleitetes Late Positive Potential bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus
fLPPk	–	Frontal abgeleitetes Late Positive Potential bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus
fMRT	–	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HAMD-17	–	Hamilton Rating Scale For Depression 17 Item Version

HAMD-Wert	–	Gesamtpunktwert in der Hamilton Rating Scale For Depression 17 Item Version
HIV	–	Humanes Immundefizienz-Virus
Hz	–	Hertz
ICD-10	–	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, aktuell in der zehnten Revision)
kΩ	–	Kiloohm
LJ	–	Lebensjahr
LORETA	–	Low Resolution Electromagnetic Tomographic Analysis
LPP	–	Late Positive Potential
LPPi	–	Late Positive Potential bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus
LPPk	–	Late Positive Potential bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus
MAOI	–	Monoaminoxidase-Inhibitoren
mg	–	Milligramm
MRT	–	Magnetresonanztomographie
ms	–	Millisekunde

MT1/MT	–	Melatonin-Rezeptor-Agonisten
n	–	Fallzahl
NARI	–	Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
NSMRI	–	Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
PET	–	Positronen-Emissions-Tomographie
pLPP	–	Parietal abgeleitetes Late Positive Potential
pLPPi	–	Parietal abgeleitetes Late Positive Potential bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus
pLPPk	–	Parietal abgeleitetes Late Positive Potential bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus
r^2	–	Bestimmtheitsmaß
SNDRI	–	Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSNRI	–	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren
SSRI	–	Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren
S1-S6	–	Wort-Gesicht-Stimulus 1 bis 6
S3- Δ LPP _{iT0-T1}	–	Entwicklung des frontal abgeleiteten Late Positive Potentials von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 für Stimulus S3
S5- Δ LPP _{iT0-T1}	–	Entwicklung des frontal abgeleiteten Late Positive Potentials von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 für Stimulus S5

T0	–	Untersuchungszeitpunkt T0
T1	–	Untersuchungszeitpunkt T1
T8	–	Untersuchungszeitpunkt T8
T0-HAMD-Wert	–	Punktwert der Hamilton Rating Scale For Depression zum Untersuchungszeitpunkt T0
T1-HAMD-Wert	–	Punktwert der Hamilton Rating Scale For Depression zum Untersuchungszeitpunkt T1
T8-HAMD-Wert	–	Punktwert der Hamilton Rating Scale For Depression zum Untersuchungszeitpunkt T8
w	–	Weight
WHO	–	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
$\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$	–	Entwicklung des frontal abgeleiteten Late Positive Potentials von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus
$\Delta fLPP_{k_{T0-T1}}$	–	Entwicklung des frontal abgeleiteten Late Positive Potentials von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus
$\Delta pLPP_{i_{T0-T1}}$	–	Entwicklung des parietal abgeleiteten Late Positive Potentials von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus

- $\Delta\text{pLPP}_{\text{T0-T1}}$ – Entwicklung des parietal abgeleiteten Late Positive Potentials von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus
- μV – Mikrovolt

1. ABSTRACT

Background Depression is one of the most common diseases worldwide. The average success rate (response) of antidepressants is approximately 40-60 %. Unfortunately, there is a latency period of four to six weeks, after which the average success of an antidepressant therapy can be estimated. As a consequence, if the first therapeutic attempt fails (non-response), necessary therapy changes can only be made with a strong time delay. The prediction of therapy success at an earlier point of therapy could represent a possible solution to this problem. There is some evidence that depressions cause a dysfunction of the prefrontal neuronal networks, for example the executive functions. Prior to the reduction of depressive symptoms this dysfunction shows a measurable improvement in the early stages of a successful antidepressant therapy in the future. This improvement correlates with the later clinical response.

Methods This study investigates the Late Positive Potential, evoked by the presentation of affective, emotionally incongruent target and distractor stimuli by means of an electroencephalographic measurement. The Late Positive Potential is closely associated with the integrity of prefrontal cognitive executive functions. The suitability as a predictor of the later clinical response was tested by comparing the Late Positive Potential's development in the early phase of antidepressant therapy between 19 responders and 21 non-responders. The relation to the later improvement of depressive symptoms was tested by using linear regression.

Results There was a statistically significant difference of the Late Positive Potential's development in the early phase of antidepressant therapy between later responders and non-responders. The Late Positive Potential's development in the early phase of antidepressant therapy could further be identified as a predictor of the later symptom improvement after eight weeks of therapy, showed by using linear regression.

Conclusions The results indicate the presence of response-specific antidepressant effects in the early stage of therapy, such as an improvement of cognitive executive functions, which can be represented by the Late Positive Potential as a surrogate parameter. The Late Positive Potential could be identified as a predictor of later response after eight weeks of antidepressant therapy. In the future, this could offer the possibility to make necessary therapy adjustments at an earlier stage, in the event of lack of response to first therapeutic attempts specifically tailored to the individual patient.

Hintergrund Depressionen zählen zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. Die durchschnittliche Erfolgsrate (Response) der medikamentösen Therapie beträgt circa 40-60 %. Der Therapieerfolg ist aufgrund einer mehrwöchigen Wirklatenz der Antidepressiva erst nach einer Einnahmedauer von vier bis sechs Wochen sicher zu beurteilen, so dass notwendige Therapieumstellungen im Falle eines Nichtansprechens (Non-Response) oft nur mit zeitlicher Verzögerung vorgenommen werden können. Eine Optimierung könnte die Vorhersage des voraussichtlichen klinischen Therapieansprechens zu einem früheren Zeitpunkt der Therapie darstellen. Es gibt Hinweise, dass bei depressiven Patienten eine Dysfunktion neuronaler präfrontaler Funktionen wie unter anderem der Exekutivfunktionen vorliegt, die bei zukünftig erfolgreicher medikamentöser antidepressiver Therapie bereits vor Rückgang der depressiven Symptome eine messbare Verbesserung aufweist, welche mit der späteren klinischen Response korreliert.

Methoden Diese Arbeit untersuchte mittels Elektroenzephalogramm das durch Präsentation affektiver, emotional inkongruenter Ziel- und Störstimuli generierte Late Positive Potential, welches eine enge Assoziation zur Integrität frontal generierter, kognitiver Exekutivfunktionen aufweist. Zur Einschätzung des Potentials als Prädiktor eines zukünftigen klinischen Therapieerfolges wurde die Entwicklung des Late Positive Potentials zwischen 19 Respondern und 21 Non-Respondern in der Frühphase der medikamentösen antidepressiven Therapie verglichen und der Zusammenhang mit der späteren klinischen Symptomreduktion mittels linearer Regression untersucht.

Ergebnisse Die Entwicklung des Late Positive Potentials in der Frühphase einer medikamentösen antidepressiven Therapie unterschied sich statistisch signifikant zwischen späteren Respondern und Non-Respondern. Die Entwicklung des Late Positive Potentials in der Therapiefrühphase konnte darüber hinaus mittels linearer Regression als Prädiktor der klinischen Symptomreduktion nach acht Wochen identifiziert werden.

Diskussion Die Ergebnisse sind hinweisgebend für das Vorliegen responsespezifischer Antidepressiva-Effekte in der Therapiefrühphase wie unter anderem eine Integritätsverbesserung kognitiver Exekutivfunktionen, welche durch das Late Positive Potential als Surrogatparameter dargestellt werden können. Dieses konnte als Prädiktor der Therapie-Response nach acht Wochen identifiziert werden. Hierdurch könnte sich in der Zukunft möglicherweise die Chance einer speziell auf den individuellen Patienten abgestimmten Therapie ergeben mit der Möglichkeit, bei mangelndem Ansprechen frühzeitig mit einer Therapieanpassung reagieren zu können.

2. EINLEITUNG

2.1. Klinische, epidemiologische und ökonomische Bedeutung der Depression

Jede vierte Frau und jeder achte Mann durchlebt einmal im Leben eine klinisch manifeste depressive Episode [1]. In einem Vergleich der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der weltweit häufigsten Erkrankungen stehen Depressionen seit 2004 an dritter Stelle [2]. Depressive Symptome stellen weltweit die häufigste Ursache krankheitsbedingter Behinderung bei unter 60-Jährigen dar [2] und werden von den Betroffenen als physisch beeinträchtigender empfunden als etwa Diabetes mellitus, Arthritis oder chronischer Rückenschmerz [3]. Allein in der Bundesrepublik Deutschland leiden etwa acht Prozent der Menschen unter depressiver Symptomatik [4]. Am höchsten ist die Punktprävalenz in der Gruppe der 18- bis 29-Jährigen [4].

Die Diagnosestellung einer depressiven Episode erfolgt nach Ausschluss organischer Ursachen primär klinisch anhand der ICD-10 Diagnosekriterien (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, aktuell in der zehnten Revision, dort Kapitel F32) [5–7] (vergleiche Tabelle 1).

Tabelle 1: Diagnosekriterien der depressiven Episode.

Allgemeine Voraussetzungen	<ul style="list-style-type: none">- Mindestdauer der Symptome ≥ 2 Wochen- keine manischen/hypomanischen Symptome in der Vorgeschichte- Symptome nicht zurückzuführen auf eine organische psychische Störung oder psychotrope Substanzen
Hauptsymptome	<ul style="list-style-type: none">- depressive, gedrückte Stimmung- Interessenverlust und Freudlosigkeit- Verminderung des Antriebs und Einschränkung der Aktivität
Zusatzsymptome	<ul style="list-style-type: none">- Verminderung von Konzentration und Aufmerksamkeit- Verminderung von Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit- negative und pessimistische Zukunftsperspektiven- Suizidgedanken, Selbstverletzungen oder Suizidhandlungen- Schlafstörungen- verminderter Appetit

Für die Diagnose einer depressiven Episode müssen mindestens zwei Hauptsymptome sowie zwei Zusatzsymptome über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vorliegen, welche nicht auf eine organische psychische Störung oder den Gebrauch psychotroper Substanzen zurückzuführen sind, und darüber hinaus anamnestisch manische oder hypomanische Symptome in der Vergangenheit ausgeschlossen werden [5,6]. Ferner können Depressionen einhergehen mit einer großen Bandbreite weiterer psychopathologischer Auffälligkeiten wie etwa Halluzinationen, Denkhemmung, wahnhaften Symptomen und depressivem Stupor als Maximalausprägung der Antriebsarmut [5]. Auch psychosomatisch-vegetative Symptome wie Kopf- und Gliederschmerzen, kardiopulmonale Beschwerden, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust, Obstipation oder Diarrhö, Zyklusstörungen, Libidoverlust und ein dementielles Pseudosyndrom können auftreten [5].

Depressionen verlaufen bei 75 % der Patienten rezidivierend. Frequenz und Länge der depressiven Episoden nehmen mit steigendem Patientenalter zu. Bei 15-30 % kommt es zu einer Chronifizierung oder einer Persistenz von Residualsymptomen [5].

Depressionen sind häufig komorbid anzutreffen mit einer Reihe weiterer Erkrankungen wie Angststörungen, Substanzabhängigkeit, Essstörungen [8–10] und chronischen Schmerzen [11]. Auch stehen sie in der Diskussion, einen eigenen Risikofaktor für koronare Herzerkrankungen, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und den Progress von Krebserkrankungen darzustellen [12–16]. Zudem gehen Depressionen einher mit einem ausgeprägten Suizidrisiko, welches mit 4 % etwa 30-mal höher ist als in der Normalbevölkerung [5]. Umgekehrt leiden 80 % aller Personen, die Suizid begehen, an depressiven Symptomen [17].

Neben steigender Prävalenz und hohem Morbiditäts- und Mortalitätsgrad sei auch auf den erheblichen gesundheitsökonomischen Stellenwert der Depression hingewiesen. Seit 2001 stellen psychische Erkrankungen die häufigste Ursache für die Bewilligung einer Berentung wegen verminderter Erwerbsfähigkeit dar [18]. 2012 etwa erfolgten circa 40 % der Berentungen aufgrund von psychischen Störungen. Unipolare Depressionen machten hierbei die führende Diagnose innerhalb dieser Gruppe aus [18,19]. Auch stand 2015 die Depression an dritten Stelle bei den Ursachen für krankheitsbedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz [20] in Deutschland. Allein die dadurch bedingten Produktionsausfallskosten beliefen sich 2013 auf circa vier Milliarden Euro und zeigen weiterhin einen steigenden Trend [21].

2.2. Problematik der antidepressiven Therapie

In Deutschland steht für die Therapie der unipolaren Depression eine große Bandbreite an zugelassenen Pharmaka zur Verfügung. Je nach Strukturformel oder Wirkmechanismus erfolgt eine Einteilung in verschiedene Substanzklassen [6]. Die wichtigsten Gruppen sind Tri-/Tetrazyklische Antidepressiva beziehungsweise Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI), Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI), Selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NARI), Selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI), Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI), Alpha2-Rezeptor-Antagonisten, Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SNDRI) sowie Melatonin-Rezeptor-Agonisten (MT1/MT) und Serotonin 5-HT_{2C}-Rezeptor-Antagonisten (Agomelatin) [6].

In zahlreichen Studien fanden sich Hinweise, dass als ein häufiger Nachteil von Antidepressiva klinisch messbare stimmungsaufhellende Effekte oftmals erst mit einer Wirklatenz von bis zu vier oder mehr Wochen eintreten [6,22–25]. Die meisten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva wurden sogar bis zu zwölf Wochen durchgeführt, bevor auf ein stabiles Therapieansprechen geschlossen werden konnte [6]. Erschwerend kommt hinzu, dass 40-60 % der Patienten auf die Erstmedikation ein insuffizientes oder fehlendes Therapieansprechen zeigen [6,25,26]. Auf welche pharmakologische antidepressive Strategie der jeweilige Patient ein suffizientes Therapieansprechen zeigt, ist individuell verschieden und bisher nicht vorherzusagen [6].

Die aktuellen Leitlinien empfehlen zunächst eine medikamentöse Monotherapie. Die Auswahl des Antidepressivums sollte hierbei individuell nach Aspekten wie Verträglichkeit (Nebenwirkungsprofil), Überdosierungssicherheit, Handhabbarkeit, Anwendungserfahrung und Ansprechen in einer früheren Krankheitsepisode erfolgen [6]. Ab Erreichen der Standarddosierung sollten wegen der Wirklatenz vier bis sechs Wochen abgewartet werden, bis gemeinsam mit dem Patienten beurteilt wird, ob ein klinisches Therapieansprechen (Response) vorliegt [6]. Response ist definiert als eine Verbesserung der depressiven Symptome von mindestens 50 % [6]. Im Falle einer ausbleibenden Response, sind nach Ausschluss von behebbaren Ursachen wie eine unzureichende Patientenmitarbeit oder ein zu niedriger Serumspiegel des Antidepressivums verschiedene Maßnahmen der Therapieumstellung empfohlen. Gleichwertige Möglichkeiten sind der Wechsel auf ein anderes Antidepressivum (Substanzklassenwechsel), die zusätzliche Gabe eines weiteren Antidepressivums (Kombinationstherapie, Add-on-Therapie), eine Dosiserhöhung (Venlafaxin-Hochdosistherapie) sowie die Ergänzung der antidepressiven Therapie mit additiven

Lithiumsalzen, Neuroleptika (unter anderem Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon, Olanzapin) oder in manchen Fällen Antikonvulsiva (Pregabalin) (Augmentation) [6,27].

In der Konsequenz bedeutet dies, dass bei einer initialen Response von lediglich 40-60 % etwa die Hälfte der Patienten über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen ein Medikament einnimmt, bei dem sich dann im Nachhinein aufgrund der Persistenz der depressiven Symptomatik herausstellt, dass es für eine individuell suffiziente Therapie nicht geeignet war. Eine erneute Änderung der pharmakologischen antidepressiven Strategie stellt wiederum keine Erfolgsgarantie dar, da auch diesbezüglich wieder erst nach vier Wochen eine sichere Einschätzung getätigt werden kann. Für die Patienten bedeutet dies eine Verlängerung der Leidensdauer und Beeinträchtigung. Zudem erhöht sich mit der Länge der Krankheitsdauer das Suizidrisiko [5,17,28] und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von assoziierten Komorbiditäten [5,8,9,29]. Hinzu kommt, dass ein ausbleibendes Therapieansprechen nicht einhergeht mit einem Ausbleiben unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Antidepressiva wie unter anderem Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Gewichtszunahme, Störungen der Sexualfunktion, Kreislaufreaktionen und teilweise lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen [6]. Auf ökonomischer Ebene resultieren erhöhte Ausgaben für Therapiekosten, längere Hospitalisierungszeiten und eine Zunahme der damit einhergehenden Produktionsausfallskosten.

Gelänge die Identifikation eines messbaren Parameters, mit dessen Hilfe man in der Lage wäre, bereits vor Eintreffen oder Ausbleiben des klinischen Therapieerfolges (welcher erst nach mehreren Wochen beurteilt werden kann) das künftige Therapieergebnis relativ zuverlässig vorherzusagen, so könnte dies eine erhebliche Optimierung und Individualisierung der antidepressiven Therapie darstellen. Könnte bei jedem Patienten standardmäßig schon in der Frühphase der medikamentösen antidepressiven Therapie ein Prädiktions-Parameter erhoben werden, welcher unabhängig von der klinischen Symptomatik bereits zu diesem Zeitpunkt in Abhängigkeit der zukünftigen Therapie-Response eine spezifische Änderung aufweist, gelänge damit die frühzeitige Identifikation von voraussichtlichen Therapie-Non-Respondern. Der behandelnde Arzt hätte hierdurch bereits wenige Tage nach Therapiebeginn die Möglichkeit einer entsprechenden Anpassung der Therapiestrategie, statt wie bisher zunächst die empfohlenen vier bis sechs Wochen abzuwarten.

Ein derartiger Prädiktions-Parameter müsste optimalerweise ausreichend reliabel sein, einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich der zukünftigen Therapie-Response aufweisen und darüber hinaus geeignet sein, bereits in der Frühphase der Therapie individuelle Aussagen über den vo-

raussichtlichen Therapieerfolg bezüglich der gewählten pharmakologischen Strategie tätigen zu können.

2.3. Hypothesen zur Pathogenese der Depression und potentiellen Angriffspunkten für Antidepressiva

2.3.1. Monoamin-Defizit-Hypothese

Eine der frühesten, biochemisch basierten Hypothesen zur Entstehung der Depression ist die Monoamin-Defizit-Hypothese, wonach depressive Erkrankungen mit einem Mangel der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin im Gehirn assoziiert sind [5]. Studien zeigten bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden reduzierte Konzentrationen der beiden Neurotransmitter. Zudem führen Antidepressiva zu einer Erhöhung der Verfügbarkeit von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt [5,30]. Analog kann das Antihypertonikum und Neuroleptikum Reserpin, welches eine Konzentrationsverringerung von Serotonin und Noradrenalin im Gehirn verursacht, depressive Symptome auslösen [5,31–33].

2.3.2. Neuroplastizitätshypothese

Einen weiteren Erklärungsansatz zur Pathogenese der Depression stellt die Neuroplastizitätshypothese dar. Diese geht davon aus, dass aus einer stressbedingten Erhöhung der Glukokortikoid- und Glutamatlevel bei depressiven Patienten neben einer direkten zelltoxischen Wirkung eine verminderte Expression neurotropher Faktoren wie vor allem Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und Fibroblast Growth Factor (FGF) resultiert [34–37], was eine Dysregulation proliferationsinduzierender Signalwege [38] und letztendlich eine neuronale Zellatrophie zur Folge hat [39–41]. So konnte bei Depressiven in zahlreichen Studien ein im Vergleich zu Gesunden vermindertes Volumen von Hippocampus, Amygdala und Basalganglien sowie eine Reduktion der grauen Masse und Aktivität im orbifrontalen und dorsolateralen präfrontalen Kortex und anteriorem Cingulum gezeigt werden [42–45], die unter anderem Korrelationen zur Krankheitsdauer und Symptomschwere aufweisen [40,44,46,47]. Mikroanatomisch ursächlich für diese Befunde scheinen vor allem eine Verminderung der Pyramiden-, Gliazellen und Interneurone [39,48,49] zu sein, ebenso wie ein Verlust der Dendritenverzweigungen und Spine-Zahl und damit der funktionellen Synapsen [39,40,50–52].

2.3.3. Kognitiver Bias und Theorie der negativen Triade

Neben diesen exemplarisch dargestellten biochemischen und anatomischen Pathologien konnten bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden auch Beeinträchtigungen im neuropsychologisch-kognitiv-emotionalen Bereich identifiziert werden [5]. Bereits 1976 beschrieb Aaron T. Beck bei depressiven Patienten eine Trias von negativen Schemata bezüglich des Selbst, der Umwelt und der Zukunft, die er als kognitive Triade bezeichnete [53,54]. Diese sind vermutlich Glied in einem dynamischen Prozess, an dessen Anfang diverse Stressoren stehen, die beim Patienten durch veränderte Neurotransmission eine Dysfunktion kognitiver Verarbeitungsprozesse (kognitiver Bias) bewirken, welche die psychophysiologische Grundlage der negativen Schemata darstellen und ab einem gewissen Ausprägungsgrad depressive Symptome verursachen [23,53,55–57]. In mehreren Studien konnte ein solcher kognitiver Bias bereits zu einem Zeitpunkt bei Patienten mit erhöhtem Depressionsrisiko nachgewiesen werden, zu welchem diese noch keine klinischen depressiven Symptome hatten [23,53,57–60].

Der kognitive Bias hat umfassende Auswirkungen auf zentrale kognitive Domänen wie emotionale Verarbeitung und Auffassung, Aufmerksamkeit, exekutive Kontrolle und Gedächtnis [53,55,61–64]. Eine Folge ist unter anderem eine asymmetrische Prozessierung emotionaler Stimuli mit intensiverer Reaktion auf negative Valenzen [55,63,64]. So neigen Depressive in Verhaltensstudien zur Missinterpretation neutraler Gesichter als traurig und glücklicher Gesichter als neutral [65], erinnern sich bei Gedächtnistestungen häufiger an negative Stimuli [23,53,66,67] und benötigen bei mentalen Verarbeitungskonflikten (Stroop-Design) einen wesentlich höheren kognitiven Aufwand für die Ignorierung emotional negativer Distraktoren als für neutrale und positive Distraktoren [53,68–70]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Studien mit dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Depressiven eine erhöhte Sensitivität für negative Stimuli in Abhängigkeit von Symptomschwere und Anzahl depressiver Episoden zeigen konnten [56] sowie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) Studien, die bei depressiven Patienten eine im Vergleich zu Gesunden erhöhte Aktivierung des präfrontalen Kortex, anterioren Cingulums und der Amygdala als Reaktion auf negative Distraktor-Stimuli eruierten [68]. Parallel dazu findet sich bei Depressiven eine herabgesetzte Erkennung positiver Stimuli, die sowohl neurophysiologisch als auch verhaltensexperimentell nachweisbar ist [56,71,72].

Neben diesem negativen Emotions-Bias konnte bei depressiven Patienten zudem eine Dysfunktion der präfrontalen Exekutivfunktion sowie der selektiven Aufmerksamkeitsfokussierung gezeigt werden [53,55,70,73,74]. Die Exekutivfunktion ist eine zusammenfassende Bezeichnung höherer kognitiver Prozesse, die beteiligt sind bei der flexiblen Organisation des Verhaltens (Ar-

beitsgedächtnis, vorausschauendes Planen, Inhibition dominanter Prozesse), deren neuronale Korrelate insbesondere in frontalen Hirnregionen lokalisiert sind wie dem dorsalen und lateralen präfrontalen Kortex [55,68,74–77]. Depressive wiesen in behavioralen Experimenten im Vergleich zu Gesunden eine Verlangsamung in klassischen Tests frontaler Exekutivfunktionen und strategischen Planens auf [78,79] sowie signifikant höhere Fehlerquoten bei der Identifikation aufgabenrelevanter Stimuli aus einer Serie nichtrelevanter Stimuli bei gleichzeitiger Präsentation peripherer Distraktoren [80]. Damit einhergehend konnte in mehreren fMRT Studien eine präfrontale Hypoaktivierung, insbesondere in dorsolateralen Arealen, bei solchen Aufgaben beobachtet werden, welche einhergingen mit einer hohen Beanspruchung von Aufmerksamkeit und Exekutivfähigkeiten [80–82]. Auch unter Einsatz von Distraktoren unterschiedlicher emotionaler Wertigkeit zur Ablenkung von aufgabenrelevanten Reizen konnte bei Depressiven eine im Vergleich zu Gesunden abweichende Aktivität präfrontaler Strukturen bei mentalen Verarbeitungskonflikten eruiert werden, die sich sowohl im neuronalen Metabolismus im fMRT [68,77,83] als auch in der neurophysiologischen Funktion im EEG widerspiegelte [70,77]. Diese Befunde sind vermutlich Ausdruck einer defekten Filterung irrelevanter Informationen und einer dysfunktionalen Konnektivität zwischen frontoparietalem und visuellem Kortex [69,80].

Der kognitive Bias scheint in direkter Korrelation zu Schwere und Ausprägungsgrad der depressiven Symptome zu stehen. Je supprimierter etwa die Reaktion auf positive Stimuli ausfällt und je stärker dafür auf negative Stimuli, desto schwerer sind auch die klinischen Symptome, die der Patient angibt. Der stärkste Zusammenhang besteht hierbei vermutlich mit dem Symptom der Anhedonie [56].

2.4. Effekte der medikamentösen antidepressiven Therapie im Kontext der Response-Prädiktion

2.4.1. Therapieeffekte auf biochemischer, anatomischer und kognitiver Ebene

Die Wirkung antidepressiver Substanzen manifestiert sich auf biochemischer Ebene innerhalb von Stunden [53]. Bereits die einmalige Verabreichung verursacht eine veränderte Verfügbarkeit von Neurotransmittern im synaptischen Spalt [84,85]. Allerdings gehen diese akuten Veränderungen auf Transmitterebene nicht einher mit einer akuten Verminderung der depressiven Symptome [23,53] und haben darüber hinaus keinen akuten Effekt auf die Neurogenese oder die neurohumorale Antwort [85,86].

Es gibt jedoch Hinweise, dass die mit der Depression einhergehende neuronale und gliale Zellatrophie bei längerer antidepressiver Therapie reversibel ist [35,39,87]. Antidepressiva trigger neuronale Plastizität und sind Induktoren der Neurogenese, Gliogenese, Synapsenbildung und der Dendritenvernetzung, woraus letztendlich durch Blockade und Umkehr stressbedingter neuronaler Effekte eine neuronale Regeneration resultieren kann [39,52,87–89]. Der zugrundeliegende Mechanismus ist hierbei nach derzeitigem Verständnis die Hochregulation neurotropher Faktoren, insbesondere von BDNF [34,35,39,90]. Diese regionalen neurotrophen Effekte scheinen die gemeinsame Endstrecke in der Wirkung von Antidepressiva sowie auch der augmentativ eingesetzten atypischen Neuroleptika und Lithium darzustellen [34,39,89–92]. Sie gehen einher mit einer klinischen Symptombesserung [34,43,92,93]. Bei hoher Korrelation mit der klinischen Depressionsschwere ist die antidepressivainduzierte Neurogenese und Erhöhung der Neurotrophine im Serum erst nach einer längeren Verabreichungsmindestdauer von drei bis vier, in seltenen Fällen auch zwei Wochen nachweisbar [52,86,89,90,94,95]. Für Augmentativa gilt die gleiche zeitliche Dynamik [91,92,96].

Daneben ist die Korrektur des kognitiven Bias ein weiterer Bestandteil der medikamentösen Therapie der Depression [23,97]. In mehreren randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studien konnte bei gesunden Probanden durch medikamentöse antidepressive Therapie bereits nach kurzer Therapiedauer ein positiver Bias der emotionalen Verarbeitung induziert werden. So führte etwa die einwöchige tägliche Verabreichung verschiedener Antidepressiva bei gesunden Probanden bei subjektiv unveränderter Stimmung zu einer im Vergleich zur Placebogruppe signifikanten Reduktion der Identifikation negativer Gesichtsausdrücke und gleichzeitig zu einer signifikant besseren Erinnerung an Worte positiver Valenz im Gedächtnistest [97]. Während eine direkte Supplementierung des Serotonin-Vorläufers Tryptophan nach zwei Wochen zu vergleichbaren Effekten führte [98], verursachte eine Tryptophan-Depletion einen mit Depressiven vergleichbaren kognitiven Bias bei gesunden Probanden mit positiver Familienanamnese für Depression [99]. Es konnte sogar für mehrere Antidepressiva-Klassen gezeigt werden, dass selbst eine einmalige Gabe ausreichend ist, um bei Gesunden ohne Beeinflussung der subjektiven Stimmungslage einen positiven Bias in der emotionalen Verarbeitung [100–102] sowie eine metabolisch messbare Reduktion der Prozessierungsintensität von negativen Stimuli in frontalen und limbischen Hirnstrukturen hervorzurufen [53,103,104]. Auch bei depressiven Patienten führte die Einnahme einer einzelnen Dosis Reboxetin zu einer Umkehr des negativen emotionalen Bias in positiven Bias, ohne die subjektive depressive Stimmung zu verbessern [105]. Ebenfalls positiv war der Effekt von Antidepressiva auf weitere kognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen [106]. Es scheint zudem eine Dosis-Wirkung-Bezie-

hung zu bestehen, da unter Verwendung höherer Antidepressiva-Dosen gleichsam auch eine erhöhte Bias-Korrektur bei unveränderter subjektiver Depressionsschwere nachgewiesen werden konnte [72].

2.4.2. Der kognitive Bias als Response-Prädiktor der medikamentösen antidepressiven Therapie

Zusammenfassend lässt sich die Wirkung von Antidepressiva gegenwärtig als eine Kette aus einander beeinflussenden Faktoren verstehen, an deren Anfang möglicherweise eine Modifikation der kognitiven Verarbeitung steht, also die Korrektur und Umkehr des kognitiven Bias, welche sich zunächst nur auf die unbewusste affektive Verarbeitung auswirkt und vom Patienten subjektiv nicht wahrgenommen wird [23]. Erst im weiteren Therapieverlauf könnte diese zu einer Veränderung der bewussten emotionalen Bewertung führen, welche letztendlich eine Verbesserung der Stimmung bedingt [23,53,55]. Die klinische Response würde nach dieser Theorie folglich nur das finale Glied in einem dynamischen Prozess zahlreicher „stummer“ kognitiver Veränderungen darstellen, was die lange Therapiezeit von mehreren Wochen erklären könnte, die erforderlich ist, bis ein stimmungsaufhellender Effekt vom Patienten und dessen Umfeld wahrgenommen werden kann [23]. Entsprechend konnte bei Patienten, die unter einer dauerhaften medikamentösen antidepressiven Therapie keine klinische Response aufwiesen, auch ein Ausbleiben der Korrektur des kognitiven Bias gezeigt werden [53,107,108]. Eine Non-Response könnte Folge einer zu starken Fixierung dysfunktionaler kognitiver Verarbeitungsprozesse sein [23]. Diese Studienergebnisse geben Hinweise, dass das Ausmaß der Korrektur des kognitiven Bias im frühen Therapieverlauf eine relativ verlässliche Aussage über die klinisch sichtbare Response nach einigen Wochen im Sinne eines Zusammenhanges zwischen Quantität und Qualität der Bias-Korrektur mit dem klinischen Rückgang der depressiven Symptome zulassen könnte [53,107,108].

Die Eignung des kognitiven Bias als Response-Prädiktor der medikamentösen antidepressiven Therapie war in den letzten Jahren bereits Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen. In mehreren neurokognitiven Verhaltensexperimenten konnte gezeigt werden, dass ein geringerer prätherapeutischer negativer Bias prädiktiv ist für eine signifikant höhere Reduktion der klinischen depressiven Symptomatik unter antidepressiver Langzeittherapie. Depressive Patienten, welche sich in prätherapeutisch durchgeführten Memory-Testungen verstärkt an Stimuli positiver Valenz erinnerten, wiesen nach Abschluss der antidepressiven Therapie eine stärkere Verbesserung

der depressiven Symptome auf [53,109]. Darüber hinaus fand man eine statistisch signifikante positive Korrelation der initialen Aktivität im anterioren Cingulum im fMRT als Reaktion auf glückliche Gesichtsausdrücke mit der zukünftigen klinischen Response auf eine mehrwöchige antidepressive Therapie [110]. Ebenso scheint auch eine vor Therapiebeginn größere Beeinträchtigung der Exekutivfunktion depressiver Patienten einherzugehen mit einer signifikant schlechteren zukünftigen Response auf eine medikamentöse antidepressive Therapie. Künftige Non-Responder wiesen eine im Vergleich zu künftigen Respondern prätherapeutisch signifikant verminderte Reaktionsgeschwindigkeit sowie eine signifikant höhere Fehlerquote in Standard-Testbatterien präfrontaler Funktionen auf [111–113]. Als neuroanatomisches Korrelat fand man nach antidepressiven Therapien eine signifikant schlechtere klinische Symptomreduktion bei depressiven Patienten, die prätherapeutisch im fMRT unter Bewältigung einer Go/No-Go Aufgabe eine geringere Aktivierung präfrontaler Strukturen aufwiesen. Dagegen war eine initiale, im Vergleich stärkere Aktivierung dieser Bereiche prädiktiv für eine geringere Symptompersistenz nach abgeschlossener Therapie [114,115].

