

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

DISSERTATION

Elektrophysiologische Korrelate Affektiver Störungen und
deren möglicher Nutzen in der Therapieresponseprädiktion

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristin Koller-Schlaud, geb. Koller

aus Berlin

Datum der Promotion: 03. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	2
Abstract	3
1. Einleitung.....	5
1.1 Hintergrund der vorliegenden Arbeit.....	5
1.2 Frontale Alpha-Asymmetrie und Theta-Power bei Affektiven Störungen	6
1.3 Retest-Reliabilität aufgabenbezogener Alpha-Asymmetrie	7
1.4 Unterschiede in der aufgabenbezogenen Alpha-Asymmetrie und frontalen Theta-Aktivität bei bipolarer und unipolarer Depression	7
1.5 Frontale Asymmetrie und frontales Theta im Zusammenhang mit Therapieresponse	7
2 Fragestellung	8
3 Material und Methodik	9
3.1 Studiendesigns	9
3.2. EEG- Methodik.....	11
3.3 Studienaufgabe	12
3.4. Statistische Datenanalyse.....	13
3.4.1 Allgemeine Analysen	13
3.4.2 Spezifische Analysen	13
4 Ergebnisse.....	15
4.1 Studie 1 [54]	15
4.2 Studie 2 [55]	16
4.3 Studie 3 [56]	18
5 Diskussion	19
5.1 Limitationen	25
5.2 Schlussfolgerung.....	26
6 Literaturverzeichnis	27
Eidesstattliche Versicherung	34
Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen	35
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	39
Druckexemplar Studie 1	39
Druckexemplar Studie 2	48
Druckexemplar Studie 3	58
Lebenslauf	69
Publikationsliste	72
Danksagung	73

Zusammenfassung

Affektive Störungen sind mit einer hohen Krankheitslast verbunden, welche durch verzögerte Diagnosestellung und Wartezeiten bei der Bestimmung der Behandlungsstrategie verstärkt wird. Die Identifikation von Parametern, die zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen, könnte die Versorgungssituation entscheidend verbessern. Die vorliegende Arbeit widmet sich in diesem Sinne ausgewählter aufgabenbezogener Parameter im Elektroenzephalogramm (EEG), untersucht die Reliabilität dieser in einer Gruppe gesunder Proband*innen, erforscht Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei der unipolaren und bipolaren Depression und untersucht letztlich den potentiellen Nutzen dieser Parameter beim frühen Erkennen von Response und non-Response in der pharmakologischen antidepressiven Behandlung.

Die Untersuchung frontaler sowie parietaler aufgabenbezogener Alpha EEG-Asymmetrie in einer Stichprobe von 23 gesunden Proband*innen zeigte moderate bis hohe Within-Session Reliabilität und mäßige bis moderate Between-Session Reliabilität nach einer Woche (Pearson-Korrelationskoeffizienten). Exploratorische Analysen und deskriptive Interpretationen deuten auf einen möglichen Einfluss des Ableitungsortes sowie intrapsychischer Faktoren hin.

Varianzanalysen aufgabenbezogener frontaler Alpha-1 und Alpha-2-Asymmetrie und Theta-Power während eines einfachen Gesichtsverarbeitungsparadigmas in einer Stichprobe von 33 unipolar und 22 bipolar depressiv Erkrankten sowie 32 gesunden Kontrollen, zeigten Unterschiede in der Alpha-1-Asymmetrie für den Vergleich unipolar depressiver und gesunder Kontrollen sowie einen differentiellen Einfluss der Stimulusbedingung (happy/sad) auf Theta-Power in den Patient*innengruppen. Nach Ergebnissen einer ROC-Kurven-Analyse differenzierte Alpha-1-Asymmetrie Kontrollproband*innen und depressive Patient*innen mit einer Genauigkeit von .69. Stimulusbezogene Theta-Power differenzierte zwischen der Gruppe bipolar und unipolar depressiver mit einer Genauigkeit von .83.

In der Untersuchung von 45 Patient*innen in den ersten Wochen einer pharmakologisch antidepressiven Behandlung wurden non-Responder und Responder hinsichtlich ihrer aufgabenbezogenen EEG-Asymmetrie (frontale und okzipitale Alpha-1 und Alpha-2) und frontalen midline Theta-Power zu Behandlungsbeginn und nach einer Woche verglichen. Varianzanalysen zeigten einen differentiellen Effekt der Stimulusbedingung auf die Alpha-1-Asymmetrie in der Gruppe der Responder zu Behandlungsbeginn sowie eine Veränderung dieser Aktivierung nach einer Woche. Analysen frontaler Alpha-2, okzipitaler Alpha-1 und Alpha-2-Asymmetrie sowie Theta-Power zeigten keine Unterschiede.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergänzen bisherige Befunde, die neurobiologische Unterschiede und Gemeinsamkeiten unipolarer und bipolarer Depression untersuchten. Die Ergebnisse liefern zudem Hinweise, dass neurochemische Effekte innerhalb antidepressiver Response in Zusammenhang mit Veränderungen in der Verarbeitung emotionaler Stimuli stehen und im Rahmen einer EEG-Messung sichtbar gemacht werden könnten. Ein Verständnis dieser Prozesse kann entscheidend zum Verständnis pathologischer Veränderungen im emotionalen Erleben und Verhalten beitragen und Entwicklungen für die klinische Praxis leiten. Die vorliegende Dissertation deutet auf mögliche Einflussfaktoren wie Ableitungsort der hirnelektrischen Aktivität, analysierte Sub-Frequenzbänder, Valenz der Stimuli und intrapsychische Faktoren hin, die in zukünftigen Studien Beachtung finden sollten.

Abstract

The burden of affective disorders is increased by delays in determining the correct diagnosis and pharmacological treatment for the individual. Identification of parameters that can guide clinical decision processes has the potential to improve clinical care substantially. In this context, this dissertation focuses on selected task-related parameters of the electroencephalogram (EEG), investigates reliability of these parameters in a group of healthy individuals, studies commonalities and differences in unipolar and bipolar depression and investigates the use of these parameters in early identification of response and non-response in the pharmacological treatment of depression.

Investigation of frontal and parietal task-related alpha EEG-asymmetry in a sample of 23 participants demonstrated moderate to high within-session reliability for stimulus-related alpha asymmetry for all electrode sites and conditions. Between-session reliability after one week was fair for frontomedial and moderate for frontolateral asymmetry. Exploratory analyses and descriptive interpretations pointed to a potential influence of electrode site and internal factors.

Analysis of variance of frontal alpha-1 and alpha-2 asymmetry, and theta power in a sample of unipolar ($n=33$) and bipolar ($n=22$) depressed participants and controls ($n=32$), revealed differences in alpha-1 asymmetry between unipolar depressed and controls as well as a differential impact of stimulus condition (happy/sad) on theta power between the bipolar and unipolar depressed patients. ROC-analyses showed that alpha-1 asymmetry classified controls and depressed groups with an accuracy of .69. Valence-related theta classified bipolar from unipolar depressed with an accuracy of .83.

In a study of 45 patients in their first week of antidepressant pharmacological therapy, we investigated responders' and non-responders' task-related EEG asymmetry (frontal and occipital alpha-1, alpha-2) and power (frontal midline theta) at baseline and one week after initiation of treatment. Analysis of variance showed a differential effect of stimulus condition on alpha-1 asymmetry in responders at baseline with a change in this pattern one week later.

No significant results were found for frontal alpha-2, occipital alpha-1 and alpha-2 asymmetry, or frontal midline theta power.

The current work contributes to research on neurobiological similarities and differences in unipolar and bipolar depression. Furthermore, the results point to an association between neurochemical effects and emotional information processing during antidepressant response. Understanding the underlying processes constitutes an important step in understanding pathological changes and can guide developments in clinical practice. The current work further highlights potential influencing factors that future research might take into account, such as influence of electrode site, analyzed sub-bands, valence of stimuli, and intrapersonal factors.

1. Einleitung

1.1 Hintergrund der vorliegenden Arbeit

Depressive Erkrankungen gehören nach Hochrechnungen der World Health Organization [1] weltweit zu den drei führenden Erkrankungen in Bezug auf die gesellschaftliche Krankheitslast (global burden of disease). Schätzungen ergeben, dass in Europa circa 30 Millionen Menschen an einer depressiven Erkrankung leiden [2]. Aufgrund der durch hohen Leidensdruck, hohen Komorbiditätsraten und Mortalität entstehenden, erheblichen Beeinträchtigungen für die Betroffenen [3, 4], für deren soziales Umfeld sowie der substantiellen gesellschaftlichen Kosten [5, 6], wurden depressive Erkrankungen sowohl hinsichtlich Diagnostik als auch Therapieoptionen extensiv beforscht. Trotz vielfältiger Bemühungen bleibt die Versorgung von Erkrankten insbesondere mit schweren und behandlungsresistenten depressiven Erkrankungen in der klinischen Praxis weiterhin verbesserungswürdig (für ein Review [7], [8]).

Eine Herausforderung in der Versorgung von Patient*innen mit affektiven Störungen bildet die zeitnahe und korrekte differentialdiagnostische Unterscheidung unipolarer depressiver Erkrankungen und bipolarer Störungen, da diese insbesondere im frühen Stadium der Erkrankung oder bei erstmaliger Vorstellung während einer depressiven Episode aufgrund der ähnlichen klinischen Präsentation erschwert sein kann [9, 10]. Studien deuten darauf hin, dass bis zu einer korrekten Diagnose und angemessenen Behandlung der bipolaren Störung durchschnittlich acht bis neun Jahre vergehen [11, 12]. Die korrekte Diagnosestellung ist für die Wahl der Behandlungsstrategie entscheidend; während bei der Behandlung der unipolaren depressiven Störung Antidepressiva pharmakologisches Mittel erster Wahl sind, besteht bei bipolaren Störungen bei einigen Substanzen das Risiko für einen behandlungsbedingten affektiven Switch [13, 14].

Eine weitere Herausforderung besteht bei der Behandlung der unipolaren Depression in der Auswahl des für den individuellen Betroffenen wirksamen Pharmakons. Bis zu 50% der Patient*innen respondieren nicht auf den ersten Therapieversuch [15] und die kumulative Remissionsrate nach vier antidepressiven Behandlungsversuchen liegt bei 67% [16], wodurch sowohl subjektives Leiden als auch das Risiko für Suizide verlängert und erhöht werden [17]. Frühes Erkennen einer Response bzw. non-Response könnte das Leiden der Betroffenen entscheidend verringern.

Ein möglicher Ansatz zur Verbesserung der Versorgungssituation könnte in der Identifikation und Nutzung neurobiologischer Marker der zugrundeliegenden Störungen liegen, wie es z.B. der Ansatz der „personalisierten Medizin“ verfolgt. In diesem Ansatz wird durch individualisierte Diagnostik, Prädiktion und Prävention sowie individualisierte Therapie [18]

durch Einbeziehung neurobiologischer Parameter, z.B. unter Nutzung des Elektroenzephalogramms [19], eine Verbesserung der Behandlungssituation des/der individuellen Patienten/Patientin angestrebt.

1.2 Frontale Alpha-Asymmetrie und Theta-Power bei Affektiven Störungen

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine etablierte, kostengünstige und nicht-invasive Methode zur Messung der kortikalen Aktivität des zentralen Nervensystems und ist damit für die klinische Praxis von Relevanz.

Studien zu EEG- Parametern und Affektiven Störungen berichten Zusammenhänge zwischen hemisphärenspezifischer Aktivierung in frontalen Regionen insbesondere im Alpha-Band (8-15 Hz) im Ruhe-EEG und depressiven Symptomen im Rahmen unipolarer depressiver Erkrankungen ([20] für ein meta-analytisches Review, [21] für ein Review). Ein häufiger Befund ist eine reduzierte linksfrontale oder erhöhte rechtsfrontale kortikale Aktivität im Ruhe-EEG bei depressiven Patienten [22-26]. In vielen Fällen wird ein Differenzscore, die Alpha-Asymmetrie, berichtet, welche sich aus der Subtraktion der Aktivität im Alpha-Frequenzband an den linkshemisphärischen von der an den rechtshemisphärischen Elektroden berechnet [21, 27]. Zu beachten ist, dass Alpha-Aktivität einen inversen Zusammenhang zur kortikalen Aktivität zeigt [28, 29], sodass der Wert für die frontale Asymmetrie relativ weniger links- als rechtsbezogene kortikale Aktivität widerspiegelt [30]. Die ausgewählten Elektroden für die Berechnung der frontalen Alpha-Asymmetrie sind dabei nicht einheitlich definiert, sodass einige Studien frontale Asymmetrie midfrontal (F3/F4), lateral frontal (F7/F8) oder anterior temporal (T3/T4) berichten.

Den oben genannten Befunden zu den Zusammenhängen zwischen frontaler Alpha-Asymmetrie und depressiven Symptomen stehen Untersuchungen entgegen, die entweder keine Belege für eine frontale Alpha-Asymmetrie bei depressiven Patienten finden konnten [31, 32] oder nur geringe Korrelationen berichteten [33]. In diesem Zusammenhang wird z.B. von Coan et al. und Stewart et al. [34, 35] diskutiert, ob spezifischere Ansätze, insbesondere die Ableitung während einer „emotional challenge“ statt im Ruhezustand, aussagekräftigere Ergebnisse liefern könnten, da diese die individuelle Emotionsregulationskapazität des Individuums miterfassen würden, wie im „capability model“ [34] diskutiert.

Bezogen auf das Theta-Band (4-8 Hz) liefern einige Studien Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen erhöhter anteriorer und rechtshemisphärischer Theta-Power bzw. Amplitude und depressiven Symptomen [36-38]. Im Gegensatz zu der Anzahl an Studien, die Alpha-Asymmetrie und Theta-Aktivität in Betroffenen mit unipolarer Depression untersuchten, gibt es bisher nur wenige Studien zu diesen Parametern bei bipolaren Störungen. Die bisherigen

Befunde weisen auf eine erhöhte Delta-, Theta- und verminderte Alpha-Aktivität hin ([39, 40], für ein Review siehe [41]).

