

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

DISSERTATION

Episodischer Gedächtnisabruf bei Patient*innen mit remittierter
Depression beim Absetzen der Antidepressiva: eine randomisierte
longitudinale fMRT-Studie

Episodic recall in patients with remitted depression during the
discontinuation of antidepressants: a randomized longitudinal fMRI study

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Leonie Kühn
aus Karlsruhe

Datum der Promotion: 23. März 2024

Vorwort

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits im Rahmen folgender Veröffentlichungen publiziert:

- 1) Berwian, Isabel & Wenzel, Julia & Kuehn, Leonie & Schnuerer, Inga & Seifritz, Erich & Stephan, Klaas & Walter, Henrik & Huys, Quentin. (2022). Low predictive power of clinical features for relapse prediction after antidepressant discontinuation in a naturalistic setting. *Scientific Reports*. 12. 11171. 10.1038/s41598-022-13893-9.
- 2) Berwian, Isabel & Wenzel, Julia & Kuehn, Leonie & Schnuerer, Inga & Kasper, Lars & Veer, Ilya & Seifritz, Erich & Stephan, Klaas & Walter, Henrik & Huys, Quentin. (2020). The relationship between resting-state functional connectivity, antidepressant discontinuation and depression relapse. *Scientific Reports*. 10. 10.1038/s41598-020-79170-9.
- 3) Huys, Quentin & Berwian, Isabel & Wenzel, Julia & Russek, Evan & Abitante, George & Schnuerer, Inga & Kuehn, Leonie & Seifritz, Erich & Stephan, Klaas & Gollan, Jacqueline & Walter, Henrik. (2020). Pavlovian Biases in Depression: From Choice to Thought and Therapy. *Biological Psychiatry*. 87. S20. 10.1016/j.biopsych.2020.02.076.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	7
1. Abstract	8
1.1. Abstract auf Deutsch	8
1.2. Abstract auf Englisch.....	9
2. Einleitung	11
2.1. Depression	11
2.1.1. Epidemiologie.....	11
2.1.2. Ätiologie und Pathogenese	11
2.1.3. Klinik und Diagnostik	14
2.1.4. Therapie	15
2.2. Antidepressiva	16
2.2.1. Substanzklassen und ihre Wirkung	16
2.2.2. Absetzen von Antidepressiva	17
2.3. Episodisches Gedächtnis.....	19
2.3.1. Gedächtnisphasen	19
2.3.2. Neuronale Ebene	20
2.3.3. Episodisches Gedächtnis und Depression.....	27
2.3.4. Episodisches Gedächtnis und Antidepressiva	29
2.4. Bisherige Studienlage.....	30
2.5. Hypothesen und Fragestellungen.....	33
3. Material und Methodik	35
3.1. Studienpopulation	35
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	36
3.3. Studiendesign	38
3.4. Funktionelles Gedächtnis-Paradigma (nach Erk et al. 2010)	40
3.5. Methodische Grundlagen: (f)MRT	42
3.5.1. Magnetresonanztomographie (MRT)	42
3.5.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	43
3.6. Erhebung der (f)MRT-Daten.....	44
3.7. Vorverarbeitung der (f)MRT-Daten („Preprocessing“).....	45
3.8. Statistische Auswertung.....	47
3.8.1. Soziodemographische und klinische Daten	47
3.8.2. Auswertung der fMRT-Bilder / fMRT-Analyse	48
3.8.3. Volumenbestimmung.....	50

4. Ergebnisse	51
4.1. Vergleich der Studienpopulation	51
4.1.1. Querschnittsanalyse	51
4.1.2. Absetzanalyse.....	54
4.2. „Recall“ Performance	55
4.3. Ergebnisse der fMRT-Analysen	58
4.3.1. “Main Effect of Task”	58
4.3.2. Querschnittsanalyse.....	58
4.3.3. Absetzanalyse	58
4.3.4. Volumenanalyse.....	59
5. Diskussion	61
5.1. Querschnittsanalyse	61
5.2. Absetzanalyse.....	64
5.3. Volumenanalyse	69
5.4. Stärken und Limitationen	71
5.5. Fazit mit Ausblick	73
Literaturverzeichnis	77
Anhang	96
Eidesstaatliche Versicherung	97
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	99
Lebenslauf	101
Publikationsliste	103
Danksagung	104
Bescheinigung Statistik	105