Den Fokus der meisten Prädiktions-Studien bildet allerdings ausschließlich der initiale kognitive Bias vor Beginn der antidepressiven Therapie. Dagegen gibt es derzeit jedoch kaum Forschungsergebnisse, die eine Aussage darüber zulassen, inwieweit sich die Veränderungen des Bias in der frühen medikamentösen Therapiephase zur Therapie-Response-Prädiktion eignen. Unter anderem zwei fMRT Studien griffen diese Fragestellung auf. Die eine Studie zeigte unter anderem, dass eine höhere Aktivität in verschiedenen Arealen des präfrontalen Kortex als Reaktion auf negative Stimuli nach zweiwöchiger antidepressiver Therapie einhergeht mit einer signifikant niedrigeren klinischen Response nach zwölf Wochen. Diese Korrelation bestand zudem unabhängig vom eingesetzten Antidepressivum [108]. Die andere Studie fand bei Therapie-Respondern eine verglichen mit Non-Respondern signifikant größere Reduktion der neuronalen Aktivität in der Amygdala und dem anterioren Cingulum bei der Verarbeitung ängstlicher Gesichter nach einer Woche antidepressiver Therapie mit SSRIs [107].

Im Fazit scheint mit dem kognitiven Bias ein Parameter vorzuliegen, der entscheidend an der Pathogenese und Aufrechterhaltung der Depression beteiligt zu sein scheint und der unter erfolgreicher antidepressiver Therapie bereits innerhalb weniger Tage eine messbare Veränderung aufweist, welche positiv korreliert mit dem Rückgang der depressiven Symptomatik, dieser aber in der zeitlichen Abfolge vorausgeht. Insbesondere die frühe Bias-Korrektur im Anfangsstadium der antidepressiven Therapie bietet ein vielversprechendes Potential als individueller Response-Prädiktor, ist jedoch hinsichtlich der prädiktiven Potenz derzeit noch nahezu kaum untersucht.

2.5. Grundlagen evozierter Potentiale

Eine in der heutigen Forschung oft genutzte objektive und sensitive Methode für die Darstellung kognitiver Verarbeitungsprozesse stellen mittels EEG aufgezeichnete evozierte Potentiale dar. Evozierte Potentiale (event-related potentials, ERPs) sind auf der Kopfhaut detektierbare Spannungsänderungen, welche mit sensorischen, kognitiven, affektiven und motorischen neuronalen Prozesse assoziiert sind, die durch spezifische externe Stimuli hervorgerufen werden [116,117]. Im EEG erfolgt die Registrierung und Aufzeichnung als eine Abfolge negativer und positiver Peaks, welche hinsichtlich ihrer Amplitude, Polarität und Latenz variieren [116]. Das neurophysiologische Korrelat der ERPs sind postsynaptische Potentiale, die synchron in einer großen Gruppe kortikaler Pyramidenzellen auftreten, welche die gleiche topografische Orientierung haben [116,118,119]. Postsynaptische Potentiale führen im einzelnen Neuron zu einem elektrischen Dipol mit gegensätzlichen Ladungen an beiden Neuronenenden [116]. Tritt nun infolge eines kognitiven Verarbeitungsprozesses simultan in einer Population mehrerer tausend Neurone eine Änderung der postsynaptischen Potentiale auf, so resultiert bei gleicher Ausrichtung der Neurone in der Summe ein gemeinsamer großer Dipol, dessen Vektor der gemittelten Richtung der Einzeldipole entspricht. Bei hinreichend großer Zahl gleichzeitig aktiver Neurone kann dieser als ERP auf der Kopfhaut gemessen werden [116–118]. Allerdings reflektiert nicht jedes gemessene ERP einen spezifischen neuronalen Prozess [116–119]. Vielmehr setzt sich ein ERP, welches an einer bestimmten Elektrode abgeleitet wird, in der Summe zu unterschiedlichen Prozentsätzen aus den Dipolen mehrerer Hirnregionen (= anatomische Generatoren) zusammen. Die an einer Elektrode abgeleitete Spannung ist folglich eine Summe der Potentiale aller zu diesem Zeitpunkt stattfindenden neuronalen Prozesse. Der prozentuale Anteil, mit welchem jeder dieser Prozesse in die Gesamtsumme einfließt, ist abhängig von der anatomischen Lokalisation des jeweiligen Generators im Verhältnis zur Elektrodenposition und wird in w (weight) angegeben. Dieser Wert ist umso größer, je geringer die Distanz des Generators zur Elektrode ist [116,118]. Neben den eventspezifischen ERPs weist das Gehirn ein nicht eventspezifisches konstantes Aktivitätsniveau auf, welches sich in kontinuierlichen EEG-Oszillationen widerspiegelt, die die verhältnismäßig niedrigamplitudigen ERPs überlagern [116,118]. Haupteigenschaft dieser Oszillationen ist eine Alternierung positiver und negativer Amplituden in einer konstanten Frequenz. Erfolgt die Präsentation der ERP verursachenden Stimuli in von dieser Frequenz abweichenden Intervallen, manifestieren sich die ERPs an immer unterschiedlichen Stellen der Oszillationswellen. Durch anschließende Auftrennung des EEGs in einzelne Segmente, deren Beginn der Stimulus darstellt, und deren Mittelung fallen bei den Oszillationen zwangsläufig mal positive, mal

negative Peaks auf denselben Zeitpunkt und löschen einander gegenseitig aus, wodurch es letztendlich möglich ist, die ERPs unabhängig von der restlichen EEG-Aktivität darzustellen [118]. Morphologisch können ERPs untergliedert werden in aufeinanderfolgende Peaks positiver oder negativer Polarität, deren zeitliche Abfolge die stufenweise Informationsverarbeitung im Gehirn repräsentiert [118,120,121]. Bei Präsentation eines emotionalen menschlichen Gesichtes erfolgt zunächst eine rein strukturelle Decodierung der einzelnen anatomischen Gesichtskomponenten (Augen, Mund und Nase), welche in der Summe die kognitive Einordnung des Stimulus in die Kategorie „Gesicht“ erlauben [120,122,123]. Dieser Prozess erfolgt präattentiv, dient ausschließlich der Analyse physiognomischer Informationen und ist unabhängig vom emotionalen Ausdruck des gezeigten Gesichtes [120,123–126]. Erst anschließend erfolgt die kognitive Verarbeitung des emotionalen Ausdrucks [120,121,127,128]. Diese sequentiellen Stadien der kognitiven Verarbeitung werden durch die zeitliche Abfolge unterschiedlicher ERP-Peaks nach Stimuluspräsentation reflektiert. Frühe ERP-Komponenten (zum Beispiel mit einer Latenz < 250 ms) sind eher assoziiert mit der Decodierung der strukturellen Organisation eines gezeigten Stimulus, unabhängig von der gezeigten Emotion [120,122–124,126]. Späte ERP-Komponenten (Latenz ≥ 250 ms) wie beispielsweise das Late Positive Potential (siehe unten) werden dagegen eher mit höheren und komplexeren kognitiven Prozessen in Verbindung gebracht wie etwa der emotionalen Einordnung des Stimulus oder der Exekution von Verhaltensantworten [120,126,127,129–132].

2.5.1. Late Positive Potential

Das Late Positive Potential (LPP) ist ein spätes ERP mit positiver Polarität, welches zwischen 400 bis 1000 ms nach Stimuluspräsentation auftritt [133–136] und assoziiert ist mit höhergradigen kognitiven Prozessen wie semantischer und emotionaler Decodierung eines Stimulus sowie Kategorisierungs- und Exekutivprozessen [127,128,130,132,137,138]. Die Ausprägung der LPP-Amplitude ist am prominentesten an den centroparietalen Ableitungen, kann aber auch über frontalen und frontozentralen Bereichen des Schädels gemessen werden [127,131–133,138,139]. Anatomisch besteht eine Korrelation mit neuronaler Aktivität im parietalen, temporalen und okzipitalen Kortex [140]. Darüber hinaus können auch Manipulationen verschiedener Regionen des präfrontalen Kortex die LPP-Amplitude beeinflussen [127,141]. Häufig werden aufgrund der breit gestreuten Lokalisation der neuronalen LPP-Generatoren für die elektroenzephalografische Ableitung Elektrodencluster gebildet, welche sich aus mehreren Elektroden zusammensetzen, deren arithmetisches Mittel gebildet wird [132,135,136]. Das LPP scheint hochsensibel zu sein

für emotionale visuelle Stimuli und ist im EEG insbesondere dann detektierbar, wenn der präsentierte Stimulus mit einer Kategorisierungsaufgabe verbunden ist, also etwa mit der Einordnung der Emotion hinsichtlich ihrer Valenz [127,134,142–144]. Sowohl positive als auch negative emotionale Stimuli verursachen signifikant höhere LPP-Amplituden als neutrale Stimuli [138,142,145–147]. Dies ist unabhängig vom Geschlecht des Probanden und gilt gleichsam für sowohl explizite (direkt fokussierte) als auch implizite (nicht bewusst betrachtete) Stimuli [127,134,135,142,145,148]. Derzeit noch fraglich ist, inwieweit die Valenz der gezeigten Emotion den LPP beeinflusst. In zahlreichen ERP Studien konnte kein Unterschied der LPP-Amplitude zwischen positiven und negativen Stimuli gezeigt werden [138,142,145–147], andere hingegen fanden bei gesunden Probanden eine signifikant größere LPP-Amplitude als Reaktion auf negative verglichen mit positiven Stimuli [134,143,144]. Einen größeren LPP modulierenden Effekt als die emotionale Valenz des präsentierten Stimulus scheint das individuelle emotionale Engagement des Probanden bei der Verarbeitung zu haben [127,129,149]. So erzeugten sowohl positive als auch negative visuelle Stimuli, die mit besonders hohem emotionalen Arousal und motivationaler Salienz assoziiert sind wie etwa Bilder erotischer oder sehr gewalttätiger Szenen signifikant höhere LPP-Amplituden als positive oder negative Stimuli, deren Inhalte ein geringeres emotionales Arousal hervorrufen wie beispielsweise Bilder von glücklichen Familien [127,138,147,150]. Ein weiterer Modulator der LPP-Amplitude ist darüber hinaus der Grad der Aufmerksamkeit, mit der ein Stimulus betrachtet wird. So ist die LPP-Amplitude kleiner, wenn parallel zu der Betrachtung emotionaler Stimuli eine kognitiv anspruchsvolle Aufgabe bewältigt werden muss [127,151]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass das LPP auch sensitiv ist für die semantische Kongruenz von Informationen. Bei Inkongruenz von einem zeitgleich präsentierten visuellen und auditiven Stimulus (hier: Menschengesicht und Geräusch eines Affen) konnte eine signifikant höhere LPP-Amplitude nachgewiesen werden als bei Kongruenz der Stimuli (hier: Menschengesicht mit Geräusch eines Menschen) [132].

LPP-Vergleiche der Reaktion gegenwärtig depressiver Patienten mit gesunden Probanden und Patienten mit remittierter Depression auf die visuelle Präsentation emotionaler Worte zeigten eine bei den gegenwärtig depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und Patienten mit remittierter Depression verminderte LPP-Amplitude auf positive und eine erhöhte Amplitude auf negative Worte [131,152]. Der depressionstypische kognitive Bias (vergleiche 2.3.3.) scheint folglich auch das LPP zu modulieren im Sinne einer Reduktion der durch positive Stimuli hervorgerufenen Amplitude und einer gleichzeitigen Erhöhung der durch negative Stimuli hervorgerufenen Amplitude. Daneben gibt es Hinweise, dass auch die bei Depressiven durch kognitiven Bias beeinträchtigte Domäne der Aufmerksamkeit die LPP-Amplitude verän-

dert. Während bei gesunden Probanden durch Gesichtsausdrücke, die mit höherem emotionalen Arousal assoziiert sind, signifikant größere LPP-Amplituden induziert werden konnten, zeigte sich bei Depressiven kein Unterschied der LPP-Amplitude zwischen Gesichtsausdrücken, welche mit hohem und niedrigem Arousal einhergehen [133]. Eine Ursache dafür könnte die depressionsinduzierte Dysfunktion der Aufmerksamkeitsfähigkeit sein.

Nur wenige Studien haben bisher untersucht, inwieweit das LPP geeignet ist, die durch Antidepressiva induzierte Korrektur des kognitiven Bias darzustellen. In einer Studie mit gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass bereits durch eine einmalige Verabreichung von Citalopram die LPP-Amplitude als Reaktion auf emotionale Gesichter moduliert werden kann, allerdings paradoxerweise im Sinne eine Amplitudenzunahme für negative Stimuli [120]. In einem umgekehrten Modell führte ein durch akute Tryptophan-Depletion induzierter Serotoninmangel bei gesunden Probanden mit depressionspositiver Familienanamnese zu einer insgesamt erhöhten LPP-Amplitude für Gesichter mit starker emotionaler Intensität, dies jedoch unabhängig von der gezeigten Emotion [153].

Konsistenter bezüglich der Ergebnisse waren dagegen Studien, welche die Effekte kognitiver Strategien auf das LPP untersuchten. Ein häufig eingesetztes Verfahren ist die kognitive Neubewertung, bei welcher der Patient angewiesen ist, eine negative Situation oder einen negativen Stimulus bewusst so zu interpretieren, dass das durch den Stimulus hervorgerufene negative emotionale Erleben größtmöglich reduziert wird. Neben der emotionalen Reaktion kann hierdurch bereits die neuronale Aktivität bei der Verarbeitung des Stimulus beeinflusst werden. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass emotionale Neubewertung negativer visueller Stimuli die LPP-Amplitude signifikant reduziert. Hierbei korreliert der Grad der Neubewertung positiv mit dem Ausmaß der LPP-Amplitudenabnahme [145]. In einem anderen Experiment sollten die Probanden versuchen, die emotionale Antwort auf einen negativen visuellen Stimulus gänzlich zu unterdrücken. Auch dies führte zu einer signifikanten Verminderung der LPP-Amplitude [154]. Sowohl kognitive Neubewertung als auch die Strategie der Unterdrückung der emotionalen Antwort als Reaktion auf Präsentation negativer Stimuli erzielen in ihrer neuronalen Wirkung einen Effekt, welcher der durch Antidepressiva induzierten Verminderung des negativen kognitiven Bias analog ist. Die hierbei reduzierte LPP-Amplitude könnte als Surrogatparameter einer verminderten neuronalen Aktivität bei der Verarbeitung negativer Stimuli, also eines verminderten negativen Bias, interpretiert werden.

2.6. Klinische Relevanz der Arbeit und Herleitung der Arbeitshypothesen

2.6.1. Klinische Relevanz und Ziel der Arbeit

Depressionen zählen zu den häufigsten Erkrankungen weltweit [2], weisen eine hohe Lebenszeitprävalenz auf [1,4], sind assoziiert mit einer hohen Morbidität und Mortalität [5,8–13,17] und haben zudem als häufige Ursache von Arbeitsunfähigkeit und Berentungen einen erheblichen ökonomischen Stellenwert [18–20]. Ein Problem der medikamentösen antidepressiven Therapie ist, dass die Reduktion der depressiven Symptome mit einer Wirklatenz von mehreren Wochen eintritt [6,22–25], weswegen ein Therapieerfolg erst nach einer Einnahmedauer von vier bis sechs Wochen beurteilt werden sollte [6]. Bei einer durchschnittlichen therapeutischen Erfolgsrate der medikamentösen antidepressiven Therapie von nur 40-60 % [6,25,26] nimmt die Hälfte der therapierten Patienten über einen mehrwöchigen Zeitraum ein Medikament, welches sich nachträglich als individuell unwirksam herausstellt. Folgen sind sowohl eine durch verlängerte Krankheits- und Hospitalisierungsdauer erhöhte individuelle als auch durch ein erhebliches Mehr an Kosten erhöhte sozioökonomische Belastung.

Einen Lösungsansatz könnte die Vorhersage des voraussichtlichen klinischen Therapieansprechens zu einem früheren Zeitpunkt der Therapie darstellen. Diese Therapie-Response-Prädiktion der medikamentösen antidepressiven Therapie ist bereits seit einigen Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Forschung [114,155–159]. Dennoch ist es bisher noch nicht gelungen, die erlangten Erkenntnisse im klinischen Alltag zu etablieren.

Zahlreiche wissenschaftliche Studien kamen einheitlich zu Ergebnissen, welche auf einen bei depressiven Patienten vorliegenden kognitiven Bias schließen lassen (vergleiche 2.3.3.) [53,55,63,64,67,78,79]. Es wird vermutet, dass dieser im Falle einer zukünftig erfolgreichen medikamentösen antidepressiven Therapie bereits innerhalb weniger Tage eine messbare Veränderung aufweist, welche positiv korreliert mit dem Rückgang der depressiven Symptomatik, dieser aber in der zeitlichen Abfolge vorausgeht (vergleiche 2.4.2) [23,53,97,100–102,105–108,111,113].

In dieser Arbeit wurden subklinische neurophysiologische Veränderungen bei depressiven Patienten in der Frühphase einer medikamentösen antidepressiven Therapie untersucht und eine Einschätzung hinsichtlich ihrer Eignung als potentielle Prädiktoren eines zukünftigen klinischen Therapieerfolges vorgenommen. Im Fokus standen dabei die neuronalen Exekutivfunktionen als ein Repräsentant des kognitiven Bias (vergleiche 2.3.3.) [53,55,70,73,74]. Hierzu wurde einmal

vor (T0) und einmal fünf bis sieben Tage nach Beginn, Umstellung oder Eskalation einer medikamentösen antidepressiven Therapie (T1) ein EEG abgeleitet bei gleichzeitiger Präsentation visueller affektiver Zielstimuli, welche mit emotional inkongruenten affektiven Störstimuli hinterlegt wurden und hinsichtlich ihrer emotionalen Valenz kategorisiert werden sollten. Ziel der Präsentation emotional inkongruenter Ziel- und Störstimuli war die Provokation eines mentalen Verarbeitungskonfliktes, dessen Bewältigung die Aufwendung kognitiver Exekutivprozesse zur Aufmerksamkeitsfokussierung auf den Zielstimulus erforderte unter Ausblendung des gleichzeitig eingeblendeten Störstimulus. Zudem erfolgte eine Einschätzung der klinischen Response nach einer Gesamttherapiedauer von acht Wochen (T8) mittels standardisiertem Fragebogen und eine darauf basierende Einteilung der Patienten in Responder und Non-Responder. Rückwirkend konnten anschließend für beide Gruppen die im EEG gemessenen Veränderungen von T0 auf T1 verglichen und hinsichtlich ihrer Potenz, den künftigen Therapieerfolg vorauszusagen, bewertet werden. Untersucher EEG-Parameter war hierbei das LPP, welches eine enge Assoziation zu kognitiven Kategorisierungs- und Exekutivprozessen in emotionalem Kontext aufweist (vergleiche 2.5.1.) [127,128,130,132,137,138]. Da Exekutivfunktionen maßgeblich in frontalen Hirnstrukturen generiert werden (vergleiche 2.3.3.) [55,68,74–77], wurde zur Detektion etwaiger topographiespezifischer Effekte bei jeder Messung isoliert sowohl das frontal als auch das parietal abgeleitete LPP betrachtet.

Ziel dieser Arbeit war der Nachweis einer LPP-Zunahme durch Verbesserung der im Rahmen des kognitiven Bias vorliegenden defizitären Exekutivfunktionen in der Frühphase der antidepressiven Therapie bei denjenigen depressiven Patienten, die im späteren Therapieverlauf auch eine klinische Response zeigen. Hiermit sollte die Eignung des LPP als Therapie-Response-Prädiktor gezeigt werden.

2.6.2. Arbeitshypothesen

2.6.2.1. Herleitung der Haupthypothesen

Es gibt Hinweise, dass bei depressiven Patienten im Rahmen des kognitiven Bias (vergleiche 2.3.3.) eine gestörte Integrität neuronaler präfrontaler Funktionen wie unter anderem der Exekutivfunktionen vorliegt (vergleiche 2.3.3.) [53,55,70,73,74,78–80], die bei zukünftig erfolgreicher medikamentöser antidepressiver Therapie bereits vor Rückgang der depressiven Symptome eine messbare Besserung aufweist, welche mit der späteren klinischen Response korreliert (vergleiche 2.4.2.) [23,53,105–108,111,113]. Diese Arbeit untersuchte das durch Präsentation affektiver,

emotional inkongruenter Ziel- und Störstimuli generierte LPP. Es wurde angenommen, dass durch Präsentation emotional inkongruenter Ziel- und Störstimuli ein mentaler Verarbeitungskonflikt provoziert wurde, dessen Bewältigung die Aufwendung kognitiver Exekutivprozesse erforderte, welche durch das mit kognitiven Kategorisierungs- und Exekutivprozessen assoziierte LPP (vergleiche 2.5.1.) [127,128,130,132,137,138] abgebildet werden würden. Es erfolgte zwischen Respondern und Non-Respondern einer antidepressiven Therapie ein Vergleich der LPP-Entwicklung in der therapeutischen Frühphase.

Es wurde erwartet, dass in Abhängigkeit der späteren Response eine unterschiedliche Entwicklung der Integrität kognitiver Exekutivprozesse bei Respondern und Non-Respondern in der therapeutischen Frühphase stattfinden würde (vergleiche 2.4.2.), welche durch das LPP als Surrogatparameter dargestellt werden könnte (vergleiche 2.5.1.). Es wurde zwischen beiden Gruppen isoliert sowohl das frontal als auch das parietal abgeleitete LPP verglichen. Da Exekutivfunktionen maßgeblich in frontalen Hirnstrukturen generiert werden (vergleiche 2.3.3.) [55,68,74–77], wurde darüber hinaus erwartet, dass Änderungen derselben insbesondere durch das frontal abgeleitete LPP abgebildet würden, nicht aber durch das parietal abgeleitete LPP.

Haupthypothese 1: Es findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied der LPP-Entwicklung von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus in der frontalen Ableitung ($\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$) zwischen Respondern und Non-Respondern.

Haupthypothese 2: Es findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied der LPP-Entwicklung von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus in der parietalen Ableitung ($\Delta pLPP_{i_{T0-T1}}$) zwischen Respondern und Non-Respondern.

2.6.2.2. Herleitung der Nebenhypothesen

Es wurde erwartet, dass als Ausdruck der responseabhängigen Korrektur des kognitiven Bias in der therapeutischen Frühphase (vergleiche 2.4.2.) [23,53,105–108,111,113] die Responder in der Frühphase der antidepressiven Therapie eine subklinische Verbesserung der Exekutivfunktionen zeigen würden, die Non-Responder hingegen nicht. Es wurde erwartet, dass diese Verbesserung nur durch das frontal abgeleitete LPP abgebildet würde, nicht aber durch das parietal abgeleitete LPP (vergleiche 2.3.3.).

Nebenhypothese 1: (a) Es findet sich bei den Respondern von T0 auf T1 eine statistisch signifikante Zunahme des frontalen LPP bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus. (b) Es findet sich bei den Non-Respondern von T0 auf T1 keine statistisch signifikante Veränderung des frontalen LPP bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus.

Nebenhypothese 2: Es findet sich von T0 auf T1 bei Respondern und Non-Respondern keine statistisch signifikante Veränderung des parietalen LPP bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus.

Bei in vorangegangenen Studien vorliegenden Hinweisen auf eine Korrelation des Ausmaßes der frühen Korrektur des kognitiven Bias mit der späteren Response (vergleiche 2.4.2.) [23,53,105,107,108,111,113] wurde zudem ein Zusammenhang erwartet zwischen der Höhe der Zunahme des frontalen LPP von T0 auf T1 und dem Ausmaß der finalen Response am Ende des Beobachtungszeitraumes. Im Gegensatz dazu wurde unter Annahme der ausbleibenden Veränderung des parietalen LPP von T0 auf T1 (vergleiche 2.3.3.) kein Zusammenhang zwischen der parietalen LPP-Entwicklung und der finalen Response am Ende des Beobachtungszeitraumes erwartet.

Nebenhypothese 3: Die LPP-Entwicklung von T0 auf T1 in der frontalen Ableitung bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$) stellt einen Prädiktor dar für die prozentuale Symptomreduktion von T0 auf T8.

Nebenhypothese 4: Die LPP-Entwicklung von T0 auf T1 in der parietalen Ableitung bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta pLPP_{i_{T0-T1}}$) stellt keinen Prädiktor dar für die prozentuale Symptomreduktion von T0 auf T8.

Neben dem LPP bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus wurde vergleichend auch das frontale und parietale LPP bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus betrachtet. Da in diesem Setting kein mentaler Verarbeitungskonflikt vorliegt, der die vermehrte Aufwendung von Exekutivprozessen erfordert, wurde bei Respondern und Non-Respondern eine ausbleibende Veränderung des frontal und parietal abgeleiteten LPP bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus in der therapeutischen Frühphase erwartet.

Nebenhypothese 5: Es findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied der LPP-Entwicklung von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 in der frontalen Ableitung bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta fLPP_{kT0-T1}$) zwischen Respondern und Non-Respondern.

Nebenhypothese 6: Es findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied der LPP-Entwicklung von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 in der parietalen Ableitung bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta pLPP_{kT0-T1}$) zwischen Respondern und Non-Respondern.

Nebenhypothese 7: Es findet sich bei Respondern und Non-Respondern von T0 auf T1 keine statistisch signifikante Veränderung des frontalen LPP bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus.

Nebenhypothese 8: Es findet sich bei Respondern und Non-Respondern von T0 auf T1 keine statistisch signifikante Veränderung des parietalen LPP bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus.

Abschließend wurde untersucht, ob bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus die emotionale Valenz des Störstimulus für die Aussagekraft des generierten LPP als Prädiktor des künftigen Therapieerfolges von Bedeutung ist. Da eine emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus unabhängig von der Valenz des Störstimulus eine mentale Konflikt-Situation darstellt, welche die Aufwendung kognitiver Exekutivprozesse erfordert, wurde erwartet, dass sowohl das durch positive inkongruente als auch das durch negative inkongruente Störstimuli generierte frontale LPP die unterschiedliche Entwicklung der Integrität kognitiver Exekutivprozesse bei Respondern und Non-Respondern abbilden würde.

Nebenhypothese 9: Es findet sich bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ein statistisch signifikanter Unterschied der frontalen LPP-Entwicklung von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 zwischen Respondern und Non-Respondern, wenn (a) ausschließlich positive beziehungsweise (b) ausschließlich negative Störstimuli präsentiert wurden.

Als ein weiterer Aspekt des kognitiven Bias konnten bei depressiven Patienten neben dysfunktionalen Exekutivfunktionen auch ein emotionaler Bias gezeigt werden mit verstärkter Wahrnehmung und Verarbeitung negativer Stimuli verglichen mit positiven Stimuli (vergleiche 2.3.3.) [23,53,55,56,63,64,66–68,72]. Dieser führt bei mentalen Verarbeitungskonflikten unter anderem

auch zu einem höheren benötigten kognitiven Aufwand für die Ignorierung emotional negativer Störstimuli als für positive Störstimuli (vergleiche 2.3.3.) [53,68–70]. Diese selektive Wahrnehmung zugunsten negative Stimuli scheint sich ebenso wie die dysfunktionalen Exekutivfunktionen bei zukünftig erfolgreicher antidepressiver Therapie in Abhängigkeit der Response bereits in der therapeutischen Frühphase wieder umzukehren (vergleiche 2.4.2.) [53,97,100–102,105,107,108]. Es wurde daher angenommen, dass bei den Respondern in der therapeutischen Frühphase neben einer Integritätsverbesserung kognitiver Exekutivfunktionen auch eine Korrektur des emotionalen Bias im Sinne einer verstärkten Wahrnehmung positiver affektiver Stimuli stattfinden würde. Es wurde erwartet, dass hierdurch die Responder bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus einen insgesamt höheren kognitiven Aufwand zur Unterdrückung positiver Störstimuli aufbringen müssten als zur Unterdrückung negativer Störstimuli. Aufgrund dieser stärkeren Anforderung an die Integrität der Exekutivfunktionen wurde erwartet, dass das durch positive Störstimuli generierte frontale LPP einen potenteren Prädiktor des Ausmaßes der finalen Response am Ende des Beobachtungszeitraumes darstellen würde als das durch negative Störstimuli generierte frontale LPP.

Nebenhypothese 10: Bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus zeigt die durch positive Störstimuli generierte $\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ verglichen mit der durch negative Störstimuli generierten $\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ ein höheres Bestimmtheitsmaß als Prädiktor der prozentualen Symptomreduktion von T0 auf T8.

3. METHODEN

Die Arbeit war Teil einer größeren Studie, welche elektroenzephalografische Therapie-Response-Prädiktoren bei Patienten mit depressiver Episode untersuchte, und wurde durchgeführt an der Charité - Universitätsmedizin Berlin in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Charité Mitte. Sie wurde durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigt und der Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis [160] und den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki entsprechend durchgeführt. Die Studiendurchführung erfolge unter Einhaltung der Datenschutzgesetzgebung des Landes Berlin. Alle Studienteilnehmer wurden mündlich und schriftlich ausführlich über Ablauf, Ziele und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt. Im Anschluss daran wurde von allen Teilnehmern eine schriftliche Einverständniserklärung zur freiwilligen Studienteilnahme eingeholt. Alle Teilnehmer waren einwilligungsfähig, das heißt in der Lage, die mündlichen und schriftlichen Informationen sowie Inhalt und Bedeutung der Studie zu verstehen. Dieses Einverständnis konnte von den Teilnehmern jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen und eine Untersuchung beendet oder ein vereinbarter Termin abgesagt werden. Allen potentiellen Teilnehmern, welche eine Studienteilnahme ablehnten oder die Studie abbrachen, entstanden hierdurch keinerlei Nachteile.

3.1. Auswahl der Patienten

Es wurden sowohl Männer als auch Frauen sowie Rechts-, Linkshänder und beidhändige Personen in die Studie eingeschlossen. Die weiteren Einschlusskriterien für depressive Patienten wurden definiert als ein Mindestalter von 18 Jahren und ein maximales Alter von 60 Jahren, eine durch den behandelnden Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie diagnostizierte unipolare Depression mit mittelschwerer depressiver Episode, eine bestehende Einwilligungsfähigkeit, welche durch einen nicht an der Studie beteiligten Psychiater bestätigt wurde, sowie die Indikationsstellung des Beginns einer medikamentösen antidepressiven Therapie oder der Änderung einer bestehenden antidepressiven Therapie aufgrund einer ausbleibenden Response durch Umstellung auf ein anderes Antidepressivum oder Therapieeskalation durch den behandelnden Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie. Eine Therapieumstellung/-eskalation wurde definiert als

a) ein weiteres Antidepressivum zusätzlich zu einer bereits bestehenden antidepressiven Ausgangsmedikation (= Add-on-Therapie),

- b) ein Substanzklassenwechsel,
- c) eine Venlafaxin-Hochdosistherapie (das heißt Dosissteigerung einer bereits bestehenden Venlafaxintherapie auf 375 mg) und
- d) die Augmentation einer bereits bestehenden antidepressiven Therapie mit Lithium oder Neuroleptika.

Die Ausschlusskriterien beinhalteten eine akute Eigen- oder Fremdgefährdung, Hinweise auf eine der folgenden zum Einschlusszeitpunkt vorliegenden psychiatrischen Erkrankungen: organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (ICD-10: F0), Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (ICD-10: F2) und Intelligenzstörung (ICD-10: F7), die Diagnose einer Substanzabhängigkeit (Alkohol, illegale Drogen, Tabletten) mit aktivem Konsum in den dem Einschlusszeitpunkt vorausgegangenen fünf Jahren, bekannte neurologische beziehungsweise neuropsychiatrische Erkrankungen, welche das Zentralnervensystem betreffen, nicht behandelte beziehungsweise nicht kompensierte relevante internistische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Bluthochdruck bei bestehender Behandlungsindikation, eine bekannte bestehende Schwangerschaft, eine bekannte Hepatitis C oder Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), eine akute Intoxikation mit Alkohol oder anderen Substanzen sowie eine fehlende Aufklärungsfähigkeit, das heißt die Unfähigkeit, Inhalt und Bedeutung der Studie zu verstehen beziehungsweise die informierte Einwilligung schriftlich zu geben.

3.2. Teilnehmerrekrutierung und Patientenpopulation

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte über den Zeitraum eines Jahres von Juni 2015 bis Juni 2016 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte. Insgesamt wurden in dieser Zeit 39 Patienten rekrutiert. Zusätzlich wurde auf bereits erhobene Daten von 54 weiteren Patienten zurückgegriffen, welche ebenfalls im Rahmen dieser Studie im Zeitraum von 2010 bis 2014 rekrutiert wurden. Die Studienteilnehmer wurden ausführlich sowohl mündlich als auch schriftlich über den Ablauf, die Ziele und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt. Anschließend wurde eine schriftliche und mündliche Einverständniserklärung eingeholt.