1.3 Retest-Reliabilität aufgabenbezogener Alpha-Asymmetrie

Für die Nutzung eines Parameters in Forschung und Praxis muss dieser ausreichende Reliabilität aufweisen. Studien zur Alpha-Asymmetrie während des Ruhe EEGs berichten von Retest-Korrelationen (Pearson Korrelationskoeffizient) zwischen $r = 0.4-0.7$ für midfrontale Elektroden [23, 42, 43] und $r = 0.46 - 0.462$ für lateral frontale Elektroden [23, 42]. Tenke et al. [44] zeigten über ein Zehnjahresintervall in ihrer Untersuchung des Alpha Ruhe-EEG Korrelationen von $r = 0.848$, wobei diese posterior erfasst wurden.

Soll aufgabenbezogene Alpha-Asymmetrie erfasst werden, muss die Reliabilität für die spezifische Aufgabe empirisch evaluiert sein. In der vorliegenden Arbeit wurde ein einfaches Gesichts-Verarbeitungs-Paradigma untersucht (siehe Study Task 3.3.), da Gesichtsstimuli häufig in Studien zur Erfassung emotionsbezogener neuronaler Aktivität eingesetzt werden.

1.4 Unterschiede in der aufgabenbezogenen Alpha-Asymmetrie und frontalen Theta-Aktivität bei bipolarer und unipolarer Depression

Wie unter 1.2 erläutert, weisen einige Befunde auf veränderte frontale Alpha-Asymmetrie und frontale Theta-Aktivität bei Individuen mit bipolaren und unipolaren Störungen hin, es gibt jedoch bisher nur wenige Studien, die aufgabenspezifische Parameter in den beiden Gruppen im Vergleich untersuchen und zusätzlich eine Kontrollgruppe einbeziehen. Die Ergebnisse struktureller und funktioneller MRT-Studien [z.B. 45, 46] sowie neurophysiologischer [z.B. 47, 48] Studien weisen jedoch auf die Möglichkeit distinkter zugrundeliegender neurobiologische Prozesse hin. In der vorliegenden Arbeit wurden daher bipolare und unipolar depressive Patienten bezogen auf die genannten EEG-Parameter verglichen und die Genauigkeit der Klassifizierung der Gruppen über diese Parameter untersucht.

1.5 Frontale Asymmetrie und frontales Theta im Zusammenhang mit Therapieresponse

Wie unter 1.1 erwähnt, könnten Wartezeiten und somit das Risiko für Komplikationen bei Patient*innen mit Depressionen verringert werden, indem ein geeigneter neurobiologischer Parameter identifiziert wird, der beim Individuum eine Response bzw. non-Response früh anzeigen könnte.

Bezogen auf hemisphärenspezifische Aktivität im Alpha-Band berichten einige Studien von Alpha-Asymmetrieunterschieden im Ruhe-EEG zwischen Respondern und non-Respondern vor Beginn der Behandlung an frontalen Elektroden [49, 50] sowie an okzipitalen Elektroden [38, 51]. Andere Studien [37, 52, 53] konnten diese Befunde nicht bestätigen.

Unterschiede zwischen Respondern und non-Respondern wurden auch in der Aktivität im Theta-Band im Ruhe-EEG vor Behandlungsbeginn berichtet [38, 49-51]. Die Richtung des gefundenen Zusammenhangs unterschied sich jedoch in den Untersuchungen; während einige Studien geringere frontale Theta-Power in Respondern sowie eine negative Korrelation zwischen frontaler Theta-Power und der Reduktion depressiver Symptome fanden [49, 51], berichteten andere von einem positiven Zusammenhang zwischen frontaler Theta-Power und der Reduktion depressiver Symptome [38, 50]. Nullresultate bezüglich dieser Parameter [52] wurden ebenfalls berichtet.

Neben der Möglichkeit, die EEG-Aktivität vor Behandlungsbeginn zu erfassen und die Gruppen hinsichtlich dieser vor Behandlungsbeginn zu untersuchen, besteht auch die Option, mögliche Veränderungen der Parameter nach Einleitung der Behandlung zu fokussieren. Interessanterweise berichteten einige Untersuchungen von frühen Änderungen in präfrontaler Aktivität [28, 52], die sich zwischen Respondern und non-Respondern unterschied. In der vorliegenden Arbeit sollten durch zwei Messungen, vor und nach Behandlungsbeginn, neben Baseline-Unterschieden auch frühe Veränderung der aufgabenbezogenen Alpha-Asymmetrie und der frontalen Theta-Power untersucht werden.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, zum weiteren Verständnis der Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den elektrophysiologischen Parametern affektiver Störungen sowie dem möglichen Nutzen der untersuchten Parameter in der pharmakologischen Behandlung der Depression in der klinischen Praxis beizutragen. Hierfür widmet sich die vorliegende Arbeit zum einen der Überprüfung der Reliabilität eines häufig genutzten elektrophysiologischen Parameters in der Untersuchung neurobiologischer Prozesse, untersucht zum anderen Unterschiede und Gemeinsamkeiten spezifischer elektrophysiologischer Parameter bei bipolaren und unipolaren affektiven Störungen und betrachtet letztlich Unterschiede bzw. Veränderungen dieser Parameter zwischen Patienten, die auf eine pharmakologische Behandlung der Depression respondierten sowie denen, die keine Response zeigten. Folgende Fragestellungen wurden in den ausgewählten Publikationen untersucht:

1. Untersuchung der Test-Retest Reliabilität aufgabenbezogener frontaler und parietaler Alpha-Asymmetrie in einer Stichprobe gesunder Probanden (Studie 1, [54]). Welche Within- und Between-Session Reliabilitätswerte für die frontale Alpha-Asymmetrie ergeben sich für ein einfaches Gesichtsverarbeitungsparadigma in einer nicht klinischen Stichprobe?

2. Untersuchung der Unterschiede in frontaler Alpha-Power und Asymmetrie sowie Theta-Power bei Patienten mit bipolarer und unipolarer Depression und die Nutzung dieser Parameter zur Klassifikation (Studie 2, [55]). Unterscheiden sich die Patientengruppen (unipolare vs. bipolare Depression) und eine Kontrollgruppe in den gemessenen Parametern und hat dies prädiktiven Wert?
3. Untersuchung der Unterschiede in der frontalen Alpha-Asymmetrie und Theta-Power zwischen Respondern und Non-Respondern auf pharmakologische antidepressive Behandlung (Studie 3, [56]). Unterscheiden sich non-Responder und Responder bei der Baseline-Messung oder gibt es frühe Veränderungen (in der ersten Woche) in diesen Parametern?

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesigns

Die Studienteilnehmer der Patientengruppen wurden in Teilprojekten der übergeordneten Studien „Vergleich der frontalen Alpha-Asymmetrie zwischen Patienten mit bipolarer Erkrankung in depressiver Phase, Patienten mit monopolarer Depression und gesunden Probanden“ (EA1/068/13) und „Theta-Aktivität im anterioren Cingulum als Prädiktor für die Wirksamkeit einer antidepressiven Therapie“ (EA1/080/10) der Charité – Universitätsmedizin Berlin in den stationären, teilstationären und ambulanten (Psychiatrische Institutsambulanz) Einrichtungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin - Campus Mitte rekrutiert. Gesunde Kontrollteilnehmer wurden über Aushänge rekrutiert.

Im Rahmen der Teilprojekte wurden Patienten mit unipolarer rezidivierender depressiver Störung (ICD-10 [57]: F32.1, F32.2), depressiver Episode (ICD-10: F33.1, F33.2), Patienten mit bipolarer Störung, gegenwärtig in einer depressiven Episode (ICD-10: F31.3, F31.4) und Kontrollprobanden eingeschlossen. Generelle Einschlusskriterien waren deutsche Sprachkenntnisse und ein Alter zwischen 18 und 60 Jahren. Bei allen Teilnehmenden der Patientengruppen wurden die klinisch-psychiatrischen Diagnosen von zwei unabhängigen Ratern gestellt (einer davon war der behandelnde Arzt des Patienten). Bei den Probanden der Kontrollgruppe wurde ein diagnostisches Interview (The Mini-International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I., [58]) zur Erfassung möglicher Ausschlusskriterien durchgeführt. Ausschlusskriterien in der Kontrollgruppe waren eine Lifetime Diagnose nach DSM- IV einer depressiven Störung, bipolaren Störung, psychotischen Störung oder Zwangsstörung. Weitere Ausschlusskriterien für das gesamte Probandenkollektiv waren schwere internistische oder

neurologische Erkrankungen, unbehandelte Schilddrüsenfehlfunktionen und Individuen, die in den letzten zwei Jahren die Kriterien für eine Abhängigkeitserkrankung erfüllten (exklusive Nikotin und Koffein).

Bei allen Probanden wurden das Edinburgh Handedness Inventory [59, 60], um die Händigkeit der Probanden zu erfassen und der Mehrfach-Wahl-Wortschatztest (MWT, [60, 61]) als Schätzer für den prämorbidem IQ verwendet. Demografische Daten wurden anhand eines nicht-standardisierten Fragebogens erfasst.

Studie 1 Test-Retest Reliability of Frontal and Parietal Alpha Asymmetry during Presentation of Emotional Face Stimuli in Healthy Subjects [54]

Für Studie 1 wurden Daten von 23 rechtshändigen Probanden der Stichprobe der Kontrollgruppe (12 davon weiblich; Altersdurchschnitt \pm Standardabweichung, 27 ± 10.8 Jahre) analysiert. Das Vorliegen einer bekannten Persönlichkeitsstörung, die Einnahme von mehr als zwei nicht-psychotherapeutischen Medikamenten und Gebrauch jeglicher psychotroper Medikamenten führte zum Ausschluss. Bei allen Teilnehmenden wurden zwei EEG-Untersuchungen durchgeführt, die im Abstand von circa einer Woche stattfanden (6.7 ± 2.2 Tage). Während dieser Untersuchung wurden den Teilnehmern emotionale Gesichtsstimuli präsentiert (siehe 3.3 Studienaufgabe). Zusätzlich wurde die deutsche Version des Beck Depressions-Inventar-II (BDI-II, [62, 63]) als Selbstratinginstrument verwendet, um subklinische depressive Symptome zu erfassen.

Studie 2 EEG Frontal Asymmetry and Theta Power in Unipolar and Bipolar Depression [55]

Für Studie 2 wurden Daten von 33 Probanden mit einer unipolaren depressiven Störung (UD), 22 mit einer bipolaren Störung, gegenwärtig depressiv (BD) und Daten von 32 gesunden Kontrollprobanden (HC) analysiert. Zwei Teilnehmer wurden von den Analysen ausgeschlossen ($n=1$, angeborene Gehirn-anomalie als Zufallsbefund in einer im Verlauf durchgeführten MRT-Untersuchung, $n=1$ unbehandelte Schilddrüsenfehlfunktion laut Laboruntersuchung). Zum Zeitpunkt der Erhebung befanden sich alle Teilnehmer aus den Patientengruppen in einer depressiven Phase der Erkrankung. Bei den Teilnehmern der Patientengruppen wurden neben Fremdratingskalen zur Erfassung der Depression, der 17-Item Hamilton Depression Rating Scale [64], auch der BDI-II [62, 63] als Selbstratinginstrument erhoben, um das Vorliegen und den Schweregrad der Depression zu erfassen.

Studie 3 Changes in Electric Brain Response to Affective Stimuli in the First Week of Antidepressant Treatment [56]

Für Studie 3 wurden bei einer Gruppe von Patienten zwei EEG-Messungen während der Präsentation von Gesichtsstimuli (siehe Studienaufgabe 3.3) durchgeführt und wöchentliche Selbst- und Fremdratings (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MADRS [65] und BDI-II [62, 63]) erhoben. Hierbei handelte es sich um Patienten, bei denen der Beginn einer antidepressiven Therapie, eine Eskalation oder Augmentation des aktuellen Behandlungsplans bevorstand und die mindestens ein Rating von 19 in der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS, [65]) aufwiesen. Damit die Daten zur Analyse herangezogen werden konnten, musste zudem das Baseline EEG weniger als 48h vor der medikamentösen Änderung und das Folge-EEG innerhalb von sechs bis zehn Tagen nach der Änderung erfolgt sein. Weiterhin sollten Daten der MADRS Ratings von T0 (Baseline), T1 (eine Woche nach Baseline) und nach vier Wochen der antidepressiven Therapie (T4) vorliegen und keine weiteren Änderungen im medikamentösen Behandlungsplan innerhalb dieser vier Wochen stattgefunden haben. Die finale Stichprobe bestand aus 45 Patienten (nach Ausschluss von: $n=1$ Änderung der Diagnose zu bipolar gemischte Episode während der 4 Wochen, $n=1$ Hinweise auf Schilddrüsenfehlfunktion nach der ersten Ableitung, $n=1$ angeborene Hirnanomalie als Zufallsbefund im MRT, $n=1$ Ablehnung der Teilnahme an der Follow-up Untersuchung).