Abkürzungsverzeichnis

12W	Untergruppe der Patient*innen (Patient*innen, die erst nach Zeitpunkt T2 die ADM abgesetzt haben)
1W2	Untergruppe der Patient*innen (Patient*innen, die direkt nach Zeitpunkt T1 die ADM abgesetzt haben)
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
ADM	Antidepressiva
ANOVA	<i>analysis of variance</i> (engl.)
BA	Brodmann-Areal
BCAN	Berlin Center of Advanced Neuroimaging
BDNF	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i> (engl.)
BOLD	<i>Blood-oxygen-level dependent</i> (engl.)
bzw.	beziehungsweise
COPE	<i>Contrasts of Parameter Estimates</i> (engl.)
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i> (engl.)
Deoxy-Hb	Deoxygeniertes Hämoglobin
DSM-IV-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision Fourth Edition</i> (engl.)
EPI	<i>echo planar imaging</i> (engl.)
ETH	Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	<i>field of view</i> (engl.)
FSL	FMRIB's Software Library
FWE	<i>family-wise error</i> (engl.)
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i> (engl.)
GLM	<i>General Linear Model</i> (engl.)
HAMD	Hamilton-Depressionsskala
HC	Hippocampus
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HRF	<i>Hemodynamic response function</i> (engl.)
ICA	<i>Independent Component Analysis</i> (engl.)
IDS-C	<i>Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rated</i> (engl.)
IL-6	Interleukin-6
MAO	Monoaminoxidase
MCI	leichte kognitive Störung
MDD	<i>Major depressive disorder</i> (engl.) = Depression
mm ³	Kubikmillimeter
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i> (engl.)
MPRAGE	<i>Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes</i> (engl.)

MR-	Magnetresonanz-
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
n	Anzahl
NaSSA	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva
NDRI	Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer
NIFTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i> (engl.)
Oxy-Hb	Oxygeniertes Hämoglobin
p	p -Wert/ Signifikanzwert
Pat.	Patient*innen
PFC	Präfrontaler Kortex
- dIPFC	- dorsolateraler präfrontaler Kortex
- vIPFC	- ventrolateraler präfrontaler Kortex
- vmPFC	- ventromedialer präfrontaler Kortex
RF-Puls	(hochfrequenter) Radiofrequenzpuls
ROI	<i>region of interest</i> (engl.)
s	Sekunden
SCL-90-R	Revidierte Symptom-Checkliste von Derogatis, deutsche Version
SD	Standardabweichung
SIGH-D	<i>Structured Interview Guide for Hamilton Depression Rating Scale</i> (engl.)
SKID-I/ II	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV</i> (engl.)
SMI	subjektive kognitive Störung
SNRI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSNRI	Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
T1	Zeitpunkt 1 (1. fMRT-Messung)
T2	Zeitpunkt 2 (2. fMRT-Messung)
TE	<i>echo time</i> (engl.)
TFCE	<i>threshold-free cluster enhancement</i> (engl.)
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TNF	Tumornekrosefaktor
TR	<i>repetition time</i> (engl.)
TZA	Trizyklische Antidepressiva
u.a.	unter anderem
YLD	<i>Years lived with Disability</i> (engl.)
z.B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Charakteristika der Patient*innen und Kontrollen aus der Querschnittsanalyse	52
Tabelle 2	Charakteristika der Kontrollen und Patient*innen, die in beide Analysen eingeschlossen wurden	53
Tabelle 3	Charakteristika der Patient*innen der Untergruppen 12W und 1W2 aus der Absetzanalyse	56
Tabelle 4	Charakteristika der Patient*innen mit vollständigem und unvollständigem Datensatz	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Neuroanatomische Veränderungen bei der Depression	29
Abbildung 2	CONSORT-Flussdiagramm der Studienpopulation	37
Abbildung 3	Studiendesign	40
Abbildung 4	Gedächtnis-Paradigma bestehend aus dem Erlernen von assoziativen Gesicht-Beruf-Paaren („Encoding“) und dem freien Abruf des Berufs („Recall“)	41
Abbildung 5	Hämodynamische Verlaufskurve	44
Abbildung 6	Aktivierung für den aufgabenspezifischen Haupteffekt („main effect of task“)	60
Abbildung 7	Regionales Aktivierungsmuster der Absetzanalyse	60