Für die Studie wurden somit initial 93 Patienten mit diagnostizierter unipolarer Depression rekrutiert. Drei Patienten hiervon nahmen innerhalb des Rekrutierungszeitraumes zweimal an der Studie teil. Insgesamt mussten nachträglich 53 Patienten ausgeschlossen werden aufgrund von

- a) Änderung der Medikation im Studienverlauf (Wechsel des Antidepressivums oder Add-on eines weiteren Antidepressivums nach dem zweiten EEG-Messtermin T1 (n = 12)),
- b) vorzeitigem Studienabbruch (Widerruf der Einwilligung in die Studienteilnahme (n = 11), Abbruch der EEG-Ableitung aufgrund von selbst angegebener Erschöpfung (n = 12), Entlassung aus der stationären Therapie vor Studienabschluss (n = 5)),
- c) nachträglicher Diagnoseänderung (Diagnoseänderung einer mittelschweren in eine leichte depressive Episode (n = 1), Diagnose einer bipolaren Störung aufgrund der Entwicklung einer ersten manischen Episode innerhalb des Beobachtungszeitraumes (n = 1)),
- d) im Studienverlauf auftretenden Ausschlusskriterien (nicht therapierte Hypothyreose (n = 1), Alkoholabhängigkeit mit aktivem Konsum (n = 4), Zufallsbefund eines benignen Hirntumors im cerebralen MRT (n = 1), ein Schädelhirntrauma in der Vergangenheit (n = 1)),
- e) nicht verwertbarem EEG (Verrutschen der EEG-Haube während der Ableitung (n = 1), Überschreitung der Mindest-Impedanz der Elektroden (n = 2), nicht korrigierbare Artefakte im EEG (n = 1)).

Insgesamt wurden damit 40 Patienten in die Datenanalyse einbezogen.

3.3. Prozedere und Ablauf der Untersuchungen

Die EEG-Untersuchung der Patienten gliederte sich in zwei Termine (T0 und T1), wobei Untersuchungszeitpunkt T0 etwa 24 Stunden vor Beginn beziehungsweise Änderung der antidepressiven Therapie und Untersuchungszeitpunkt T1 fünf bis sieben Tage nach Beginn beziehungsweise Änderung der medikamentösen antidepressiven Therapie stattfand.

Untersuchungszeitpunkt T0 beinhaltete zunächst die Erhebung demographischer und krankheitsbezogener Daten (unter anderem Schwere und Dauer der aktuellen depressiven Episode, Anzahl der bisherigen depressiven Episoden und Therapieversuche, relevante psychiatrische und internistische Komorbiditäten, derzeitige Medikamenteneinnahme). Darüber hinaus wurde das Edinburgh-Händigkeit-Inventar, ein Assessment-Fragebogen zur Ermittlung der dominanten Hand einer Person [161], ausgefüllt. Im Anschluss wurde die EEG-Untersuchung durchgeführt. Abschluss des Termins bildete die Durchführung eines halbstrukturierten Patienteninterviews zur Erfassung der Schwere der Depression (Hamilton Rating Scale For Depression 17 Item Version, HAMD-17) (T0-HAMD-Wert). Untersuchungszeitpunkt T1 beinhaltete eine erneute EEG-Untersuchung, welche sich aus Gründen der Vergleichbarkeit in Durchführung und Ablauf weit möglichst wie bei Untersuchungszeitpunkt T0 gestaltete, und wiederum die Erfassung der Schwere der Depression mittels HAMD-17 Patienteninterview (T1-HAMD-Wert).

Nach einer Therapiedauer von acht Wochen erfolgte die erneute Erfassung der Schwere der depressiven Symptomatik mittels HAMD-17 Patienteninterview (T8-HAMD-Wert). Die Änderung der Schwere der depressiven Symptomatik (Änderung des HAMD-17 Punktwertes von Untersuchungszeitpunkt T0 auf T8) stellte den Endpunkt der Studie dar.

3.3.1. Definition Response und Non-Response

Anhand der prozentualen Symptomreduktion von T0 auf T8 erfolgte eine Einteilung der Patienten in die beiden Gruppen Responder und Non-Responder. Response wurde entsprechend der S3-Leitlinie zur unipolaren Depression definiert als eine Verringerung des HAMD-17 Punktwertes um $\geq 50\%$ von T0 auf T8 [6]. Non-Response wurde definiert als eine Verringerung des HAMD-17 Punktwertes von $< 50\%$ von T0 auf T8.

3.3.2. Umgang mit fehlenden Werten

Bei drei Patienten konnte aufgrund von organisatorischen Faktoren kein T1-HAMD-Interview durchgeführt werden, so dass nachfolgende Auswertungen, die diesen Wert mit einbezogen, für ein Patientenkollektiv $n - 3$ erfolgten. Aufgrund einer Entlassung oder einer erneuten Therapieänderung vor Ende des Beobachtungszeitraumes wurde bei elf Patienten die Erhebung des T8-HAMD-Wertes auf Woche sechs beziehungsweise sieben vorgezogen. Bei zwei Patienten konnte aus organisatorischen Gründen die Erhebung des T8-HAMD-Wertes erst nach zehn beziehungsweise zwölf Wochen erfolgen. Bei einzelnen fehlenden Items im HAMD-Interview der vorliegenden bereits erhobenen Daten wurde der Item-Wert des vorangegangenen Interviews fortgeführt (Last-Observation-Carried-Forward-Methode).

3.4. Erfassung der Depressionsschwere

Bei der Hamilton Rating Scale For Depression (HAMD-17) handelt es sich um ein 1960 von Max Hamilton entwickeltes und in der wissenschaftlichen und klinischen Praxis etabliertes klinisches Fremdbeurteilungsinstrument zur Einschätzung des Ausprägungsgrades der depressiven Symptomatik bei Patienten mit diagnostizierter Depression [162]. Die Erhebung erfolgt in einem halbstrukturierten Interview mit dem Patienten, wobei neben den Äußerungen des Patienten zusätzlich auch dessen nonverbale Interaktion bei der Beurteilung berücksichtigt wird [163]. Der in der vorliegenden Studie verwendete Fragebogen umfasst 17 Items, welche je nach Item entspre-

chend der Schwere der Ausprägung des jeweiligen Symptoms mit einem Punktwert von null bis zwei beziehungsweise null bis vier bewertet werden. Die Punktwerte der einzelnen Items werden anschließend zu einem Gesamtpunktwert addiert (HAMD-Wert), wobei jedes der 17 Items gleich stark gewichtet wird [162]. Die Schweregradeinteilung der depressiven Symptomatik erfolgt gemäß nationaler Versorgungs-S3-Leitlinie zur unipolaren Depression anhand der folgenden Grenzwerte [6]: HAMD-Wert ≤ 8 : keine Depression beziehungsweise klinisch unauffällig oder remittiert; HAMD-Wert 9-16: leichtes depressives Syndrom; HAMD-Wert 17-24: mittelgradiges depressives Syndrom; HAMD-Wert ≥ 25 : schweres depressives Syndrom.

Der HAMD-17 stellt eine bewährte Skala mit solider Reliabilität und Validität dar, um das Ansprechen auf eine antidepressive medikamentöse Therapie und die Besserung der depressiven Symptomatik zu ermitteln [6,164].

3.5. EEG

3.5.1. Ablauf der EEG-Untersuchung und Verhaltensaufgabe

Die EEG-Untersuchungen wurden in einem ruhigen, abgedunkelten Raum des neurophysiologischen Untersuchungslabors der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte durchgeführt. Die Studienteilnehmer saßen hierbei in einem bequemen Stuhl mit Kopf- und Fußstütze. Weiterhin sollten während der EEG-Ableitung zur Verminderung von Muskelartefakten im EEG häufiges Blinzeln und stärkere Muskelaktivitäten, insbesondere des Kopfes, nach Möglichkeit vermieden werden. In mehreren, 20-sekündigen Pausen während der EEG-Ableitung erhielten die Patienten die Gelegenheit, sich zu bewegen. Um akustische Artefakte zu reduzieren, wurden für den Zeitraum der EEG-Untersuchung Ohrenstöpsel getragen. Der Untersuchungsstuhl befand sich mit einem Meter Abstand zu einem 19 Zoll Kathodenstrahlröhren-(CRT, Cathode Ray Tube)-Monitor der Firma CTX (Modell EX951F). Die Beleuchtung war über den gesamten Studienzeitraum standardisiert.

Während der EEG-Ableitung wurden den Studienteilnehmern als Zielstimuli einzelne Worte verschiedener emotionaler Valenz präsentiert (neutral, positiv, negativ). Jedes dieser Worte war hinterlegt mit einem menschlichen Gesicht mit entweder glücklichem oder traurigem Gesichtsausdruck, welches als Störstimulus fungierte. Hierbei konnte der Gesichtsausdruck entweder dem emotionalen Inhalt des gleichzeitig gezeigten Wortes entsprechen oder von diesem abweichen. Hieraus ergaben sich sechs verschiedene Wort-Gesicht-Stimuli (vergleiche Tabelle 2 und Abbildung 1). Eine emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus wurde definiert als ge-

genteilige emotionale Valenz von gleichzeitig präsentierten Wort und Gesicht (S3: negatives Wort und glückliches Gesicht; S5: positives Wort und trauriges Gesicht). Eine emotionale Kongruenz von Ziel- und Störstimulus wurde definiert als übereinstimmende emotionale Valenz von gleichzeitig präsentierten Wort und Gesicht (S2: positives Wort und glückliches Gesicht; S6: negatives Wort und trauriges Gesicht). Die Wort-Gesicht-Stimuli S1 und S4 dienten lediglich als Kontrollparameter und wurden in die anschließende Auswertung dieser Studie nicht mit einbezogen. Die hierbei verwendeten Worte wurden der Berliner-Affektiven-Wort-Liste (BAWL) entnommen, eine Liste, welche 2200 deutsche Verben und Nomen unterschiedlicher emotionaler Valenz beinhaltet [165]. Die hinterlegten Gesichter entstammten der „Karolinska Directed Emotional Faces“, einer Datenbank, welche die Gesichter 70 verschiedener männlicher und weiblicher Personen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr enthält, die sieben unterschiedliche Emotionen (unter anderem glücklich und traurig) mimisch darstellen [166].

Tabelle 2: Übersicht der verwendeten Wort-Gesicht-Stimuli.

Wort (Zielstimulus)	Gesicht (Störstimulus)	
	glücklich	traurig
neutral	S1	S4
positiv	S2	S5
negativ	S3	S6



Abbildung 1: Nachstellung des Wort-Gesicht-Stimulus S3 (links) und des Wort-Gesicht-Stimulus S5 (rechts). Korrekte Einteilung des Zielstimulus in diesem Fall: negativ (links) beziehungsweise positiv (rechts). *Bildquelle: privat.*

Jeder Wort-Gesicht-Stimulus wurde für eine Sekunde präsentiert. Zwischen den einzelnen Wort-Gesicht-Stimuli wurde für eine Sekunde ein Fadenkreuz in der Mitte des Bildschirms eingeblendet. Die Studienteilnehmer waren angewiesen, jedes präsentierte Wort (Zielstimulus) hinsichtlich seiner emotionalen Valenz entweder in die Kategorie positiv oder negativ einzuteilen. Diese Einteilung sollte unabhängig von dem emotionalen Ausdruck des als Störstimulus hinterlegten Gesichtes erfolgen. Hierzu stand den Teilnehmern eine Kontrolltafel mit zwei Tasten zur Verfügung. Über eine Testgesamtdauer von 20 bis 25 Minuten mussten insgesamt 300 Worte bewertet werden. Zu Beginn des Testes erfolgte eine standardisierte Einweisung der Studienteilnehmer.

3.5.2. EEG-Messung

Die EEG-Ableitungen wurden durchgeführt mit einer 32 Kanal EEG-Ableithaube der Firma EASYCAP (Falk Minow Services), einem EEG-Verstärker der Firma BrainAmp MR (Version 1.02, Brain Products GmbH) und dem Programm Brain Vision Recorder (Version 1.02, Brain Products GmbH). Die individuelle Haubengröße wurde standardisiert entsprechend des fronto-occipitalen Kopfumfanges ermittelt. Die anschließende Positionierung der Haube erfolgte nach dem 10-10-System anhand der drei Elektroden FP1, FP2 und Cz. Der Impedanz-Zielwert wurde festgelegt auf $< 10 \text{ k}\Omega$. AFz diente als Referenzelektrode, FCz als Erdungselektrode (vergleiche Abbildung 2). Die Abtastrate betrug 500 Hz (gain 5000; analoger Bandpass-Filter: 0,15-100 Hz).

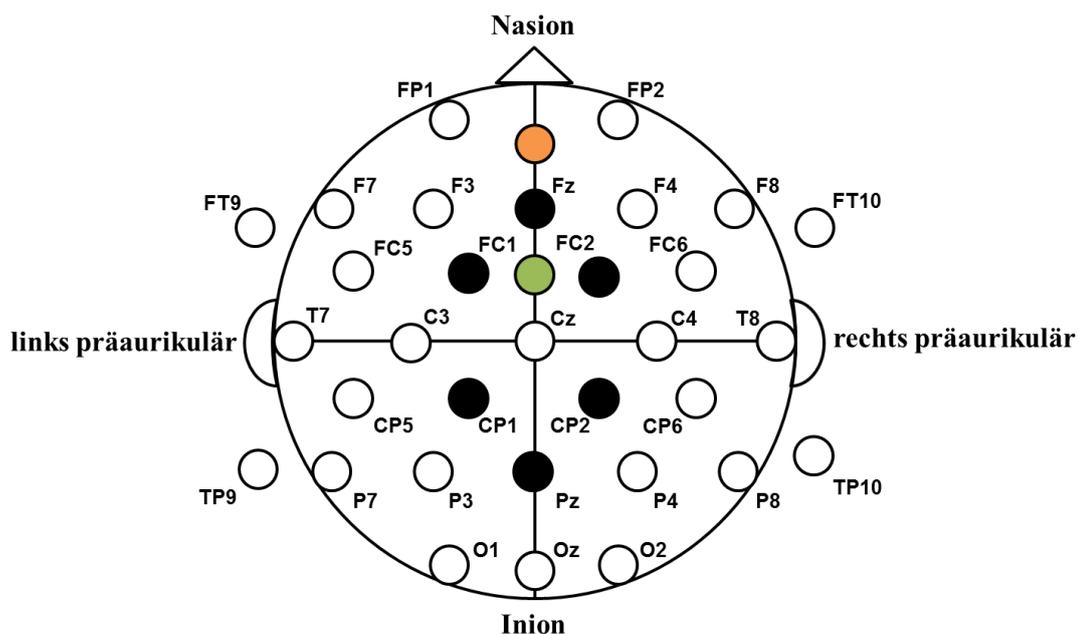


Abbildung 2: Übersicht Elektrodenpositionierung. AFz (orange) entspricht der Referenzelektrode; FCz (grün) entspricht der Erdungselektrode.

3.5.3. EEG-Auswertung

Die EEG-Auswertung erfolgte mithilfe der Programme Brain Vision Analyzer (Version 1.02, Brain Products GmbH) und dem Matlab basierten Programm EEGlab (Version 13.1.1b). Die Gruppenzugehörigkeit der Patienten war hierbei nicht bekannt.

Initial wurde jedes EEG morphologisch betrachtet und hinsichtlich etwaiger Fehler, Artefaktbelastungen oder sonstiger Probleme beurteilt. Im ersten Auswertungsschritt erfolgte eine Filterung von Artefakten im Bereich von 50 Hz mittels Notch-Filter. Anschließend wurde eine mathematische Korrektur von transienten Artefakten (zum Beispiel Augenblinkartefakte, technische Artefakte) anhand automatischer Algorithmen durch Verwendung der EEGlab-basierten Toolboxes „Artifact Subspace Reconstruction Version 0.13“ [167] und „Automatic Artifact Removal Version 1.3“ durchgeführt [168]. Ergab die folgende visuelle Inspektion, dass die automatische Korrektur nicht erfolgreich war, erfolgte eine manuelle Artefakt-Korrektur anhand der „Independent Component Analysis“ mithilfe des EEG-Auswerteprogramms Brain Vision Analyzer (Version 1.02, Brain Products GmbH) durch einen erfahrenen EEG-Auswerter. Im nächsten Schritt wurde eine Filterung der EEG-Daten mittels High-Pass- (0,5 Hz; 12 dB) sowie Low-Pass-Filter (70 Hz; 24 dB) und eine Segmentierung relativ zum Stimulus getrennt für die verschiedenen Wort-Gesicht-Stimulusbedingungen S1 bis S6 (-500 ms bis 1500 ms) durchgeführt. Der nächste Schritt beinhaltete eine Eliminierung artefaktbehafteter Segmente (Kriterium: Spannung $\pm 100 \mu\text{V}$). Danach erfolgte die Referenzierung der Elektroden. Hierbei stellte der Mittelwert aller Elektroden die Referenz zur jeweiligen Einzelelektrode dar (Average-Referenz Montage). Im nächsten Auswertungsschritt wurde eine Baseline-Korrektur durchgeführt -500 ms bis 0 ms vor Stimuluspräsentation. Abschließend wurde für jeden Wort-Gesicht-Stimulus der Mittelwert aller so entstandenen Segmente gebildet (Average).

3.5.3.1. Bestimmung des Late Positive Potentials

a) Definition des frontal und parietal abgeleiteten Late Positive Potentials

Für die Berechnung des Late Positive Potentials (LPP) wurde der größte positive Peak zwischen 450 bis 960 ms nach Stimuluspräsentation automatisch identifiziert und anschließend die mittlere Amplitude des Bereiches +50 ms bis -50 ms ausgehend von diesem Peak berechnet. Für die Amplituden-Berechnung wurden nur Spannungen $\geq 0 \mu\text{V}$ berücksichtigt und negative Werte innerhalb dieses Bereiches als $0 \mu\text{V}$ definiert. Die LPP-Amplitudenwerte wurde über ein fronta-

les (fLPP: arithmetisches Mittel der Elektroden FC1, FC2 und Fz) und ein parietales (pLPP: arithmetisches Mittel der Elektroden CP1, CP2 und Pz) Elektrodencluster gemittelt (vergleiche Abbildung 2).

b) Berechnung des LPP als Reaktion auf die Präsentation emotional inkongruenter und emotional kongruenter Ziel- und Störstimuli

Das fLPP und das pLPP wurde für jede der sechs Wort-Gesicht-Stimulusbedingungen separat bestimmt. Anschließend wurde das arithmetische Mittel der beiden inkongruenten (LPPi) und der beiden kongruenten Wort-Gesicht-Stimuli (LPPk) gebildet. Somit ergaben sich bei zwei EEG-Messzeitpunkten pro Patient insgesamt acht LPP-Werte:

- frontales LPP auf inkongruente Wort-Gesicht-Stimuli für EEG-Messung T0 (T0-fLPPi) und T1 (T1-fLPPi) und auf kongruente Wort-Gesicht-Stimuli für EEG-Messung T0 (T0-fLPPk) und T1 (T1-fLPPk)
- parietales LPP auf inkongruente Wort-Gesicht-Stimuli für EEG-Messung T0 (T0-pLPPi) und T1 (T1-pLPPi) und auf kongruente Wort-Gesicht-Stimuli für EEG-Messung T0 (T0-pLPPk) und T1 (T1-pLPPk)

c) Berechnung der LPP-Entwicklung von T0 auf T1

Um die LPP-Entwicklung in der Frühphase der antidepressiven Therapie von Zeitpunkt T0 auf Zeitpunkt T1 abzubilden, wurde für jeden Studienteilnehmer einzeln die LPP-Differenz zwischen der ersten (Zeitpunkt T0) und der zweiten EEG-Untersuchung (Zeitpunkt T1) berechnet. Die Berechnung wurde separat für das frontal und parietal abgeleitete LPP sowie separat für die inkongruenten und kongruenten Wort-Gesicht-Stimulusbedingungen durchgeführt. Somit ergaben sich pro Patient insgesamt vier Werte:

- Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 für inkongruente ($\Delta fLPPi_{T0-T1}$) und für kongruente Wort-Gesicht-Stimuli ($\Delta fLPPk_{T0-T1}$)
- Entwicklung des parietalen LPP von T0 auf T1 für inkongruente ($\Delta pLPPi_{T0-T1}$) und für kongruente Wort-Gesicht-Stimuli ($\Delta pLPPk_{T0-T1}$)

d) Berechnung der Entwicklung des frontal abgeleiteten LPP von T0 auf T1 unter inkongruenten Stimulusbedingungen separat für positive (S3) und negative (S5) Störstimuli

Zur Abbildung der Entwicklung des frontal abgeleiteten LPP von Zeitpunkt T0 auf T1 in Abhängigkeit der emotionalen Valenz des Störstimulus wurde die $\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ unter inkongruenten Stimulusbedingungen getrennt für die beiden Wort-Gesicht-Stimuli S3 (positiver Störstimulus) und S5 (negativer Störstimulus) ermittelt. Somit ergaben sich pro Patient insgesamt zwei Werte:

- Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 für Wort-Gesicht-Stimulus S3 ($S3-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$)
- Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 für Wort-Gesicht-Stimulus S5 ($S5-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$)

3.6. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (Versionen 15 und 25). Statistische Signifikanz wurde für die Untersuchung der Haupthypothese mit Bonferroni-Korrektur bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < \frac{0,05}{2}$, also $p < 0,025$, festgelegt. Für die Untersuchung der Nebenhypothesen entsprach die statistische Signifikanz einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$.

Die Untersuchung der Variablen auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei kontinuierlichen normalverteilten Variablen mittels Mittelwertvergleich durch T-Test, bei kontinuierlichen nicht normalverteilten Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test und bei kategorialen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test ermittelt. Unterschiede innerhalb einer Gruppe wurden bei kontinuierlichen normalverteilten Variablen mittels Mittelwertvergleich durch T-Test für verbundene Stichproben und bei kontinuierlichen nicht normalverteilten Variablen mittels Wilcoxon-Test ermittelt. Bei allen nicht parametrischen Tests erfolgte aufgrund der Stichprobengröße > 30 stets die Angabe der asymptotischen Signifikanz. Für alle kontinuierlichen Variablen wurde nachfolgend in Klammern die Standardabweichung angegeben.

Bei linearen Regressionen wurde als Bestimmtheitsmaß r^2 stets das korrigierte r^2 angegeben. Bei statistisch signifikanter linearer Regression wurde hieraus die Effektstärke f^2 nach Cohen ($f^2 = \frac{r^2}{1-r^2}$) berechnet.

3.6.1. Untersuchung der Hypothesen

Es erfolgte je ein Mittelwertvergleich der $\Delta fLPPi_{T0-T1}$, der $\Delta pLPPi_{T0-T1}$, der $\Delta fLPPk_{T0-T1}$ und der $\Delta pLPPk_{T0-T1}$ zwischen Respondern und Non-Respondern auf einen statistisch signifikanten Unterschied.

Durch Mittelwertvergleich wurden darüber hinaus das $fLPPi$ und das $pLPPi$ sowie das $fLPPk$ und das $pLPPk$ separat für die Responder und Non-Responder auf eine signifikante Zu- oder Abnahme von T0 auf T1 untersucht. Zudem wurde ein Mittelwertvergleich des $fLPPi$, $pLPPi$, $fLPPk$ und $pLPPk$ zwischen Respondern und Non-Respondern jeweils für die Zeitpunkte T0 und T1 durchgeführt.

Der Zusammenhang zwischen der Entwicklung des $fLPPi$ und des $pLPPi$ von T0 auf T1 ($\Delta fLPPi_{T0-T1}$ und $\Delta pLPPi_{T0-T1}$) und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe von T0 auf T8 wurde anhand einer linearen Regression untersucht.

Es erfolgte zudem ein Mittelwertvergleich der $S3-\Delta fLPPi_{T0-T1}$ und der $S5-\Delta fLPPi_{T0-T1}$ zwischen Respondern und Non-Respondern auf einen statistisch signifikanten Unterschied. Im Falle eines statistisch signifikanten Gruppenunterschieds wurde der Zusammenhang zwischen der Störstimulus-spezifischen $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe von T0 auf T8 anhand einer linearen Regression untersucht.

3.6.2. Confounderanalyse

Um potentielle Confounder zu identifizieren, wurden Responder und Non-Responder hinsichtlich demografischer und klinischer Unterschiede verglichen. Im Anschluss erfolgte eine Confounder-Analyse für alle demografischen und klinischen Parameter, welche einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern zeigten. Zur Einschätzung, inwieweit diese Parameter einen mit der Haupthypothese konkurrierenden Erklärungsansatz für etwaige signifikante Unterschiede der $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ oder $\Delta pLPPi_{T0-T1}$ zwischen Respondern und Non-Respondern darstellen, wurde ein möglicher statistisch signifikanter Einfluss auf die abhängige (Response) und die unabhängige Variable ($\Delta fLPPi_{T0-T1}$ und $\Delta pLPPi_{T0-T1}$) mittels linearer Regression untersucht.

4. ERGEBNISSE

4.1. Demografische Daten

Insgesamt wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen (26 Frauen, Altersdurchschnitt: $38,23 \pm 10,73$ Jahre; 14 Männer, Altersdurchschnitt: $39,93 \pm 10,56$ Jahre).

19 Patienten (47,5 %) zeigten zum Endpunkt des Untersuchungszeitraumes eine Reduktion der depressiven Symptomatik von ≥ 50 % im Vergleich zur Erstuntersuchung (T0) und erfüllten somit die Kriterien einer Therapie-Response. 21 Patienten (52,5 %) wiesen zum Endpunkt des Untersuchungszeitraumes eine Reduktion der depressiven Symptomatik von < 50 % im Vergleich zur Erstuntersuchung (T0) auf und wurden als Non-Responder eingestuft. Damit betrug das Verhältnis von Respondern zu Non-Respondern näherungsweise 1:1. Tabelle 3 zeigt die demografischen Kennzahlen beider Gruppen.

Tabelle 3: Übersicht der demografischen Kennzahlen der Responder und Non-Responder.

	Responder n = 19	Non-Responder n = 21	statistischer Mittelwertvergleich
Alter in Jahren	40,53 \pm 9,66	37,29 \pm 11,33	t(38) = -0,968; p = 0,339
Frauenanteil	13 (68,4 %)	13 (61,9 %)	$\chi^2(1,40) = 0,186$; p = 0,666
Rechtshänder	18 (94,7 %)	20 (95,2 %)	$\chi^2(1,40) = 0,005$; p = 0,942
Partnerschaft	11 (57,9 %)	12 (57,1 %)	$\chi^2(1,40) = 0,002$; p = 0,962
Kinder	10 (52,6 %)	10 (47,6 %)	$\chi^2(1,40) = 0,100$; p = 0,752
Abitur/Fachabitur	8 (42,1 %)	9 (42,9 %)	$\chi^2(1,40) = 0,002$; p = 0,962
Studium	5 (26,3 %)	5 (23,8 %)	$\chi^2(1,40) = 0,033$; p = 0,855
aktuelle Arbeitslosigkeit	4 (21,1 %)	9 (42,9 %)	$\chi^2(1,40) = 2,162$; p = 0,141

Die Responder wiesen im Durchschnitt ein geringfügig höheres Alter sowie einen etwas höheren prozentualen Frauenanteil auf als die Non-Responder. Beide Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Die Anzahl an Rechtshändern war in beiden Gruppen annähernd gleich. Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme befanden sich etwa gleich viele Responder und Non-Responder in einer festen Partnerschaft. Auch der Anteil der Patienten mit Kindern unterschied sich in beiden

Gruppen nicht signifikant. Darüber hinaus ergaben sich auch hinsichtlich des schulischen und beruflichen Werdeganges keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern. Der Anteil der zum Zeitpunkt der Studienteilnahme arbeitslosen Patienten war unter den Non-Respondern mit 42,9 % etwa doppelt so hoch wie bei den Respondern mit 21,1 %. Dieser Gruppenunterschied war statistisch nicht signifikant.

4.2. Klinische Daten

4.2.1. Diagnosen, klinische Symptomatik und psychiatrische Vorgeschichte

Eine Übersicht der folgenden Daten und Statistik zeigt Tabelle 4. Insgesamt befanden sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme 23 der eingeschlossenen Patienten in stationärer und 17 der eingeschlossenen Patienten in ambulanter Behandlung.

Unter den Non-Respondern wiesen sechs Patienten eine begleitende Dysthymie (Double Depression) auf, unter den Respondern dagegen lediglich ein Patient. In beiden Gruppen befanden sich dagegen in etwa gleichviele Patienten mit einer chronischen Depression (Responder, $n = 3$; Non-Responder, $n = 2$). Auch war in der Gruppe der Non-Responder im Vergleich zu den Respondern eine durchschnittlich höhere Anzahl depressiver Episoden in der Vorgeschichte sowie ein im Mittel circa sechs Jahre jüngeres Alter bei Erstdiagnose der Depression und bei erster psychiatrischer Therapie auffällig. Insgesamt wiesen die Non-Responder im Vergleich zu den Respondern damit zwar tendenziell einige Merkmale für einen schwereren Krankheitsverlauf auf, jedoch erreichte keiner dieser Unterschiede statistische Signifikanz. Lediglich für die Gruppenunterschiede für zusätzliche Dysthymie und den Altersunterschied bei Erstdiagnose und Ersttherapie zeigte sich ein statistischer Trend.

Auffällig war darüber hinaus eine bei den Respondern im Vergleich zu den Non-Respondern durchschnittlich doppelt so lange Dauer der aktuellen depressiven Episode. Auch dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz.

Nahezu identisch im Gruppenvergleich waren dagegen die Gesamtanzahl depressionsbedingter stationärer Aufenthalte im gesamten Krankheitsverlauf, die Anzahl der in der Vorgeschichte erfolgten Suizidversuche sowie der Patientenanteil mit zusätzlich zur Depression bestehenden psychiatrischen Komorbiditäten. Responder und Non-Responder wiesen darüber hinaus keine

statistisch signifikanten Unterschiede auf in Bezug auf eine familiäre oder biografische Prädisposition für Depressionen wie eine positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen und emotional belastende Kindheitserlebnisse vor dem 16. Lebensjahr (LJ).

Tabelle 4: Übersicht der klinischen Daten der Responder und Non-Responder.

	Responder n = 19	Non-Responder n = 21	statistischer Mittelwertvergleich
stationär	12 (63,2 %)	11 (52,4 %)	$\chi^2(1,40) = 0,474$; $p = 0,491$
Depression ohne Dysthymie ^a	15 (79,0 %)	13 (61,9 %)	$\chi^2(1,40) = 1,380$; $p = 0,240$
Depression mit Dysthymie ^b	1 (5,3 %)	6 (28,6 %)	$\chi^2(1,40) = 3,754$; $p = 0,053$
chronische Depression ^c	3 (15,8 %)	2 (9,5 %)	$\chi^2(1,40) = 0,358$; $p = 0,550$
Episodendauer ^d	53,53 ± 62,60	26,00 ± 17,23	U(19,21) = 146,000; Z = -1,456; p = 0,145
Episodenanzahl ^e	1,53 ± 0,70	2,48 ± 1,99	U(19,21) = 144,000; Z = -1,622; p = 0,105
Alter bei Erstdiagnose ^f	37,26 ± 8,59	31,86 ± 11,30	t(38) = -1,690; p = 0,099
Alter bei Ersttherapie ^g	36,84 ± 8,63	30,10 ± 12,53	t(38) = -1,963; p = 0,057
Anzahl stationärer Aufenthalte ^h	1,32 ± 1,16	1,24 ± 1,55	U(19,21) = 176,000; Z = -0,664; p = 0,506
Anzahl Suizidversuche	0,26 ± 0,45	0,29 ± 0,90	U(19,21) = 178,000; Z = -0,838; p = 0,402
psychiatrische Komorbiditäten ⁱ	10 (52,6 %)	13 (61,9 %)	$\chi^2(1,40) = 0,351$; $p = 0,554$
positive Familienanamnese ^j	11 (57,9 %)	16 (76,2 %)	$\chi^2(1,40) = 1,522$; $p = 0,217$
belastende Kindheitserlebnisse ^k	11 (57,9 %)	15 (71,4 %)	$\chi^2(1,40) = 0,803$; $p = 0,370$

Fortführung Tabelle 4: Übersicht der klinischen Daten der Responder und Non-Responder.