3.2. EEG- Methodik

In allen drei Untersuchungen wurden die EEG-Ableitungen während der Präsentation von unterschiedlichen Varianten der Studienaufgabe (siehe 3.3. Studienaufgabe) von 33 Skalp Elektroden (Fp1, Fp2, F3, F4, F5, F6, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, C3, C4, CP1, CP2, CP5, CP6, P3, P4, P7, P8, T7, T8, O1, O2, PO9, PO10, AFz, Fz, Cz, Pz, POz) erhoben, die mittels Elektrodenhaube (Easy-cap, EASYCAP GmbH, Herrsching, Germany) nach dem erweiterten internationalen 10-20 System angeordnet waren. FpZ wurde als Erdungselektrode und FCz als Referenzelektrode verwendet. Die Elektrodenwiderstände lagen unter 10 kOhm. Die Sampling Rate lag bei 500 Hz (BrainAmp, Brain Products, Germany: Verstärkungsfaktor 5,000; Filter: 0.016 - 250 Hz). Anhand des Programms Brain Vision Analyzer Version 2.1 (Brain Products GmbH, Gilching, Germany) und der EEGLab Toolbox Version v13.1.1 [66] wurden die Daten offline analysiert. Artefaktanalysen und -bereinigung erfolgten automatisiert mittels EEGLAB plugins (Artifact Subspace Reconstruction version 0.13 [67] und Automatic Artifact Removal Version 1.3 [67]). In Fällen in denen dieses Prozedere nicht zu einer ausreichenden Erfassung und Eliminierung von Artefakten führte, erfolgte eine manuelle Artefakterkennung und Eliminierung anhand einer unabhängigen Komponentenanalyse (ICA). Für Studie 1 und 2 wurden die Daten auf die Average Reference transformiert. In Studie 3 wurde - im Rahmen einer Neubewertung der Auswertungsstrategien unter Berücksichtigung der Reviewer-

Kommentare der Studien 1 und 2 - die Current Source Density (CSD) Transformation verwendet (Interpolation mittels sphärischer Splines: Order of splines: 4, maximale Ordnung der Legendre Polynomen: 10, Approximationsparameter Lambda: 1.0e-005; Einheit: $\mu\text{V}/\text{m}^2$). Das EEG-Signal wurde segmentiert (Stimulusbeginn bis 1,000 ms) und Fast Fourier transformiert.

Für Studie 1 [54] wurde das FFT-Signal für die beiden Testhälften (Split-Half Methode) sowie separat für die beiden Stimulusbedingungen (happy versus sad, siehe Studienaufgabe 3.3.) gemittelt. Die Powerwerte für das Alpha-Frequenzband (8–13 Hz) wurden für frontale und parietale Elektroden sowie rechts und linkshemisphärische Elektroden separat extrahiert (frontomedial, F3/F4; frontolateral, F7/F8; parietomedial, P3/P4; parietolateral, P7/P8).

Für Studie 2 [55] wurden die Powerwerte für das Theta (4-7 Hz), Alpha-1 (8-10 Hz) und Alpha-2 (11-13 Hz) Band separat für die jeweilige Stimulusbedingung (happy vs. sad) für die links- (Mittelwert F3, F5 und F7) und rechtshemisphärischen Elektroden (Mittelwert F4, F6 und F8) extrahiert.

Für Studie 3 [56] wurden die Powerwerte für das Alpha-1 (8 - 10 Hz) und Alpha-2 (11 - 13 Hz) Frequenzband separat für frontale (links Mittelwert F3 und F5; rechts Mittelwert F4 und F6) und okzipitale (links O1; rechts O2) extrahiert. Für das Thetaband (4 - 7 Hz) wurde die Aktivität an der frontalen Elektrode AFz gemessen.

In allen Studien wurden die Power Werte ln-logarithmiert. Die Alpha-Asymmetrie Werte wurden berechnet, indem die logarithmierte linksseitige Alpha-Power von der logarithmierten rechtsseitigen Alpha-Power subtrahiert wurden ($\ln(\text{power, rechts}) - \ln(\text{power, links})$).

3.3 Studienaufgabe

Im verwendeten Paradigma wurden den Probanden abwechselnde Serien von traurigen und fröhlichen Gesichtsstimuli präsentiert. Hierbei wurden Gesichtsstimuli der „The Karolinska Directed Emotional Faces“ Database [68] verwendet. Diese wurden nach Geschlecht randomisiert und in Blöcken von fünf bis acht unterschiedlichen Gesichtsstimuli, welche innerhalb eines Blocks dieselbe Emotion ausdrückten, präsentiert. Darauf folgend wurden fünf bis acht Gesichter der jeweils anderen Emotion präsentiert, wobei jeder Stimulus für die Dauer von 1000ms dargeboten wurde. Demnach kann die Aufgabe in zwei Stimulusbedingungen, im Folgenden als „happy“ und „sad“ bezeichnet, eingeteilt werden. Die Teilnehmer wurden instruiert, den Wechsel der dargestellten Emotion durch Knopfdruck anzuzeigen. Die Durchgänge wurden von kurzen Pausen sowie zwei längere Pausen unterbrochen. In diesen

längeren Pausen wurden die Probanden nach einer Einschätzung auf einer Likert Skala (1 (sehr stark) bis 4 (sehr wenig)) bezüglich der eigenen Fähigkeit gebeten, sich in die dargebotenen Gesichter einzufühlen; die Probanden sollten hier also selbst einschätzen, wie gut sie sich in die präsentierte Emotion einfühlen konnten. Weiterhin wurden Probanden nach einer Einschätzung ihres Befindens auf einer Skala von 1 (sehr gut) bis 4 (sehr schlecht) gefragt, welche sie ebenfalls mit Knopfdruck anzeigten.

3.4. Statistische Datenanalyse

3.4.1 Allgemeine Analysen

Die EEG-Daten wurden in IBM SPSS Statistics 20 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) überführt und mit Hilfe dessen ausgewertet. Demographische Daten und klinische Parameter der Stichproben wurden mittels ANOVA, t-Tests und Chi²-Tests ausgewertet. Die spezifischen Analysen der einzelnen Fragestellungen finden sich unter *3.4.2 Spezifische Analysen*. P- Werte kleiner als .05 werden als signifikant berichtet.

3.4.2 Spezifische Analysen

Studie 1 Test-Retest Reliability of Frontal and Parietal Alpha Asymmetry during Presentation of Emotional Face Stimuli in Healthy Subjects [54]

Als Maße zur Schätzung der Reliabilität wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient sowie der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC, [69, 70]) berechnet. Es wurden sowohl die Messhälften innerhalb einer Sitzung (Within-Session: die erste Hälfte beider Sitzungen im Vergleich zur jeweils zweiten Hälfte der beiden Sitzungen) als auch die zwei zeitlich auseinander liegenden Sitzungen (Between-Session: die gesamte erste Messung T0 im Vergleich zur gesamten zweiten Messung T1) untersucht. T-Tests (nicht Bonferroni-korrigiert) wurden jeweils für die zwei Stimulusbedingungen (happy und sad) separat durchgeführt. Die Reliabilität wurde nach Wirtz & Caspar [70] wie folgt kategorisiert: 0.0–0.10, schlecht; 0.11–0.40, mäßig; 0.41–0.60, ausreichend; 0.61–0.80, moderat; 0.81–1.0 hoch.

In einer exploratorischen, nachträglichen Analyse wurden die Analysen wiederholt, nachdem Probanden ausgeschlossen wurden, die eine erhöhte Variabilität (mehr als 1.7 Standardabweichungen zwischen den Sitzungen) in den Selbstratings des Gefühlszustandes und Einfühlungsvermögens in die Stimuli zeigten.

Studie 2 EEG Frontal Asymmetry and Theta Power in Unipolar and Bipolar Depression [55]

Für Studie 2 wurde gesondert für jedes der drei analysierten Frequenzbänder (Alpha-1, Alpha-2, Theta) eine mixed ANOVA (Varianzanalyse) mit Messwiederholung berechnet, wobei als

Faktoren die Hemisphäre (links, rechts), die Gruppenzugehörigkeit (BD, UD, HC) und die Stimulusbedingung (happy, sad) gewählt wurden. Die Ergebnisse wurden Bonferroni-korrigiert. Signifikante Interaktionseffekte wurden im Anschluss anhand von Einfachen Effekt-Analysen (im Rahmen des Allgemeinen Linearen Modells mittels der SPSS Syntax EMmeans) und anhand der Interpretation der Graphischen Darstellung der Daten weiter analysiert sowie zusätzlich post-hoc gepaarte t-Tests durchgeführt. Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wurden außerdem zwei separate Differenz-Scores berechnet und Gruppenunterschiede anhand dieser mittels t-Test analysiert.

Der erste Differenzscore, der Hemisphären-Asymmetrie-Score, wurde dabei aus der Differenz der logarithmierten und addierten Powerwerte der beiden Emotionen für jedes Frequenzband wie folgt berechnet:

$$\text{Hemisphären-Asymmetrie-Score} = \ln((\text{powerhappyBedingung, rechts} + \text{powersadBedingung, rechts})/2) - \ln((\text{powerhappyBedingung, links} + \text{powersadBedingung, links})/2).$$

Für den zweiten Score, den Emotionsunterschieds-Score, wurden die Werte über die Hemisphären kombiniert und die Differenz der logarithmierten und addierten Powerwerte der beiden Hemisphären für jedes Frequenzband wie folgt berechnet:

$$\text{Emotionsunterschieds-Score} = \ln((\text{powerhappyBedingung, links} + \text{powerhappyBedingung, rechts})/2) - \ln((\text{powersadBedingung, links} + \text{powersadBedingung, rechts})/2).$$

Weiterhin wurden Receiver Operator Characteristics (ROC; non-parametrisch, AUC 95%) Kurven zur binären Klassifikation der Gruppen (BD, UD, HC) erstellt und Sensitivitäts- und Spezifitätsmaße berechnet. Zur zusätzlichen Überprüfung wurden die Ergebnisse mit der leave-one-out cross-validation Methode validiert.

Studie 3 Changes in Electric Brain Response to Affective Stimuli in the First Week of Antidepressant Treatment [56]

Für Studie 3 wurden die Probanden basierend auf der Veränderung der Werte ihres MADRS-Scores von Baseline zu Woche 4 der Gruppe der Responder oder der non-Responder zugeteilt (Response $\geq 50\%$, non-Response $< 50\%$). Die Daten wurden folgend mittels einer 2x2x2 mixed ANOVA separat für jedes analysierte Frequenzband (frontale Alpha-1-Asymmetrie, frontale Alpha-2-Asymmetrie, okzipitale Alpha-1-Asymmetrie, okzipitale Alpha-2-Asymmetrie, frontales midline-Theta) ausgewertet. Dabei wurden die Gruppenzugehörigkeit (Responder,

non-Responder) als Zwischensubjektfaktoren definiert, die Innersubjektfaktoren waren Zeitpunkt (T0, T1) und Stimulusbedingung (happy, sad).

Signifikante Interaktionseffekte wurden mit einfachen Effektanalysen, Interpretation der Graphischen Darstellung der Daten und post-hoc gepaarten t-Tests weiter analysiert. Die Ergebnisse wurden nicht Bonferroni-korrigiert. In einer explorativen post-hoc Analyse wurde der Zusammenhang zwischen Outcome (MADRS-Werte) und EEG-Parametern anhand einer linearen Regression untersucht, wobei die prozentuale Änderung des MADRS-Wertes ($MADRS_{T1} / MADRS_{T0} \times 100$) als abhängige Variable definiert wurde. Alter und Geschlecht wurden als Kovariaten aufgenommen und die Änderungen in der Alpha-1-Asymmetrie über die Sitzungen hinweg (Alpha-1-AsymmetrieT0-T1, happy und Alpha-1-AsymmetrieT0-T1, sad) als unabhängige Variable.

4 Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden wie folgt veröffentlicht:

Koller-Schlaud, K., Querbach, J., Behr, J., Ströhle, A., & Rentzsch, J. (2020). Test-Retest Reliability of Frontal and Parietal Alpha Asymmetry during Presentation of Emotional Face Stimuli in Healthy Subjects. *Neuropsychobiology*, 1-9.

Koller-Schlaud, K., Ströhle, A., Bärwolf, E., Behr, J., & Rentzsch, J. (2020). EEG Frontal Asymmetry and Theta Power in Unipolar and Bipolar Depression. *Journal of Affective Disorders*, 276, 501-510.

Koller-Schlaud, K., Ströhle, A., Behr, J., Bärwolf Dreyse, E., Rentzsch, J. (2021). Changes in Electric Brain Response to Affective Stimuli in Antidepressant Treatment: an Exploratory Study. *Neuropsychobiology*, 1-11.

4.1 Studie 1 [54]

Die Hauptergebnisse der Studie 1 zeigten hohe Werte für die Within-Session Reliabilität der frontomedialen und frontolateral erfassten Alpha-Power in beiden Stimulus Bedingungen (Korrelationskoeffizienten: 0.97–0.99) sowie moderat bis hohe Between-Session Reliabilität (Korrelationskoeffizienten: 0.73–0.91). Tabelle 1 zeigt Mittelwerte und Korrelationskoeffizienten für die frontomediale und frontolaterale Alpha-Asymmetrie. Für die Werte der parietomedialen (moderat bis hoch) und parietolateralen (mäßig bis hoch) Alpha-Asymmetrie siehe Tabelle 3 und 4 in Publikation 1 [54].

Die Within-Session Reliabilitätswerte für die frontale Alpha-Asymmetrie waren hoch (Korrelationskoeffizienten: 0.89–0.95) bis auf die Werte für die Happy Bedingung. Hier war

die Reliabilität an frontomedial gemessenen Elektroden moderat ($r = 0.77$). Die Between-Session Reliabilität war für frontolaterale Asymmetrie in beiden Bedingungen moderat (Korrelationskoeffizienten: 0.63–0.69). Frontomedial waren die Werte für die Between-Session Reliabilität mäßig (0.42; 0.45).

Die exploratorische post-hoc durchgeführte Analyse unter Ausschluss von Probanden mit hoher Variabilität bezüglich der Selbstratings, zeigte leicht höhere Werte für die Between-Session Korrelationskoeffizienten für die frontomedial (sad Bedingung: $r = 0.61$, $p < 0.022$; happy Bedingung: $r = 0.65$, $p < 0.013$;) und frontolateral erfasste Asymmetrie (happy Bedingung: $r = 0.87$, $p < 0.0001$; sad Bedingung: $r = 0.77$, $p < 0.002$).

Tabelle 1. Deskriptive Statistiken und Korrelationskoeffizienten für frontomediale und frontolaterale Alpha-Power und Alpha-Asymmetrie Werte ^a.