1. Abstract

1.1. Abstract auf Deutsch

Hintergrund: Schätzungen nach nimmt jede 50. Person weltweit täglich Antidepressiva (ADM) ein, Tendenz steigend. Die Pharmakotherapie stellt einen wichtigen Bestandteil zur Rezidivprophylaxe bei der Behandlung der Depression dar, doch über die Hälfte der Patient*innen setzen ihre ADM innerhalb der ersten sechs Monate wieder ab. Trotz der klinischen Relevanz ist die Studienlage über zugrundeliegende neuronale und kognitive Prozesse im Verlauf des Absetzens bisher spärlich. Ein häufiges Merkmal der Depression sind Defizite im episodischen Gedächtnis. Diese longitudinale, randomisierte Beobachtungsstudie hatte daher zum Ziel, das episodische Gedächtnis (EM) 1) bei Kontrollen und remittierten depressiven Patient*innen und 2) vor und nach dem Absetzen der ADM funktionell zu untersuchen.

Methoden: 123 remittierte Patient*innen und 66 gematchte gesunde Kontrollen wurden in dieser Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine stratifiziert randomisierte Zuteilung der Patient*innen in eine von zwei Gruppen, die über den Absetzzeitpunkt entschied. Zur Untersuchung des EM nutzten wir ein etabliertes assoziatives Gedächtnisparadigma im fMRT. Es erfolgte die Auswertung des Gedächtnisabrufs („Recall“).

Ergebnisse: 98 Patient*innen (mittleres [SD] Alter 34,53 [11,05] Jahre, 78% Frauen) und 54 Kontrollen (mittleres [SD] Alter 34,26 [11,07] Jahre, 69% Frauen) wurden in die Querschnittsanalyse eingeschlossen. Patient*innen zeigten erhöhte Depressions- und Ängstlichkeitssymptome sowie ein größeres Hippocampus-Volumen im Vergleich zu den Kontrollen. Es zeigten sich keine Gruppenunterschiede im neuronalen Aktivitätsmuster. Die Absetzanalyse umfasste 79 Patient*innen (mittleres [SD] Alter: 34,9 [11,21] Jahren, 77% Frauen). Nach dem Absetzen wiesen Patient*innen eine signifikante Erhöhung der Depressions- und Ängstlichkeitssymptome auf. Zudem konnte im fMRT eine relative Aktivitätserhöhung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) (Brodmann-Areal 9, $p=0,012$) beobachtet werden, die nicht mit Werten der klinisch-psychologischen Diagnostik, der „Recall“ Performance oder ADM-Einnahmendauer korrelierte.

Diskussion: Dies ist die erste fMRT-Studie, die das EM im Verlauf des Absetzens von ADM untersucht hat. Die Ergebnisse legen nahe, dass remittierte Patient*innen ohne ADM eine klinisch unterscheidbare Subgruppe im Vergleich zu akut depressiven und

medikamentös behandelten remittierten Patient*innen darstellen, welche in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten. Zudem könnte die erhöhte dlPFC-Aktivität die Rekrutierung kompensatorischer Netzwerke zur Aufrechterhaltung der kognitiven Leistung nach dem Verlust der pro-kognitiven ADM-Wirkung widerspiegeln. Weitere Studien sind nötig, die das EM sowie mögliche Mechanismen der kompensatorischen präfrontalen Hyperaktivierung untersuchen. Insbesondere gilt es vermeintliche Effekte der Remission, ADM-Therapie und -Diskontinuation auf HC-Volumen und HC-abhängige Gedächtnisfunktionen zu untersuchen.

1.2. Abstract auf Englisch

Objective: One in 50 people worldwide is taking antidepressants (ADM) daily, and the number is growing. Although ADM treatment is an important component of relapse prevention in the treatment of depression, over half of the patients discontinue their ADM prematurely within the first 6 months. Despite their clinical importance, cognitive and neural processes engaged by discontinuation have attracted scant attention. As episodic memory deficits are a prominent feature of major depressive disorder, this longitudinal observational randomized study aims at examining episodic memory recall 1) between healthy controls and remitted patients with depression and 2) before and after antidepressant discontinuation.