	Responder n = 19	Non-Responder n = 21	statistischer Mittelwertvergleich
vor dem 6. LJ	7 (36,8 %)	8 (38,1 %)	$\chi^2(1,40) = 0,007; p = 0,935$
zwischen dem 6. und 16. LJ	8 (42,1 %)	10 (47,6 %)	$\chi^2(1,40) = 0,123; p = 0,726$
<p>^a Episodendauer < ein Jahr ohne Dysthymie</p> <p>^b Episodendauer < ein Jahr mit Dysthymie (Double Depression)</p> <p>^c Episodendauer > ein Jahr</p> <p>^d Dauer der aktuellen depressiven Episode (in Wochen)</p> <p>^e Anzahl depressiver Episoden in den letzten fünf Jahren</p> <p>^f Alter bei Erstdiagnose der Depression</p> <p>^g Alter bei erster psychiatrischer ambulanter oder stationärer Therapie (dies schließt auch Psychotherapien unabhängig von der depressiven Symptomatik wegen anderer psychiatrischer Erkrankungen ein)</p> <p>^h Anzahl depressionsbedingter stationärer Aufenthalte</p> <p>ⁱ als psychiatrische Komorbidität galt jede weitere psychiatrische Diagnose; beim hiesigen Patientenkollektiv fanden sich folgende Subgruppen: Angsterkrankungen (phobische Störungen, andere Angststörungen, Zwangsstörungen; ICD-10: F40-F42), psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol (ICD-10: F10; kein aktiver Konsum in den letzten fünf Jahren), pathologisches Spielen (ICD-10: F63.0), spezifische Persönlichkeitsstörungen (ICD-10: F60; exklusive emotional instabile Persönlichkeitsstörung, ICD-10: F60.3), Essstörungen (ICD-10: F50)</p> <p>^j positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen</p> <p>^k Tod eines Elternteils, Trennung der Eltern, Trennung von beiden Eltern > ein Jahr/Heimaufenthalt, Erleben körperlicher Gewalt/sexuellen Missbrauchs, Zeuge/Opfer von kriegerischen Handlungen/eines Verbrechens/einer Naturkatastrophe sowie alle weiteren subjektiv als traumatisch/emotional stark belastend empfundenen Erlebnisse bis zum 16. Lebensjahr</p>			

4.2.2. Therapieverlauf

Im Anschluss an die initiale EEG-Untersuchung zum Zeitpunkt T0 erfolgte bei insgesamt 22 Patienten die Ersteinstellung einer antidepressiven Therapie (Responder, n = 11; Non-Responder, n = 11), bei sieben Patienten erfolgte die Gabe eines weiteren Antidepressivums zusätzlich zu einer bereits bestehenden antidepressiven Ausgangsmedikation als Kombinationstherapie (=

Add-on-Therapie) (Responder, n = 4; Non-Responder, n = 3), bei fünf Patienten wurde ein Substanzklassenwechsel durchgeführt (Responder, n = 2; Non-Responder, n = 3), bei einem Patienten (Non-Responder) erfolgte eine Therapieeskalation im Sinne einer Venlafaxin-Hochdosistherapie und fünf Patienten erhielten eine Augmentation mit Lithium oder einem Neuroleptikum (Responder, n = 2; Non-Responder, n = 3). Hinsichtlich der durchgeführten Therapie ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede (vergleiche Tabelle 5).

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes erhielten neun (47,4 %) Responder und sieben (33,3 %) Non-Responder zusätzlich zur medikamentösen antidepressiven Therapie eine primär anxiolytisch oder sedativ intendierte psychotrope Medikation, 14 Responder (73,7 %) und 14 Non-Responder (66,7 %) nahmen parallel an einer Psychotherapie teil. Der Gruppenunterschied war in beiden Fällen nicht signifikant (vergleiche Tabelle 5).

Tabelle 6 zeigt eine detaillierte Übersicht der im Anschluss an die initiale EEG-Untersuchung (T0) eingesetzten Antidepressiva-Substanzklassen. Auch hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 5: Übersicht der antidepressiven Therapie. Änderung der antidepressiven Therapie im Anschluss an Termin T0, zusätzliche psychotrope Medikation, zusätzliche Psychotherapie.

	Responder n = 19	Non-Responder n = 21	statistischer Mittelwertvergleich
Neueinstellung	11 (57,9 %)	11 (52,4 %)	$\chi^2(1,40) = 0,123; p = 0,726$
Add-on-Therapie	4 (21,1 %)	3 (14,3 %)	$\chi^2(1,40) = 0,316; p = 0,574$
Substanzklassenwechsel	2 (10,5 %)	3 (14,3 %)	$\chi^2(1,40) = 0,129; p = 0,720$
Hochdosistherapie	0 (0,0 %)	1 (4,8 %)	$\chi^2(1,40) = 0,928; p = 0,335$
Augmentation	2 (10,5 %)	3 (14,3 %)	$\chi^2(1,40) = 0,129; p = 0,720$
zusätzlich psychotrope Medikation	9 (47,4 %)	7 (33,3 %)	$\chi^2(1,40) = 0,819; p = 0,366$
zusätzlich Psychotherapie	14 (73,7 %)	14 (66,7 %)	$\chi^2(1,40) = 0,234; p = 0,629$

Tabelle 6: Übersicht der im Anschluss an Termin T0 verwendeten Antidepressiva-Substanzklassen.

	Responder n = 19	Non-Responder n = 21	statistischer Mittelwertvergleich
SSRI ^l	6 (31,6 %)	9 (42,9 %)	$\chi^2(1,40) = 0,541; p = 0,462$
SNDRI ^m	4 (21,1 %)	5 (23,8 %)	$\chi^2(1,40) = 0,043; p = 0,835$
SSNRI ⁿ	4 (21,1 %)	4 (19,1 %)	$\chi^2(1,40) = 0,025; p = 0,874$
MAOI ^o	1 (5,3 %)	0 (0,0 %)	$\chi^2(1,40) = 1,134; p = 0,287$
Agomelatin	2 (10,5 %)	0 (0,0 %)	$\chi^2(1,40) = 2,327; p = 0,127$
Lithium	2 (10,5 %)	2 (9,5 %)	$\chi^2(1,40) = 0,011; p = 0,916$
Neuroleptika ^p	0 (0,0 %)	1 (4,8 %)	$\chi^2(1,40) = 0,928; p = 0,335$
^l Selektive Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren ^m Selektive Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (nur Bupropion) ⁿ Selektive Serotonin-Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren ^o Monoaminoxidase-Inhibitoren (nur Tranylcypromin) ^p nur Olanzapin			

4.2.3. Entwicklung der Depressionsschwere im Studienverlauf

Im Vergleich der T0-HAMD-Werte zeigten die Responder mit durchschnittlich $21,79 \pm 4,06$ Punkten eine deutlich höhere Depressionsschwere als die Non-Responder mit $17,14 \pm 4,62$ Punkten. Dieser Unterschied erreichte mit $t(38) = -3,363; p = 0,002$ statistische Signifikanz. Der T1-HAMD-Wert unterschied sich dagegen nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Im Vergleich der T8-HAMD-Werte wiesen die Non-Responder mit $15,19 \pm 4,62$ Punkten einen mehr als doppelt so hohen T8-HAMD-Wert auf wie die Responder mit $7,00 \pm 4,51$ Punkten. Dieser Gruppenunterschied war statistisch signifikant ($t(38) = 5,662; p = < 0,001$). Die prozentuale HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8 war bei den Respondern signifikant größer als bei den Non-Respondern. Eine Übersicht über die HAMD-Werte im Studienverlauf zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Übersicht der HAMD-Werte im Studienverlauf.

	Responder n = 19	Non-Responder n = 21	statistischer Mittelwertvergleich
T0-HAMD-Wert	21,79 ± 4,06	17,14 ± 4,62	t(38) = -3,363; p = 0,002
T1-HAMD-Wert ^q	17,39 ± 5,61	15,74 ± 4,57	t(35) = -0,985; p = 0,331
T8-HAMD-Wert	7,00 ± 4,51	15,19 ± 4,62	t(38) = 5,662; p = < 0,001
HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8 (%)	69,56 ± 17,96	9,81 ± 22,74	U(19,21) = 0,000; Z = -5,406; p = < 0,001
^q aufgrund fehlender HAMD-Interviews bei drei Studienteilnehmern: Responder n = 18; Non-Responder n = 19			

4.3. EEG-Auswertung

4.3.1. Haupthypothesen: Vergleich der Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 ($\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ und $\Delta pLPP_{i_{T0-T1}}$) zwischen Respondern und Non-Respondern bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus

Haupthypothese 1:

Die $\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ an den frontalen Elektroden unterschied sich statistisch signifikant (t(38) = 2,935; p = 0,006) zwischen Respondern (-0,13 ± 0,86 μV) und Non-Respondern (0,63 ± 0,77 μV).

Haupthypothese 2:

Für die $\Delta pLPP_{i_{T0-T1}}$ an den parietalen Elektroden zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (t(38) = 0,852; p = 0,400) zwischen Respondern (-0,30 ± 0,59 μV) und Non-Respondern (-0,10 ± 0,82 μV).

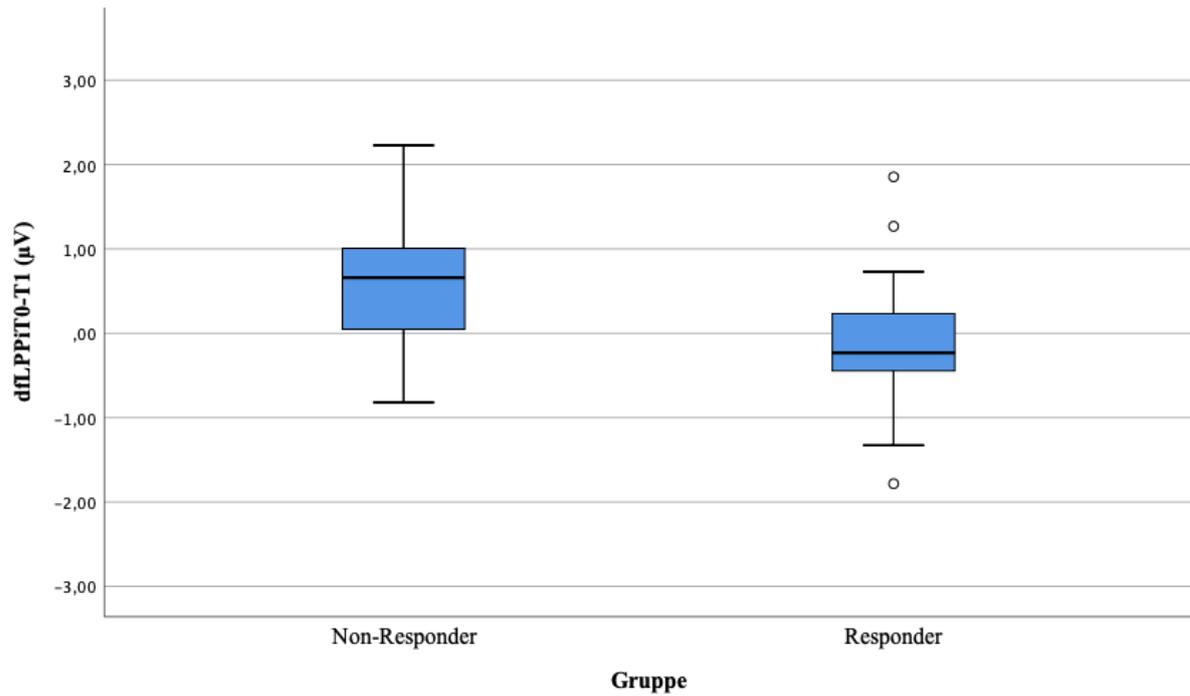


Abbildung 3: Vergleich der $\Delta LPPi_{T0-T1}$ zwischen Respondern und Non-Respondern.

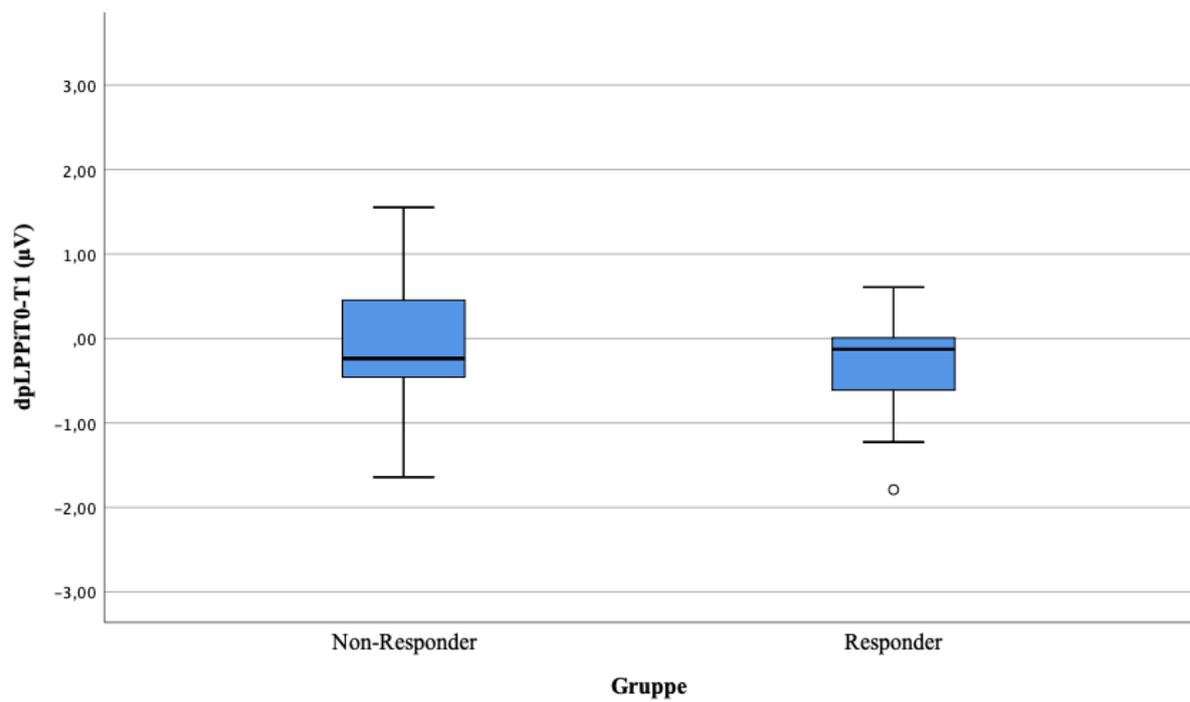


Abbildung 4: Vergleich der $\Delta pLPPi_{T0-T1}$ zwischen Respondern und Non-Respondern.

4.3.2. Untersuchung der Nebenhypothesen

4.3.2.1. Nebenhypothesen 1 und 2: Dynamik der LPP-Entwicklung von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus im Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern mit Gruppenvergleich zu den Zeitpunkten T0 und T1

Nebenhypothese 1:

Die Responder zeigten von T0 auf T1 keine statistisch signifikante Veränderung des fLPPi ($t(18) = -0,633$; $p = 0,535$) (Nebenhypothese 1a). Im Gegensatz dazu fand sich bei den Non-Respondern von T0 auf T1 eine statistisch signifikante Abnahme des fLPPi ($Z = -3,041$; $p = 0,002$) (Nebenhypothese 1b) (vergleiche Tabelle 8 und Abbildungen 6 und 7).

Nebenhypothese 2:

Das pLPPi zeigte bei den Respondern eine statistisch signifikante Zunahme von T0 auf T1 ($t(18) = -2,196$; $p = 0,041$). Bei den Non-Respondern zeigte sich dagegen keine statistisch signifikante Veränderung von T0 auf T1 ($t(20) = -0,575$; $p = 0,572$) (vergleiche Tabelle 8 und Abbildungen 8 und 9).

Ein Gruppenvergleich des fLPPi und pLPPi zwischen Respondern und Non-Respondern zeigte für beide Elektrodenpositionen frontal und parietal sowohl zum Messzeitpunkt T0 (fLPPi: $U(19,21) = 147,000$; $Z = -1,422$; $p = 0,155$; pLPPi: $t(38) = 1,672$; $p = 0,103$) als auch zum Messzeitpunkt T1 (fLPPi: $t(38) = -0,757$; $p = 0,454$; pLPPi: $t(38) = 1,189$; $p = 0,242$) keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 8: Vergleich des fLPPi und pLPPi an den Zeitpunkten T0 und T1 innerhalb der Gruppen.

		T0	T1	statistischer Mittelwertvergleich
fLPPi	Responder n = 19	1,56 ± 1,24 µV	1,69 ± 1,30 µV	$t(18) = -0,633$; $p = 0,535$
	Non-Responder n = 21	2,01 ± 1,24 µV	1,38 ± 1,30 µV	$Z = -3,041$; $p = 0,002$

Fortführung Tabelle 8: Vergleich des fLPPi und pLPPi an den Zeitpunkten T0 und T1 innerhalb der Gruppen.

		T0	T1	statistischer Mittelwertvergleich
pLPPi	Responder n = 19	1,65 ± 1,10 µV	1,95 ± 1,17 µV	t(18) = -2,196; p = 0,041
	Non-Responder n = 21	2,26 ± 1,20 µV	2,37 ± 1,03 µV	t(20) = -0,575; p = 0,572

4.3.2.2. Nebenhypothesen 3 und 4: Lineare Beziehung zwischen der Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta fLPPi_{T0-T1}$ und $\Delta pLPPi_{T0-T1}$) und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8

Nebenhypothese 3:

Die lineare Regression zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe von T0 auf T8 ($b = -15,940$; $t(38) = -2,608$; $p = 0,013$). Die $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ erklärte einen statistisch signifikanten Anteil der Varianz der HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe ($r^2 = 0,130$; $F(1,38) = 6,804$; $p = 0,013$). Die Effektstärke nach Cohen betrug $f^2 = 0,149$. Abbildung 5 zeigt im Streudiagramm den linearen Zusammenhang zwischen der $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8.

Nebenhypothese 4:

Die lineare Regression zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der $\Delta pLPPi_{T0-T1}$ und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe von T0 auf T8 ($b = -9,239$; $t(38) = -1,142$; $p = 0,261$). Die $\Delta pLPPi_{T0-T1}$ erklärte keinen statistisch signifikanten Anteil der Varianz der HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe ($r^2 = 0,008$; $F(1,38) = 1,304$; $p = 0,261$).

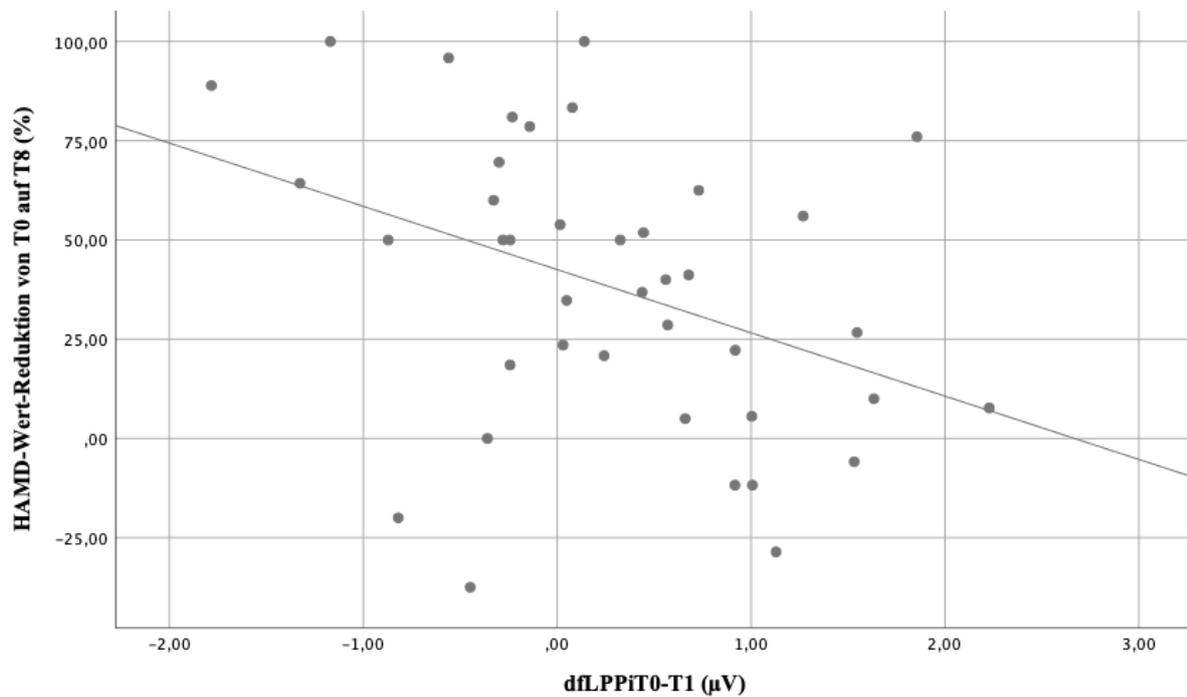


Abbildung 5: Lineare Beziehung zwischen der $\Delta fLPP_{i T0-T1}$ und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8.

4.3.2.3. Nebenhypothesen 5 bis 8: Vergleich der Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 ($\Delta fLPP_{k T0-T1}$ und $\Delta pLPP_{k T0-T1}$) und der Dynamik der LPP-Entwicklung von T0 auf T1 zwischen Respondern und Non-Respondern bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus mit Gruppenvergleich zu den Zeitpunkten T0 und T1

Nebenhypothese 5:

Die $\Delta fLPP_{k T0-T1}$ an den frontalen Elektroden unterschied sich statistisch nicht signifikant ($t(38) = 0,344$; $p = 0,733$) zwischen Respondern ($0,27 \pm 0,85 \mu V$) und Non-Respondern ($0,36 \pm 0,75 \mu V$).

Nebenhypothese 6:

Auch für die $\Delta pLPP_{k T0-T1}$ fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($U(19,21) = 195,000$; $Z = -0,122$; $p = 0,903$) zwischen Respondern ($-0,23 \pm 0,74 \mu V$) und Non-Respondern ($-0,31 \pm 0,85 \mu V$).

Nebenhypothese 7:

Die Responder zeigten von T0 auf T1 keine statistisch signifikante Veränderung des fLPPk ($t(18) = 1,406$; $p = 0,177$). Im Gegensatz dazu fand sich bei den Non-Respondern von T0 auf T1 eine statistisch signifikante Abnahme des fLPPk ($Z = -2,033$; $p = 0,042$) (vergleiche Tabelle 9 und Abbildungen 6 und 7).

Nebenhypothese 8:

Das pLPPk zeigte weder bei den Respondern ($t(18) = -1,372$; $p = 0,187$) noch bei den Non-Respondern ($Z = -1,373$; $p = 0,170$) eine statistisch signifikante Veränderung von T0 auf T1 (vergleiche Tabelle 9 und Abbildungen 8 und 9).

Ein Gruppenvergleich des fLPPk und pLPPk zwischen Respondern und Non-Respondern zeigte für beide Elektrodenpositionen frontal und parietal sowohl zum Messzeitpunkt T0 (fLPPk: $U(19,21) = 189,000$; $Z = -0,284$; $p = 0,776$; pLPPk: $U(19,21) = 149,000$; $Z = -1,368$; $p = 0,171$) als auch zum Messzeitpunkt T1 (fLPPk: $t(38) = -0,148$; $p = 0,883$; pLPPk: $t(38) = 1,485$; $p = 0,146$) keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 9: Vergleich des fLPPk und pLPPk an den Zeitpunkten T0 und T1 innerhalb der Gruppen.

		T0	T1	statistischer Mittelwertvergleich
fLPPk	Responder n = 19	1,77 ± 1,13 µV	1,50 ± 1,43 µV	$t(18) = 1,406$; $p = 0,177$
	Non-Responder n = 21	1,80 ± 1,37 µV	1,44 ± 1,23 µV	$Z = -2,033$; $p = 0,042$
pLPPk	Responder n = 19	1,75 ± 1,15 µV	1,98 ± 1,23 µV	$t(18) = -1,372$; $p = 0,187$
	Non-Responder n = 21	2,21 ± 1,01 µV	2,52 ± 1,06 µV	$Z = -1,373$; $p = 0,170$

4.3.2.4. Deskriptiver grafischer Vergleich der LPP-Entwicklung bei emotionaler Inkongruenz und emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus zwischen Respondern und Non-Respondern

Ein deskriptiver grafischer Vergleich der frontalen LPP-Entwicklung bei emotionaler Inkongruenz und emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus zeigte bei Respondern und Non-Respondern gegensätzliche Dynamiken. Bei den Respondern konnte für das fLPPi (emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus) eine leichte Zunahme von T0 auf T1 beobachtet werden, für das fLPPk (emotionale Kongruenz von Ziel- und Störstimulus) dagegen eine Abnahme von T0 auf T1 (vergleiche Abbildung 6). Dagegen zeigte sich bei den Non-Respondern sowohl für das fLPPi als auch das fLPPk eine deutliche Abnahme (vergleiche Abbildung 7).

In einem Vergleich der parietalen LPP-Entwicklung konnte bei Respondern und Non-Respondern sowohl für das pLPPi als auch das pLPPk eine Zunahme von T0 auf T1 beobachtet werden (vergleiche Abbildungen 8 und 9).

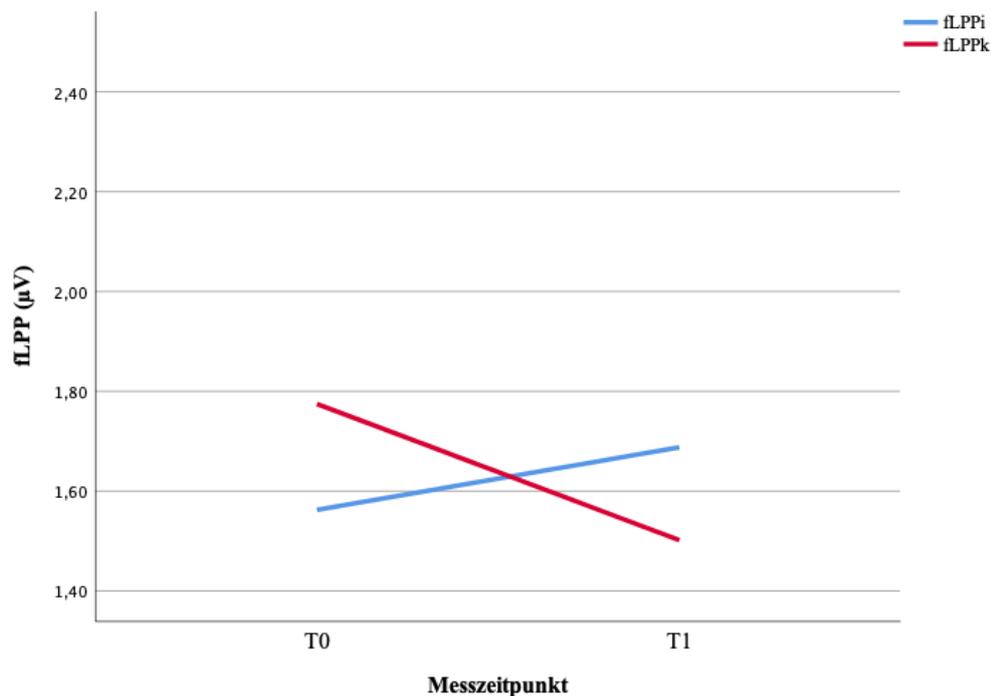


Abbildung 6: Entwicklung des fLPPi (emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus) (blau) und des fLPPk (emotionale Kongruenz von Ziel- und Störstimulus) (rot) von T0 auf T1 bei den Respondern.

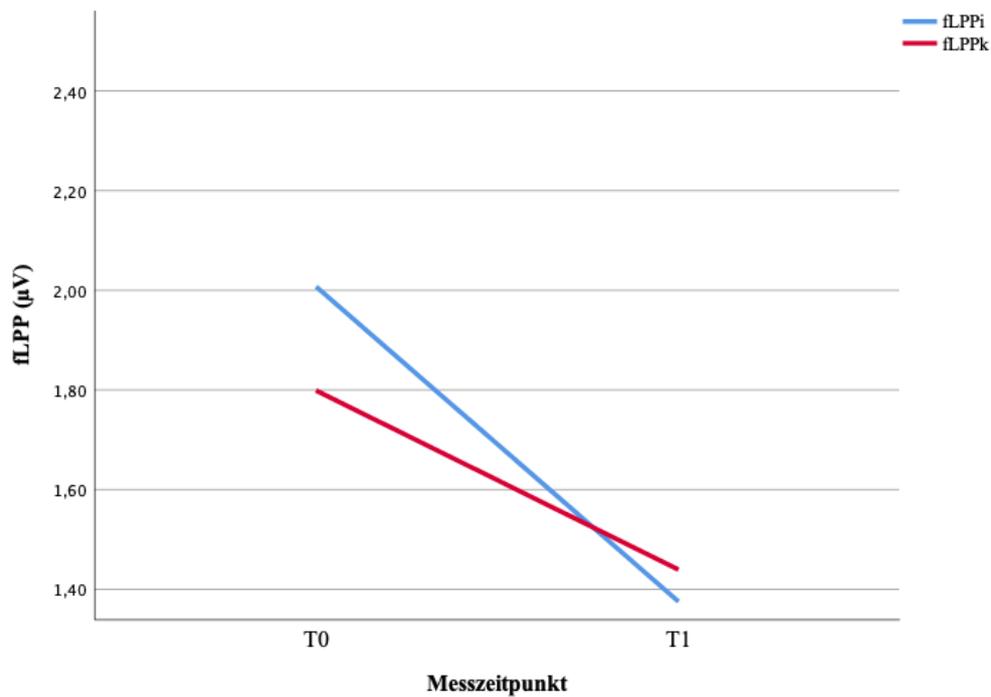


Abbildung 7: Entwicklung des fLPPi (emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus) (blau) und des fLPPk (emotionale Kongruenz von Ziel- und Störstimulus) (rot) von T0 auf T1 bei den Non-Respondern.

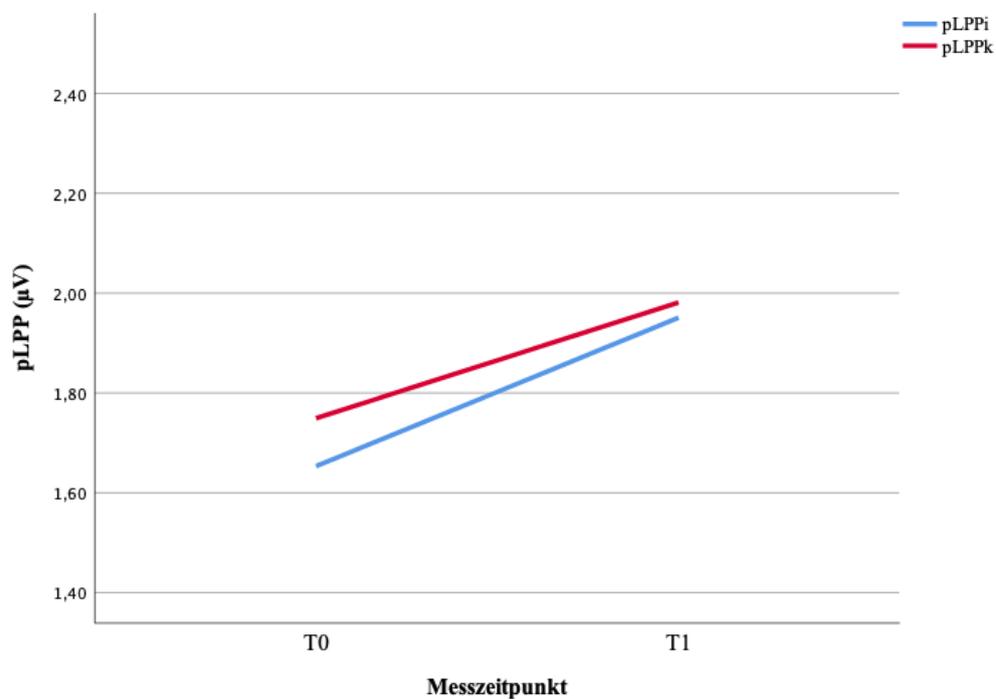


Abbildung 8: Entwicklung des pLPPi (emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus) (blau) und des pLPPk (emotionale Kongruenz von Ziel- und Störstimulus) (rot) von T0 auf T1 bei den Respondern.

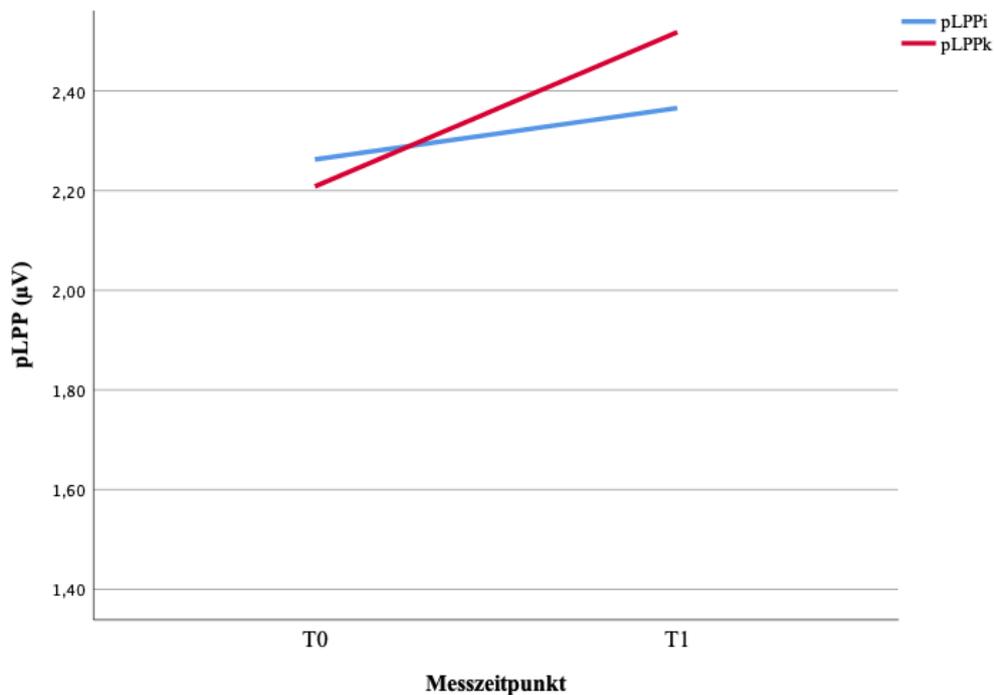


Abbildung 9: Entwicklung des pLPPi (emotionale Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus) (blau) und des pLPPk (emotionale Kongruenz von Ziel- und Störstimulus) (rot) von T0 auf T1 bei den Non-Respondern.