Lokalisation	Within-Session			Between-Session			Gesamt	
	1. Hälfte <i>M±SD</i>	2. Hälfte <i>M±SD</i>	Pearson	1. Messung <i>M±SD</i>	2. Messung <i>M±SD</i>	Pearson		
Alpha-Power							ICC (KI)	
links fronto-medial	happy	0.285±0.172	0.317±0.209	0.98	0.282±0.174	0.321±0.227	0.79	0.87 (.77 - .94)
	sad	0.292±0.190	0.308±0.199	0.97	0.278±0.175	0.322±0.226	0.85	0.89 (.81 - .95)
rechts fronto-medial	happy	0.299±0.188	0.329±0.201	0.99	0.288±0.171	0.341±0.228	0.88	0.93 (.87 - .96)
	sad	0.309±0.202	0.327±0.206	0.97	0.297±0.193	0.339±0.221	0.91	0.92 (.86 - .96)
links fronto-lateral	happy	0.426±0.429	0.473±0.499	0.99	0.395±0.339	0.505±0.611	0.89	0.92 (.85 - .96)
	sad	0.418±0.411	0.461±0.491	0.99	0.375±0.309	0.504±0.634	0.79	0.91 (.84 - .99)
rechts fronto-lateral	happy	0.357±0.234	0.385±0.244	0.98	0.323±0.157	0.419±0.348	0.73	0.84 (.73 - .92)
	sad	0.355±0.215	0.372±0.233	0.98	0.326±0.168	0.401±0.305	0.74	0.87 (.77 - .93)
Alpha-Asymmetrie								
fronto-medial	happy	0.029±0.177	0.052±0.161	0.77	0.019±0.210	0.070±0.149	0.42	0.50 (.29 - .71)
	sad	0.045±0.161	0.058±0.129	0.89	0.046±0.187	0.062±0.126	0.45	0.53 (.33 - .73)
fronto-lateral	happy	-0.052±0.247	-0.062±0.269	0.91	-0.062±0.326	-0.058±0.237	0.69	0.70 (.53 - .84)
	sad	-0.046±0.253	-0.054±0.278	0.95	-0.033±0.323	-0.064±0.256	0.63	0.70 (.53 - .84)

^aAbbildung modifiziert nach Koller-Schlaud et al., 2020 [54]. *M*= Mittelwert, *SD*= Standardabweichung, *Pearson*= Pearson Korrelationskoeffizient, *ICC* = Intraclass Correlation Coefficient, *KI*= Konfidenzintervall 95%, *Alpha-Asymmetrie*= $\ln(\text{power, rechts}) - \ln(\text{power, links})$

4.2 Studie 2 [55]

Die Hauptergebnisse der Studie 2 zeigten in der Analyse des Alpha-1 Bandes in der mixed model ANOVA einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Hemisphäre und Gruppenzugehörigkeit ($F(2,84)= 5.24$, $p < .022$). Bei den nachfolgend durchgeführten Bonferroni-korrigierten einfachen Effektanalysen zeigte sich ein signifikanter Effekt von

Hemisphäre in der Gruppe der gesunden Kontrollen (HC; $F(1,84)= 8.47, p < .016$), aber nicht in der Gruppe der unipolar depressiven (UD; $F(1,84)= 12.27, p > .14$) und nicht in der Gruppe der bipolar depressiven Patienten (BD; $F(1,84)= .06, p > .81$). Diese Ergebnisse in Zusammenschau mit dem Interaktionsgraph legen nahe, dass Teilnehmer der Kontrollgruppe links niedrigere Alpha-1 Powerwerte als rechts aufwiesen.

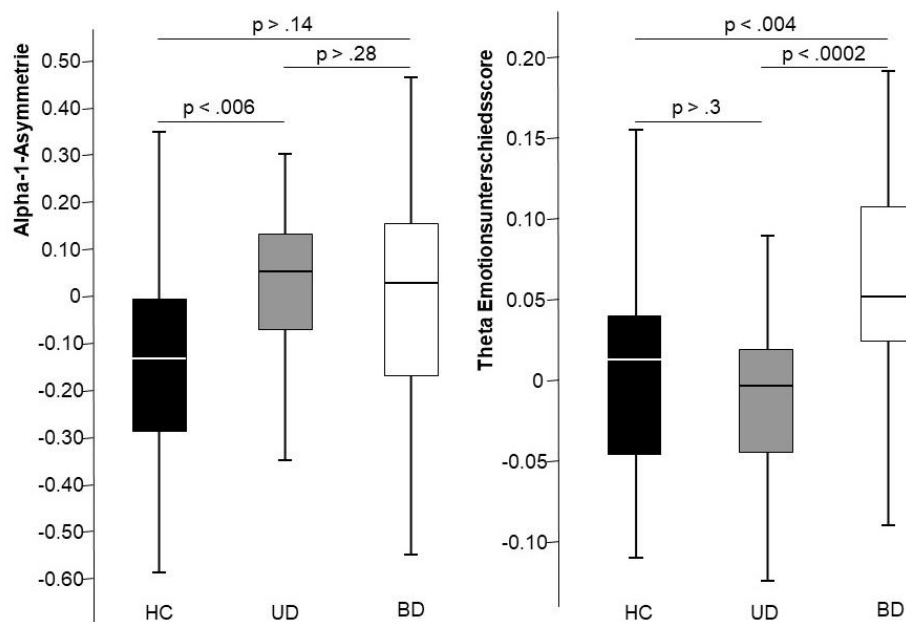
In der Analyse des Theta-Bandes zeigte die mixed model ANOVA einen signifikanten Interaktionseffekt für die Faktoren Emotion und Gruppenzugehörigkeit ($F(2,84)= 8.85, p < .001$). Die nachträglich durchgeführten Bonferroni-korrigierten einfachen Effektanalysen zeigten einen signifikanten Emotionseffekt in der BD Gruppe ($F(1,84)= 18.21, p < .001$). In der Gruppe der HC ($F(1,84)= .00, p > .99$) und der UD Gruppe ($F(1,84)= 1.59, p > .63$) zeigten sich keine signifikanten Effekte. Unter Einbeziehung der graphischen Analysen kann angenommen werden, dass die Theta-Power in der Stimulusbedingung sad im Vergleich zur happy Bedingung in der BD Gruppe niedriger war, während diese bedingungsspezifischen Unterschiede weder in der UD noch in der HC Gruppe vorlagen.

Für das Alpha-2-Band zeigte sich kein signifikanter Emotions-, Hemisphären- oder Interaktionseffekt (alle $F < 1.64, p > 0.2$).

In der Analyse der Differenz-Scores zeigten sich im Vergleich der Hemisphärenasymmetrie-Scores zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede in den Hemisphärenasymmetrie-Scores der UD und HC Gruppe ($t(63)= 3.35, p < .005$), nicht aber zwischen den Werten der BD und HC Gruppe ($t(52)= 1.77, p > .25$) oder der UD und BD Gruppe ($t(53)= 1.06, p > .87$). Im Vergleich der Emotionsunterschieds-Scores zwischen den Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der BD und HC Gruppe ($t(52)= 3.17, p < .01$) sowie im Vergleich der UD und BD Gruppe ($t(53)= 4.14, p < .001$). Für den Vergleich zwischen UD und HC ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($t(63)= .92, p > 1.0$). Die Ergebnisse für die Alpha-1-Asymmetrie und den Emotionsunterschieds-Score sind in Abbildung 1 dargestellt.

Die Ergebnisse der ROC-Analysen zeigten, dass der Alpha-1 Hemisphären-Asymmetrie-Score die UD und HC Gruppe und die BD und HC Gruppe mit einer Genauigkeit von 69% vorhersagen konnte. Der Theta Emotionsunterschieds-Score konnte BD von UD mit einer Genauigkeit von 83% und BD von HC von 74% vorhersagen.

Abbildung 1. Alpha-1-Asymmetrie und Theta Emotionsunterschiedsscore für gesunde Kontrollen, unipolar depressive und bipolar depressive Probanden.



Abbildungslegende: Modifiziert nach Koller-Schlaud et al., 2020 [55]. Boxplots der Alpha-1-Asymmetrie-Werte links und des Theta Emotionsunterschiedsscores rechts, UD= unipolar depressive, BD= bipolar depressive, HC= gesunde Kontrollgruppe, Fehlerbalken zeigen den Standardfehler.

4.3 Studie 3 [56]

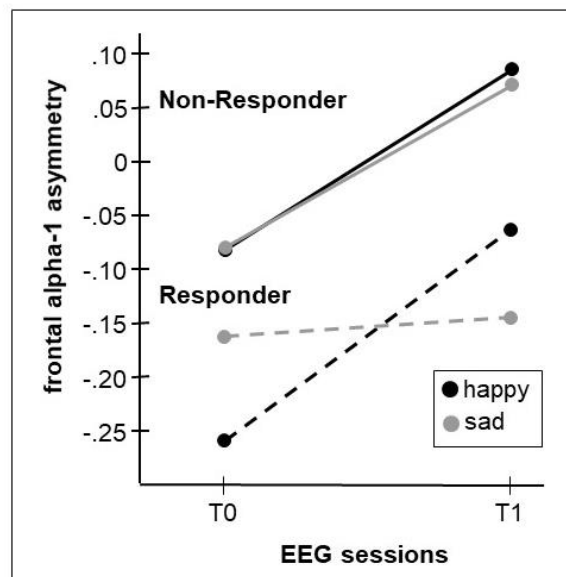
In der untersuchten Stichprobe aus Studie 3 wurden 12 der Teilnehmer als Responder und 33 Teilnehmer als non-Responder kategorisiert (wie unter 3.4.2 beschrieben).

Das Hauptergebnis aus Studie 3 zeigte in der Varianzanalyse für die frontale Alpha-1-Asymmetrie einen signifikanten Interaktionseffekt für Zeit x Emotion x Gruppenzugehörigkeit ($F(1,41) = 4.529, p = .039$). Weiterhin zeigte diese Analyse einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Zeit ($F(1,41) = 7.258, p = .010$). Für die Faktoren Emotion und Gruppenzugehörigkeit zeigten sich keine signifikanten Haupteffekte. Die folgend durchgeführten einfachen Effektanalysen zeigten für die Alpha-1-Asymmetrie in der Gruppe der Responder einen signifikanten Effekt für Emotion bei T0 ($F(1,41) = 4.320, p = .044$). Dieser war in der Gruppe der non-Responder weder bei T0 ($F(1,41) = .007, p = .934$) noch T1 ($F(1,41) = 0,275, p = .603$) signifikant. Abbildung 2 zeigt den Interaktionsgraphen für die frontale Alpha-1-Asymmetrie für Responder und non-Responder zu T0 und T1. Auf Basis des Interaktionsgraphen (siehe Abbildung 2) kann angenommen werden, dass die Alpha-1-Asymmetrie bei Respondern in der sad Bedingung zu T0 höhere Werte aufwies, als in der happy Bedingung.

In einer explorativen post- hoc Analyse konnten die MADRS- Werte (MADRST1/T0x100) innerhalb einer Regressionsanalyse durch Kombination der Änderungen in der Alpha-1-Asymmetrie von T0 zu T1, Alter und Geschlecht signifikant vorhergesagt werden ($F(4,44) = 4.62, p < .004; R^2 = .32$).

Die Analysen der anderen Frequenzbänder zeigten keine signifikanten Unterschiede (für Theta $F < 3.44, p > .071$; okzipitale Alpha-1-Asymmetrie $F < 1.016, p > .319$; okzipitale Alpha-2-Asymmetrie $F < 3.416, p > .72$; frontale Alpha-2-Asymmetrie ausschließlich der Haupteffekt Zeit ($F(1,41) = 9.003, p = .005$; die anderen $F < 1.015, p < .148$).

Abbildung 2. Interaktionsgraph für die frontale Alpha-1-Asymmetrie für Responder und non-Responder zu T0 und T1 in den Stimulusbedingungen.



Diese Abbildung (Figure 2 in Publikation [56]) ist urheberrechtlich geschützt.

Legende: T0=Messzeitpunkt Baseline, T1= Follow-up Messung eine Woche nach Baseline. Die oberen Graphen stellen die Werte der frontalen Alpha-1-Asymmetrie (y-Achse) für die Gruppe der non-Responder dar, die unteren Graphen die für die Gruppe der Responder, links zu T0, rechts zu T1 (x-Achse). Hellgrau stellt die Werte der sad-Stimulusbedingung dar, schwarz stellt die Werte der happy-Stimulusbedingung dar.

5 Diskussion

Die folgende Dissertation konnte weitere empirische Befunde liefern, die auf einen möglichen Nutzen ausgewählter elektrophysiologischer Parameter, im speziellen der Alpha-Asymmetrie und Theta-Power, in der Untersuchung der unipolaren und bipolaren Depression hinweisen sowie einen möglichen Nutzen für die frühe Unterscheidung von Respondern und non-Respondern auf eine pharmakologische antidepressive Therapie der unipolaren Depression aufzeigen. Aufgabenspezifische frontomedial und frontolateral erfasste Alpha Power und frontale und parietale Alpha-Asymmetrie zeigten ausreichende Within-Session Reliabilität im

vorliegenden Paradigma (moderat bis hoch) und mäßige bis moderate Retest-Stabilität über eine Woche. Es wurde jedoch auch gezeigt, dass der Ableitungsort und individuelle Faktoren (z.B. Einfühlungsfähigkeit in die Stimuli) einen Einfluss auf die Reliabilität haben könnten.

Der Vergleich von Patienten mit einer unipolaren depressiven Erkrankung mit Patienten mit einer bipolar depressiven Erkrankung sowie gesunden Kontrollen deutete auf Unterschiede in der Gehirnaktivität in der frontalen Theta-Aktivität zwischen den Patientengruppen und im Vergleich zur Kontrollgruppe in der frontalen Alpha-Asymmetrie hin. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass diese Unterschiede ausschließlich in einer der Bedingungen der Studienaufgabe auftraten, was eventuell weitere Hinweise für den Nutzen aufgabenspezifischer Parameter (wie im Capability Modell nach Coan [34] beschrieben) geben könnte. Die gefundenen frühen Unterschiede im EEG von Respondern und non-Respondern könnten darauf hinweisen, dass neurochemische Effekte innerhalb antidepressiver Response in Zusammenhang mit Veränderungen in der Verarbeitung emotionaler Stimuli stehen könnten und diese im Rahmen einer EEG-Messung sichtbar gemacht werden könnten.