Methods: 123 remitted patients and 66 matched healthy never-depressed controls were included in the study. Patients were randomly assigned to one of two groups which determined the timepoint of discontinuation. Episodic memory was assessed by using an established associative face-profession fMRI paradigm. In our analyzes, we focused on episodic memory recall.

Results: 98 patients (mean [SD] age 34.53 [11.05] years, 78% women) and 54 controls (mean [SD] age 34.26 [11.07] years, 69% women) were included in the cross-sectional analysis. Patients showed higher scores of depression and anxiety symptoms and a larger hippocampus volume. Neural activity in patients did not differ from controls. 79 patients (mean [SD] age: 34.9 [11.21] years, 77% women) were then included in the longitudinal discontinuation analysis. After ADM discontinuation, anxiety and depression scores significantly increased. Patients who discontinued showed a relative activation in the right dorsolateral prefrontal cortex (Brodmann area

9, $p=0.012$). This increase was not correlated with psychometric scores, recall performance or prior ADM use.

Conclusions: This is the first fMRI study to examine episodic memory in the course of antidepressant discontinuation. Our results indicate that unmedicated remitted patients pose as a clinically distinct subgroup compared to acutely depressed and medicated remitted patients. This should be of consideration in future studies. On top, increased activity in the dorsolateral prefrontal cortex after discontinuation may reflect the recruitment of compensatory networks to maintain performance after the loss of cognition-enhancing effects of ADM. Future studies are necessary to further investigate episodic memory and mechanisms of compensatory prefrontal hyperactivation with a particular focus on possible effects of remission, (long-term) ADM treatment and ADM discontinuation on HC volume and HC-dependent memory.

2. Einleitung

2.1. Depression

2.1.1. Epidemiologie

Die Depression ist eine der häufigsten Erkrankungen weltweit mit einer geschätzten Lebenszeitprävalenz von 16-20%. (1) Die Erkrankung betrifft jeden sechsten Erwachsenen, wobei das Risiko für Frauen doppelt so groß ist als das für Männer. (2-5)

Depressive Erkrankungen stellen damit eine globale Gesundheitsbelastung dar, wie das „Global Burden of Disease“-Projekt aufzeigt: im Jahr 2019 belegten diese den 2. Platz (gemessen an YLD, „Years lived with Disability“) beziehungsweise 13. Platz (gemessen an DALYs, „Disability Adjusted Life Years“) der globalen Krankheitslast. (6) Zudem weisen depressive Erkrankungen eine hohe Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen auf und stellen einen Risikofaktor für weitere chronische Erkrankungen dar, wie beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes oder Adipositas. (6, 7) Daher sind sie auch gesellschaftsökonomisch relevant, da sie neben den direkten Kosten im Gesundheitssystem durch die Inanspruchnahme von medizinischen Gesundheitsdienstleistungen auch indirekte Kosten durch beispielsweise den Verlust der Arbeitsfähigkeit, funktionelle Einschränkungen im Alltag und der gesellschaftlichen Teilhabe verursachen. (8) Studien zur Depression sind deshalb nicht nur aus Patient*innen-Sicht zur Verbesserung der Lebensqualität, Morbidität und Mortalität, sondern auch aus globaler gesellschaftlicher und ökonomischer Sicht essenziell.

2.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Der Depression liegt eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde, die auf epidemiologischen, (epi)genetischen, psychosozialen und biologischen Faktoren beruht. (2, 5, 9-11) Es sind mehrere Risikofaktoren bekannt, wie beispielsweise belastende Lebensereignisse, (frühkindliche) Traumata wie emotionaler Missbrauch oder Vernachlässigung, (12, 13) niedriger sozioökonomischer Status oder fehlende soziale Unterstützung. (14) Zudem tritt die Depression familiär gehäuft auf: bis zu 50% höher ist das Risiko für Verwandte ersten Grades. (5, 15, 16) Wie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen spielen genetische Risikofaktoren daher auch bei der Depression eine Rolle. (5, 17, 18) Große genomweite Assoziationsstudien konnten in den letzten Jahren jeweils 44, (19) 102 (20) bzw. 144 unabhängige Genloci (21)

identifizieren. Manche dieser Gene kodieren für Proteine, die als bekannte Zielstrukturen für Antidepressiva (ADM) gelten und als Erklärung für die therapeutische Wirkung dienen können. (19) Allerdings stellt sich die Replizierbarkeit dieser Studien bei der Depression erschwert dar. Das kann u.a. daran liegen, dass die Gruppe der depressiven Patient*innen sehr heterogen ist. (22-24) Subgruppen der Depression weisen nicht nur klinische, sondern auch genetische Unterschiede auf, was in den vergangenen Studien bisher nicht ausreichend differenziert wurde. (10, 25)