4.3.2.5. Nebenhypothesen 9 und 10: Vergleich der Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 zwischen Respondern und Non-Respondern bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus separat für positive (S3) und negative (S5) Störstimuli

Nebenhypothesen 9a und 9b:

Ein Vergleich der Störstimulus-spezifischen $\Delta\text{fLPPi}_{\text{T0-T1}}$ ergab sowohl für die S3- $\Delta\text{fLPPi}_{\text{T0-T1}}$ (Kombination von negativem Ziel- und positivem Störstimulus) ($t(38) = 2,711$; $p = 0,010$) als auch für die S5- $\Delta\text{fLPPi}_{\text{T0-T1}}$ (Kombination von positivem Ziel- und negativem Störstimulus) ($t(38) = 2,169$; $p = 0,036$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern (vergleiche Tabelle 10 und Abbildungen 10 und 11).

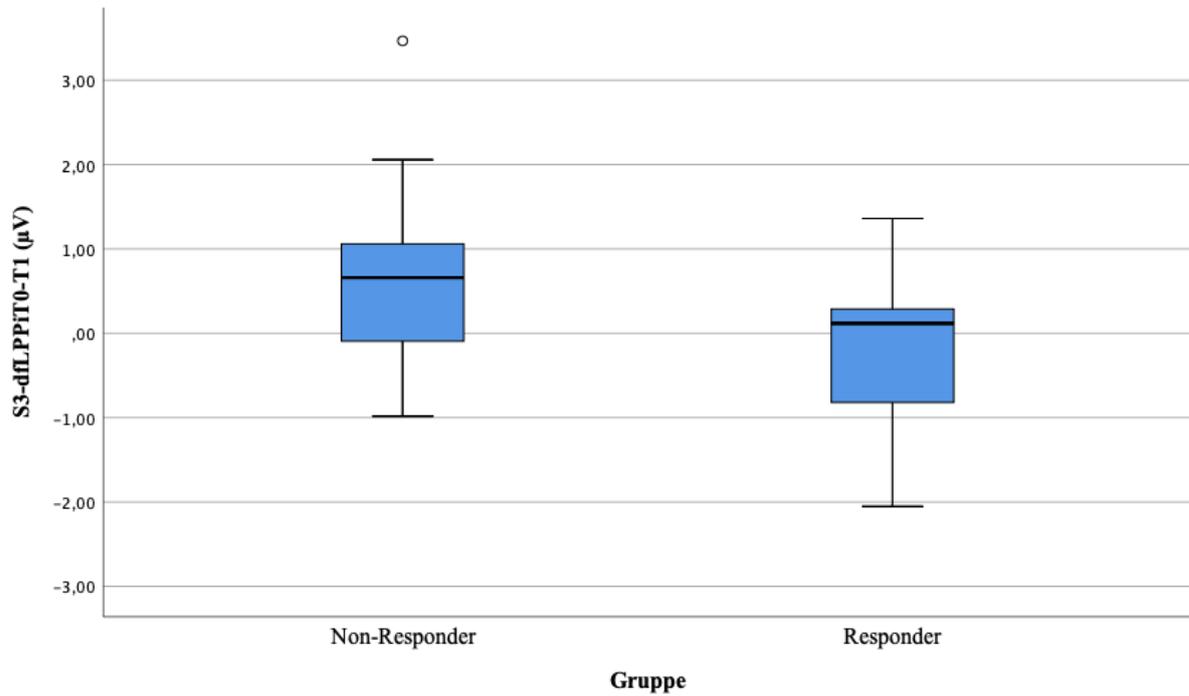


Abbildung 10: Vergleich der $S3-\Delta fLPPi_{T0-T1}$ (Kombination von negativem Ziel- und positivem Störstimulus) zwischen Respondern und Non-Respondern.

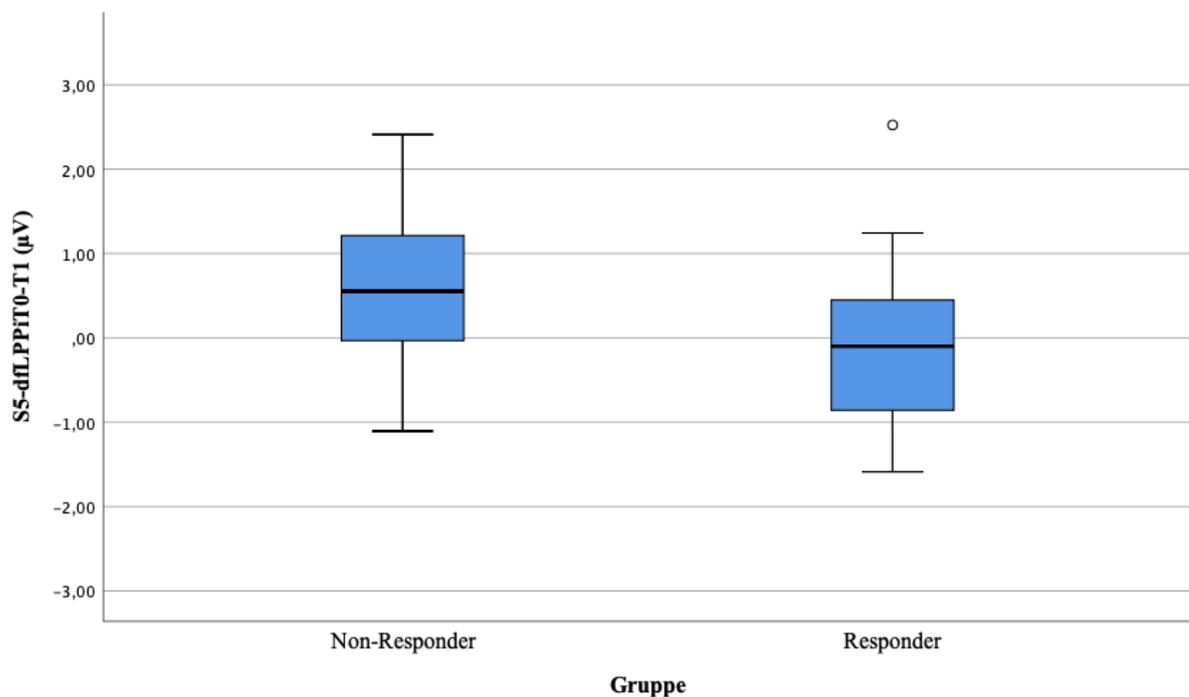


Abbildung 11: Vergleich der $S5-\Delta fLPPi_{T0-T1}$ (Kombination von positivem Ziel- und negativem Störstimulus) zwischen Respondern und Non-Respondern.

Nebenhypothese 10:

Die lineare Regression zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der S3- Δ fLPPi_{T0-T1} und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe von T0 auf T8 ($b = -14,620$; $t(38) = -2,850$; $p = 0,007$). Die S3- Δ fLPPi_{T0-T1} erklärte einen statistisch signifikanten Anteil der Varianz der HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe ($r^2 = 0,154$; $F(1,38) = 8,124$; $p = 0,007$). Die Effektstärke nach Cohen betrug $f^2 = 0,182$. Abbildung 12 zeigt im Streudiagramm den linearen Zusammenhang zwischen der S3- Δ fLPPi_{T0-T1} und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8.

Die lineare Regression zeigte dagegen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der S5- Δ fLPPi_{T0-T1} und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe von T0 auf T8 ($b = -8,626$; $t(38) = -1,564$; $p = 0,126$). Die S5- Δ fLPPi_{T0-T1} erklärte keinen statistisch signifikanten Anteil der Varianz der HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe ($r^2 = 0,036$; $F(1,38) = 2,445$; $p = 0,126$).

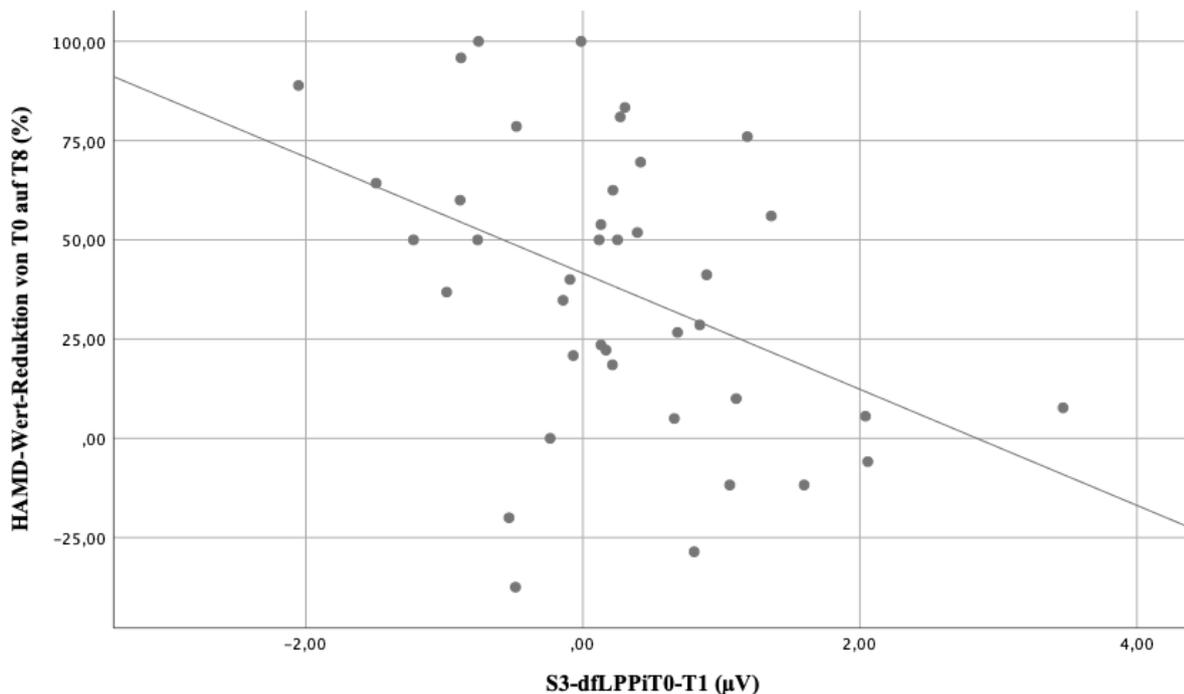


Abbildung 12: Lineare Beziehung zwischen der S3- Δ fLPPi_{T0-T1} und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8.

Tabelle 10: Übersicht des fLPPi an den Zeitpunkten T0 und T1 und Vergleich der $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ zwischen den Gruppen für die Wort-Gesicht-Stimuli S3 (Kombination von negativem Ziel- und positivem Störstimulus) und S5 (Kombination von positivem Ziel- und negativem Störstimulus).

	Responder n = 19			Non-Responder n = 21			Vergleich der $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ statistischer Mittelwertvergleich
	T0-fLPPi (μV)	T1-fLPPi (μV)	$\Delta fLPPi_{T0-T1}$ (μV)	T0-fLPPi (μV)	T1-fLPPi (μV)	$\Delta fLPPi_{T0-T1}$ (μV)	
S3	1,57 \pm	1,77 \pm	-0,20 \pm	2,03 \pm	1,40 \pm	0,63 \pm	t(38) = 2,711; p = 0,010
	1,50	1,43	0,88	1,34	1,46	1,04	
S5	1,56 \pm	1,60 \pm	-0,04 \pm	1,99 \pm	1,35 \pm	0,64 \pm	t(38) = 2,169; p = 0,036
	1,03	1,34	1,04	1,29	1,27	0,94	

4.4. Confounderanalyse: Lineare Beziehung zwischen dem T0-HAMD-Wert und der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8 und der Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 ($\Delta fLPPi_{T0-T1}$ und $\Delta pLPPi_{T0-T1}$) bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus

Der T0-HAMD-Wert konnte mittels linearer Regression als Einflussfaktor der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe von T0 auf T8 identifiziert werden ($b = 2,920$; $t(38) = 2,637$; $p = 0,012$). Der T0-HAMD-Wert erklärte einen statistisch signifikanten Anteil der Varianz der HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe ($r^2 = 0,132$; $F(1,38) = 6,954$; $p = 0,012$). Die Effektstärke nach Cohen betrug $f^2 = 0,152$.

Die lineare Regression zeigte dagegen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem T0-HAMD-Wert und der $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ ($b = -0,262$; $t(38) = -1,671$; $p = 0,103$). Der T0-HAMD-Wert erklärte keinen statistisch signifikanten Anteil der Varianz der $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ ($r^2 = 0,044$; $F(1,38) = 2,792$; $p = 0,103$). Es konnte darüber hinaus kein signifikanter Einfluss des T0-HAMD-Wertes auf die $\Delta pLPPi_{T0-T1}$ gezeigt werden ($b = 0,004$; $t(38) = 0,180$; $p = 0,858$). Der T0-HAMD-Wert erklärte keinen statistisch signifikanten Anteil der Varianz der $\Delta pLPPi_{T0-T1}$ ($r^2 = -0,025$; $F(1,38) = 0,032$; $p = 0,858$).

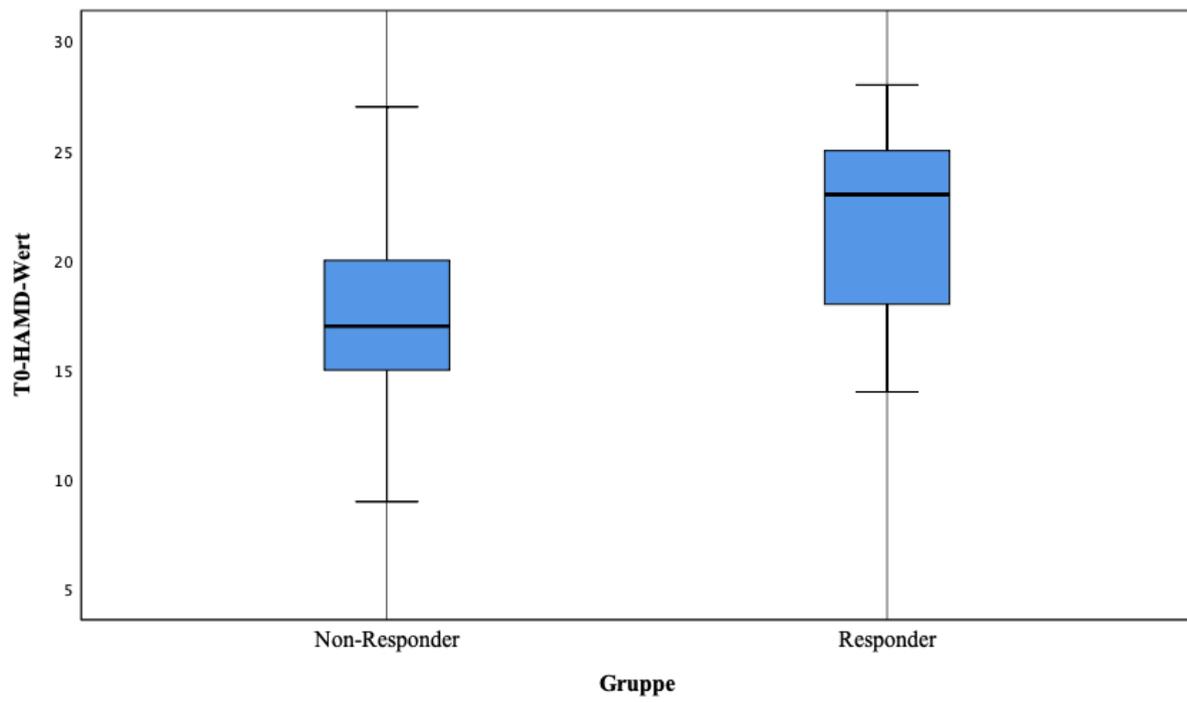


Abbildung 13: Vergleich des T0-HAMD-Wertes zwischen Respondern und Non-Respondern.

5. DISKUSSION

5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Diese Arbeit untersuchte neurophysiologische Veränderungen bei unipolar depressiven Patienten in der Frühphase einer medikamentösen antidepressiven Therapie hinsichtlich des Potentials als Prädiktor eines zukünftigen klinischen Therapieerfolges. Der Fokus lag hierbei auf dem Late Positive Potential (LPP), welches eine enge Assoziation zu neuronalen Exekutivfunktionen aufweist [127,128,130,132,137,138]. Verglichen wurden das durch gleichzeitige Präsentation emotional inkongruenter affektiver Wort-Gesicht-Stimuli generierte LPP zwischen 19 Respondern und 21 Non-Respondern vor und fünf bis sieben Tage nach Beginn, Umstellung oder Eskalation einer medikamentösen antidepressiven Therapie. Das Ziel dieser Arbeit war der Nachweis einer LPP-Zunahme durch Verbesserung der im Rahmen des kognitiven Bias (vergleiche 2.3.3.) gestörten Integrität neuronaler Exekutivfunktionen in der Frühphase der antidepressiven Therapie bei denjenigen depressiven Patienten, die im späteren Therapieverlauf auch eine klinische Response zeigten. Hiermit sollte die Eignung des LPP als Therapie-Response-Prädiktor untersucht werden.

Die Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus unterschied sich statistisch signifikant zwischen Respondern und Non-Respondern. Für die Entwicklung des parietalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Responder zeigten von T0 auf T1 keine statistisch signifikante Veränderung des frontalen LPP. Die Non-Responder dagegen zeigten von T0 auf T1 eine statistisch signifikante Abnahme des frontalen LPP.

Die Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus konnte mittels linearer Regression als Prädiktor der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe von T0 auf T8 identifiziert werden.

Die Entwicklung des frontalen und parietalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern.

Die Responder zeigten von T0 auf T1 keine statistisch signifikante Veränderung des frontalen LPP. Die Non-Responder dagegen zeigten von T0 auf T1 eine statistisch signifikante Abnahme des frontalen LPP.

Ein Vergleich der Entwicklung des frontalen LPP separat für positive und negative Störstimuli zwischen Respondern und Non-Respondern ergab statistisch signifikante Gruppenunterschiede für beide Störstimuli. Es konnte jedoch nur die Entwicklung des frontalen LPP separat für positive Störstimuli mittels linearer Regression als Prädiktor der prozentualen HAMD-Wert-Reduktion der Gesamtgruppe von T0 auf T8 identifiziert werden.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Demografische und klinische Daten

Zum Endpunkt des Untersuchungszeitraumes (T8) zeigte annähernd die Hälfte der Patienten eine klinische Response, was der typischen durchschnittlichen Erfolgsrate von 40-60 % einer medikamentösen antidepressiven Therapie entspricht [6,25,26]. Ein Vergleich der demografischen und klinischen Daten zwischen Respondern und Non-Respondern zeigte keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Jedoch fiel auf, dass die Non-Responder in der Tendenz höhere prozentuale Anteile hinsichtlich Risikofaktoren für einen schwereren Krankheitsverlauf aufwiesen wie Arbeitslosigkeit, eine begleitende chronische Dysthymie, psychiatrische Komorbiditäten, ein junges Alter bei Erstdiagnose der Depression und erster psychiatrischer ambulanter oder stationärer Therapie, viele depressive Episoden in der Vorgeschichte, eine für psychiatrische Erkrankungen positive Familienanamnese und als traumatisch empfundene Kindheitserlebnisse. Dies gibt Hinweise auf eine mögliche Assoziation dieser demografischen, klinischen und biografischen Belastungsfaktoren mit einem schlechteren Therapie-Outcome.

Zudem wirkt es zunächst unstimmg, dass sowohl Responder als auch Non-Responder bei der ersten psychiatrischen ambulanten oder stationären Therapie jünger waren als bei der Erstdiagnose der Depression. Dies könnte unter anderem dadurch erklärt werden, dass Depressionen sich insbesondere bei Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter durch atypische depressive Symptome präsentieren, welche oft initial nicht als solche erkannt werden [169,170]. Das Resultat ist der Beginn einer psychiatrischen Therapie aus zunächst anderen Gründen, bis im Verlauf die Diagnose Depression gestellt wird. Eine andere Erklärung wäre, dass neben der Depression

weitere psychiatrische Komorbiditäten bestehen, welche im Lebensverlauf früher aufgetreten sind und therapiert wurden als die Depression.

5.2.2. EEG-Auswertung

Ziel der Präsentation emotional inkongruenter Ziel- und Störstimuli war die Provokation eines mentalen Verarbeitungskonfliktes, dessen Bewältigung die Aufwendung kognitiver Exekutivprozesse zur Aufmerksamkeitsfokussierung auf das Wort unter Ausblendung des gleichzeitig eingeblendeten Gesichtsausdrucks erforderte. Das gleichzeitig über frontalen Hirnregionen abgeleitete LPP fungierte als elektrophysiologischer Surrogatmarker für die Integrität dieser Exekutivprozesse. Die Ergebnisse zahlreicher Studien lassen auf eine Dysfunktion neuronaler Exekutivprozesse bei depressiven Patienten im Rahmen des mit der Depression einhergehenden kognitiven Bias schließen [53,55,70,73,74,78–80]. Bereits in der Frühphase einer zukünftig erfolgreichen medikamentösen antidepressiven Therapie konnten positive Effekte auf die beeinträchtigten kognitiven Exekutivprozesse nachgewiesen werden, wodurch bereits Wochen vor einer klinisch detektierbaren Response eine Verbesserung der Exekutivprozesse messbar war. Die frühe Verbesserung der Exekutivprozesse könnte somit einen Prädiktions-Parameter für die Effektivität der antidepressiven Therapie darstellen [23,53,105–108,111,113]. In Übereinstimmung mit der Haupthypothese konnte zwischen Respondern und Non-Respondern ein statistisch signifikanter Unterschied der Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus (Δ LPP_{iT0-T1}) gezeigt werden (vergleiche Haupthypothese 1). Die unterschiedliche LPP-Entwicklung beider Gruppen innerhalb von fünf bis sieben Tagen nach Neubeginn einer antidepressiven Therapie könnte ein Resultat der frühen Antidepressiva-Effekte auf die Integrität kognitiver Exekutivprozesse darstellen, welche sich bei künftigen Respondern und Non-Respondern bereits in der Frühphase der Therapie unterscheiden.

Fraglich ist nun, inwieweit eine derart frühe Wirkung von Antidepressiva auf funktioneller Ebene möglich ist, obwohl strukturelle neuronale Veränderungen und eine Verbesserung der klinischen Symptome erst nach einigen Wochen antidepressiver Therapie gezeigt werden konnten [6,22–25,52,89,90,94,95]. Ein gemeinsamer, selektiver Wirkmechanismus aller Antidepressiva-Klassen und augmentativ eingesetzter Substanzen wie Lithium und Neuroleptika ist die Hochregulation der Genexpression neuronaler Wachstumsfaktoren (Neurotrophine) mit Induktion einer lokalen Neurogenese, woraus letztendlich die Regeneration der depressionsbedingten neuronalen Atrophie frontaler und limbischer Hirnstrukturen resultiert [34,39,43,52,87,89–92]. Derartige Effekte auf Ebene der Genexpression sind jedoch ausschließlich für die chronische Verabrei-

chung von Antidepressiva beschrieben, nicht hingegen für die in der hiesigen Studie untersuchte therapeutische Frühphase [52,89,90,94,95].

Von dieser neuronalen Langzeitplastizität, welche sich maßgeblich auf genetischer Ebene vollzieht, ist die akute neuronale Plastizität zu unterscheiden. Durch medikamentöse Beeinflussung der Aktivität von Neurotransmittern im synaptischen Spalt kann eine Veränderung intrazellulärer Ionenkonzentrationen in der Postsynapse induziert werden, was eine Modulation intrazellulärer Signalkaskaden zur Folge hat. Innerhalb kürzester Zeit können hierdurch statistisch signifikante mikroanatomische neuronale Effekte erzielt werden wie eine Veränderung der Anzahl dendritischer Dornenfortsätze, was sich auf funktioneller Ebene in Form eines verbesserten interneuronalen Informationsflusses auswirkt [34]. Für strukturelle neuronale Veränderungen auf makroanatomischer Ebene hingegen, welche mittels bildgebender Verfahren wie dem MRT detektierbar sind, ist dieser Mechanismus vermutlich nicht ausreichend, da diese maßgeblich durch eine erhöhte Genexpression von Neurotrophinen erzielt werden und damit wesentlich mehr Zeit benötigen [34]. Bisher konnte dieser Mechanismus allerdings nur für die Beeinflussung des Neurotransmitters Glutamat gezeigt werden. Studien, die eine ähnliche Wirkung durch Modulation anderer Transmitter untersuchen, liegen derzeit noch nicht vor. Es konnte jedoch mehrfach gezeigt werden, dass bereits die einmalige Verabreichung von Antidepressiva innerhalb von Stunden eine statistisch signifikant veränderte Verfügbarkeit von Neurotransmittern im synaptischen Spalt verursacht [53,84,85], was Effekte im Sinne einer akuten neuronalen Plastizität sehr wahrscheinlich macht. In der Quintessenz könnte dies bedeuten, dass die antidepressivainduzierten Effekte auf das neuronale Netzwerk eine gewisse Dynamik aufweisen und sich im Zeitverlauf der Therapie ändern. In der Frühphase könnten analog zum beschriebenen Mechanismus durch Glutamat [34] veränderte Transmitterkonzentrationen an der Synapse als Hauptakteur der Antidepressiva-Wirkung fungieren, welche die Expansion des dendritischen Netzwerkes stimulieren. Hierdurch würde bei unveränderter Neuronenanzahl und -größe die Kommunikation zwischen den einzelnen Nervenzellen erleichtert und könnte zu einer funktionellen Verbesserung der Generierung von Exekutivprozessen führen. Mit fortschreitender Therapiedauer würden die Antidepressiva zunehmend auch auf genetischer Ebene Einfluss nehmen und über eine gesteigerte Expression neurotropher Faktoren die zerebrale Neurogenese stimulieren [34,35,39,87]. Erst dann käme es neben den anfänglich primär funktionellen Effekten auch zu in bildgebenden Verfahren sichtbaren makroanatomischen neuronalen Veränderungen wie die Volumenzunahme frontaler und limbischer Hirnareale und zu einer klinisch detektierbaren Reduktion der depressiven Symptome [39,43–45]. Die These, dass die Effekte von Antidepressiva in der Frühphase der Therapie vor allem die Funktionalität neuronaler Netzwerke und erst im späteren Verlauf deren

makroanatomische Struktur beeinflussen, könnte somit einen möglichen Erklärungsansatz darstellen für die bereits frühe Korrektur des kognitiven Bias, der die Korrektur der depressionsinduzierten neuronalen Atrophie und die Verbesserung der klinischen Symptomatik nur verzögert folgen.

Entgegen der in der Nebenhypothese aufgestellten Erwartung zeigte das frontale LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus (fLPPi) bei den Respondern lediglich graphisch eine leichte Zunahme, welche jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (vergleiche Nebenhypothese 1a). Dagegen zeigte sich bei den Non-Respondern eine statistisch signifikante Abnahme (vergleiche Nebenhypothese 1b). Unter der Annahme, dass die Größe der LPP-Amplitude assoziiert ist mit dem Ausmaß der aufgewendeten Exekutivprozesse, würde dies bedeuten, dass bei den Non-Respondern die frontale Hirnaktivität bei der Bewältigung von Exekutivaufgaben in der Frühphase der Therapie abgenommen hat, wohingegen sie bei den Respondern unverändert blieb. Eine mögliche Erklärung für dieses eher unerwartete Ergebnis könnte eine durch den Re-Test-Effekt bedingte Adaptation an die visuellen Stimuli darstellen, welche zu einer bei der zweiten Testung verminderten frontalen kortikalen Aktivität führt [171]. Sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern wäre dann eine LPP-Abnahme durch Adaptation bei Re-Exposition im Rahmen der T1 Messung zu erwarten. Parallel käme es bei den Respondern durch oben dargestellte biochemische Mechanismen zu einer antidepressivainduzierten funktionellen Verbesserung der Generierung von Exekutivprozessen, welche eine LPP-Zunahme zur Folge hätte. Eine gleichzeitige LPP-Abnahme im Rahmen der Re-Test-Adaptation und eine LPP-Zunahme durch frühe Antidepressiva-Effekte würden sich gegenseitig auslöschen. Das Resultat wäre ein von T0 auf T1 unverändertes LPP und damit eine Maskierung der verbesserten Generierung kognitiver Exekutivprozesse in der therapeutischen Frühphase. Bei den Non-Respondern hingegen würden diese frühtherapeutischen Antidepressiva-Effekte ausbleiben, so dass von T0 auf T1 nur die durch den Re-Test-Effekt bedingte Adaptation und damit eine Abnahme des LPP zu sehen wäre. Um diese These zu verifizieren, müsste in einer zweiten Versuchsreihe neben depressiven Patienten auch eine gesunde, unmedizierte Kontrollgruppe hinsichtlich etwaiger Re-Test-Adaptationseffekte untersucht werden.

Wie erwartet konnte die Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta fLPPi_{T0-T1}$) mittels linearer Regression als Prädiktor der klinischen Response bei T8 identifiziert werden (vergleiche Nebenhypothese 3). Bei einem Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,130$ können hiermit allerdings nur etwa 13 % der Gesamtstreuung der

prozentualen Symptomreduktion von T0 auf T8 erklärt werden. Die Effektstärke ist zudem mit $f^2 = 0,149$ als gering bis mittelstark zu bewerten [172]. Unter der Annahme, dass die $\Delta fLPPi_{T0-T1}$ eine Verbesserung der Integrität kognitiver Exekutivfunktionen abbildet, lassen die vorliegenden Ergebnisse Rückschlüsse zu auf eine lineare Beziehung zwischen dem Ausmaß frühtherapeutischer Antidepressiva-Effekte auf kognitive Exekutivfunktionen und der späteren klinischen Response. Weiterhin unterstützen sie die Hypothese, dass sich die finale Response zumindest teilweise durch diese frühtherapeutischen Effekte auf die Exekutivfunktionen vorhersagen lässt.

Sowohl zu den Zeitpunkten T0 als auch T1 fanden sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede des frontalen und parietalen LPP bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ($fLPPi$ und $pLPPi$) zwischen Respondern und Non-Respondern. Somit gibt es keine Hinweise auf einen bereits zum Einschlusszeitpunkt bestehenden LPP-Unterschied zwischen den Gruppen.

Zwar fand sich bei den Respondern entgegen der Erwartung eine statistisch signifikante Zunahme des parietalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ($pLPPi$) (vergleiche Nebenhypothese 2), jedoch konnte sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern weder ein statistisch signifikanter Unterschied der Entwicklung des parietalen LPP von T0 auf T1 ($\Delta pLPPi_{T0-T1}$) (vergleiche Haupthypothese 2) noch eine statistisch signifikante lineare Regression zwischen der $\Delta pLPPi_{T0-T1}$ und der späteren Response (vergleiche Nebenhypothese 4) gezeigt werden. Die frühtherapeutischen Effekte von Antidepressiva auf die neuronale Aktivität bei der Bewältigung von Exekutivaufgaben scheinen somit anatomisch größtenteils auf frontale Hirnareale limitiert zu sein.

Evozierte Potentiale, welche an einer bestimmten Elektrode abgeleitet werden, setzen sich in der Summe je nach Elektrodenposition zu unterschiedlichen Prozentsätzen aus der elektrischen Aktivität mehrerer anatomischer Generatoren zusammen. Die Höhe des prozentualen Anteils, mit dem die Aktivität dieser Generatoren in die Gesamtsumme einfließt, ist umso größer, je geringer der Abstand des Generators zur Elektrode ist [116,118]. Das in dieser Studie gemessene LPP ist folglich die Summe aller zu diesem Zeitpunkt stattfindender neuronaler Prozesse, berechnet sich aber je nach Ort der Ableitung auf andere Art. Das an den frontalen Elektroden abgeleitete LPP setzt sich in den Hauptanteilen aus den Potentialen frontaler Hirnprozesse zusammen und ist damit auch primär ein Ausdruck der Aktivität in frontalen Arealen wie etwa dem präfrontalen Kortex. Im Gegensatz dazu errechnet sich das an den parietalen Elektroden abgeleitete LPP in

den Hauptanteilen aus den Potentialen parietaler Hirnprozesse und ist somit eher assoziiert mit der Aktivität in parietalen Kortexanteilen. Zwei zu gleichem Zeitpunkt an unterschiedlichen Lokalisationen abgeleitete LPPs können also gänzlich unterschiedliche Prozesse repräsentieren. In einigen Studien konnte eine lokale Begrenzung der durch Antidepressiva hervorgerufenen Effekte auf frontale Schlüsselregionen gezeigt werden, die neben dem Hippocampus insbesondere den präfrontalen Kortex und das anteriore Cingulum betreffen [35,39,89,173]. In eben jenen Arealen konzentriert sich maßgeblich die Generierung der in dieser Studie gemessenen kognitiven Exekutivprozesse wie Kontrolle und Regulation von Aufmerksamkeit, Entscheidungstreffung, Priorisierung, Aufgabenfokussierung sowie in Teilen auch die Emotionswahrnehmung [55,68,74–77], weswegen Änderungen derselben in parietalen Ableitungen vermutlich nicht so gut sichtbar sind.