Ein Verständnis dieser Prozesse kann dabei entscheidend zum Verständnis pathologischer Veränderungen im emotionalen Erleben und Verhalten beitragen und Entwicklungen für die klinische Praxis leiten, um letztendlich die Behandlung von Patient*innen mit diesen Erkrankungen zu verbessern. Die vorliegende Dissertation zeigt aber auch einige mögliche Einflussfaktoren auf, wie z.B. Ableitungsort, analysierte Sub-Bänder der Frequenzbänder, Art der emotionalen Stimuli und Einfühlungsfähigkeit, die im Studiendesign und der Analyse bedacht werden müssen. Es bedarf weiterer Untersuchungen mit größeren Stichproben unter Zunahme weiterer Stimulusbedingungen sowie Untersuchungen in den verschiedenen Erkrankungsphasen um die Ergebnisse zu überprüfen und auszuweiten.

Studie 1 [54]

Der Fokus der ersten Studie lag auf der Untersuchung der Within- und Between-Session Retest-Reliabilität frontaler und parietaler Alpha-Asymmetrie in einem einfachen Gesichtsverarbeitungsparadigma. Die Ergebnisse zeigten für die Alpha-Asymmetrie an medialen und lateralen frontalen sowie parietalen Elektroden während Darbietung der Studienaufgabe (3.3. Studienaufgabe) insgesamt eine ausreichende Reliabilität. Die Between-Session Reliabilitätswerte waren jedoch vergleichsweise gering. Frühere Studien berichteten angemessene Retest-Reliabilität für die frontale Alpha-Asymmetrie im Ruhezustand [23, 42, 43]), die Reliabilität der aufgabenspezifischen Alpha-Asymmetrie wurde wenig untersucht. Für das gewählte Paradigma in unserer Untersuchung zeigten sich moderate Within-Session Werte

und mäßig bis moderate Between-Session Werte bei wiederholter Messung nach einer Woche unabhängig von der dargebotenen Stimulusbedingung. Dies deckt sich mit den Befunden von mäßigen bis moderaten Werten in früheren Studien (Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen $r = 0.4$ und 0.7 , [23, 42, 43]), wobei in diesen Studien die Gehirnaktivität im Ruhezustand erfasst wurde. Interessanterweise deuten die Ergebnisse der aktuellen Studie darauf hin, dass die Between-Session Werte an den verschiedenen Ableitungsorten unterschiedlich stabil sein könnten, da für die frontomedialen Elektroden geringere Between-Session Reliabilitätswerte gefunden wurden, als für die frontolateralen und parietomedialen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen von Debener et al. [23], die ebenfalls unterschiedlich hohe Koeffizienten für midfrontale, lateralfrontale, anteriortemporale und midparietale Elektroden berichten. Zusätzlich bieten die Ergebnisse der exploratorischen post-hoc Analyse in der aktuellen Studie eine weitere Erklärung für Einflussfaktoren auf die Stabilität, indem sich höhere Reliabilitätswerte zeigten, nachdem Probanden mit großer Variabilität in den Ratings des selbsteingeschätzten Befindens und der Empathie von der Analyse ausgeschlossen wurden. Es könnte ein Einfluss dieser internalen und externalen Faktoren auf die zeitliche Stabilität bei der Ableitung geben.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind wichtig, weil sie zum einen empirische Daten für die aufgabenbezogene Alpha-Asymmetrie bieten sowie auf die Wichtigkeit möglicher Einflussfaktoren auf die Stabilität hinweisen. Wie unter 1.2 beschrieben, ist die Alpha-Asymmetrie ein häufig berichteter Parameter in Studien zu affektiven Störungen, wobei die Befunde jedoch nicht einheitlich sind. Ein Faktor für die Aufklärung der Heterogenität der Ergebnisse könnte in der nicht ausreichenden Betrachtung von Einflussfaktoren wie beispielsweise variierende Ableitungsorte, emotionales Befinden oder Einfühlungsvermögen liegen. Weitere Studien mit Bedingungsvariationen sind nötig, um die Rolle möglicher Einflussfaktoren zu untersuchen.

Studie 2 [55]

Der Fokus der zweiten Studie lag auf der Untersuchung der Unterschiede in frontaler Alpha- und Theta-Power sowie Alpha-Asymmetrie bei Patienten mit bipolarer und unipolarer Depression und gesunden Kontrollprobanden sowie der Nutzung dieser Parameter zur Klassifikation. Die Hauptbefunde dieser Untersuchung zeigten zum einen Unterschiede in der aufgabenbezogenen Alpha-1-Asymmetrie zwischen depressiven Patienten (unipolare sowie bipolare Depression) und gesunden Kontrollprobanden sowie zum anderen Unterschiede zwischen der Gruppe der bipolar und der unipolar depressiven Probanden in der

aufgabenbezogenen Theta-Aktivität. Bei den bipolar depressiven Patienten wurde im Vergleich der unterschiedlichen Stimulusbedingungen (happy vs. sad) höhere thetabezogene Aktivität bei der Präsentation von fröhlichen Gesichtern (happy Bedingung) im Gegensatz zu traurigen (sad Bedingung) gefunden. Die Einordnung dieser Ergebnisse in die vorliegende Literatur ist erschwert, da uns bisher keine Studie bekannt ist, welche die aufgabenbezogene Theta-Aktivität bei Patienten mit bipolarer und unipolarer affektiver Störung sowie gesunden Kontrollen direkt verglichen und berichtet hat. Einige Untersuchungen berichten jedoch von Unterschieden in der Theta-Aktivität bei Patienten mit bipolarer Störung im Ruhe-EEG [39, 40], wobei andere [71] keine Unterschiede zwischen den Gruppen fanden. El-Badri et al. [40] berichten in ihrer Studie von erhöhter Aktivität auch in anderen Frequenzbändern und diskutieren, dass diese globale Erhöhung der Aktivität im Sinne eines Hyperarousals einzuordnen sein könnte, also einer abnormalen Erregbarkeit bei Patienten mit bipolaren Störungen. Es ist in unserer Studie nicht auszuschließen, dass es sich auch in unserem Befund nicht um eine spezifische Aktivierung, sondern eine globale Erhöhung handelt, allerdings fanden wir keine Unterschiede in anderen Frequenzbändern zwischen den Gruppen. Es ist anzumerken, dass sich die Studien bezüglich des affektiven Zustands zum Erhebungszeitpunkt unterscheiden; während [39], [71] und unsere Untersuchung Patienten in einer depressiven Episode erfassten, befanden sich die Patienten in der Studie von El-Badri et al. [40] im euthymen Zustand. Wird die frontale Theta-Aktivität als State- und nicht als Trait- Charakteristik interpretiert, könnte der affektive Zustand zum Zeitpunkt der Ableitung eine entscheidende Rolle spielen.

In unserer Studie zeigten sich die Unterschiede in der Theta-Aktivität nur bei der Präsentation von positiven Gesichtern. Dieses Ergebnis könnte dahingehend interpretiert werden, dass Patienten mit einer bipolaren Störung auch während einer depressiven Phase der Erkrankung eine erhöhte Responsivität auf positive Stimuli zeigen, was vor dem Hintergrund von Studien zu erhöhter Amygdala-Aktivität bei Patienten mit bipolarer im Vergleich zu unipolarer Depression während der Verarbeitung von Stimuli mit positiver Valenz [72, 73] eingeordnet werden könnte. Es sind weitere Studien notwendig, um die Unterschiede in der Aktivität in unterschiedlichen Phasen der Erkrankung gezielt zu untersuchen sowie unterschiedliche emotionsinduzierende Stimuli zu vergleichen.

Bezogen auf die frontale Alpha-1-Asymmetrie zeigten sich in unserer Studie keine Unterschiede zwischen bipolaren und unipolaren depressiven Patienten, die Asymmetrie-Werte unterschieden sich jedoch zwischen depressiven und gesunden Kontrollen, was mit früheren Befunden bezüglich der Alpha-Asymmetrie im Ruhezustand eingeordnet werden kann [25, 26,

74, 75]. Coan und Allen [76] diskutierten, dass frontale Asymmetrie als „moderator and/or mediator of emotion“ fungieren könnte. Da sich beide Patientengruppen in der vorliegenden Arbeit in einer depressiven Phase befanden, ist eine mögliche Interpretation, dass die Emotionsverarbeitung zumindest in dieser Phase der Erkrankungen bei beiden Gruppen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ähnlich verändert ist. Frontale Alpha-Asymmetrie konnte zum einen in Zusammenhang mit dem DLPFC gebracht werden [77], welcher mit emotionaler Verarbeitung und der Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung auf emotionale Stimuli assoziiert ist [78-80]. Eine weitere Theorie bringt hemisphärenspezifische Aktivierung mit Annäherungs- und Vermeidungstendenzen in Verbindung [81-83]. Es ist demnach denkbar, dass die Aufmerksamkeitslenkung auf emotionale Stimuli oder die Verhaltenstendenzen in Bezug auf Annäherung oder Vermeidung in depressiven Phasen ähnlich verändert sein könnten. Eine weitere Möglichkeit ist, dass frontale Asymmetrie Grübeln oder geringes Selbstwertgefühl widerspiegeln könnte [84], welche als Symptome sowohl in bipolarer als auch unipolarer Depression das Krankheitsbild mitbestimmen.

Die Ergebnisse dieser Studie sind wichtig, weil sie zu den bisherigen Befunden zu Unterschieden und Gemeinsamkeiten der untersuchten Störungsbilder beitragen und Hinweise für die Nützlichkeit aufgabenbezogener EEG-Parameter in der Untersuchung pathologischer Veränderungen liefern. Zukünftige Studien mit zusätzlichen Frequenzbändern, Maßen der Konnektivität oder auch die Kombination unterschiedlicher Parameter könnten hilfreich sein, um die Ergebnisse einzuordnen und den praktischen Nutzen zu vergrößern.

Studie 3 [56]

Der Hauptfokus der dritten Studie lag auf der Untersuchung von Unterschieden zwischen Respondern und non-Respondern auf pharmakologisch antidepressive Therapie hinsichtlich der frühen Veränderung in der frontalen Alpha-Asymmetrie und frontalen Theta-Power während der Präsentation eines einfachen Gesichtsverarbeitungsparadigmas. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei Respondern in der stimulusbezogenen Alpha-1-Asymmetrie zwischen Baseline und Woche 1 Veränderungen messbar waren, welche in der Gruppe der non-Responder nicht auftraten. In dieser Hinsicht lassen sich unsere Ergebnisse mit denen früherer Studien einordnen, in denen ebenfalls ein Zusammenhang zwischen frühen Veränderungen im EEG und Response gefunden wurde [49, 52, 53]. Im Gegensatz zu anderen Studien konnten wir jedoch keine Unterschiede in der okzipitalen Alpha-2-Asymmetrie [52], oder Theta-Aktivität [85-87] finden. Die gefundenen Unterschiede in unserer Studie begrenzten sich auf frontale Elektroden, während Alpha-Asymmetrie als Befund bei Depressionen häufig okzipital

berichtet wurde [38, 88]. Hier ist zu beachten, dass die Vergleichbarkeit mit unserer Studie begrenzt ist, da in unserer Studie aufgabenbezogene Aktivität und keine Ruhe-EEG-Aktivität untersucht wurde. Es ist möglich, dass eine Ableitung während emotionaler Aktivierung im Gegensatz zur Ableitung im Ruhezustand unterschiedliche Prozesse widerspiegelt (vgl. Capability Modell nach Coan [34]).

Die Neurobiologie der Alpha-Asymmetrie ist aktuell noch nicht hinreichend geklärt (siehe [89] für ein Review), weshalb die Interpretation unserer Befunde spekulativ bleibt. Alpha-Asymmetrie wird sowohl als Trait-Marker für eine Depressionsvulnerabilität [90], im Zusammenhang mit biologischen Unterschieden z.B. in serotonerger Aktivität [52] oder Hypercortisolismus [91, 92], aber auch mit depressiven Symptomen wie Grübeln oder geringem Selbstwert [84] diskutiert. Die in unserer Studie beobachteten Veränderungen könnten folglich frühe Veränderungen in serotonerger Aktivität reflektieren, jedoch wurde der differenzielle emotionsbezogene Effekt in unserer Stichprobe bereits zu Behandlungsbeginn gefunden. Eine mögliche Interpretation bestünde darin, dass die Responder in unserer Studie eine Subgruppe depressiver Patienten mit bestehender Flexibilität auf Umweltreize darstellen. So schlugen Bruder et al. [93] vor, dass bei einer Subgruppe von depressiven Patienten eine lateralisierte Verteilung des 5-HT Neurotransmittersystems vorliegen könnte. Eine andere Interpretation vor dem Hintergrund eines Zusammenhangs mit depressiven Symptomen wie Grübeln und geringem Selbstwertempfinden [84] könnte sein, dass unsere Befunde ausschließlich die Schwere der depressiven Symptome darstellen und darüber die Response vorhersagen. Die Schwere der Depression unterschied sich jedoch nicht in den beiden Gruppen zu Behandlungsbeginn. Interessanterweise deutete die exploratorische post-hoc Regressionsanalyse auf einen Zusammenhang zwischen der Änderung der Depressionsschwere (MADRS-Werte) und der Änderung in der Alpha-1-Asymmetrie hin. Eine andere Interpretation vor dem Hintergrund häufiger Befunde von Hypercortisolismus bei depressiven Patienten [92] und einer Beeinflussung dieser durch eine Behandlung mit Antidepressiva [91], ist die von Alhaj et al. [94] diskutierte Möglichkeit, dass die Alpha-Asymmetrie diese zugrundeliegende Pathophysiologie widerspiegeln könnte. Demnach könnte eine Änderung in der Alpha-Asymmetrie in unserer Studie eine Veränderung des Cortisolspiegels widerspiegeln. Letztlich könnten die stimuluspezifischen Veränderungen in unserer Studie (happy versus sad) als erhöhte Responsivität auf emotionale Stimuli nach Beginn der antidepressiven Behandlung interpretiert werden. Studien zeigen sowohl, dass antidepressive Medikation die Verarbeitung positiver im Gegensatz zu negativer affektiver Information früh in der Behandlung beeinflusst

[95], als auch, dass die Verarbeitung positiver Gesichtsstimuli auf neuronaler Ebene nach Rückgang der depressiven Symptomatik verändert war [96-98].