Die Pathogenese der Depression ist ebenso multifaktoriell und beruht vermutlich auf einer Kombination aus Ursachen, wie Monoaminmangel, Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse), erhöhten Inflammationsmarkern sowie Mangel an Neurotrophinen. (9-11)

Gemäß der Monoaminmangelhypothese liegt der Depression ein Mangel an den Monoaminen Serotonin, Noradrenalin und Dopamin zugrunde. Niedrige Monoaminspiegel können mit zahlreichen psychischen sowie somatischen Symptomen der Depression in Zusammenhang gebracht werden. Die Wirkung von ADM wird auf ihren Einfluss auf den Monoaminspiegel zurückgeführt. Allerdings wirken nicht alle Medikamente, die Einfluss auf Monoamine haben, antidepressiv; nicht alle ADM haben eine Wirkung auf Monoamine. Die Wirkung der ADM tritt erst nach ein paar Wochen ein, aber die zentralnervöse Wirkung auf die Neuromodulatoren erfolgt schon früher. Einige Patient*innen sprechen wiederum gar nicht auf die ADM-Therapie an. Die Monoaminmangelhypothese ist daher vermutlich zu simpel, um die Pathogenese der Depression allein erklären zu können. (2, 9-11)

Daneben ist die Depression mit einer hyperaktiven HHN-Achse, Hypercortisolismus und einer Resistenz gegen Glukokortikoide assoziiert. (26-28) Die HHN-Achse reagiert auf Stresssituationen mit der Ausschüttung von Corticotropin-releasing Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus, Adrenocortikotropem Hormon (ACTH) aus der Hypophyse und Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde. Negative Feedbackmechanismen über die Glukokortikoide regulieren wiederum diesen Schaltkreis. (29) Dies scheint bei einigen psychiatrischen Erkrankungen allerdings gestört zu sein. Erhöhte Cortisolspiegel sind bei Patient*innen (30-32) sowie Risikopersonen nachweisbar (31, 33) und könnten einen prädiktiven Biomarker der Depression darstellen. (27, 30, 31, 34) Daneben werden Veränderungen der CRH- und ACTH-Spiegel berichtet. (30) Weitere Studien zeigen, dass depressive Patient*innen auf Stress mit einer stärkeren

Cortisolausschüttung reagieren als gesunde Kontrollen. (35, 36) Stressoren aus der frühen Kindheit sind mit erhöhten Cortisolwerten assoziiert. (37, 38) Möglicherweise beeinflusst dies auch das Ansprechen auf ADM (37, 39) oder Psychotherapie. (40) Darüber hinaus werden Glukokortikoide über die Hemmung der Neurogenese in kausalen Zusammenhang mit depressiven Symptomen, wie beispielsweise kognitiven Einschränkungen, gebracht (siehe Kapitel 2.3.3.). (2, 41, 42)

Für die Zytokinhypothese sprechen folgende Beobachtungen: (10, 26, 43) Autoimmun- und entzündliche Erkrankungen stellen einen Risikofaktor für die Depression dar und umgekehrt; (44) Patient*innen mit einer diagnostizierten Depression zeigen erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Markern, vorrangig Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktivem Protein (CRP), (45-48) welche möglicherweise mit dem Schweregrad der Symptome korrelieren; (49) und eine antiinflammatorische Therapie hat antidepressive Effekte. (50, 51) Vermutungen legen nahe, dass Zytokine für die Entstehung eines sogenannten „sickness behaviour“ (mit)verantwortlich sind. Unter diesen Oberbegriff fallen Symptome, wie z.B. Anhedonie, depressive Stimmung, Gewichtsabnahme, Appetitverlust, Konzentrations-, Schlafstörungen und Müdigkeit, die im Rahmen von depressiven und entzündlichen Erkrankungen sowie als unerwünschte Nebenwirkungen einer Zytokintherapie auftreten. (11, 43) Die Wirkung von ADM auf oben genannte klinische Symptome wird u.a. auf die Reduktion der Zytokinkonzentration zurückgeführt. (46, 52, 53) Zytokine werden daher als möglicher Prädiktor für das Ansprechen auf ADM untersucht (46, 49) (aber siehe (52)).