Eine weitere Spezifizierung dieser frühen frontalen Antidepressiva-Effekte ermöglichen die Ergebnisse der LPP-Entwicklung bei emotionaler Kongruenz von präsentiertem Wort und hinterlegtem Gesichtsausdruck. Hier stimmten Ziel- und Störstimulus hinsichtlich der emotionalen Valenz überein, so dass ein mentaler Verarbeitungskonflikt ausblieb und zur erfolgreichen Aufgabenbewältigung keine kognitiven Exekutivprozesse aufgewendet werden mussten. Der fehlende statistisch signifikante Unterschied der frontalen LPP-Entwicklung von T0 auf T1 bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus zwischen Respondern und Non-Respondern ($\Delta fLPP_{kT0-T1}$) (vergleiche Nebenhypothese 5) erlaubt die Annahme, dass sich die frühtherapeutischen Antidepressiva-Effekte nicht willkürlich auf die Aktivität frontaler Strukturen auswirken, sondern spezifisch die Funktionalität ausgewählter kognitiver Prozesse beeinflussen wie insbesondere die Bewältigung von Exekutivaufgaben. Würden es hingegen zu einer unspezifischen Erhöhung der frontalen Hirnaktivität unabhängig vom Aufgabentyp kommen, so wäre auch ein statistisch signifikanter Unterschied der $\Delta fLPP_{kT0-T1}$ zwischen Respondern und Non-Respondern zu erwarten. Dieser tritt aber ausschließlich bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus auf, also nur dann, wenn kognitive Exekutivprozesse aufgewendet werden müssen. Auch für die parietale LPP-Entwicklung von T0 auf T1 bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta pLPP_{kT0-T1}$) zeigte sich wie erwartet kein Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern (vergleiche Nebenhypothese 6), was ebenfalls die These eines spezifischen Antidepressiva-Effektes auf frontale Exekutivfunktionen unterstützt.

Das frontale LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus (fLPPk) (vergleiche Nebenhypothese 7) verhielt sich bei den Non-Respondern genauso wie bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus. Wie bereits vermutet, könnte diese statistisch signifikante LPP-Abnahme von T0 auf T1 auch hier ein Resultat der Re-Test-Adaptation darstellen [171]. In diesem Fall wäre hier aber, anders als bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus, bei den Respondern ebenfalls eine signifikante LPP-Abnahme von T0 auf T1 zu erwarten gewesen. Aufgrund der fehlenden Notwendigkeit der Generierung von Exekutivprozessen beim hiesigen Aufgabentyp ist bei den Respondern dieses Mal keine LPP-Zunahme anzunehmen. Folglich würde eine LPP-Abnahme im Rahmen der Re-Test-Adaptation nicht durch eine gleichzeitige LPP-Zunahme maskiert und müsste sich daher wie bei den Non-Respondern verhalten. Bei den Respondern lag jedoch keine statistisch signifikante LPP-Abnahme von T0 auf T1 vor. Allerdings zeigte ein graphischer Vergleich in Form von Verlaufsggeraden, dass auch die Responder nach den reinen Zahlenwerten von T0 auf T1 eine deutliche LPP-Abnahme aufwiesen, welche aber keine statistische Signifikanz erreichte. Das parietale LPP bei emotionaler Kongruenz von Ziel- und Störstimulus (pLPPk) zeigte wie erwartet weder bei Respondern noch bei Non-Respondern eine statistisch signifikante Veränderung von T0 auf T1 (vergleiche Nebenhypothese 8).

Es wurde zudem untersucht, ob bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus die emotionale Valenz des Störstimulus für die Aussagekraft des generierten LPP als Prädiktor des künftigen Therapieerfolges von Bedeutung ist (vergleiche Nebenhypothesen 9a und 9b). Erwartungsgemäß ergab ein Vergleich der Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus separat für positive ($S3-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$) und negative ($S5-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$) Störstimuli in beiden Fällen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern. Sowohl bei der Kombination von negativem Ziel- und positivem Störstimulus (S3) als auch von positivem Ziel- und negativem Störstimulus (S5) liegt eine Inkongruenz-Situation vor, die einen mentalen Verarbeitungskonflikt auslöst. Es konnte jedoch nur die $S3-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ mittels linearer Regression als Prädiktor der prozentualen Symptomreduktion von T0 auf T8 identifiziert werden (vergleiche Nebenhypothese 10). Bei einem Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,154$ können hiermit etwa 15 % der Gesamtstreuung der prozentualen Symptomreduktion von T0 auf T8 erklärt werden. Die Effektstärke ist zudem mit $f^2 = 0,182$ als mittelstark zu bewerten [172]. Damit stellt die nur durch positive Störstimuli generierte $S3-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ wie erwartet einen potenteren Response-Prädiktor dar als die von der emotionalen

Valenz des Störstimulus unabhängige $\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$. Die nur durch negative Störstimuli generierte $S5-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ scheint dagegen für die Response-Prädiktion nicht infrage zu kommen (vergleiche Nebenhypothese 10).

In einer Vielzahl von Studien ist neben einer defizitären Exekutivfunktion auch eine im Rahmen des kognitiven Bias bei depressiven Patienten vorliegende Beeinträchtigung der emotionalen Verarbeitung beschrieben [53,55,64,65,67,68]. Diese manifestiert sich als verstärkte Wahrnehmung und neuronale Verarbeitung negativer emotionaler Stimuli und scheint sich ebenfalls bereits in der Frühphase einer künftig erfolgreichen antidepressiven Therapie wieder umzukehren [53,64,65,67,68,97,103,107,108] zugunsten einer verstärkten Wahrnehmung und Verarbeitung positiver emotionaler Stimuli [97,102,105].

Von T0 auf T1 war somit zusätzlich zur Integritätssteigerung kognitiver Exekutivfunktionen auch eine Korrektur des emotionalen Bias zu erwarten. Zum Zeitpunkt T0 könnte dies eine durch den negativen emotionalen Bias verstärkte Ablenkbarkeit durch negative Störstimuli bedeuten sowie eine reduzierte Ablenkbarkeit durch positive Störstimuli [53,68–70,97]. Die erfolgreiche Bewältigung des mentalen Verarbeitungskonfliktes bei Kategorisierung des Zielstimulus unter Ignorierung des emotional inkongruenten Störstimulus würde somit bei positivem Störstimulus einen erheblich geringeren kognitiven Aufwand erfordern als bei negativem Störstimulus, da positive Störstimuli aufgrund ihrer durch den emotionalen Bias reduzierten Wahrnehmung deutlich leichter auszublenden wären. Die neuronale Aktivität bei der Generierung von Exekutivprozessen zum Zeitpunkt T0 wäre dementsprechend bei positivem Störstimulus geringer als bei negativem Störstimulus. Zum Zeitpunkt T1 würde sich diese Situation unter Annahme einer frühtherapeutischen responsespezifischen Korrektur des negativen emotionalen Bias bei den Respondern umkehren. Durch stärkere neuronale Verarbeitung und Wahrnehmung positiver und reduzierte neuronale Verarbeitung negativer emotionaler Stimuli wäre der negative Störstimulus nun leichter auszublenden und der kognitive Aufwand zur Bewältigung des mentalen Verarbeitungskonfliktes bei Kategorisierung des Zielstimulus entsprechend geringer. Der positive Störstimulus hingegen wäre schwerer auszublenden, weswegen hier zur Bewältigung der Kategorisierungsaufgabe vermehrt neuronale Exekutivprozesse aufgewendet werden müssten. Zum Zeitpunkt T1 liegen also bei Verwendung positiver Störstimuli potentiell zwei verschiedene frühtherapeutische Antidepressiva-Effekte vor, welche parallel ablaufen und sich beide in Form einer LPP-Zunahme von T0 auf T1 manifestieren. Einerseits kommt es vermutlich zu einer unspezifischen Verbesserung der Integrität kognitiver Exekutivfunktionen, welche regelmäßig dann detektierbar ist, wenn ein mentaler Verarbeitungskonflikt die Aufwendung von Exekutivprozessen erfordert. Dies ist stets bei Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus der Fall (S3 und S5), unab-

hängig von der Valenz der einzelnen Stimuli. Andererseits erfolgt zusätzlich eine Korrektur des negativen emotionalen Bias, was spezifisch bei gleichzeitiger Präsentation von negativem Ziel- und positivem Störstimulus (S3) eine verstärkte Generierung kognitiver Exekutivprozesse erfordert. Es ist anzunehmen, dass sich beide Antidepressiva-Effekte addieren und zu einer in der Summe größeren Zunahme des separat durch positive Störstimuli generierten LPP von T0 auf T1 führen. Im Gegensatz zum separat durch negative Störstimuli generierten LPP bildet die separat durch positive Störstimuli generierte LPP-Entwicklung von T0 auf T1 ($S3-\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$) also neben einer zunehmenden Integrität kognitiver Exekutivprozesse vermutlich auch die frühe Korrektur des emotionalen Bias ab und stellt daher einen potenteren Prädiktor für das Ausmaß der späteren Therapie-Response dar als die von der emotionalen Valenz des Störstimulus unabhängige $\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$.

5.3. Diskussion der Methodik und Limitationen der Studie

Die erhobenen Ergebnisse sollen nun hinsichtlich ihrer Aussagekraft im Kontext der methodischen Limitationen dieser Studie kritisch betrachtet werden.

Es wurden sowohl Männer als auch Frauen in die Studie eingeschlossen. Die Wirkung von Antidepressiva kann sich jedoch zwischen beiden Geschlechtern unterscheiden [6,174]. Zwei der eingeschlossenen Patienten nahmen insgesamt zweimal an der Studie teil. Mögliche Gewöhnungseffekte an die Kategorisierungsaufgabe, welche sich auf das abgeleitete EEG auswirken, sind hier nicht auszuschließen, so dass Mehrfach-Teilnahmen in Folgestudien vermieden werden sollten.

Die Patienten unterschieden sich zudem hinsichtlich des Depressionsverlaufes und der Anzahl depressiver Episoden in der Vorgeschichte. Insbesondere bei einer kurzen Krankheitsanamnese kann nicht sicher zwischen einer unipolaren Depression und der Erstmanifestation einer bipolaren Erkrankung unterschieden werden, da hierzu oft eine mehrjährige Verlaufsbeobachtung notwendig ist. Obwohl bipolar und unipolar depressive Patienten starke Parallelen der zerebralen Pathologie aufweisen, finden sich dennoch einige Unterschiede auf anatomischer und neurophysiologischer Ebene mit entsprechend unterschiedlicher Manifestation im EEG [175,176]. Des Weiteren variiert der kognitive Bias bei depressiven Patienten in Abhängigkeit von der Dauer der Depression [46,56], so dass beim hiesigen Patientenkollektiv insgesamt von einer entsprechend heterogenen initialer Ausprägung des kognitiven Bias ausgegangen werden kann. Auch wiesen manche Patienten neben der Depression weitere psychiatrische Komorbiditäten auf wie etwa Angst- und Persönlichkeitsstörungen, welche weitere potentielle individuelle Einflussfakto-

ren auf das abgeleitete EEG und die neurophysiologische Manifestationen von Antidepressiva-Effekten darstellen. Da jedoch hinsichtlich der demografischen und klinischen Daten zwischen Respondern und Non-Respondern keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden, ist von einer annähernd gleichmäßigen Verteilung dieser potentiellen Störfaktoren innerhalb der Gruppen auszugehen, was hierdurch herbeigeführte erhebliche Verzerrungen der Ergebnisse eher unwahrscheinlich macht.

Auffällig war ein signifikanter Unterschied des zu Studienbeginn (T0) erhobenen T0-HAMD-Wertes zwischen Respondern und Non-Respondern mit einem um fast fünf Punkte höheren Punktwert in der Gruppe der Responder. Einschlusskriterium für diese Studie war eine mindestens mittelschwere depressive Episode, welche durch den behandelnden Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie diagnostiziert wurde. Manche dieser Patienten wiesen jedoch trotz diagnostizierter mittelschwerer depressiver Episode zum Untersuchungszeitpunkt T0 im Interview durch das Studienteam T0-HAMD-Werte unter 17 auf, so dass hierdurch die teilweise großen Unterschiede des T0-HAMD-Wertes erklärbar sind. Hierbei könnte es sich um einen Confounder handeln, der einen mit der Haupthypothese konkurrierenden Erklärungsansatz für den signifikanten Unterschied der Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta\text{fLPP}_{\text{T0-T1}}$) zwischen Respondern und Non-Respondern darstellt. Dies wäre dann der Fall, wenn hierdurch sowohl die abhängige (Response) als auch die unabhängige Variable ($\Delta\text{fLPP}_{\text{T0-T1}}$) beeinflusst würden. Eine lineare Regression von T0-HAMD-Wert und prozentualer HAMD-Wert-Reduktion von T0 auf T8 ergab eine statistische Signifikanz. Bei einem Bestimmtheitsmaß von $r^2 = 0,132$ können hiermit etwa 13 % der Gesamtstreuung der prozentualen Symptomreduktion von T0 auf T8 erklärt werden. Die Effektstärke ist zudem mit $f^2 = 0,152$ als mittelstark zu bewerten [172]. Es ist somit ein relevanter Einfluss des T0-HAMD-Wertes auf die abhängige Variable anzunehmen, welcher zudem etwas stärker ist als der Einfluss der $\Delta\text{fLPP}_{\text{T0-T1}}$ auf diese Variable. Response wurde in dieser Studie definiert als eine Punktereduktion von mindestens 50 % zwischen dem initialen prätherapeutischen (T0) und dem HAMD-Wert nach einer achtwöchigen antidepressiven Therapie (T8). Bei initial stark ausgeprägter depressiver Symptomatik mit entsprechend hohem T0-HAMD-Wert kann bereits eine bloße Verminderung der Symptomschwere trotz relevanter verbleibender Residualsymptomatik ausreichend sein, um eine Punktereduktion von 50 % zu erreichen, wohingegen hierzu bei einem bereits initial niedrigen T0-HAMD-Wert unter Umständen eine komplette Remission der Sympto-

matik nötig ist. Patienten mit einem initial höheren T0-HAMD-Wert könnten daher häufiger bei T8 eine klinische Response aufweisen als Patienten mit einem initial niedrigen T0-HAMD-Wert. Eine lineare Regression des T0-HAMD-Wertes und der $\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ war allerdings nicht statistisch signifikant. Es ist somit kein relevanter Einfluss des T0-HAMD-Wertes auf die unabhängige Variable anzunehmen. Der T0-HAMD-Wert stellt somit keinen Confounder dar. In einige Studien fanden sich jedoch Hinweise auf einen möglichen Einfluss der klinischen Symptomschwere der Depression mit der Ausprägung der depressionstypischen präfrontalen strukturellen und funktionellen Pathologien [44,47]. Patienten mit einem höheren T0-HAMD-Wert könnten daher auch initial größere Defizite der kognitiven Exekutivfunktionen aufweisen, so dass sich bereits geringe, eventuell nicht responseabhängige funktionelle Veränderungen zum Zeitpunkt T1 vermutlich stärker ausprägen und somit eher als messbare LPP-Änderung von T0 auf T1 manifestieren würden als bei initial geringer Ausprägung der Pathologie. Eine generelle, nicht responseabhängige, frühtherapeutische Verbesserung frontaler Exekutivfunktionen durch Antidepressiva würde sich in diesem Fall nur bei Patienten mit hohem T0-HAMD-Wert auf die $\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ auswirken und auf diese Weise den Schein eines Zusammenhanges zwischen der $\Delta fLPP_{i_{T0-T1}}$ und der klinischen Response erwecken. Um solche Effekte zu vermeiden, wäre es ratsam, in einer nachfolgenden Studie gezielt auf eine geringere Heterogenität der T0-HAMD-Werte zu achten, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu vermeiden.

Die medikamentöse Therapie der Patienten wies eine erhebliche Heterogenität auf. Eingeschlossen wurden neben bisher unmedizierten Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Studienteilnahme eine Antidepressiva-Therapie neu begonnen wurde, auch Patienten, bei denen die Änderung einer bereits bestehenden antidepressiven Therapie aufgrund einer bisher ausbleibenden Response erfolgte. Ferner erfolgte aufgrund der geringen Stichprobengröße bei der Gruppeneinteilung keine weitere Feindifferenzierung nach Substanzklasse oder Dosierung der eingesetzten Antidepressiva. Zwar geht man derzeit davon aus, dass alle Antidepressiva-Klassen sowie auch augmentativ eingesetzte Substanzen wie Neuroleptika und Lithium auf neurobiologischer Ebene in etwa die gleichen Effekte haben [34,39,91,92], jedoch ist nicht bekannt, inwieweit sich diese Effekte vor allem in der Therapiefrühphase hinsichtlich Art und Ausmaß unterscheiden. Ein Teil der Patienten erhielt aufgrund komorbid bestehender Erkrankungen neben Antidepressiva weitere Medikamente wie Benzodiazepine oder Neuroleptika. Obwohl die Wirkung auf frontale Hirnstrukturen und die dort generierten kognitiven Prozesse als spezifisch für Antidepressiva und Augmentativa angesehen wird [34,39,91,92], gibt es dennoch Studien, die zeigen, dass auch an-

dere psychotrope Medikamente die EEG-Ableitung beeinflussen können [75,177]. Um diese Effekte zu minimieren, wurde darauf geachtet, dass die EEG-Ableitung in einer Zeitspanne erfolgte, in der unmittelbar vorher keine sedierenden Substanzen eingenommen wurden. Etwaige neurophysiologische Langzeiteffekten konnten hierdurch jedoch nicht verhindert werden. Auch für beispielsweise Beta-Blocker ist bekannt, dass diese die neuronale Verarbeitung emotionaler Gesichtsausdrücke beeinflussen können, was sich wiederum ebenfalls auf die abgeleiteten evozierten Potentiale auswirken kann [178].

Neben der medikamentösen Therapie nahm ein Großteil der Patienten parallel an einer antidepressiv intendierten psychologischen Psychotherapie teil, die in der Regel ein bis zwei Termine in der Woche in Anspruch nahm. Studien zeigen, dass eine mehrwöchige Psychotherapie ebenfalls Effekte auf den kognitiven Bias depressiver Patienten haben kann und hierdurch unter anderem ähnlich wie durch Antidepressiva der negative emotionale Bias korrigiert wird [53,179]. Messdaten zu den Effekten in der Frühphase einer psychotherapeutischen Intervention liegen bisher nicht vor. Es ist allerdings zweifelhaft, dass bei einer Therapiefrequenz von ein bis zwei Terminen in der Woche bereits zum Zeitpunkt T1 nach circa einer Woche im EEG messbare Effekte erzielt werden. Bei den meisten Patienten handelte es sich um stationäre Neuzugänge, bei denen zwischen T0 und T1 lediglich das Vorgespräch für die geplante Psychotherapie stattfand. Dennoch können Effekte auf die gemessenen evozierten Potentiale letztendlich nicht ausgeschlossen werden. Ein größerer Einfluss dagegen ist auf die klinische Response zum Zeitpunkt T8 zu erwarten. Hierbei kann nicht unterschieden werden, ob es sich um ein Resultat der Antidepressiva-Wirkung oder der Psychotherapie handelt.

Zusammenfassend resultiert aus den oben genannten Faktoren eine erhebliche interindividuelle Schwankungsbreite sowohl der EEG-Messungen als auch der HAMD-Werte mit zahlreichen potentiellen Einflüssen durch unter anderem die eingesetzte Antidepressiva-Substanzklasse, eine begleitende Psychotherapie oder auch durch eine Begleitmedikation. Da jedoch zwischen Respondern und Non-Respondern hinsichtlich der eingesetzten Antidepressiva-Klassen, der medikamentösen Interventionsart, der Komedikation und der Inanspruchnahme supportiver Therapiemaßnahmen keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden, ist das Risiko massiver Konfundierungseffekte durch diese Faktoren insgesamt dennoch als eher gering einzuschätzen. Es ist nötig, im Anschluss an diese Pilotstudie eine weitere Studie durchzuführen, welche ausschließlich bisher unmedizierte depressive Patienten ohne psychiatrische Komorbiditäten oder Komedikation einschließt, bei denen eine antidepressive Therapie mit der gleichen Substanzklasse ohne begleitende Psychotherapie angestrebt ist, um potentiell störende Einflüsse auf die erhobenen Messergebnisse wie in der hiesigen Studie zu minimieren.

Ferner weisen evozierte Potentiale (ERPs) als abbildendes Verfahren kognitiver Exekutivprozesse diverse Schwächen auf. Es wurden Rechtshänder, Linkshänder und beidhändige Patienten in die Studie eingeschlossen. Durch Bildung von Elektrodenclustern und Mittelung der innerhalb des Clusters befindlichen Elektroden wurden potentielle Hemisphärenunterschiede zwischen Rechts- und Linkshändern eliminiert. Allerdings ist fraglich, inwieweit sich eine möglicherweise variierende neuronale Aktivität beidhändiger Personen bei der Informationsverarbeitung auf die erhobenen EEG Daten auswirkt.

Das EEG ist zudem störanfällig und weist eine große Untersucherabhängigkeit auf. Durch Augen- und Muskelbewegungen, Lidschluss und verrutschte Elektroden sind erhebliche Spannungsartefakte möglich [118]. Zudem können individuelle Variationen von Schädeldecke und kortikaler Faltung bei zwei unterschiedlichen Personen zu zwei gänzlich gegensätzlich ausgerichteten Dipolen führen [116,118]. Dies wäre jedoch insbesondere dann problematisch, wenn lediglich prätherapeutische Werte erhoben und verglichen würden. In der hiesigen Studie wurde für jeden Patienten einzeln die individuelle Differenz zwischen T0 und T1 berechnet und erst anschließend der Mittelwert der jeweiligen Gruppen gebildet, um den Einfluss interindividuelle Unterschiede zu minimieren.

Um einen an der Kopfhaut als ERP ableitbaren Dipol zu generieren, ist es nötig, dass zeitgleich eine Vielzahl von Neuronen aktiv ist [116]. Infolgedessen können zahlreiche neuronale Prozesse, welche lediglich mit der Aktivität einer kleinen Neuronengruppe einhergehen, nicht als ERP registriert werden [116]. Auch kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass ein ERP wirklich den vermuteten neuronalen Prozess widerspiegelt oder dass in zwei unterschiedlichen Messungen, bei denen beide Male ein bestimmtes ERP abgeleitet werden kann, auch beide Male derselbe neuronale Prozess abläuft [116,119]. ERPs erlauben dazu keine direkten Rückschlüsse auf die anatomische Region, die diese generiert [119], weswegen das hiesige frontal abgeleitete LPP nicht zwangsläufig eine Aktivität im frontalen Kortex abbildet. Bei hoher Aktivität in anderen Hirnregionen besteht das Risiko, dass diese die Amplitude des frontal abgeleiteten LPPs beeinflusst [116,118]. Somit ist eine definitive Einschätzung, inwieweit der gemessene Unterschied der Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta\text{fLPP}_{\text{T0-T1}}$) zwischen Respondern und Non-Respondern tatsächlich eine unterschiedliche Integrität frontaler Exekutivprozesse repräsentiert, derzeit noch nicht möglich. Nach gegenwärtigem Forschungsstand erachtet man eine Korrelation von ERPs und einem ausgewählten neuronalen Prozess als wesentlich wahrscheinlicher als die Korrelation einer lokalen Aktivität im fMRT mit einem ausgewählten neuronalen Prozess [116], weswegen das LPP als Messmethode lokalisierter aufgabenspezifischer Hirnaktivität zumindest im Vergleich mit anderen Ver-

fahren neuronaler Bildgebung trotz Limitationen eine solide Alternative darstellt. Hinzu kommt, dass sich Antidepressiva-Effekte maßgeblich auf frontale Hirnstrukturen konzentrieren, welche für die Generierung von Exekutivprozessen verantwortlich sind. Wirkort und Wirkweise sind also bekannt, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass eine Veränderung des frontalen LPP nach Antidepressiva-Einnahme auch primär eine veränderte Dynamik frontaler Exekutivprozesse abbildet [119].

Auch hinsichtlich der Datenauswertung und statistischen Methodik weist diese Studie Limitationen auf. Es handelte sich um eine rein explorative, nicht interventionelle, klinische Beobachtungsstudie, welche maßgeblich der Hypothesenfindung diene und eine erste Einschätzung der Gültigkeit dieser Hypothesen ermöglichen sollte. Die Aussagekraft ist jedoch bei diesem Studiendesign verglichen mit randomisierten kontrollierten Studien als eher gering zu bewerten. Insgesamt wurden die Daten von 40 Patienten für die Auswertung herangezogen, was eine vergleichsweise kleine Stichprobe darstellt. Hierdurch erhöht sich der Einfluss individueller Schwankungen, so dass die Repräsentativität für die Gesamtbevölkerung eher klein ist. Zudem ist es möglich, dass vor allem Patienten mit leichter Symptomatik oder bereits in der Vergangenheit gutem Ansprechen auf Antidepressiva eine höhere Studien-Teilnahmebereitschaft aufweisen und daher vermehrt in der hiesigen Stichprobe vertreten sind. Über die Hälfte der initial eingeschlossenen Studienteilnehmer musste zudem aufgrund verschiedener Faktoren nachträglich wieder ausgeschlossen werden. Häufigste Ursachen waren insbesondere ein Abbruch durch die Patienten selbst oder eine Umstellung der antidepressiven Medikation vor Ende des Beobachtungszeitraumes. Ein Studienabbruch könnte nicht zufällig erfolgt sein, sondern maßgeblich Patienten mit besonders schwerer und therapieresistenter Symptomatik betreffen, die sich durch die Studienteilnahme möglicherweise in höherem Maße belastet sahen als Patienten mit einer weniger schweren klinischen Ausprägung und einem besseren medikamentösen Ansprechen. Vorzeitige Medikamentenumstellungen wurden vor allem bei ausgeprägter depressiver Symptomatik durchgeführt. In beiden Fällen ist es somit möglich, dass insbesondere Patienten mit größerer Depressionsschwere und niedrigerer Therapieresponse nachträglich ausgeschlossen und somit in dieser Studie nicht erfasst wurden. Es resultiert eine Stichprobenverzerrung (Selection Bias), welche ebenfalls eine Verminderung der Repräsentativität des hiesigen Patientenkollektivs zur Folge hat. Eine Möglichkeit, Selection Bias zu verhindern, stellt unter anderem eine Korrektur nach Heckman dar, die in dieser Studie jedoch nicht durchgeführt wurde. Auch könnte in Folgestudien auf eine höhere Stichprobengröße geachtet werden.

Die Auswertung der EEG-Daten erfolgte ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit des Patienten und größtenteils mittels automatisierter mathematischer Algorithmen, um den Ermessensspielraum der auswertenden Person und den hierdurch entstehenden Detection Bias gering zu halten. Limitationen ergaben sich dennoch bei der Datenauswertung, welche stets einen Kompromiss aus Artefaktreduktion und Informationsverlust beinhaltet. Einerseits ist eine Artefaktreduktion notwendig, um Potentialschwankungen, Muskel-, Augenbewegungs- und Lidschlussartefakte zu eliminieren. Andererseits wird hierdurch auch neurologische Aktivität eliminiert, die zeitgleich zum Artefakt ereignis stattfindet, so dass teilweise relevante Daten verlorengehen. Auch die anschließende Mittelung (Averaging) kann teilweise eine Informationsverzerrung bedingen. Die physiologisch intraindividuell leicht variierende zeitliche Latenz der ERPs von Stimulus zu Stimulus ergibt bei Mittelung eine kleinere und breitere Gesamt-Amplitude als dies bei konstanter zeitlicher ERP-Latenz der Fall wäre [116,119]. Eine Zunahme der gemittelten LPP-Amplitude von T0 auf T1 kann daher einerseits als Ausdruck einer zunehmenden Integrität kognitiver Exekutivfunktionen interpretiert werden, andererseits aber auch das Resultat einer zum Zeitpunkt T1 geringeren Variation der LPP-Latenzen darstellen. Darüber hinaus handelt es sich beim LPP um eine eher kleine ERP-Komponente, die unmittelbar auf eine große Komponente, die P300, folgt [116]. Da sich aufeinanderfolgende ERP-Komponenten überlappen, kann eine scheinbare Zunahme des LPP auch bedingt sein durch eine eigentliche Zunahme der vorangehenden P300. Auffällig sind auch die sehr hohen Standardabweichungen bei den erhobenen EEG-Daten, die teilweise höhere Zahlen annehmen als die eigentlichen LPP-Werte. Dies spricht für eine große interindividuelle Streuung, bei der insbesondere einzelne hohe Ausreißer die gebildeten Gruppen-Mittelwerte erheblich beeinflussen können.

Aufgrund von organisatorischen Faktoren musste bei elf Patienten die Erhebung des T8-HAMD-Wertes vorgezogen werden auf Woche sechs beziehungsweise sieben. Zwar wird in der Leitlinie eine Therapiedauer von sechs Wochen zur Beurteilung einer klinischen Response als ausreichend erachtet [6], allerdings wurden die meisten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva über einen längeren Zeitraum durchgeführt, so dass nicht gänzlich auszuschließen ist, dass etwaige Spät-Responder so fälschlicherweise als Non-Responder eingeteilt wurden.

Es wurden ausschließlich EEG-Daten depressiver Patienten untersucht und miteinander verglichen, jedoch nicht mit den Daten einer gesunden Kontrollgruppe in Beziehung gesetzt, da die Intention dieser Pilotstudie zunächst nur darin bestand, etwaige elektrophysiologische Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern in der Frühphase einer antidepressiven Therapie zu detektieren. Eine gesunde Kontrollgruppe wäre wichtig, um eine Vorstellung der gewöhnlichen LPP-Entwicklung von T0 auf T1 eines gesunden unmedizierten Probanden zu erhal-

ten als Vergleichsparameter für die hiesigen responseabhängig alternierende LPP-Entwicklungen bei depressiven medizierten Patienten. Insbesondere für die Verifizierung der vermuteten Re-Test-Adaptation mit Abnahme der frontalen kortikalen Aktivität bei erneuter Präsentation derselben visuellen Stimuli zum Zeitpunkt T1 wäre es nötig, in einer nachfolgenden Studie zusätzlich zu den depressiven Patienten auch eine gesunde, unmedizierte Kontrollgruppe zu untersuchen. Darüber hinaus sollten in einer nächsten Studie neben einer gesunden Kontrollgruppe auch die Daten einer Placebogruppe erhoben werden, um mutmaßliche Interaktionen des LPP mit Placeboeffekten auszuschließen.

Ein weiterer limitierender Faktor ist, dass aufgrund der geringen Stichprobengröße die Gruppen teilweise nicht normalverteilt waren, so dass in diesen wenigen Fällen nicht parametrische Tests verwendet werden mussten. Diese weisen eine geringere Teststärke auf als parametrische Tests, weswegen letztere eine höhere Aussagekraft haben und in der Regel vorzuziehen sind.

5.4. Einschätzung des Stellenwertes der Studienergebnisse im aktuellen Forschungskontext

Im Folgenden soll eine Einschätzung des Stellenwerts erfolgen, den die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse zur Response-Prädiktion mittels der LPP-Entwicklung in der Therapiefrühphase im Vergleich zu anderen potentiellen Prädiktions-Parametern einnehmen.

Einen alternativen EEG-Parameter zur Response-Prädiktion stellt die Frequenzband-Analyse dar. In mehreren Studien waren sowohl die Höhe der prätherapeutischen Alpha- und Thetabandaktivität als auch ein asymmetrisch ausgeprägtes Alpha mit einer höheren Aktivität in der linken verglichen mit der rechten Hemisphäre prädiktiv für das Ausmaß der Therapie-Response nach einigen Wochen [155,156,180–182]. Für Frequenzbandanalysen sind anders als bei der Erzeugung von ERPs keine komplexen visuellen oder akustischen Stimuli notwendig. Die Untersuchungen sind daher kürzer, erfordern keine aufwändigen Vorabinstruktionen des Patienten und können ohne größeren kognitiven Aufwand teilweise mit geschlossenen Augen bewältigt werden, wodurch sich der Belastungsfaktor deutlich reduziert. Darüber hinaus ist es möglich, mittels sogenannter LORETA-Analyse (Low Resolution Electromagnetic Tomographic Analysis) auf Grundlage der EEG-Messung dreidimensionale Bilder des Gehirns zu erstellen und so topografische Rückschlüsse auf die Stromdichte der Frequenzbänder in definierten anatomischen Regionen zu ziehen [156,183]. Dies ermöglicht die gezielte Betrachtung der neuronalen Aktivität in den anatomischen Schlüsselregionen der Depression wie im anterioren Cingulum und in Teilen des präfrontalen Kortex [156,183]. Ein Nachteil von Frequenzbändern ist, dass diese anders als

ERPs nicht mit eventspezifischen kognitiven Prozessen assoziiert sind, sondern lediglich die kontinuierlich vorhandene kortikale Grundaktivität repräsentieren [118]. Es ist nicht möglich, mithilfe der Frequenzbandanalyse einen bestimmten kognitiven Prozess von Interesse isoliert zu betrachten oder den zeitlichen Verlauf der Verarbeitung eines Stimulus darzustellen wie in ERP-Messungen. Frequenzbänder sind daher besser für eine topografische Zuordnung neuronaler Aktivität geeignet, ERPs hingegen mehr für die funktionelle Zuordnung neuronaler Aktivität und die Darstellung der schrittweisen Verarbeitung von Stimuli.