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind trotz der geringen Stichprobengröße und des exploratorischen Charakters wichtig, weil es nach unserem Wissen eine der ersten Studien ist, die stimulusbezogene EEG-Aktivität auf affektive Stimuli zu zwei Messzeitpunkten in Respondern und non-Respondern vergleicht und weil die Ergebnisse sowohl auf den Nutzen von Veränderungsmessungen als auch von Operationalisierung während emotionaler Aktivierung im Paradigma hinweisen. Jedoch ist zu diesem Zeitpunkt unklar, ob die gefundenen Unterschiede Subgruppen depressiver Patienten darstellen oder zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen reflektieren, welche eine Response vorhersagen. Randomisierte, kontrollierte Studien mit ausreichend großer Stichprobengröße und verschiedenen Behandlungsarmen inklusive Psychotherapie und explizitem Erfassen von spezifischen depressiven Symptomen (z.B. Selbstwert und Grübeln) sowie weiteren biologischen Parametern (z.B. Cortisol) sind nötig, um die zugrundeliegenden Prozesse beleuchten zu können.

5.1 Limitationen

Aus den Studiendesigns der beschriebenen Studien ergeben sich wichtige Einschränkungen hinsichtlich der Interpretierbarkeit. Die Hauptlimitationen waren die geringen Stichprobengrößen insbesondere in Studie 3, mit einer sehr geringen Anzahl an Respondern. Eine weitere Einschränkung ergibt sich aus dem Einsatz der Studienaufgabe, die zum einen im Vergleich zum Ruhe-EEG zu vermehrter Varianz führen kann und zum anderen die Ergebnisse schwerer in die aktuell verfügbare Literatur einordnen lässt. Die Stimuli wurden aus einer Datenbank zuvor gerateter Stimuli gewonnen, jedoch wurden Ratings der Valenz an unserer Patientengruppe selbst nicht geprüft. Zudem könnte es sinnvoll sein, weitere Emotionen (z.B. Wut) oder weitere Stimuli aufzunehmen. Weitere Einschränkungen ergeben sich aus der Montage des EEG, in welcher keine Mastoidelektrode verwendet wurde, weshalb diese nicht als Referenz verwendet werden konnte. Sowohl CSD als auch Average Reference verbessert sich bei Nutzung eines 64-Kanal-EEG.

Bei Studie 1 ist zudem anzuführen, dass ausschließlich gesunde Probanden untersucht wurden. Es ist möglich, dass sich die Ergebnisse in einer klinischen Stichprobe unterscheiden. Bei Studie 2 wurden ausschließlich Patienten im depressiven affektiven Zustand erfasst. Um Vergleiche mit anderen Studien sowie konkretere Interpretationen möglich zu machen, wäre es nötig Patienten auch im euthymen oder hypomanen Zustand zu untersuchen. Ebenso wird die

Interpretierbarkeit dadurch eingeschränkt, dass die Patienten (unterschiedlich) mediziert waren. Bezogen auf Studie 3 ist anzumerken, dass Patienten zu unterschiedlichen Substanzklassen erhielten und zudem keine Placebo-Gruppe vorhanden war, sodass keine Aussagen darüber getroffen werden können, ob substanzspezifische Effekte vorlagen.

5.2 Schlussfolgerung

Die Behandlung unipolarer und bipolarer depressiver Erkrankungen stellt weiter eine Herausforderung in der klinischen Praxis dar. Neurobiologische Parameter, wie die frontale Alpha-Asymmetrie und frontales Theta, bergen Potential, das Verständnis dieser Erkrankung und die individuelle Behandlung zu verbessern. Die vorliegende Dissertation hat dabei wichtige und bisher fehlende Untersuchungen beigetragen. Die vorliegenden Studien ergänzen die Befunde zu Unterschieden und Gemeinsamkeiten pathophysiologischer Veränderungen, weisen auf den Nutzen einfacher aufgabenbezogener EEG-Aktivität in der Untersuchung dieser hin und liefern Hinweise auf einen möglichen klinischen Nutzen in der Therapieresponseprädiktion. Darüber hinaus können die Befunde zum Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen der antidepressiven Response beitragen.

Im Sinne der personalisierten Medizin, die unter anderem durch Prädiktion und Identifikation von Subgruppen die verbesserte individuelle Behandlung anstrebt, könnten die genutzten Parameter der aktuellen Studien mit weiteren Parametern kombiniert werden. Zukünftige Studien sollten die Ergebnisse an einer größeren Stichprobe überprüfen und erweitern. Insbesondere randomisiert kontrollierte Studien mit Probanden in unterschiedlichen Phasen des Krankheitsverlaufs sowie in unterschiedlichen Behandlungsarmen und unter verschiedener Stimulusvariation sind notwendig, um die bisherigen Befunde einordnen zu können. Weiterhin könnten für die zukünftige Forschung weitere Parameter, wie beispielsweise Maße der Konnektivität oder die Kombination verschiedener multimodaler Erhebungsmethoden (auch über den Zeitverlauf) gewinnbringend sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Disease, G.B.D., I. Injury, and C. Prevalence, *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1789-1858.
2. Wittchen, H.U., F. Jacobi, J. Rehm, A. Gustavsson, M. Svensson, B. Jonsson, J. Olesen, C. Allgulander, J. Alonso, C. Faravelli, L. Fratiglioni, P. Jennum, R. Lieb, A. Maercker, J. van Os, M. Preisig, L. Salvador-Carulla, R. Simon, and H.C. Steinhausen, *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur Neuropsychopharmacol, 2011. **21**(9): p. 655-79.
3. Murphy, J.M., R.R. Monson, D.C. Olivier, A.M. Sobol, and A.H. Leighton, *Affective disorders and mortality. A general population study*. Arch Gen Psychiatry, 1987. **44**(5): p. 473-80.
4. Whooley, M.A. and W.S. Browner, *Association between depressive symptoms and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. Arch Intern Med, 1998. **158**(19): p. 2129-35.
5. Simon, G.E., *Social and economic burden of mood disorders*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(3): p. 208-15.
6. Wang, P.S., G. Simon, and R.C. Kessler, *The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment*. Int J Methods Psychiatr Res, 2003. **12**(1): p. 22-33.
7. Voineskos, D., Z.J. Daskalakis, and D.M. Blumberger, *Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020. **16**: p. 221-234.
8. Nemeroff, C.B., *The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives*. J Psychiatr Res, 2007. **41**(3-4): p. 189-206.
9. Hirschfeld, R.M., L. Lewis, and L.A. Vornik, *Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(2): p. 161-74.
10. Phillips, M.L. and D.J. Kupfer, *Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions*. Lancet, 2013. **381**(9878): p. 1663-71.
11. Altamura, A.C., M. Buoli, A. Albano, and B. Dell'Osso, *Age at onset and latency to treatment (duration of untreated illness) in patients with mood and anxiety disorders: a naturalistic study*. Int Clin Psychopharmacol, 2010. **25**(3): p. 172-9.
12. Drancourt, N., B. Etain, M. Lajnef, C. Henry, A. Raust, B. Cochet, F. Mathieu, S. Gard, K. Mbailara, L. Zanouy, J.P. Kahn, R.F. Cohen, O. Wajsbrot-Elgrabli, M. Leboyer, J. Scott, and F. Bellivier, *Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment*. Acta Psychiatr Scand, 2013. **127**(2): p. 136-44.
13. Leverich, G.S., L.L. Altshuler, M.A. Frye, T. Suppes, S.L. McElroy, P.E. Keck, Jr., R.W. Kupka, K.D. Denicoff, W.A. Nolen, H. Grunze, M.I. Martinez, and R.M. Post, *Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(2): p. 232-9.
14. Post, R.M., L.L. Altshuler, G.S. Leverich, M.A. Frye, W.A. Nolen, R.W. Kupka, T. Suppes, S. McElroy, P.E. Keck, K.D. Denicoff, H. Grunze, J. Walden, C.M. Kitchen, and J. Mintz, *Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline*. Br J Psychiatry, 2006. **189**: p. 124-31.
15. Trivedi, M.H., A.J. Rush, S.R. Wisniewski, A.A. Nierenberg, D. Warden, L. Ritz, G. Norquist, R.H. Howland, B. Lebowitz, P.J. McGrath, K. Shores-Wilson, M.M. Biggs, G.K. Balasubramani, M. Fava, and S.D.S. Team, *Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(1): p. 28-40.

16. Rush, A.J., M.H. Trivedi, S.R. Wisniewski, A.A. Nierenberg, J.W. Stewart, D. Warden, G. Niederehe, M.E. Thase, P.W. Lavori, B.D. Lebowitz, P.J. McGrath, J.F. Rosenbaum, H.A. Sackeim, D.J. Kupfer, J. Luther, and M. Fava, *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. *Am J Psychiatry*, 2006. **163**(11): p. 1905-17.
17. Isometsa, E., *Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why?* *Can J Psychiatry*, 2014. **59**(3): p. 120-30.
18. Niederlag, W., H.U. Lemke, and O. Rienhoff, [*Personalized medicine and individual healthcare : Medical and information technology aspects*]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2010. **53**(8): p. 776-82.
19. Olbrich, S., R. van Dinteren, and M. Arns, *Personalized Medicine: Review and Perspectives of Promising Baseline EEG Biomarkers in Major Depressive Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. *Neuropsychobiology*, 2015. **72**(3-4): p. 229-40.
20. Thibodeau, R., R.S. Jorgensen, and S. Kim, *Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review*. *J Abnorm Psychol*, 2006. **115**(4): p. 715-29.
21. Allen, J.J. and S.J. Reznik, *Frontal EEG Asymmetry as a Promising Marker of Depression Vulnerability: Summary and Methodological Considerations*. *Curr Opin Psychol*, 2015. **4**: p. 93-97.
22. Baehr, E., J.P. Rosenfeld, R. Baehr, and C. Earnest, *Comparison of two EEG asymmetry indices in depressed patients vs. normal controls*. *Int J Psychophysiol*, 1998. **31**(1): p. 89-92.
23. Debener, S., A. Beauducel, D. Nessler, B. Brocke, H. Heilemann, and J. Kayser, *Is resting anterior EEG alpha asymmetry a trait marker for depression? Findings for healthy adults and clinically depressed patients*. *Neuropsychobiology*, 2000. **41**(1): p. 31-7.
24. Gotlib, I.H., P.M. Lewinsohn, and J.R. Seeley, *Consequences of depression during adolescence: marital status and marital functioning in early adulthood*. *J Abnorm Psychol*, 1998. **107**(4): p. 686-90.
25. Henriques, J.B. and R.J. Davidson, *Left frontal hypoactivation in depression*. *J Abnorm Psychol*, 1991. **100**(4): p. 535-45.
26. Stewart, J.L., A.W. Bismark, D.N. Towers, J.A. Coan, and J.J. Allen, *Resting frontal EEG asymmetry as an endophenotype for depression risk: sex-specific patterns of frontal brain asymmetry*. *J Abnorm Psychol*, 2010. **119**(3): p. 502-12.
27. Jesulola, E., C.F. Sharpley, V. Bitsika, L.L. Agnew, and P. Wilson, *Frontal alpha asymmetry as a pathway to behavioural withdrawal in depression: Research findings and issues*. *Behav Brain Res*, 2015. **292**: p. 56-67.
28. Cook, I.A., R. O'Hara, S.H. Uijtdehaage, M. Mandelkern, and A.F. Leuchter, *Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998. **107**(6): p. 408-14.
29. Allen, J.J., J.A. Coan, and M. Nazarian, *Issues and assumptions on the road from raw signals to metrics of frontal EEG asymmetry in emotion*. *Biol Psychol*, 2004. **67**(1-2): p. 183-218.
30. Towers, D.N. and J.J. Allen, *A better estimate of the internal consistency reliability of frontal EEG asymmetry scores*. *Psychophysiology*, 2009. **46**(1): p. 132-42.
31. Bruder, G.E., R. Fong, C.E. Tenke, P. Leite, J.P. Towey, J.E. Stewart, P.J. McGrath, and F.M. Quitkin, *Regional brain asymmetries in major depression with or without an anxiety disorder: a quantitative electroencephalographic study*. *Biol Psychiatry*, 1997. **41**(9): p. 939-48.
32. Reid, S.A., L.M. Duke, and J.J. Allen, *Resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression: inconsistencies suggest the need to identify mediating factors*. *Psychophysiology*, 1998. **35**(4): p. 389-404.
33. Gold, C., J. Fachner, and J. Erkkila, *Validity and reliability of electroencephalographic frontal alpha asymmetry and frontal midline theta as biomarkers for depression*. *Scand J Psychol*, 2013. **54**(2): p. 118-26.