Zuletzt wird auch ein Mangel an neurotrophen Faktoren – vorangehend BDNF („Brain-derived neurotrophic factor“) – als pathophysiologischer Faktor diskutiert. Neurotrophine aus der Gruppe der Wachstumshormone sind u.a. für den Erhalt der Neurogenese und Synaptogenese, Neuronendifferenzierung und Plastizität zuständig. (54, 55) Ein verringerter BDNF-Spiegel, wie er bei der Depression beobachtet wird, (47, 56, 57) kann die neuronale Plastizität einschränken und daher klinische Symptome wie eine Veränderung der Gemütslage oder eingeschränkte kognitive Fähigkeiten hervorrufen. (2, 11) Die Steigerung der BDNF-Konzentration wird mit einer ADM-Therapie assoziiert (55, 56, 58, 59) und wäre daher ein möglicher prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf die Therapie. (57)

Die vorgestellten Erklärungsansätze decken vermutlich nur Teilaspekte der bisher nicht gänzlich verstandenen Pathophysiologie der Depression ab. Sie sind als ergänzende Konzepte zu verstehen, die sich zudem gegenseitig verstärken können. Chronischer Stress aktiviert die HHN-Achse, verringert die BDNF-Expression und verursacht die Ausschüttung von Zytokinen. Zytokine können wiederum selbst die HHN-Achse aktivieren und die Expression und Funktion von Glukokortikoid-Rezeptoren beeinflussen. Sie tragen somit zur Glukokortikoidresistenz – einem ursächlichen Mechanismus für die Hyperaktivität der HHN-Achse – bei. Cortisol, welches normalerweise immunsupprimierend wirkt, kann im Rahmen einer chronischen Aktivierung, möglicherweise vermittelt über eine Glukokortikoidresistenz, ebenfalls proinflammatorische Wirkungen entfalten. Die beiden Prozesse verstärken sich also gegenseitig. Zytokine, die die Bluthirnschranke überwinden können, nehmen direkten Einfluss auf die neuronale Plastizität und den Monoaminmetabolismus. Sie führen gemeinsam mit dem Glukokortikoidexzess und BDNF-Mangel zur Neurodegeneration. Hinzu kommt die fehlende gegenseitige Stimulation der BDNF- und Monoaminproduktion durch den zugrundeliegenden Mangel bei der Depression. (9, 26, 60, 61)

2.1.3. Klinik und Diagnostik

Hauptsymptome der Depression sind gemäß ICD-10 (62, 63) eine gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit (Anhedonie) sowie Antriebslosigkeit. Zudem können weitere Symptome wie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsminderung, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, -handlungen oder erfolgte Selbstverletzung, Schlafstörungen, verminderter Appetit auftreten.

Eine depressive Episode kann laut Leitlinien dann diagnostiziert werden, wenn mindestens zwei Hauptsymptome und einige Zusatzsymptome über einen Zeitraum von zwei Wochen aufgetreten sind. Je nachdem wie viele Zusatzsymptome bestehen, kann die Episode in eine leicht- (2 Zusatzsymptome), mittel- (3-4 Zusatzsymptome) bis schwergradige (≥ 4 Zusatzsymptome) Form eingeteilt werden. Für die Diagnose einer schwergradigen depressiven Episode müssen zudem alle drei Hauptsymptome erfüllt sein. (64) In 75-80% der Fälle verläuft die Erkrankung rezidivierend, wobei das Rezidivrisiko u.a. mit der Anzahl an Episoden steigt. (2, 65) Chronische Verläufe, definiert als eine über zwei Jahre bestehende Episode, sind ebenfalls möglich.