Neben elektrophysiologischen Messungen sind bildgebende Verfahren ein häufig verwendetes Instrument in Studien zur Response-Prädiktion. Strukturelle MRT-Untersuchungen zeigten, dass ein größeres Volumen des anterioren Cingulums vor Therapiebeginn assoziiert ist mit einem besseren Therapieansprechen nach acht Wochen [157]. Mittels funktioneller, hämodynamischer Messungen wie fMRT oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die sich alternativ zum EEG für die Abbildung der neuronalen Aktivität bei der Bewältigung kognitiver Aufgaben eignen, gelang ähnlich wie in der hiesigen Studie eine Response-Prädiktion anhand des kognitiven Bias [110,114,115]. Der größte Vorteil bildgebender Verfahren gegenüber dem EEG ist eine erheblich bessere örtliche Auflösung der Messung, so dass eine relativ genaue topographische Zuordnung der gemessenen Hirnaktivität möglich ist. Dagegen ist bei ERP-Messungen lediglich eine grobe Assoziation des abgeleiteten Potentials und dem der gemessenen Aktivität zugrundeliegenden anatomischen Generator möglich [116,118,119]. Im Gegensatz dazu ist das EEG den bildgebenden Verfahren hinsichtlich der zeitlichen Auflösung neuronaler Prozesse deutlich überlegen. ERPs reflektieren kontinuierlich die ablaufende Hirnaktivität mit einer zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich und damit nahezu ohne Verspätung, so dass ein ERP-Effekt, der 150 ms nach Stimuluspräsentation beobachtet wird, auch eine neuronale Aktivität zu exakt diesem Zeitpunkt reflektiert [118,119]. Zudem besteht eine enge Beziehung zwischen der Generierung von ERPs und der synaptischen Transmission, weswegen ERPs besonders gut geeignet sind, um pharmakologische Effekte auf funktioneller und Transmitterebene zu messen [118]. Bei hämodynamischen Messungen hingegen wird die neuronale Aktivität nur anhand von Surrogatmarkern gemessen wie dem Level des oxygenierten Blutes im fMRT oder dem lokalen Glucosemetabolismus beim PET. Da diese Werte lediglich eine verspätete, sekundäre Konsequenz der neuronalen Aktivität darstellen, ist die zeitliche Auflösung hämodynamischer Messungen mit mehreren 100 ms weitaus schlechter [118].

Dazu erfordert die Durchführung bildgebender Verfahren einen höheren personellen, energetischen und finanziellen Aufwand. Ein fMRT kostet umgerechnet etwa 450 Euro pro Stunde, ein

PET ist wegen des benötigten radioaktiven Materials nochmals teurer, wohingegen ein EEG-Messung bereits zu einem Preis von umgerechnet 1-3 Euro von einer einzelnen Person durchgeführt werden kann [118]. Anders als bei hämodynamischen Messungen sind zudem für die Befähigung zur Ableitung eines EEGs keine zusätzlichen Qualifikationen notwendig, so dass auch Studenten hierzu in der Lage wären [118].

Auch laborchemische Methoden werden eingesetzt, um mittels im Blut messbarer Parameter die Therapie-Response vorherzusagen. Messungen von Neurotrophin-Konzentrationen zeigten, dass eine prätherapeutisch höhere Serumkonzentration des BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) assoziiert ist mit einer höheren Response nach acht Wochen [158]. Genetische Analysen ergaben signifikante Unterschiede des BDNF-Gens zwischen Respondern und Non-Respondern, welche prädiktiv waren für den anschließenden Therapieerfolg [184]. Ähnliches konnte auch für ein Serotonin-Transporter-Gen gezeigt werden [159]. Ein Vorteil dieser laborchemischen Prädiktoren ist deren geringe Störanfälligkeit und gute Reproduzierbarkeit. Im Gegensatz dazu sind EEG-Messungen stark untersucherabhängig, störanfällig für Bewegungsartefakte oder verrutschte Elektroden und durch zahlreiche Individualfaktoren des Patienten beeinflussbar wie etwa dessen Wachheits- und Aufmerksamkeitsgrad, Schädeldicke, hirnanatomischen Varianten oder psychotrope Ko-Medikation [118]. Dazu sind laborchemische Parameter durch eine einfache Blutentnahme zu erheben und damit, anders als die zur Messung von ERPs erforderliche Bewältigung komplexer kognitiver Aufgaben, für den Patienten mit einem wesentlich geringeren Belastungsgrad und Zeitaufwand verbunden. Nachteile sind die Invasivität, der große analytische Aufwand und die recht hohen Kosten, die Untersuchungen mittels ELISA (Enzyme-linked-Immunosorbent Assay) oder gar eine genetische Diagnostik mit sich bringen. Insbesondere Letztere wird daher sicherlich kaum als routinemäßige Messung im klinischen Alltag zu etablieren sein.

Eine Alternative zu apparativen Methoden stellt die Response-Prädiktion mittels neuropsychologisch basierter Interviews und Verhaltensexperimente dar. Als Beispiel seien hier Gedächtnis-Experimente angeführt, mit deren Hilfe gezielt der Ausprägungsgrad des emotionalen Bias mit der zukünftigen Reduktion der klinischen depressiven Symptome verglichen werden konnte. Auch hier konnte anhand des prätherapeutischen Bias vorhergesagt werden, welche Patienten nach einigen Monaten mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Rückgang der depressiven Symptomatik aufweisen würden und welche nicht [109,185]. Ein Vorteil derartiger interviewbasierter kognitiver Testungen ist vor allem die einfache Durchführbarkeit. Es werden weder zusätzliche Apparate oder Materialien noch ein gesondert geschultes Fachpersonal benötigt, woraus sich ein

sehr geringer Kostenfaktor ergibt. Zudem können die Interviews am Telefon erhoben werden. Dies reduziert den Belastungsgrad für den Patienten und ermöglicht ein Follow-up auch bei solchen Patienten, die früher als erwartet aus der stationären Versorgung entlassen werden oder im Studienverlauf umgezogen sind. Bei elektrophysiologischen Messungen hingegen wird allein aufgrund der aufwändigen Vorbereitung wie dem Anbringen der Messelektroden und der Vorabinstruierung des Patienten ein erheblich größerer Zeitaufwand benötigt. Ebenfalls vorteilhaft ist, dass auch die anschließende Datenauswertung einen deutlich geringeren Aufwand erfordert als die Analyse von ERPs.

Ein Nachteil rein interviewbasierter Testungen ist, dass diese immer nur das Endresultat kognitiver Verarbeitung repräsentieren, nicht aber die zahlreichen neurologischen Prozesse auf dem Weg dorthin. Somit ist es schwer, isoliert einen einzelnen Prozess zu identifizieren, welcher eine beobachtete Verhaltensänderung durch medikamentöse Manipulation erklärt [118,121]. Im Vergleich dazu zeichnet das EEG die Gehirnaktivität von der Stimuluspräsentation bis zur Verhaltensantwort kontinuierlich mit hoher zeitlicher Auflösung und einer groben räumlichen Zuordnung auf, so dass die jeweiligen neuronalen Prozesse, die durch ein Medikament beeinflusst werden, wesentlich differenzierter betrachtet werden können [118]. Darüber hinaus können ERPs auch von Personen aufgezeichnet werden, welche nicht in der Lage sind, eine Antwort zu geben, wie etwa mutistische depressive Patienten [118], was bei interviewbasierten kognitiven Testungen nicht möglich ist.

Alle hier genannte Prädiktions-Studien untersuchten ausschließlich prätherapeutische Unterschiede zwischen späteren Respondern und Non-Respondern. Weitaus weniger Studien beschäftigten sich dagegen wie die hiesige Arbeit mit der Fragestellung, inwieweit die dynamischen Veränderungen in der Frühphase einer antidepressiven Therapie zur Response-Prädiktion geeignet sind. Statistisch signifikante Veränderungen auf genetischer Ebene im Sinne eines erhöhten Expressionslevels von Neurotrophinen durch Antidepressiva sind in der Frühphase nicht messbar und benötigen nach gängigem Verständnis eine Mindesttherapiedauer von mehreren Wochen [35,90,94,95]. Auch hierdurch herbeigeführte strukturelle Veränderungen wie eine Zunahme von Anzahl und Vernetzungsdichte neuronaler Zellen mit einer resultierenden Regeneration der depressionsbedingten Atrophie frontaler und limbischer Hirnstrukturen manifestieren sich erst nach chronischer Antidepressiva-Therapie [39,40,52,86,89,94]. Sowohl die laborchemische Messung von Neurotrophin-Konzentrationen als auch klassische bildgebende Verfahren scheinen daher für eine Bewertung des prädiktiven Potentials früher Antidepressiva-Effekte nicht geeignet zu sein und erlauben eine Vorhersage der späteren Therapie-Response ausschließlich anhand

prätherapeutischer statischer Parameter. Weitaus besser eignen sich hierzu Studien, in denen der kognitive Bias die Grundlage der Therapie-Prädiktion darstellt, da dieser bei künftigen Respondern bereits in der Frühphase einer antidepressiven Therapie statistisch signifikante Korrekturen aufweist [23,53,105–108,111,113]. Dennoch wurde bisher in den meisten Prädiktions-Studien, die sich mit dem kognitiven Bias befassten, ebenfalls ausschließlich der prätherapeutische Bias zwischen Respondern und Non-Respondern verglichen und nicht dessen Entwicklung in der Frühphase der antidepressiven Therapie. Das Resultat des Großteils dieser Studien ist, dass Patienten, bei denen der kognitive Bias vor Therapiebeginn stärker ausgeprägt war, nach Abschluss der Antidepressiva-Therapie eine geringere Response zeigten [109–115]. Hieraus ergibt sich im klinischen Alltag die Möglichkeit, anhand der prätherapeutischen Ausprägung des kognitiven Bias des unmedizierten depressiven Patienten eine Vorhersage darüber zu treffen, ob dieser grundsätzlich gute Chancen hat, auf eine angestrebte antidepressive Therapie zu respondieren. Patienten mit niedrigem kognitiven Bias und damit hohen Chancen auf klinische Response können bereits vor Therapiebeginn identifiziert und niedrigschwelliger medikamentös therapiert werden. Probleme ergeben sich hingegen für diejenigen Patienten, welchen eine niedrige Chance auf ein erfolgreiches Therapie-Outcome prognostiziert wird. Fraglich ist, ob hier von vornherein auf eine medikamentöse Therapie verzichtet und stattdessen ausschließlich gesprächstherapeutische Maßnahmen eingesetzt werden sollten, oder ob dennoch ein individueller medikamentöser Therapieversuch sinnvoll ist. Es ist anzunehmen, dass Patienten mit einer initial starken Ausprägung depressionstypischer Pathologien eine längere Rekonvaleszenzzeit benötigen als Patienten mit initial nur geringergradigen pathologische Veränderungen. Bei einem prätherapeutisch stärker ausgeprägten kognitiven Bias bleiben positive Antidepressiva-Effekte daher vermutlich länger im subklinischen Bereich, bevor diese mittels klinischer Messinstrumente wie dem HAMD-17 detektierbar sind. Dies könnte dazu führen, dass subklinische individuelle Therapieerfolge bei Patienten mit einem initial hohen kognitiven Bias bei einer Response-Prädiktion anhand ausschließlich prätherapeutisch erhobener Parameter nicht mitberücksichtigt werden. Darüber hinaus erfolgt hierbei die Vorhersage des Therapieerfolges unabhängig vom eingesetzten Antidepressivum oder Augmentativum, wodurch die individuellen, teils erheblichen Unterschiede in der Wirksamkeit vernachlässigt werden. Es sollte daher nicht grundsätzlich anhand des mangelnden Erfolges eines speziellen Therapeutikums auf eine generelle Unwirksamkeit von Antidepressiva oder Augmentativa bei dem betroffenen Patienten geschlossen werden. Für eine Individualisierung der antidepressiven Therapie wäre es daher sinnvoll, neben prätherapeutischen Parametern auch frühe Antidepressiva-Effekte bei der Response-Prädiktion zu berücksichtigen. Einer Arbeitsgruppe gelang es, mittels EEG-Frequenzbandanalyse einen Parameter zu identifi-

zieren, mit welchem anhand von 48 Stunden nach Therapiebeginn gemessener Veränderungen eine Einschätzung der zukünftigen Response möglich war [186,187]. Prädiktions-Grundlage bildete hier die sogenannte präfrontale Kordanz, welche sich aus der absoluten und relativen präfrontalen Frequenzbandaktivität berechnet [187]. Diese zeigt sowohl 48 Stunden als auch eine Woche nach Therapiebeginn eine verglichen mit dem prätherapeutischen Ausgangswert signifikante Reduktion bei Respondern, welche dagegen bei Non-Respondern fehlte [186,187]. Einen großen Vorteil gegenüber der Methodik der hiesigen Studie stellt hier die Möglichkeit dar, bereits nach einer 48 stündigen Therapie eine Response-Prädiktion tätigen zu können. Allerdings zeigte lediglich der Gruppenvergleich einen statistisch signifikanten Unterschied der präfrontalen Kordanz zwischen Respondern und Non-Respondern nach 48 Stunden. Dagegen konnte ein signifikanter Zusammenhang der Reduktion der präfrontalen Kordanz mit dem Rückgang der depressiven Symptomatik nur eine Woche nach Therapiebeginn, jedoch nicht nach 48 Stunden gezeigt werden [187].

Einen anderen EEG-Parameter zur Response-Prädiktion mittels früher, antidepressivainduzierter Veränderungen nach einer einwöchigen Therapie stellt der ATR-Wert (Antidepressant Treatment Response) dar. Dieser errechnet sich aus der prätherapeutischen relativen Theta- und Alpha-bandaktivität sowie aus der Veränderung beider Frequenzbandaktivitäten eine Woche nach Therapiebeginn [182]. In mehreren Studien konnte anhand eines hohen ATR-Wertes sowohl eine Response als auch eine anhaltende Remission auf eine Therapie mit verschiedenen Antidepressiva-Substanzklassen mit hoher Verlässlichkeit vorhergesagt werden sowie auch die voraussichtliche Zeitdauer bis hierhin [182,188–190]. Für die Vorhersage einer Response betragen die maximale Sensitivität und Spezifität gerundet 71 % und 88 % und für die Vorhersage einer Remission (HAMD-Wert ≤ 7) 88 % und 65 % [188] beziehungsweise die insgesamt Vorhersagegenauigkeit für das Therapie-Outcome 74% [190]. Darüber hinaus wechselte man bei einem Teil der Patienten, deren ATR-Wert so gering war, dass voraussichtlich keine Response zu erwarten war, nach einer Woche Therapie die Antidepressiva-Substanzklasse. Diese Patienten zeigten nach einer Therapiedauer von insgesamt acht Wochen eine signifikant bessere Response als jene Patienten, bei denen trotz eines niedrigen ATR-Wertes die Antidepressiva-Substanzklasse beibehalten worden war. Der ATR-Wert kann folglich nicht nur genutzt werden, um die Response vorherzusagen, sondern stellt auch einen geeigneten Parameter dar, um Therapieentscheidungen zu treffen [156,190,191].

Dagegen liegen bisher ausgesprochen wenige Studien vor, die, ähnlich wie die hiesige Arbeit, die Möglichkeit einer Response-Prädiktion mittels der frühen antidepressivainduzierten Korrektur des kognitiven Bias untersuchten. In einer Studie konnte im fMRT bei zukünftigen Respon-

dern eine verglichen mit Non-Respondern signifikant größere Reduktion der neuronalen Aktivität der Amygdala und des anterioren Cingulums bei der Verarbeitung ängstlicher Gesichter nach einer Woche antidepressiver Therapie gezeigt werden [107]. Eine zukünftige Response ist demnach assoziiert mit einer Reduktion des negativen emotionalen Bias in der ersten Therapiewoche.

5.5. Zusammenfassung und Ausblick

Depressionen zählen weltweit zu den häufigsten Erkrankungen, gehen einher mit hoher Morbidität und Mortalität und weisen als eine der häufigsten Ursachen für Arbeitsunfähigkeit und die Bewilligung von Erwerbsminderungsrenten einen erheblichen gesundheitsökonomischen Stellenwert auf [2,5,8–13,15–20]. Der Erfolg einer medikamentösen antidepressiven Therapie kann aufgrund einer mehrwöchigen Wirklatenz erst nach einem Einnahmezeitraum von vier bis sechs Wochen beurteilt werden [6,22–25]. Bei einer durchschnittlichen therapeutischen Erfolgsrate von nur 40-60 % [6,25,26] nimmt somit die Hälfte der therapierten Patienten über einen mehrwöchigen Zeitraum ein Medikament ein und ist dessen vollem Spektrum an Nebenwirkungen ausgesetzt, welches sich nachträglich als individuell nicht ausreichend wirksam herausstellt. Hieraus resultiert sowohl eine durch verlängerte Krankheits- und Hospitalisierungsdauer erhöhte individuelle als auch durch ein Mehr an Kosten und Arbeitsunfähigkeitstagen erhöhte gesellschaftliche Belastung. Eine Optimierung könnte die Vorhersage des voraussichtlichen klinischen Therapieansprechens zu einem früheren Zeitpunkt der Therapie darstellen.

In dieser Arbeit wurden neurophysiologische Veränderungen bei depressiven Patienten in der Frühphase einer medikamentösen antidepressiven Therapie mittels EEG-Ableitung untersucht und hinsichtlich ihrer Eignung als potentielle Prädiktoren eines zukünftigen klinischen Therapieerfolges eingeschätzt. Im Fokus stand hierbei das LPP, ein evoziertes Potential, welches eine enge Assoziation zur Integrität frontal generierter, kognitiver Exekutivfunktionen aufweist [127,128,130,132,137,138]. Forschungen der letzten Jahrzehnte kamen einheitlich zu Ergebnissen, welche auf einen bei depressiven Patienten vorliegenden kognitiven Bias schließen lassen, der unter anderem mit einer beeinträchtigten Integrität kognitiver Exekutivfunktionen einhergeht [53,55,63,64,67,74,78–80]. Es gibt Hinweise, dass dieser kognitive Bias im Falle einer zukünftig erfolgreichen medikamentösen antidepressiven Therapie bereits in der therapeutischen Frühphase rückläufig ist [23,53,105–108,111,113], so dass hier schon vor Eintritt der klinischen Response eine messbare Verbesserung kognitiver Exekutivfunktionen zu erwarten wäre.

Ziel dieser Arbeit war der Nachweis einer unterschiedlichen LPP-Entwicklung bei künftigen Respondern und Non-Respondern in der Frühphase einer medikamentösen antidepressiven The-

rapie als Surrogatmarker einer responseabhängigen, frühzeitigen Integritätsverbesserung defizitärer Exekutivfunktionen.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse dieser Studie hinweisgebend für das Vorliegen response-spezifischer Antidepressiva-Effekte in der Therapiefrühphase. Es konnten bereits nach einer Therapiedauer von fünf bis sieben Tagen statistisch signifikante Unterschiede der LPP-Entwicklung zwischen Respondern und Non-Respondern gezeigt werden. Diese sind hinsichtlich ihrer Messbarkeit topografisch begrenzt auf frontale Hirnstrukturen und stimmen damit überein mit der selektiven Antidepressiva-Wirkung auf anatomische Schlüsselregionen der Depression wie den präfrontalen Kortex und das anteriore Cingulum. Darüber hinaus gibt es Anhaltspunkte, dass sich diese frühen antidepressivainduzierten Veränderungen hauptsächlich auf funktioneller Ebene durch Integritätsverbesserung frontaler neuronaler Netzwerke auswirken, wohingegen Effekte auf struktureller Ebene durch Neurogenese erst im späteren Therapieverlauf detektierbar sind [34,35,39,40,86,89,90,94,95,107,108]. Auch scheint es sich hierbei nicht um eine generelle Integritätsverbesserung frontaler Netzwerke zu handeln, sondern um eine selektive Beeinflussung isolierter kognitiver Prozesse wie insbesondere die Bewältigung von Exekutivaufgaben und die Emotionswahrnehmung. Das Ausmaß der Integritätsverbesserung kognitiver Exekutivfunktionen nach einer Therapiedauer von fünf bis sieben Tagen scheint sich somit signifikant in Abhängigkeit einer späteren klinischen Response oder Non-Response zu unterscheiden und signifikant mit dem prozentualen Rückgang der klinischen depressiven Symptome nach acht Wochen zu korrelieren. Die Entwicklung des frontalen LPP von T0 auf T1 bei emotionaler Inkongruenz von Ziel- und Störstimulus ($\Delta\text{fLPPi}_{\text{T0-T1}}$) konnte als Prädiktor der klinischen Response nach acht Wochen identifiziert werden und könnte damit einen Surrogatmarker der verbesserten kognitiven Exekutivfunktionen darstellen. Das Potential einer im Vergleich noch potenteren Response-Prädiktion beinhaltet jedoch die ausschließlich durch positive Störstimuli generierte S3- $\Delta\text{fLPPi}_{\text{T0-T1}}$ durch zusätzliche Abbildung der parallel erfolgenden frühen Korrektur des emotionalen Bias.

Limitationen ergeben sich insbesondere durch eine prätherapeutisch statistisch signifikant höhere Symptomschwere bei den Respondern, die jedoch keinen relevanten Confounder darstellt, eine geringe Stichprobengröße bei einem gleichzeitig recht heterogenen Patientenkollektiv mit psychischen Komorbiditäten und unterschiedlicher Begleitmedikation, eine fehlende Einheitlichkeit der antidepressiven Therapie sowie einen potentiellen Datenverlust bei der EEG-Auswertung, was insgesamt zu Einschränkungen der Repräsentativität führt.

Im Rahmen zahlreicher Studien gelang es in der jüngeren Vergangenheit, elektrophysiologische, bildmorphologische, laborchemische und neuropsychologische Biomarker zu identifizieren, welche alle als geeignete potentielle Prädiktions-Parameter infrage kommen. Diese lassen sich ungeachtet ihrer Methodik untergliedern in statische Parameter, welche ausschließlich prätherapeutisch erhoben wurden und dynamische Parameter, welche einmal vor und einmal kurze Zeit nach Therapiebeginn erhoben wurden als Indikator für antidepressivainduzierte Veränderungen in der Therapiefrühphase. Statische Prädiktions-Parameter beinhalten das Potential solider und teilweise günstiger, im klinischen Alltag mit wenig Aufwand praktikabler Screening-Instrumente, um Patienten zu identifizieren, welche generell hohe Chancen haben, auf eine medikamentöse antidepressive Therapie zu respondieren. Individualfaktoren wie subklinische Therapieerfolge und individuelle Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Antidepressiva-Klassen und Augmentativa werden jedoch nicht miterfasst. Für eine Individualisierung der antidepressiven Therapie sind daher dynamische Prädiktions-Parameter geeigneter, da diese neben prätherapeutischen Unterschieden auch frühe, subklinische Antidepressiva-Effekte bei der Response-Prädiktion berücksichtigen. Dies ermöglicht bereits in der Therapiefrühphase die Identifikation individuell nicht optimal wirksamer Substanzen und eröffnet damit die Möglichkeit frühzeitiger Therapieanpassungen im Sinne eines Substanzklassenwechsels oder einer Augmentation. Bei dem in der hiesigen Studie untersuchten LPP handelt es sich um einen solchen dynamischen Prädiktions-Parameter. Die ERP-Ableitung stellt zudem ein nicht-invasives, nebenwirkungsfreies, kostengünstiges und in den meisten Kliniken regelhaft verfügbares Verfahren dar, welches einen geringen personellen und energetischen Aufwand erfordert und mit hoher zeitlicher Auflösung die Funktionalität ausgewählter neuronaler Prozesse abbildet. Nachteile sind die Untersucherabhängigkeit und Störanfälligkeit der Messung und die geringe örtliche Auflösung des EEGs. Insgesamt machen die genannten Eigenschaften das LPP zu einem vielversprechenden Prädiktions-Parameter, dessen standardmäßige Etablierung im klinischen Alltag mit verhältnismäßig wenig Aufwand praktikabel erscheint und der in der Summe trotz seiner Limitationen ein hohes Potential der Therapieoptimierung beinhaltet. Hierdurch könnte sich in der Zukunft die Chance einer speziell auf den individuellen Patienten abgestimmten Therapie ergeben, mit der Möglichkeit, bei mangelndem Ansprechen frühzeitig und adäquat mit einer Therapieanpassung reagieren zu können. Potentielle Folgen wären eine Reduktion der individuellen Krankheits- und Hospitalisierungsdauer, eine geringere Anzahl frustraner Therapieversuche und auf ökonomischer Ebene eine Senkung von Gesundheits- und Produktionsausfallskosten.

Um eine Etablierung in der Klinik zu gewährleisten, ist es notwendig, im Anschluss an diese explorative Pilotstudie, die einer ersten Einschätzung des prädiktiven Potentials des LPP diente, weitere Studien mit einem größeren, weniger heterogenen Patientenkollektiv und gesunder Kontrollgruppe durchzuführen. Erwähnenswert ist zudem das hohe prädiktive Potential des in anderen Prädiktions-Studien untersuchten, durch Frequenzbandanalyse ermittelten ATR-Wertes als alternativen EEG-Parameter [182,188–191]. Da beide Werte innerhalb einer EEG-Ableitung aufgezeichnet werden können, wäre in Folgestudien daher auch eine parallele Untersuchung von LPP und ATR-Wert denkbar und eine anschließende Mittelung beider Parameter, wodurch sich möglicherweise eine höhere Vorhersagegenauigkeit der Therapie-Response erzielen ließe. In jedem Falle stellt die Response-Prädiktion der medikamentösen antidepressiven Therapie ein vielversprechendes, junges Studiengebiet dar, in dem dringender weiterer Forschungsbedarf besteht.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Wittchen H-U, Jacobi F, Klose M, Ryl L. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Depressive Erkrankungen [Internet]. 1. Aufl. Robert Koch-Institut, Herausgeber. Berlin, Germany: Druckerei Heenemann; 2010 [zitiert 2. Mai 2018]. 46 S. (Depressive Erkrankungen; Bd. 51). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf?__blob=publicationFile
2. Mathers C, Fat DM, Boerma JT, World Health Organization, Herausgeber. The global burden of disease: 2004 update [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008 [zitiert 2. Mai 2018]. 146 S. Verfügbar unter: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
3. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. JAMA. 18. August 1989;262(7):914–9.
4. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 25. Mai 2013;56(5–6):733–9.
5. Möller H-J, Braun-Scharm H, Deister A, Laux G, Bob A, Bob K, Herausgeber. Psychiatrie und Psychotherapie. 4. Aufl. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG; 2009. 640 S. (Duale Reihe).
6. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BApK, BPtK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, Herausgeber. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. AWMF-Regist. November 2015;(2):1–251.
7. Dilling H, Freyberger HJ, Weltgesundheitsorganisation, Herausgeber. Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. 8. Aufl. Bern, Switzerland: Hogrefe; 2016. 525 S.

8. Seidscheck I. Screening zu Komorbidität von Depression in der Primärversorgung: Validität zweier Screeninginstrumente zur Komorbiditätsdiagnostik (Angst- und somatoforme Störungen) [Internet] [Text.PhDThesis]. [München, Germany]: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2006 [zitiert 2. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/5484/>
9. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of Twelve-month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Arch Gen Psychiatry*. Juni 2005;62(6):617–27.
10. Rodriguez BF, Weisberg RB, Pagano ME, Machan JT, Culpepper L, Keller MB. Frequency and Patterns of Psychiatric Comorbidity in a Sample of Primary Care Patients With Anxiety Disorders. *Compr Psychiatry*. April 2004;45(2):129–37.
11. Smith GR. The epidemiology and treatment of depression when it coexists with somatoform disorders, somatization, or pain. *Gen Hosp Psychiatry*. Juli 1992;14(4):265–72.
12. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, Furberg CD. Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation*. 10. Oktober 2000;102(15):1773–9.
13. Huang T, Zhou F, Wang-Johanning F, Nan K, Wei Y. Depression accelerates the development of gastric cancer through reactive oxygen species-activated ABL1 (Review). *Oncol Rep*. November 2016;36(5):2435–43.
14. Wei Y, Zhou F, He D, Bai J, Hui L, Wang X, Nan K. The level of oxidative stress and the expression of genes involved in DNA-damage signaling pathways in depressive patients with colorectal carcinoma. *J Psychosom Res*. März 2009;66(3):259–66.
15. Andersson NW, Goodwin RD, Okkels N, Gustafsson LN, Taha F, Cole SW, Munk-Jørgensen P. Depression and the risk of severe infections: prospective analyses on a nationwide representative sample. *Int J Epidemiol*. Februar 2016;45(1):131–9.

16. Andersson NW, Gustafsson LN, Okkels N, Taha F, Cole SW, Munk-Jørgensen P, Goodwin RD. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study. *Psychol Med.* Dezember 2015;45(16):3559–69.
17. Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R, Herausgeber. World report on violence and health [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002 [zitiert 2. Mai 2018]. 346 S. Verfügbar unter: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42495/9241545615_eng.pdf?sequence=1
18. BPTK - Bundespsychotherapeutenkammer. BPTK-Studie zur Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit - Psychische Erkrankungen und gesundheitsbedingte Frühverrentung 2013 [Internet]. Bundespsychotherapeutenkammer; 2013 [zitiert 2. Mai 2018]. Verfügbar unter: https://www.bptk.de/wp-content/uploads/2019/01/20140128_BPTK-Studie_Arbeits-und_Erwerbsunfaehigkeit-2013.pdf
19. Deutsche Rentenversicherung Bund Geschäftsbereich Sozialmedizin und Rehabilitation. Positionspapier der Deutschen Rentenversicherung zur Bedeutung psychischer Erkrankungen in der Rehabilitation und bei Erwerbsminderung [Internet]. Deutsche Rentenversicherung Bund; 2014 [zitiert 2. Mai 2018]. Verfügbar unter: https://www.deutscherentenversicherung.de/cae/servlet/contentblob/339288/publicationFile/64601/pospap_psych_Erkrankung.pdf
20. IGES Institut GmbH. DAK-Gesundheitsreport 2015 [Internet]. DAK-Gesundheit, Herausgeber. DAK-Gesundheit; 2015 [zitiert 2. Mai 2018]. Verfügbar unter: http://www.fitbrain.de/downloads/vollstaendiger_bundesweiter_gesundheitsreport_.pdf
21. Grobe TG, Steinmann S, AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH. Depressionsatlas Auswertungen zu Arbeitsunfähigkeit und Arzneiverordnungen [Internet]. TK - Techniker Krankenkasse, Herausgeber. TK - Techniker Krankenkasse; 2015 [zitiert 2. Mai 2018]. Verfügbar unter: <https://www.tk.de/resource/blob/2026640/c767f9b02cabb503fd3cc6188bc76b4/tk-depressionsatlas-data.pdf>
22. Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci.* Mai 2001;2(5):343–51.

23. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry*. August 2009;195(2):102–8.
24. Frazer A, Benmansour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry*. 2002;7(1):23–8.
25. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M, STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. Januar 2006;163(1):28–40.
26. Huynh NN, McIntyre RS. What Are the Implications of the STAR*D Trial for Primary Care? A Review and Synthesis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(2):91–6.
27. Vitali M, Tedeschini E, Mistretta M, Fehling K, Aceti F, Ceccanti M, Fava M. Adjunctive pregabalin in partial responders with major depressive disorder and residual anxiety. *J Clin Psychopharmacol*. Februar 2013;33(1):95–8.
28. Fawcett J. Antidepressants: partial response in chronic depression. *Br J Psychiatry Suppl*. Dezember 1994;165(26):37–41.
29. Slyepchenko A, Maes M, Machado-Vieira R, Anderson G, Solmi M, Sanz Y, Berk M, Köhler CA, Carvalho AF. Intestinal Dysbiosis, Gut Hyperpermeability and Bacterial Translocation: Missing Links Between Depression, Obesity and Type 2 Diabetes. *Curr Pharm Des*. 2016;22(40):6087–106.
30. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1. August 2013;45:54–63.