34. Coan, J.A., J.J. Allen, and P.E. McKnight, *A capability model of individual differences in frontal EEG asymmetry*. *Biol Psychol*, 2006. **72**(2): p. 198-207.
35. Stewart, J.L., J.A. Coan, D.N. Towers, and J.J. Allen, *Frontal EEG asymmetry during emotional challenge differentiates individuals with and without lifetime major depressive disorder*. *J Affect Disord*, 2011. **129**(1-3): p. 167-74.
36. Kwon, J.S., T. Youn, and H.Y. Jung, *Right hemisphere abnormalities in major depression: quantitative electroencephalographic findings before and after treatment*. *J Affect Disord*, 1996. **40**(3): p. 169-73.
37. Jaworska, N., P. Blier, W. Fusee, and V. Knott, *alpha Power, alpha asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females*. *J Psychiatr Res*, 2012. **46**(11): p. 1483-91.
38. Knott, V., C. Mahoney, S. Kennedy, and K. Evans, *Pre-treatment EEG and it's relationship to depression severity and paroxetine treatment outcome*. *Pharmacopsychiatry*, 2000. **33**(6): p. 201-5.
39. Clementz, B.A., S.R. Sponheim, W.G. Iacono, and M. Beiser, *Resting EEG in first-episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives*. *Psychophysiology*, 1994. **31**(5): p. 486-94.
40. El-Badri, S.M., C.H. Ashton, P.B. Moore, V.R. Marsh, and I.N. Ferrier, *Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder*. *Bipolar Disord*, 2001. **3**(2): p. 79-87.
41. Degabriele, R. and J. Lagopoulos, *A review of EEG and ERP studies in bipolar disorder*. *Acta Neuropsychiatrica*, 2009. **21**(2): p. 58-66.
42. Sutton, S.K. and R.J. Davidson, *Prefrontal brain electrical asymmetry predicts the evaluation of affective stimuli*. *Neuropsychologia*, 2000. **38**(13): p. 1723-33.
43. Tomarken, A.J., R.J. Davidson, R.E. Wheeler, and L. Kinney, *Psychometric properties of resting anterior EEG asymmetry: temporal stability and internal consistency*. *Psychophysiology*, 1992. **29**(5): p. 576-92.
44. Tenke, C.E., J. Kayser, P. Pechtel, C.A. Webb, D.G. Dillon, F. Goer, L. Murray, P. Deldin, B.T. Kurian, P.J. McGrath, R. Parsey, M. Trivedi, M. Fava, M.M. Weissman, M. McClinnis, K. Abraham, E.A. J, D.M. Alschuler, C. Cooper, D.A. Pizzagalli, and G.E. Bruder, *Demonstrating test-retest reliability of electrophysiological measures for healthy adults in a multisite study of biomarkers of antidepressant treatment response*. *Psychophysiology*, 2017. **54**(1): p. 34-50.
45. Silverstone, T., H. McPherson, Q. Li, and T. Doyle, *Deep white matter hyperintensities in patients with bipolar depression, unipolar depression and age-matched control subjects*. *Bipolar Disord*, 2003. **5**(1): p. 53-7.
46. Versace, A., J.R. Almeida, K. Quevedo, W.K. Thompson, R.A. Terwilliger, S. Hassel, D.J. Kupfer, and M.L. Phillips, *Right orbitofrontal corticolimbic and left corticocortical white matter connectivity differentiate bipolar and unipolar depression*. *Biol Psychiatry*, 2010. **68**(6): p. 560-7.
47. Bertocci, M.A., G.M. Bebko, B.C. Mullin, S.A. Langenecker, C.D. Ladouceur, J.R. Almeida, and M.L. Phillips, *Abnormal anterior cingulate cortical activity during emotional n-back task performance distinguishes bipolar from unipolar depressed females*. *Psychol Med*, 2012. **42**(7): p. 1417-28.
48. Chase, H.W., R. Nusslock, J.R. Almeida, E.E. Forbes, E.J. LaBarbara, and M.L. Phillips, *Dissociable patterns of abnormal frontal cortical activation during anticipation of an uncertain reward or loss in bipolar versus major depression*. *Bipolar Disord*, 2013. **15**(8): p. 839-854.
49. Iosifescu, D.V., S. Greenwald, P. Devlin, D. Mischoulon, J.W. Denninger, J.E. Alpert, and M. Fava, *Frontal EEG predictors of treatment outcome in major depressive disorder*. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009. **19**(11): p. 772-7.
50. Spronk, D., M. Arns, K.J. Barnett, N.J. Cooper, and E. Gordon, *An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study*. *J Affect Disord*, 2011. **128**(1-2): p. 41-8.

51. Arns, M., G. Bruder, U. Hegerl, C. Spooner, D.M. Palmer, A. Etkin, K. Fallahpour, J.M. Gatt, L. Hirshberg, and E. Gordon, *EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study*. Clin Neurophysiol, 2016. **127**(1): p. 509-519.
52. Bares, M., T. Novak, P. Vlcek, M. Hejzlar, and M. Brunovsky, *Early change of prefrontal theta cordance and occipital alpha asymmetry in the prediction of responses to antidepressants*. Int J Psychophysiol, 2019. **143**: p. 1-8.
53. Tenke, C.E., J. Kayser, C.G. Manna, S. Fekri, C.J. Kropfmann, J.D. Schaller, D.M. Alschuler, J.W. Stewart, P.J. McGrath, and G.E. Bruder, *Current source density measures of electroencephalographic alpha predict antidepressant treatment response*. Biol Psychiatry, 2011. **70**(4): p. 388-94.
54. Koller-Schlaud, K., J. Querbach, J. Behr, A. Strohle, and J. Rentzsch, *Test-Retest Reliability of Frontal and Parietal Alpha Asymmetry during Presentation of Emotional Face Stimuli in Healthy Subjects*. Neuropsychobiology, 2020. **79**(6): p. 428-436.
55. Koller-Schlaud, K., A. Strohle, E. Barwolf, J. Behr, and J. Rentzsch, *EEG Frontal Asymmetry and Theta Power in Unipolar and Bipolar Depression*. J Affect Disord, 2020. **276**: p. 501-510.
56. Koller-Schlaud, K., A. Ströhle, J. Behr, E. Bärwolf Dreysse, and J. Rentzsch, *Changes in Electric Brain Response to Affective Stimuli in the First Week of Antidepressant Treatment: An Exploratory Study*. Neuropsychobiology, 2021.
57. Dilling, H. and H.J. Freyberger, » *Taschenführer zur ICD-10 Klassifikation psychischer Störungen*«, 7., überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2014. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, 2014.
58. Sheehan, D., Y. Lecrubier, K. Sheehan, P. Amorim, J. Janavs, E. Weiller, and T. Herqueta, *586 Baker R, Dunbar GC: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): 587 The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview 588 for DSM-IV and ICD-10*. J Clin Psychiatry, 1989. **59**: p. 22-33.
59. Oldfield, R.C., *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. Neuropsychologia, 1971. **9**(1): p. 97-113.
60. Lehrl, S., *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-A;(Parallelfom zum MWT-B)*. 1991: Perimed-Fachbuch-Verlag-Ges.
61. Merz, J., S. Lehrl, V. Galster, and H. Erzigkeit, *The multiple selection vocabulary test (MSVT-B)--an accelerated intelligence test*. Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie, 1975. **27**(7): p. 423-428.
62. Beck, A.T., R.A. Steer, and G.K. Brown, *Manual for the beck depression inventory-II*. 1996, San Antonio, TX: Psychological Corporation.
63. Hautzinger, M., F. Keller, and C. Kühner, *Beck-Depressions-Inventar, 2. Auflage (BDI-II)*. 2009, Frankfurt: Pearson Assessment.
64. Hamilton, M., *Hamilton Rating Scale for Depression*. 1996.
65. Montgomery, S.A. and M. Åsberg, *A new depression scale designed to be sensitive to change*. The British journal of psychiatry, 1979. **134**(4): p. 382-389.
66. Mullen, T., C. Kothe, Y.M. Chi, A. Ojeda, T. Kerth, S. Makeig, G. Cauwenberghs, and T.-P. Jung. *Real-time modeling and 3D visualization of source dynamics and connectivity using wearable EEG*. in *2013 35th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society (EMBC)*. 2013. IEEE.
67. Gómez-Herrero, G., W. De Clercq, H. Anwar, O. Kara, K. Egiazarian, S. Van Huffel, and W. Van Paesschen. *Automatic removal of ocular artifacts in the EEG without an EOG reference channel*. in *Proceedings of the 7th Nordic Signal Processing Symposium-NORSIG 2006*. 2006. IEEE.
68. Garrido, M.V. and M. Prada, *KDEF-PT: valence, emotional intensity, familiarity and attractiveness ratings of angry, neutral, and happy faces*. Frontiers in Psychology, 2017. **8**: p. 2181.
69. Asendorpf, J. and H.G. Wallbott, *Maße der Beobachterübereinstimmung: ein systematischer Vergleich*. Zeitschrift für Sozialpsychologie, 1979. **10**(3): p. 243-252.

70. Wirtz, M.A. and F. Caspar, *Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität: Methoden zur Bestimmung und Verbesserung der Zuverlässigkeit von Einschätzungen mittels Kategoriensystemen und Ratingskalen*. 2002: Hogrefe.
71. Tas, C., M. Cebi, O. Tan, G. Hızlı-Sayar, N. Tarhan, and E.C. Brown, *EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression*. Journal of affective disorders, 2015. **172**: p. 184-190.
72. Grotegerd, D., A. Stuhmann, H. Kugel, S. Schmidt, R. Redlich, P. Zwanzger, A.V. Rauch, W. Heindel, P. Zwitserlood, and V. Arolt, *Amygdala excitability to subliminally presented emotional faces distinguishes unipolar and bipolar depression: an fMRI and pattern classification study*. Human brain mapping, 2014. **35**(7): p. 2995-3007.
73. Rive, M.M., R.J. Mocking, M.W. Koeter, G. van Wingen, S.J. de Wit, O.A. van den Heuvel, D.J. Veltman, H.G. Ruhé, and A.H. Schene, *State-dependent differences in emotion regulation between unmedicated bipolar disorder and major depressive disorder*. JAMA psychiatry, 2015. **72**(7): p. 687-696.
74. Deldin, P.J. and P. Chiu, *Cognitive restructuring and EEG in major depression*. Biol Psychol, 2005. **70**(3): p. 141-51.
75. Henriques, J.B. and R.J. Davidson, *Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects*. J Abnorm Psychol, 1990. **99**(1): p. 22-31.
76. Coan, J.A. and J.J. Allen, *Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion*. Biol Psychol, 2004. **67**(1-2): p. 7-49.
77. Herrington, J.D., W. Heller, A. Mohanty, A.S. Engels, M.T. Banich, A.G. Webb, and G.A. Miller, *Localization of asymmetric brain function in emotion and depression*. Psychophysiology, 2010. **47**(3): p. 442-54.
78. Compton, R.J., *The interface between emotion and attention: a review of evidence from psychology and neuroscience*. Behav Cogn Neurosci Rev, 2003. **2**(2): p. 115-29.
79. Compton, R.J., M.T. Banich, A. Mohanty, M.P. Milham, J. Herrington, G.A. Miller, P.E. Scalf, A. Webb, and W. Heller, *Paying attention to emotion: an fMRI investigation of cognitive and emotional stroop tasks*. Cogn Affect Behav Neurosci, 2003. **3**(2): p. 81-96.
80. Engels, A.S., W. Heller, A. Mohanty, J.D. Herrington, M.T. Banich, A.G. Webb, and G.A. Miller, *Specificity of regional brain activity in anxiety types during emotion processing*. Psychophysiology, 2007. **44**(3): p. 352-63.
81. Davidson, R., *Hemispheric specialization for cognition and affect*. Physiological correlates of human behavior, 1983. **2**.
82. Harmon-Jones, E. and J.J. Allen, *Anger and frontal brain activity: EEG asymmetry consistent with approach motivation despite negative affective valence*. Journal of personality and social psychology, 1998. **74**(5): p. 1310.
83. Rodrigues, J., M. Muller, A. Muhlberger, and J. Hewig, *Mind the movement: Frontal asymmetry stands for behavioral motivation, bilateral frontal activation for behavior*. Psychophysiology, 2018. **55**(1).
84. Putnam, K.M. and L.B. McSweeney, *Depressive symptoms and baseline prefrontal EEG alpha activity: a study utilizing Ecological Momentary Assessment*. Biol Psychol, 2008. **77**(2): p. 237-40.
85. Bares, M., M. Brunovsky, M. Kopecek, T. Novak, P. Stopkova, J. Kozeny, P. Sos, V. Krajca, and C. Hoschl, *Early reduction in prefrontal theta QEEG cordance value predicts response to venlafaxine treatment in patients with resistant depressive disorder*. Eur Psychiatry, 2008. **23**(5): p. 350-5.
86. Cook, I.A., A.F. Leuchter, M. Morgan, E. Witte, W.F. Stubbeman, M. Abrams, S. Rosenberg, and S.H. Uijtdehaage, *Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants*. Neuropsychopharmacology, 2002. **27**(1): p. 120-31.
87. Cook, I.A., A.M. Hunter, M. Abrams, B. Siegman, and A.F. Leuchter, *Midline and right frontal brain function as a physiologic biomarker of remission in major depression*. Psychiatry Res, 2009. **174**(2): p. 152-7.

88. Arns, M., A. Etkin, U. Hegerl, L.M. Williams, C. DeBattista, D.M. Palmer, P.B. Fitzgerald, A. Harris, R. deBeuss, and E. Gordon, *Frontal and rostral anterior cingulate (rACC) theta EEG in depression: implications for treatment outcome?* Eur Neuropsychopharmacol, 2015. **25**(8): p. 1190-200.
89. Baskaran, A., R. Milev, and R.S. McIntyre, *The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression.* Neuropharmacology, 2012. **63**(4): p. 507-13.
90. Bruder, G.E., C.E. Tenke, V. Warner, Y. Nomura, C. Grillon, J. Hille, P. Leite, and M.M. Weissman, *Electroencephalographic measures of regional hemispheric activity in offspring at risk for depressive disorders.* Biol Psychiatry, 2005. **57**(4): p. 328-35.
91. McAllister-Williams, R.H., A. Hanson, H.A. Alhaj, V.R. Marsh, A.E. Massey, and C.M. Pariante, *Citalopram modulation of the effects of cortisol on cortical activity in healthy male subjects.* Biological Psychiatry, 2009.
92. Alhaj, H.A., A.E. Massey, and R.H. McAllister-Williams, *Effects of cortisol on the laterality of the neural correlates of episodic memory.* J Psychiatr Res, 2008. **42**(12): p. 971-81.
93. Bruder, G.E., J.W. Stewart, C.E. Tenke, P.J. McGrath, P. Leite, N. Bhattacharya, and F.M. Quitkin, *Electroencephalographic and perceptual asymmetry differences between responders and nonresponders to an SSRI antidepressant.* Biol Psychiatry, 2001. **49**(5): p. 416-25.
94. Alhaj, H., G. Wisniewski, and R.H. McAllister-Williams, *The use of the EEG in measuring therapeutic drug action: focus on depression and antidepressants.* J Psychopharmacol, 2011. **25**(9): p. 1175-91.
95. Harmer, C.J., U. O'Sullivan, E. Favaron, R. Massey-Chase, R. Ayres, A. Reinecke, G.M. Goodwin, and P.J. Cowen, *Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients.* Am J Psychiatry, 2009. **166**(10): p. 1178-84.
96. Shiroma, P.R., C.S. Albott, B. Johns, P. Thuras, J. Wels, and K.O. Lim, *The Effect of Repeated Ketamine Infusion Over Facial Emotion Recognition in Treatment-Resistant Depression: A Preliminary Report.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2015. **27**(4): p. 362-4.
97. Tranter, R., D. Bell, P. Gutting, C. Harmer, D. Healy, and I.M. Anderson, *The effect of serotonergic and noradrenergic antidepressants on face emotion processing in depressed patients.* J Affect Disord, 2009. **118**(1-3): p. 87-93.
98. Godlewska, B.R., M. Browning, R. Norbury, P.J. Cowen, and C.J. Harmer, *Early changes in emotional processing as a marker of clinical response to SSRI treatment in depression.* Transl Psychiatry, 2016. **6**(11): p. e957.