Aufgrund der hohen, teilweise steigenden Fallzahlen und der heterogenen Patient*innenkohorte mahnen kritische Stimmen davor, dass die Diagnose einer Depression teilweise voreilig gestellt und damit emotionale Zustände pathologisiert werden könnten. Sie fordern daher die Diagnosekriterien enger zu fassen oder anders zu kategorisieren. Wakefield & Schmitz et al. (66) schlägt vor, Patient*innen mit „unkomplizierten Episoden“ von der restlichen depressiven Patient*innenkohorte zu differenzieren. Denn diese zeigen kein höheres Rezidivrisiko als die nicht-depressive Allgemeinbevölkerung. Dabei galten solche Episoden als unkompliziert, die nicht länger als zwei Monate dauerten und bestimmte schwere Symptome nicht einschlossen. Wir berücksichtigten dies in unserer Studie und schlossen deshalb Patient*innen mit einer einzelnen „unkomplizierten Episode“ nach Wakefield nicht ein.

2.1.4. Therapie

Klassischerweise gibt es zur Behandlung der Depression zwei Therapieansätze: die Psychotherapie und die Pharmakotherapie. (63) Dabei scheinen beide Therapien ähnlich effektiv (67, 68) sowie wirksamer als Placebo zu sein (69, 70) und können zusätzliche Vorteile bergen, wenn sie kombiniert werden. (67, 71-73) Zudem können weitere Therapien, wie beispielsweise eine Elektrokonvulsions- oder Bewegungstherapie, ergänzend zum Einsatz kommen. (63)

Ziel in der akuten Behandlungsphase ist die Verbesserung der depressiven Symptomatik bis zur Remission, definiert als eine (weitgehende) Symptomfreiheit über mindestens drei Wochen. (74, 75) Fast 70% der Patient*innen erreichen eine Remission. (74) Allerdings kann nicht immer eine vollständige Symptomfreiheit erreicht werden. Das Bestehen von Residualsymptomen stellt wiederum einen Risikofaktor für ein Rezidiv dar. (71, 75, 76)

Langfristig ist das Therapieziel, die Remission zu erhalten und – bei rezidivierenden Verlaufsformen besonders essenziell – weitere Rezidive zu verhindern. Die S3-Leitlinie (63) empfiehlt daher eine pharmakologische Erhaltungstherapie von vier bis neun Monaten (bzw. acht bis zwölf Monate Psychotherapie) mit einer anschließenden zweijährigen Pharmakotherapie zur Rezidivprophylaxe. Somit kann das Rückfallrisiko um bis zu 70% gesenkt werden. (68, 74, 77, 78) und bis zu 50% der Krankheitslast (gemessen an DALYs) in den anschließenden fünf Jahren nach einer depressiven Episode vermieden werden. (68)

2.2. Antidepressiva

2.2.1. Substanzklassen und ihre Wirkung

Je nachdem an welchem Ort sie ihre Wirkung entfalten, gibt es verschiedene Substanzklassen, die als ADM bei der Depression zum Einsatz kommen. Die meisten ADM gehören zu den selektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmern, die durch Bindung an verschiedene Monoamin-Transporter die Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt verhindern und damit für eine verstärkte serotonerge, noradrenerge und/oder dopaminerge Neurotransmission sorgen. Am Serotonin-Transporter wirken selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Letzterer wirkt wie die selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) auch am Noradrenalin-Transporter. Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) entfalten wiederum ihre Wirkung am Noradrenalin- und Dopamin-Transporter. Daneben gibt es nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer, die auch trizyklische ADM (TZA) genannt werden. Diese binden unterschiedlich stark an Noradrenalin- und Serotonin-Transporter und haben auch eine Wirkung an verschiedenen Neurorezeptoren (Histamin-, Acetylcholin- und α 1/2-adrenergen Rezeptoren).