31. Celano CM, Freudenreich O, Fernandez-Robles C, Stern TA, Caro MA, Huffman JC. Depressogenic effects of medications: a review. *Dialogues Clin Neurosci*. März 2011;13(1): 109–25.
32. Freis ED. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *N Engl J Med*. 16. Dezember 1954;251(25):1006–8.
33. Keller S, Frishman WH. Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiol Rev*. April 2003;11(2):73–93.
34. Duman RS. Neural plasticity: consequences of stress and actions of antidepressant treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. Juni 2004;6(2):157–69.
35. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci*. Januar 2012;35(1):47–56.
36. Evans SJ, Choudary PV, Neal CR, Li JZ, Vawter MP, Tomita H, Lopez JF, Thompson RC, Meng F, Stead JD, Walsh DM, Myers RM, Bunney WE, Watson SJ, Jones EG, Akil H. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26. Oktober 2004;101(43):15506–11.
37. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. August 2003;60(8):804–15.
38. Dwivedi Y, Rizavi HS, Roberts RC, Conley RC, Tamminga CA, Pandey GN. Reduced activation and expression of ERK1/2 MAP kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects. *J Neurochem*. Mai 2001;77(3):916–28.
39. Banasr M, Dwyer JM, Duman RS. Cell atrophy and loss in depression: reversal by antidepressant treatment. *Curr Opin Cell Biol*. Dezember 2011;23(6):730–7.

40. Duman RS. Neurobiology of stress, depression, and rapid acting antidepressants: remodeling synaptic connections. *Depress Anxiety*. April 2014;31(4):291–6.
41. Watanabe Y, Gould E, McEwen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res*. 21. August 1992;588(2):341–5.
42. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TGM, Sämann PG, Frodl T, Jahanshad N, Loehrer E, Tiemeier H, Hofman A, Niessen WJ, Vernooij MW, Ikram MA, Wittfeld K, Grabe HJ, Block A, Hegenscheid K, Völzke H, Hoehn D, Czisch M, Lagopoulos J, Hatton SN, Hickie IB, Goya-Maldonado R, Krämer B, Gruber O, Couvy-Duchesne B, Rentería ME, Strike LT, Mills NT, de Zubicaray GI, McMahon KL, Medland SE, Martin NG, Gillespie NA, Wright MJ, Hall GB, MacQueen GM, Frey EM, Carballo A, van Velzen LS, van Tol MJ, van der Wee NJ, Veer IM, Walter H, Schnell K, Schramm E, Normann C, Schoepf D, Konrad C, Zurowski B, Nickson T, McIntosh AM, Pappmeyer M, Whalley HC, Sussmann JE, Godlewska BR, Cowen PJ, Fischer FH, Rose M, Penninx BWJH, Thompson PM, Hibar DP. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*. Juni 2016; 21(6):806–12.
43. Salvatore G, Nugent AC, Lemaitre H, Luckenbaugh DA, Tinsley R, Cannon DM, Neumeister A, Zarate CA, Drevets WC. Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *NeuroImage*. 14. Februar 2011;54(4):2643–51.
44. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*. April 2012;138(1–2):9–18.
45. Zhao Y-J, Du M-Y, Huang X-Q, Lui S, Chen Z-Q, Liu J, Luo Y, Wang X-L, Kemp GJ, Gong Q-Y. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. Oktober 2014;44(14):2927–37.
46. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. August 2003;160(8):1516–8.

47. Philippi CL, Motzkin JC, Pujara MS, Koenigs M. Subclinical depression severity is associated with distinct patterns of functional connectivity for subregions of anterior cingulate cortex. *J Psychiatr Res.* Dezember 2015;71:103–11.
48. Khundakar A, Morris C, Oakley A, McMeekin W, Thomas AJ. Morphometric analysis of neuronal and glial cell pathology in the dorsolateral prefrontal cortex in late-life depression. *Br J Psychiatry.* August 2009;195(2):163–9.
49. Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27. Oktober 1998;95(22):13290–5.
50. Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, Almeida OF, Paula-Barbosa MM. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience.* 2000;97(2):253–66.
51. Radley JJ, Sisti HM, Hao J, Rocher AB, McCall T, Hof PR, McEwen BS, Morrison JH. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience.* 2004;125(1):1–6.
52. Chen F, du Jardin KG, Waller JA, Sanchez C, Nyengaard JR, Wegener G. Vortioxetine promotes early changes in dendritic morphology compared to fluoxetine in rat hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* Februar 2016;26(2): 234–45.
53. Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ. Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* Januar 2012;37(1): 117–36.
54. Beck AT. *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders.* 1. Aufl. New York, USA: MERIDIAN Penguin Group; 1979. 245 S.
55. Clark L, Chamberlain SR, Sahakian BJ. Neurocognitive mechanisms in depression: implications for treatment. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:57–74.

56. Chen J, Ma W, Zhang Y, Wu X, Wei D, Liu G, Deng Z, Zhang Z, Yang L, Zhang Z. Distinct facial processing related negative cognitive bias in first-episode and recurrent major depression: evidence from the N170 ERP component. *PloS One*. Oktober 2014;9(10): e109176.
57. Mathews A, MacLeod C. Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1(1):167–95.
58. Rude SS, Valdez CR, Odom S, Ebrahimi A. Negative Cognitive Biases Predict Subsequent Depression. *Cogn Ther Res*. 1. August 2003;27(4):415–29.
59. Forbes EE, Shaw DS, Dahl RE. Alterations in reward-related decision making in boys with recent and future depression. *Biol Psychiatry*. 1. März 2007;61(5):633–9.
60. Hayward G, Goodwin GM, Cowen PJ, Harmer CJ. Low-dose tryptophan depletion in recovered depressed patients induces changes in cognitive processing without depressive symptoms. *Biol Psychiatry*. 1. März 2005;57(5):517–24.
61. Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med*. September 1996;26(5):975–89.
62. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *Am J Psychiatry*. Juni 2008;165(6):731–9.
63. Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ, Dolan RJ. The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Arch Gen Psychiatry*. Juli 2002;59(7):597–604.
64. Erickson K, Drevets WC, Clark L, Cannon DM, Bain EE, Zarate CA, Charney DS, Sahakian BJ. Mood-congruent bias in affective go/no-go performance of unmedicated patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. November 2005;162(11):2171–3.

65. Gur RC, Erwin RJ, Gur RE, Zwil AS, Heimberg C, Kraemer HC. Facial emotion discrimination: II. Behavioral findings in depression. *Psychiatry Res.* Juni 1992;42(3):241–51.
66. Matt GE, Vázquez C, Campbell WK. Mood-congruent recall of affectively toned stimuli: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev.* 1. Januar 1992;12(2):227–55.
67. Bradley BP, Mogg K, Williams R. Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety. *Behav Res Ther.* September 1995;33(7):755–70.
68. Dichter GS, Felder JN, Smoski MJ. Affective context interferes with cognitive control in unipolar depression: an fMRI investigation. *J Affect Disord.* April 2009;114(1–3):131–42.
69. Goeleven E, De Raedt R, Baert S, Koster EHW. Deficient inhibition of emotional information in depression. *J Affect Disord.* Juli 2006;93(1–3):149–57.
70. Dai Q, Feng Z, Koster EHW. Deficient distracter inhibition and enhanced facilitation for emotional stimuli in depression: an ERP study. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* Februar 2011;79(2):249–58.
71. Yoon KL, Joormann J, Gotlib IH. Judging the intensity of facial expressions of emotion: depression-related biases in the processing of positive affect. *J Abnorm Psychol.* Februar 2009;118(1):223–8.
72. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, Williams SCR, Phillips ML. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 1. Februar 2005;57(3):201–9.
73. Wang L, LaBar KS, Smoski M, Rosenthal MZ, Dolcos F, Lynch TR, Krishnan RR, McCarthy G. Prefrontal mechanisms for executive control over emotional distraction are altered in major depression. *Psychiatry Res.* 15. Juli 2008;163(2):143–55.

74. Rogers MA, Kasai K, Koji M, Fukuda R, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, Kato N. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res.* September 2004;50(1):1–11.
75. Collura TF. EEG as a Predictor of Medication Response [Internet]. [Minneapolis, USA]: Walden University; 2012 [zitiert 2. Mai 2018]. Verfügbar unter: <http://www.stresstherapysolutions.com/pubs/FPColluraT%206743.pdf>
76. Robbins TW. Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29. Oktober 1996;351(1346):1463–71.
77. Li X, Wu H, Lou C, Xing B, Yu E. Study on the executive function of attention in depression patients based on SPECT technology. *Int J Clin Exp Med.* 15. April 2014;7(4):1110–5.
78. Degl’Innocenti A, Agren H, Bäckman L. Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatr Scand.* März 1998;97(3):182–8.
79. Fossati P, Amar G, Raoux N, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 27. Dezember 1999;89(3):171–87.
80. Deseilles M, Balteau E, Sterpenich V, Dang-Vu TT, Darsaud A, Vandewalle G, Albouy G, Salmon E, Peters F, Schmidt C, Schabus M, Gais S, Degueldre C, Phillips C, Luxen A, Ansseau M, Maquet P, Schwartz S. Abnormal neural filtering of irrelevant visual information in depression. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 4. Februar 2009;29(5):1395–403.
81. DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy vs. medications for depression: Treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci.* Oktober 2008;9(10):788–96.
82. Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry.* 15. Januar 2007;61(2):198–209.

83. Fales CL, Barch DM, Rundle MM, Mintun MA, Snyder AZ, Cohen JD, Mathews J, Shelton YI. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry*. 15. Februar 2008;63(4):377–84.
84. Bétry C, Pehrson AL, Etiévant A, Ebert B, Sánchez C, Haddjeri N. The rapid recovery of 5-HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5-HT(3) receptor antagonism. *Int J Neuropsychopharmacol*. Juni 2013;16(5):1115–27.
85. Sulser F, Vetulani J, Mobley PL. Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol*. 1. Februar 1978;27(3):257–61.
86. Bal-Klara A, Bird MM. The effects of various antidepressant drugs on the fine-structure of neurons of the cingulate cortex in culture. *Neuroscience*. 1990;37(3):685–92.
87. Chen F, Madsen TM, Wegener G, Nyengaard JR. Imipramine treatment increases the number of hippocampal synapses and neurons in a genetic animal model of depression. *Hippocampus*. Dezember 2010;20(12):1376–84.
88. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 15. Juni 2006;59(12):1116–27.
89. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15. Dezember 2000;20(24):9104–10.
90. Khundakar AA, Zetterström TSC. Biphasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment explained by differential transcript regulation. *Brain Res*. 23. August 2006;1106(1):12–20.
91. Rajkowska G, Clarke G, Mahajan G, Licht CMM, van de Werd HJMJ, Yuan P, Stockmeier CA, Manji HK, Uylings HBM. Differential effect of lithium on cell number in the hippocampus and prefrontal cortex in adult mice: a stereological study. *Bipolar Disord*. Februar 2016;18(1):41–51.

92. Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Umene-Nakano W, Katsuki A, Hayashi K, Ueda N, Nakamura J. Adding a low dose atypical antipsychotic drug to an antidepressant induced a rapid increase of plasma brain-derived neurotrophic factor levels in patients with treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 17. März 2010;34(2):308–12.
93. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav*. Januar 1997;56(1):131–7.
94. Malberg JE. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci*. Mai 2004;29(3):196–205.
95. Bachis A, Mallei A, Cruz MI, Wellstein A, Mocchetti I. Chronic antidepressant treatments increase basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor-binding protein in neurons. *Neuropharmacology*. Dezember 2008;55(7):1114–20.
96. Xu H, Qing H, Lu W, Keegan D, Richardson JS, Chlan-Fourney J, Li XM. Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett*. 15. März 2002;321(1–2):65–8.
97. Harmer CJ, Shelley NC, Cowen PJ, Goodwin GM. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry*. Juli 2004;161(7):1256–63.
98. Murphy SE, Longhitano C, Ayres RE, Cowen PJ, Harmer CJ. Tryptophan supplementation induces a positive bias in the processing of emotional material in healthy female volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. Juli 2006;187(1):121–30.
99. Feder A, Skipper J, Blair JR, Buchholz K, Mathew SJ, Schwarz M, Doucette JT, Alonso A, Collins KA, Neumeister A, Charney DS. Tryptophan depletion and emotional processing in healthy volunteers at high risk for depression. *Biol Psychiatry*. 15. April 2011; 69(8):804–7.

100. Harmer CJ, Heinzen J, O'Sullivan U, Ayres RA, Cowen PJ. Dissociable effects of acute antidepressant drug administration on subjective and emotional processing measures in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. September 2008;199(4):495–502.
101. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Perrett DI, Völlm BA, Cowen PJ, Goodwin GM. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. Januar 2003;28(1):148–52.
102. Harmer CJ, Hill SA, Taylor MJ, Cowen PJ, Goodwin GM. Toward a neuropsychological theory of antidepressant drug action: increase in positive emotional bias after potentiation of norepinephrine activity. *Am J Psychiatry*. Mai 2003;160(5):990–2.
103. Murphy SE, Norbury R, O'Sullivan U, Cowen PJ, Harmer CJ. Effect of a single dose of citalopram on amygdala response to emotional faces. *Br J Psychiatry*. Juni 2009;194(6):535–40.
104. Anderson IM, Del-Ben CM, Mckie S, Richardson P, Williams SR, Elliott R, Deakin JFW. Citalopram modulation of neuronal responses to aversive face emotions: a functional MRI study. *Neuroreport*. 27. August 2007;18(13):1351–5.
105. Harmer CJ, O'Sullivan U, Favaron E, Massey-Chase R, Ayres R, Reinecke A, Goodwin GM, Cowen PJ. Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients. *Am J Psychiatry*. Oktober 2009;166(10):1178–84.
106. Constant EL, Adam S, Gillain B, Seron X, Bruyer R, Seghers A. Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. *Depress Anxiety*. 2005;21(2):78–89.
107. Godlewska BR, Browning M, Norbury R, Cowen PJ, Harmer CJ. Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression. *Transl Psychiatry*. 22. November 2016;6(11):e957.

108. Keedwell PA, Drapier D, Surguladze S, Giampietro V, Brammer M, Phillips M. Subgenual cingulate and visual cortex responses to sad faces predict clinical outcome during antidepressant treatment for depression. *J Affect Disord.* Januar 2010;120(1–3):120–5.
109. Johnson SL, Joormann J, Gotlib IH. Does processing of emotional stimuli predict symptomatic improvement and diagnostic recovery from major depression? *Emot Wash DC.* Februar 2007;7(1):201–6.
110. Furey ML, Drevets WC, Szczepanik J, Khanna A, Nugent A, Zarate CA. Pretreatment Differences in BOLD Response to Emotional Faces Correlate with Antidepressant Response to Scopolamine. *Int J Neuropsychopharmacol.* 28. März 2015;18(8):pyv028.
111. Dunkin JJ, Leuchter AF, Cook IA, Kasl-Godley JE, Abrams M, Rosenberg-Thompson S. Executive dysfunction predicts nonresponse to fluoxetine in major depression. *J Affect Disord.* Oktober 2000;60(1):13–23.
112. Taylor BP, Bruder GE, Stewart JW, McGrath PJ, Halperin J, Ehrlichman H, Quitkin FM. Psychomotor Slowing as a Predictor of Fluoxetine Nonresponse in Depressed Outpatients. *Am J Psychiatry.* Januar 2006;163(1):73–8.
113. Gorlyn M, Keilp JG, Grunebaum MF, Taylor BP, Oquendo MA, Bruder GE, Stewart JW, Zalsman G, Mann JJ. Neuropsychological characteristics as predictors of SSRI treatment response in depressed subjects. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. August 2008; 115(8):1213–9.
114. Gyurak A, Patenaude B, Korgaonkar MS, Grieve SM, Williams LM, Etkin A. Frontoparietal Activation During Response Inhibition Predicts Remission to Antidepressants in Patients With Major Depression. *Biol Psychiatry.* 15. Februar 2016;79(4):274–81.
115. Langenecker SA, Kennedy SE, Guidotti LM, Briceno EM, Own LS, Hooven T, Young EA, Akil H, Noll DC, Zubieta J-K. Frontal and limbic activation during inhibitory control predicts treatment response in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 1. Dezember 2007;62(11):1272–80.

116. Kappenman ES, Luck SJ. ERP Components: The Ups and Downs of Brainwave Recordings. In: *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components* [Internet]. 1. Aufl. Oxford, England: Oxford University Press; 2011 [zitiert 15. Mai 2018]. S. 3–30. Verfügbar unter: <http://www.emilykappenman.org/wp-content/uploads/2015/03/2012-Kappenman.pdf>
117. Donchin E. Event-related Brain Potentials: A Tool in the Study of Human Information Processing. In: *Evoked Brain Potentials and Behavior* [Internet]. 1. Aufl. Boston, USA: Springer-Verlag US; 1979 [zitiert 15. Mai 2018]. S. 13–88. (The Downstate Series of Research in Psychiatry and Psychology; Bd. 2). Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4684-3462-0_2
118. Luck SJ. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. 2. Aufl. Cambridge, Massachusetts; London, England: A Bradford Book; The MIT Press; 2014. 416 S.
119. Handy TC, Herausgeber. *Event-related Potentials: A Methods Handbook*. 1. Aufl. Cambridge, Massachusetts; London, England: A Bradford Book; The MIT Press; 2005. 430 S.
120. Labuschagne I, Croft RJ, Phan KL, Nathan PJ. Augmenting serotonin neurotransmission with citalopram modulates emotional expression decoding but not structural encoding of moderate intensity sad facial emotional stimuli: an event-related potential (ERP) investigation. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. August 2010;24(8):1153–64.
121. Kerestes R, Labuschagne I, Croft RJ, O’Neill BV, Bhagwagar Z, Phan KL, Nathan PJ. Evidence for modulation of facial emotional processing bias during emotional expression decoding by serotonergic and noradrenergic antidepressants: an event-related potential (ERP) study. *Psychopharmacology (Berl)*. März 2009;202(4):621–34.
122. Bentin S, Allison T, Puce A, Perez E, McCarthy G. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *J Cogn Neurosci*. November 1996;8(6):551–65.
123. Eimer M. The face-specific N170 component reflects late stages in the structural encoding of faces. *Neuroreport*. 14. Juli 2000;11(10):2319–24.

124. Holmes A, Winston JS, Eimer M. The role of spatial frequency information for ERP components sensitive to faces and emotional facial expression. *Brain Res Cogn Brain Res*. Oktober 2005;25(2):508–20.
125. Herrmann MJ, Aranda D, Ellgring H, Mueller TJ, Strik WK, Heidrich A, Fallgatter AJ. Face-specific event-related potential in humans is independent from facial expression. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. September 2002;45(3):241–4.
126. Bentin S, Deouell LY. Structural encoding and identification in face processing: erp evidence for separate mechanisms. *Cogn Neuropsychol*. 1. Februar 2000;17(1):35–55.
127. Hajcak G, Weinberg A, MacNamara A, Foti D. ERPs and the Study of Emotion. In: *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. 1. Aufl. Oxford, England: Oxford University Press; 2011. S. 441–72.
128. Krolak-Salmon P, Fischer C, Vighetto A, Mauguière F. Processing of facial emotional expression: spatio-temporal data as assessed by scalp event-related potentials. *Eur J Neurosci*. März 2001;13(5):987–94.
129. Cuthbert BN, Schupp HT, Bradley MM, Birbaumer N, Lang PJ. Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biol Psychol*. März 2000;52(2):95–111.
130. Faehling F, Plewnia C. Controlling the Emotional Bias: Performance, Late Positive Potentials, and the Effect of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front Cell Neurosci*. 17. Juni 2016;10:159.
131. Shestyuk AY, Deldin PJ. Automatic and strategic representation of the self in major depression: trait and state abnormalities. *Am J Psychiatry*. Mai 2010;167(5):536–44.
132. Puce A, Epling JA, Thompson JC, Carrick OK. Neural responses elicited to face motion and vocalization pairings. *Neuropsychologia*. 7. Januar 2007;45(1):93–106.

133. Foti D, Olvet DM, Klein DN, Hajcak G. Reduced electrocortical response to threatening faces in major depressive disorder. *Depress Anxiety*. September 2010;27(9):813–20.
134. Weinberg A, Hajcak G. Beyond good and evil: the time-course of neural activity elicited by specific picture content. *Emot Wash DC*. Dezember 2010;10(6):767–82.
135. Hajcak G, Olvet DM. The persistence of attention to emotion: brain potentials during and after picture presentation. *Emot Wash DC*. April 2008;8(2):250–5.
136. Foti D, Hajcak G. Deconstructing reappraisal: descriptions preceding arousing pictures modulate the subsequent neural response. *J Cogn Neurosci*. Juni 2008;20(6):977–88.
137. Falkenstein M, Koshlykova NA, Kiroj VN, Hoormann J, Hohnsbein J. Late ERP components in visual and auditory Go/Nogo tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. Januar 1995;96(1):36–43.
138. Schupp HT, Cuthbert BN, Bradley MM, Cacioppo JT, Ito T, Lang PJ. Affective picture processing: the late positive potential is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology*. März 2000;37(2):257–61.
139. Eimer M, Holmes A. An ERP study on the time course of emotional face processing. *Neuroreport*. 25. März 2002;13(4):427–31.
140. Sabatinelli D, Lang PJ, Keil A, Bradley MM. Emotional perception: correlation of functional MRI and event-related potentials. *Cereb Cortex N Y N 1991*. Mai 2007;17(5):1085–91.
141. Hajcak G, Anderson BS, Arana A, Borckardt J, Takacs I, George MS, Nahas Z. Dorsolateral prefrontal cortex stimulation modulates electrocortical measures of visual attention: evidence from direct bilateral epidural cortical stimulation in treatment-resistant mood disorder. *Neuroscience*. 29. September 2010;170(1):281–8.
142. Hajcak G, Moser JS, Simons RF. Attending to affect: appraisal strategies modulate the electrocortical response to arousing pictures. *Emot Wash DC*. August 2006;6(3):517–22.

143. Huang Y-X, Luo Y-J. Temporal course of emotional negativity bias: An ERP study. *Neurosci Lett*. 1. Mai 2006;398(1-2):91-6.
144. Ito TA, Larsen JT, Smith NK, Cacioppo JT. Negative information weighs more heavily on the brain: the negativity bias in evaluative categorizations. *J Pers Soc Psychol*. Oktober 1998;75(4):887-900.
145. Hajcak G, Nieuwenhuis S. Reappraisal modulates the electrocortical response to unpleasant pictures. *Cogn Affect Behav Neurosci*. Dezember 2006;6(4):291-7.
146. Codispoti M, Ferrari V, Bradley MM. Repetitive picture processing: Autonomic and cortical correlates. *Brain Res*. 12. Januar 2006;1068(1):213-20.
147. Schupp HT, Junghöfer M, Weike AI, Hamm AO. The selective processing of briefly presented affective pictures: an ERP analysis. *Psychophysiology*. Mai 2004;41(3):441-9.
148. Hajcak G, Dunning JP, Foti D. Neural response to emotional pictures is unaffected by concurrent task difficulty: an event-related potential study. *Behav Neurosci*. Dezember 2007;121(6):1156-62.
149. Dunning JP, Parvaz MA, Hajcak G, Maloney T, Alia-Klein N, Woicik PA, Telang F, Wang G-J, Volkow ND, Goldstein RZ. Motivated Attention to Cocaine and Emotional Cues in Abstinent and Current Cocaine Users: An ERP Study. *Eur J Neurosci*. Mai 2011; 33(9):1716-23.
150. Briggs KE, Martin FH. Affective picture processing and motivational relevance: arousal and valence effects on ERPs in an oddball task. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol*. Juni 2009;72(3):299-306.
151. Schupp HT, Stockburger J, Bublatzky F, Junghöfer M, Weike AI, Hamm AO. Explicit attention interferes with selective emotion processing in human extrastriate cortex. *BMC Neurosci*. 22. Februar 2007;8:16.

152. Shestyuk AY, Deldin PJ, Brand JE, Deveney CM. Reduced sustained brain activity during processing of positive emotional stimuli in major depression. *Biol Psychiatry*. 15. Mai 2005;57(10):1089–96.
153. Jaworska N, Thompson A, Shah D, Fisher D, Ilivitsky V, Knott V. Acute tryptophan depletion effects on the vertex and late positive potentials to emotional faces in individuals with a family history of depression. *Neuropsychobiology*. 2012;65(1):28–40.
154. Moser JS, Hajcak G, Bukay E, Simons RF. Intentional modulation of emotional responding to unpleasant pictures: an ERP study. *Psychophysiology*. Mai 2006;43(3):292–6.
155. Bruder GE, Sedoruk JP, Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Tenke CE. EEG alpha measures predict therapeutic response to an SSRI antidepressant: Pre and post treatment findings. *Biol Psychiatry*. 15. Juni 2008;63(12):1171–7.
156. Baskaran A, Milev R, McIntyre RS. The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology*. September 2012;63(4):507–13.
157. Chen C-H, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CHY, Merlo-Pich E, Bullmore E. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*. 1. September 2007;62(5):407–14.
158. Wolkowitz OM, Wolf J, Shelly W, Rosser R, Burke HM, Lerner GK, Reus VI, Nelson JC, Epel ES, Mellon SH. Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 15. August 2011;35(7):1623–30.
159. Rausch JL, Johnson ME, Fei Y-J, Li JQ, Shendarkar N, Hobby HM, Ganapathy V, Leibach FH. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: influence on SSRI treatment trial outcome. *Biol Psychiatry*. 1. Mai 2002;51(9):723–32.

160. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Amtliches Mitteilungsblatt Nr. 208 Neufassung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis vom 20.06.2012 (AMB Charité Nr. 092, S. 658) [Internet]. GB Unternehmenskommunikation; 2018 [zitiert 24. Juni 2019]. Verfügbar unter: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/charite/presse/publikationen/amtl-mitteilungsblatt/2018/AMB180329-208.pdf
161. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1. März 1971;9(1):97–113.
162. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Februar 1960; 23(1):56–62.
163. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*. August 1988;45(8):742–7.
164. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*. Dezember 2004; 161(12):2163–77.
165. Võ MLH, Jacobs AM, Conrad M. Cross-validating the Berlin Affective Word List. *Behav Res Methods*. 1. November 2006;38(4):606–9.
166. Goeleven E, De Raedt R, Leyman L, Verschuere B. The Karolinska Directed Emotional Faces: A validation study. *Cogn Emot*. 1. September 2008;22(6):1094–118.
167. Mullen T, Kothe C, Chi YM, Ojeda A, Kerth T, Makeig S, Cauwenberghs G, Jung T-P. Real-time modeling and 3D visualization of source dynamics and connectivity using wearable EEG. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2013;2013:2184–7.
168. Gómez-Herrero G, Clercq WD, Anwar H, Kara O, Egiazarian K, Huffel SV, Paesschen WV. Automatic Removal of Ocular Artifacts in the EEG without an EOG Reference Channel. *Proc 7th Nord Signal Process Symp - NORSIG 2006*. 2006;130–3.

169. Ryan ND, Puig-Antich J, Ambrosini P, Rabinovich H, Robinson D, Nelson B, Iyengar S, Twomey J. The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. Oktober 1987;44(10):854–61.
170. Bahls S-C. Depression in childhood and adolescence: clinical features. *J Pediatr (Rio J)*. Oktober 2002;78(5):359–66.
171. Uusberg H, Uusberg A, Talpsep T, Paaver M. Mechanisms of mindfulness: The dynamics of affective adaptation during open monitoring. *Biol Psychol*. Juli 2016;118:94–106.
172. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* [Internet]. 2. Aufl. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates; 1988 [zitiert 14. Mai 2018]. 567 S. Verfügbar unter: <http://www.utstat.toronto.edu/~brunner/oldclass/378f16/readings/CohenPower.pdf>
173. Banasr M, Duman RS. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. Oktober 2007;6(5):311–20.
174. Keers R, Aitchison KJ. Gender differences in antidepressant drug response. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2010;22(5):485–500.
175. Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev*. Mai 2005;25(3):307–39.
176. Tas C, Cebi M, Tan O, Hızlı-Sayar G, Tarhan N, Brown EC. EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord*. 1. Februar 2015;172:184–90.
177. Herrmann WM, Kubicki S. Beispiele für die Projektion von Substanzwirkungen typischer Psychopharmaka auf eine elektrophysiologische Meßebe. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*. März 1981;12(1):21–32.
178. Harmer CJ, Perrett DI, Cowen PJ, Goodwin GM. Administration of the beta-adrenoceptor blocker propranolol impairs the processing of facial expressions of sadness. *Psychopharmacology (Berl)*. April 2001;154(4):383–9.

179. Ritchey M, Dolcos F, Eddington KM, Strauman TJ, Cabeza R. Neural correlates of emotional processing in depression: changes with cognitive behavioral therapy and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res.* Mai 2011;45(5):577–87.
180. Bruder GE, Stewart JW, Tenke CE, McGrath PJ, Leite P, Bhattacharya N, Quitkin FM. Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant. *Biol Psychiatry.* 1. März 2001;49(5):416–25.
181. Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. Pre-treatment EEG and its relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome. *Pharmacopsychiatry.* November 2000;33(6):201–5.
182. Iosifescu DV, Greenwald S, Devlin P, Mischoulon D, Denninger JW, Alpert JE, Fava M. Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* November 2009;19(11):772–7.
183. Korb AS, Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. Rostral anterior cingulate cortex theta current density and response to antidepressants and placebo in major depression. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* Juli 2009;120(7):1313–9.
184. Choi M-J, Kang R-H, Lim S-W, Oh K-S, Lee M-S. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and citalopram response in major depressive disorder. *Brain Res.* 6. November 2006;1118(1):176–82.
185. Rottenberg J, Joormann J, Brozovich F, Gotlib IH. Emotional intensity of idiographic sad memories in depression predicts symptom levels 1 year later. *Emot Wash DC.* Juni 2005; 5(2):238–42.
186. Cook IA, Leuchter AF. Prefrontal changes and treatment response prediction in depression. *Semin Clin Neuropsychiatry.* April 2001;6(2):113–20.

187. Cook IA, Leuchter AF, Morgan M, Witte E, Stubbeman WF, Abrams M, Rosenberg S, Uijtdehaage SHJ. Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. Juli 2002;27(1):120–31.
188. Caudill MM, Hunter AM, Cook IA, Leuchter AF. The Antidepressant Treatment Response Index as a Predictor of Reboxetine Treatment Outcome in Major Depressive Disorder. *Clin EEG Neurosci*. Oktober 2015;46(4):277–84.
189. Cook IA, Hunter AM, Gilmer WS, Iosifescu DV, Zisook S, Burgoyne KS, Howland RH, Trivedi MH, Jain R, Greenwald S, Leuchter AF. Quantitative electroencephalogram biomarkers for predicting likelihood and speed of achieving sustained remission in major depression: a report from the biomarkers for rapid identification of treatment effectiveness in major depression (BRITE-MD) trial. *J Clin Psychiatry*. Januar 2013;74(1):51–6.
190. Leuchter AF, Cook IA, Marangell LB, Gilmer WS, Burgoyne KS, Howland RH, Trivedi MH, Zisook S, Jain R, McCracken JT, Fava M, Iosifescu D, Greenwald S. Comparative effectiveness of biomarkers and clinical indicators for predicting outcomes of SSRI treatment in Major Depressive Disorder: results of the BRITE-MD study. *Psychiatry Res*. 30. September 2009;169(2):124–31.
191. Leuchter AF, Cook IA, Gilmer WS, Marangell LB, Burgoyne KS, Howland RH, Trivedi MH, Zisook S, Jain R, Fava M, Iosifescu D, Greenwald S. Effectiveness of a quantitative electroencephalographic biomarker for predicting differential response or remission with escitalopram and bupropion in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 30. September 2009;169(2):132–8.

7. ANHANG

7.1. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Querbach, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: EEG-Response-Prädiktion der medikamentösen antidepressiven Therapie mittels affektiver Stimuli bei unipolarer Major Depression selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7.2. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7.3. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Ströhle für die Übernahme der Doktorvaterschaft und die Überlassung des Promotionsthemas. Mein Dank gilt darüber hinaus Herrn Dr. med. Johannes Rentzsch für die ausgezeichnete und engagierte Betreuung während des kompletten Projektes, die ausführliche Einarbeitung in die EEG-Materie, das Coaching im Klinikalltag sowie die ständige Erreichbarkeit im Falle von Fragen oder Problemen.

Vielen Dank zudem an meine Arbeitsgruppe für die tolle und kollegiale Zusammenarbeit, die gegenseitige Unterstützung und das stets sehr gute Arbeitsklima.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern Stephanie und Dr. rer. nat. Jürgen Querbach und bei meinem Partner Herrn Matthias Sukale, welche mir zu jeder Zeit mit Unterstützung, Kraft, Rückhalt und aufmunternden Worten zur Seite gestanden haben. Mein Dank gilt darüber hinaus Herrn Stefan Sukale und Frau Bernadett Fekete.

Ganz herzlich danken möchte ich zudem Herrn Prof. Dr. med. Robert Stingele für seine besondere Unterstützung.

Im Besonderen möchte ich mich bei dem Ärzte-, Pflege- und Therapeutenteam der Stationen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Charité Mitte für die großartige Mithilfe bei der Patientenrekrutierung und für die warme und herzliche Atmosphäre in der Klinik bedanken.

Mein größter Dank gilt jedoch den Patientinnen und Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, welche durch ihre engagierte Teilnahme an der Studie meine Doktorarbeit überhaupt erst möglich gemacht haben!