Hinweis: Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Verwendung der männlichen Form in der Beschreibung der Studienmethodik und Ergebnisse geschlechtsunabhängig verstanden werden soll, soweit nicht anders gekennzeichnet.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kristin Koller-Schlaud, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Elektrophysiologische Korrelate Affektiver Störungen und deren möglicher Nutzen in der Therapieresponseprädiktion [Electrophysiological Correlates of Affective Disorders and their Potential Utility in the Prediction of Response to Therapy] 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 (siehe Anteilserklärung). 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

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Frau Kristin Koller-Schlaud hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Koller-Schlaud, K., Querbach, J., Behr, J., Ströhle, A., & Rentzsch, J. (2020).

Test-Retest Reliability of Frontal and Parietal Alpha Asymmetry during Presentation of Emotional Face Stimuli in Healthy Subjects. *Neuropsychobiology*, 1-9.

*corresponding author

Beitrag im Einzelnen: Dr. med. Johannes Rentzsch und Prof. Dr. med. Andreas Ströhle konzipierten die Studie und supervidierten alle Schritte der Publikation. Frau Kristin Koller-Schlaud führte im Laufe der Studie und zur Publikationserstellung folgende Aufgaben eigenständig durch:

Mitverantwortlich für die die Datenerhebung und Datenverarbeitung (gemeinsam mit cand. med. Julia Querbach) und hauptverantwortlich für die Koordination der Erhebungen.

Durchführung der statistischen Auswertung der Daten: eigenständige Durchführung der Analysen unter „Self-Ratings and Behavioral Data“, „Behavioral Data“, „Electrophysiological Results“ und der Analysen, deren Ergebnisse in Tabelle 1, 2, 3 und 4 dargestellt sind.

Hauptverantwortlich für die Manuskriptverfassung: eigenständiges Verfassen der Kapitel „Abstract“, „Introduction“, „Subjects and Methods - Subjects“, „Subjects and Methods - Procedure“, „Subjects and Methods - Task“, „Subjects and Methods - Data Analysis and Statistics“, „Results - Self-Ratings and Behavioral Data“, „Results - Behavioral Data“, „Results - Electrophysiological Results“ und „Discussion“). Das Kapitel „Subjects and Methods - Data Collection und Analysis“ wurde nach Zuarbeit von Dr. med. Johannes Rentzsch verfasst.

Hauptverantwortlich für die Interpretation der statistischen Auswertungen: eigenständige Durchführung und Interpretation der Analysen „Self Ratings and Behavioral Data“, „Behavioral Data“ und „Electrophysiological Results“.

Erstellung der Tabellen 1, 2, 3 und 4.

Koordination der Publikation des Manuskripts, der Korrespondenz (corresponding author) und Überarbeitungen des Manuskripts im Peer-Review Prozess. Bei Rückfragen der Reviewer zu der Gewinnung der EEG-Daten Zuarbeit durch Dr. med. Johannes Rentzsch.

Publikation 2: Koller-Schlaud, K., Ströhle, A., Bärwolf, E., Behr, J., & Rentzsch, J. (2020).

EEG Frontal Asymmetry and Theta Power in Unipolar and Bipolar Depression. *Journal of Affective Disorders*, 276, 501-510.

*corresponding author

Beitrag im Einzelnen: Dr. med. Johannes Rentzsch und Prof. Dr. med. Andreas Ströhle konzipierten die Studie und supervidierten alle Schritte der Publikation. Frau Kristin Koller-Schlaud führte im Laufe der Studie und zur Publikationserstellung folgende Aufgaben eigenständig durch:

Mitverantwortlich für die Studienkoordination des Studienablaufs (gemeinsam mit cand. med. Elizabeth Bärwolf) und mitverantwortlich für die Literatursuche (gemeinsam mit cand. med. Elizabeth Bärwolf und Dr. med. Johannes Rentzsch).

Hauptverantwortlich für die statistische Auswertung und Interpretation der Daten: eigenständige Durchführung und Interpretation der Analysen „3.1 Alpha-1 Band“, „3.2 Alpha-2 Band“, „3.3 Theta Band“, „3.4.1 Hemispheric Asymmetry Score“, „3.4.2 „Affect Difference Score“ sowie der Analysen für Tabelle 1 und 2. Die Analysen „3.5 Classification of Diagnosis with Alpha-1 Asymmetry and Theta Face-Affect Score“ und „2.5 Comparison of EEG Artifacts between Groups“ wurden von Dr. med. Johannes Rentzsch durchgeführt.

Erstellung des Manuskripts: eigenständiges Verfassen der Kapitel „Abstract“, „1. Introduction“, „2.1 Participants“, „2.2 Procedure“, „2.3 Tasks and Stimuli“, „2.6 Statistical Analysis“, „3. Results“, „3.1 Results - Alpha-1 Band“, „3.2 Results - Alpha-2 Band“, „3.3 Results - Theta Band“, „3.4.1 Results - Hemispheric Asymmetry Score“, „3.4.2 Results - Affect Difference Score“, „3.5 Results - Classification of Diagnosis with Alpha-1 Asymmetry and Theta Face-Affect Score“ und „Discussion“. Das Kapitel „2.4 EEG-Data Collection and Analysis“ und 2.5 „Comparison of EEG Artifacts between Groups“ wurde nach Zuarbeit durch Dr. med. Johannes Rentzsch erstellt.

Erstellung der Tabelle 1, 2 und 3 durch Kristin Koller-Schlaud. Abbildung 1 wurde von Dr. med. Johannes Rentzsch erstellt.

Koordination der Publikation des Manuskripts, der Korrespondenz (corresponding author) und Überarbeitungen des Manuskripts im Peer-Review Prozess. Bei Rückfragen der Reviewer zu der Gewinnung der EEG-Daten Zuarbeit durch Dr. med. Johannes Rentzsch.

Publikation 3: Koller-Schlaud K.*, Ströhle A., Behr J, Baerwolf, E. & Rentzsch, J. (2021).

Changes in Electric Brain Response to Affective Stimuli in the First Week of Antidepressant Treatment: An Exploratory Study. *Neuropsychobiology*.

*corresponding author

Beitrag im Einzelnen: Dr. med. Johannes Rentzsch und Prof. Dr. med. Andreas Ströhle konzipierten die Studie und supervidierten alle Schritte der Publikation. Frau Kristin Koller-Schlaud führte im Laufe der Studie und zur Publikationserstellung folgende Aufgaben eigenständig durch:

Mitverantwortlich für Literatursuche und Datenerhebung (gemeinsam mit cand. med. Elizabeth Bärwolf) inklusive selbstständiger Extraktion der medizinischen Informationen aus den Krankenakten. Mitverantwortlich für die Studienkoordination und mitverantwortlich für die Literatursuche (gemeinsam mit Dr. med. Johannes Rentzsch).

Hauptverantwortlich für die statistische Auswertung der Daten und die Interpretation der statistischen Auswertungen: eigenständige Durchführung und Interpretation der Analysen „Behavioral Data“, „Frontal Alpha-1 Asymmetry“, „Frontal Alpha-2 Asymmetry“, „Occipital Alpha-1 Asymmetry“, „Occipital Alpha-2 Asymmetry“, „Frontal Midline Theta Power“. Die Analyse „Analysis of Artifacts“ wurde von Dr. med. Johannes Rentzsch durchgeführt.

Erstellung des Manuskripts: Verfassen der Kapitel „Abstract“, „Introduction“, „Participants“, „Procedure“, „Tasks and Stimuli“, „Statistical Analysis“, „Results - Electrophysiological Data“, „Results - Behavioral Data“, „Results - Frontal Alpha-1 Asymmetry“, „Results - Frontal Alpha-2 Asymmetry“, „Results - Occipital Alpha-1 Asymmetry“, „Results - Occipital Alpha-2 Asymmetry“, „Results - Frontal Midline Theta Power“ und „Discussion“. Das Kapitel „EEG Data Collection and Analysis“ und „Analysis of Artifacts“ wurde nach Zuarbeit durch Dr. med. Johannes Rentzsch erstellt.

Erstellung der Tabelle 1 und 3 und Abbildung 1 durch Kristin Koller-Schlaud. Abbildung 2 und Tabelle 2 wurden von Dr. med. Johannes Rentzsch erstellt.

Koordination der Publikation des Manuskripts, der Korrespondenz (corresponding author) und Überarbeitungen des Manuskripts im Peer-Review Prozess. Bei Rückfragen der Reviewer zu der Gewinnung der EEG-Daten Zuarbeit durch Dr. med. Johannes Rentzsch.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Koller-Schlaud, K., J. Querbach, J. Behr, A. Ströhle, and J. Rentzsch, *Test-retest reliability of frontal and parietal alpha asymmetry during presentation of emotional face stimuli in healthy subjects*. *Neuropsychobiology*, 2020. **79**(6): p. 428-436.

<https://doi.org/10.1159/000505783>

Koller-Schlaud, K., Ströhle, A., Bärwolf, E., Behr, J., & Rentzsch, J. (2020). EEG frontal asymmetry and theta power in unipolar and bipolar depression. *Journal of affective disorders*, 276, 501-510. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.011>

Koller-Schlaud, K., Ströhle, A., Behr, J., Dreysse, E. B., & Rentzsch, J. (2022). Changes in Electric Brain Response to Affective Stimuli in the First Week of Antidepressant Treatment: An Exploratory Study. *Neuropsychobiology*, *81*(1), 69-79.

<https://doi.org/10.1159/000517860>

Lebenslauf

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

Publikationsliste

- Koller-Schlaud, K.**, A. Ströhle, J. Behr, E. Bärwolf Dreyse, and J. Rentzsch, *Changes in Electric Brain Response to Affective Stimuli in Antidepressant Treatment: an Exploratory Study*. *Neuropsychobiology*, 2021. p. 1-11
- Thoma, L., **K. Koller-Schlaud**, K. Gaudlitz, N. Tänzer, J. Gallinat, N. Kathmann, A. Ströhle, J. Rentzsch, and J. Plag, *Fronto-lateral alpha power asymmetry in panic disorder*. *International Journal of Psychophysiology*, 2021. **167**: p. 69-76
- Koller-Schlaud, K.**, J. Querbach, J. Behr, A. Strohle, and J. Rentzsch, *Test-Retest Reliability of Frontal and Parietal Alpha Asymmetry during Presentation of Emotional Face Stimuli in Healthy Subjects*. *Neuropsychobiology*, 2020. **79**(6): p. 428-436.
- Koller-Schlaud, K.**, A. Strohle, E. Barwolf, J. Behr, and J. Rentzsch, *EEG Frontal Asymmetry and Theta Power in Unipolar and Bipolar Depression*. *J Affect Disord*, 2020. **276**: p. 501-510.
- Rentzsch, J., **K. Koller**, and G. Kronenberg, *Letter to the Editor: Disentangling cause and effect in the relationship between cannabis and psychosis: are we there yet?* *Psychol Med*, 2016. **46**(14): p. 3061-3062.
- Beitrag Buchkapitel Family accomodation in OCD: prevalence and impact. **Koller, K.** & Lebowitz, E. in Pittenger, C., *Obsessive-compulsive disorder: phenomenology, pathophysiology, and treatment*. 2017: Oxford University Press.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonderer danken gilt zunächst meinen Betreuern Prof. Dr. Andreas Ströhle und Dr. Johannes Rentzsch, die mir durch ihre Begeisterung für wissenschaftliches Arbeiten, ihre Erfahrungen, ihre Kompetenz und ihr Vertrauen in meine Arbeit eine große Unterstützung in meiner wissenschaftlichen Entwicklung waren. Johannes Rentzsch habe ich nicht nur viele anregende fachliche Gespräche, sondern auch viel Unterstützung und Ermutigung zu verdanken.

Weiterhin möchte ich meinen Kollegen der wissenschaftlichen Arbeitsgruppen, denen ich angehören durfte, danken, sowie auch meinen Mitautoren für die wunderbare Zusammenarbeit. Zudem danke ich allen Studienpatient*innen und Teilnehmer*innen für ihren unverzichtbaren Beitrag und ihr Vertrauen.

Außerdem möchte ich meinen Studienkolleg*innen und Freunden danken, die mich auf meinem Weg mit anregenden Gesprächen, lieben Worten und Zuspruch begleitet haben, insbesondere auch Tatiana Morar, die viel Mühe in die Durchsicht meiner Arbeit steckte und mir immer wieder Mut zugesprochen hat.

Ganz herzlich möchte ich meinen Eltern danken, die immer an meiner Seite waren, mir niemals einen Weg vorgaben und doch immer ein Wort des Zuspruchs für mich hatten, egal für welchen Weg ich mich auch entschied.

Zum Schluss möchte ich meinem Ehemann danken, der immer an mich glaubte, auch wenn ich an mir zweifelte und der mich gemeinsam mit unserer Ebony immer wieder daran erinnerte, die Schönheit der kleinen Momente des Lebens zu genießen.