Eine weitere Substanzklasse sind die Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren, die (ir-)reversibel die Enzyme MAO-A und/oder -B hemmen, die für den Abbau der Monoamine zuständig sind, und somit ebenfalls zu einer erhöhten Verfügbarkeit der jeweiligen Monoamine im synaptischen Spalt führen. Melatonin-Analoga wirken agonistisch am Melatonin-Rezeptor und antagonistisch am Serotonin-Rezeptor. Noradrenerge und spezifisch serotonerge ADM (NaSSA) oder tetrazyklische ADM sind Antagonisten am α 2-Adrenorezeptor sowie am Serotonin- und Histamin-Rezeptor und erhöhen damit die Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin. Darüber hinaus stehen noch weitere ADM mit anderen Wirkprinzipien sowie Phytopharmaka wie Johanniskraut zur antidepressiven Therapie zur Verfügung. (2, 63, 79)

Bei der Erforschung von ADM fokussierte man sich zunächst auf ihre Wirkung auf die Monoaminfreisetzung. Mittlerweile ist bekannt, dass die Wirkung von ADM nicht allein auf ihren Einfluss auf die synaptische Neurotransmission zurückgeführt werden kann. Weitere mögliche zugrundeliegende Mechanismen, wie neuronale Plastizität, Veränderung der Epigenetik und Genexpression und intrazelluläre Second-Messenger-Systeme, sind Gegenstand aktueller Forschung. (2, 63, 79)

Schätzungen nach nimmt jede 50. Person weltweit ADM ein, in Ländern mit hohem Einkommen sogar jede 14. Person. Die Einnahmezahlen steigen dabei seit Jahren. (80) Aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit werden SSRI sehr häufig eingesetzt, während die Verwendung von TZA aufgrund des großen Nebenwirkungsprofils zurückgeht. (69, 70, 81) Leider sprechen bis zu 30-50% der Patient*innen auf das erste Antidepressivum nicht (ausreichend) an. Es wird daher empfohlen, die Dosis zu erhöhen, ein anderes Antidepressivum aus derselben oder einer anderen Substanzklasse zu nutzen, oder zur Wirkverstärkung ein zusätzliches Antidepressivum („Kombination“) oder eine zusätzliche Substanz hinzuzugeben („Augmentation“). (2, 64) Mit dieser Taktik remittieren bis zu 70% der Patient*innen. (74)

2.2.2. Absetzen von Antidepressiva

In der Therapie von depressiven Erkrankungen können ADM Rezidive (68, 74, 77, 81-83). Deshalb ist gerade in den ersten Monaten nach Erreichen der Remission, in denen das Risiko für einen Rückfall besonders hoch ist, die Weiterbehandlung mit ADM essenziell. (64, 78, 81, 82) Studien zeigen jedoch auch, dass teilweise über die Hälfte der Patient*innen ihre ADM innerhalb der ersten sechs Monate wieder absetzen. (84-86) Viele machen dies ohne ärztliche Begleitung oder Konsultation. (86, 87) Das ist gravierend, da das Rückfallrisiko der Patient*innen durch das Absetzen der ADM wieder steigt. (81, 88, 89) Manche Studien geben dabei eine Zunahme des Risikos je nach Länge der ADM-Einnahmedauer an, (82) während andere Studien Gegenteiliges beobachten. (83, 90)

Eine häufige Motivation für das Absetzen der ADM ist die Verträglichkeit: über 60% der Patient*innen beklagen mindestens eine Nebenwirkung der medikamentösen Therapie. (85, 91) Weitere Gründe wie ein ausbleibender Therapieeffekt, das subjektive Gefühl der Remission sowie der Wunsch nach einer autonomen Entscheidung werden in Befragungen ebenfalls genannt. (86, 87) Dabei scheinen insbesondere die Patient*innen, die grundsätzlich kritisch gegenüber der pharmakologischen Therapie eingestellt sind, häufiger und früher die Medikamente abzusetzen. (85) Gleichzeitig fehlt grundlegendes Wissen über die Behandlungsdauer und -beendigung, zeigt die Studie von Read et al. (87): bei 65% der über 7000 Studienteilnehmer*innen stellte das Thema Absetzen der ADM kein Thema in der Nachbehandlung dar, während 26% davon ausgingen, ihre ADM lebenslang einnehmen zu müssen. Es gibt hier also ein großes Informationsdefizit: Patient*innen

fehlen sowohl Informationen darüber, was die Hintergründe und Vorteile einer langfristigen ADM-Therapie sind sowie Informationen über die Tatsache, dass und wie ADM abgesetzt werden können. Für eine adäquate Therapieadhärenz wäre also ein ausführliches ärztliches Aufklärungsgespräch zur Erläuterung der leitliniengerechten Therapieempfehlungen von Bedeutung.

Derweil sind die Empfehlungen zum Absetzen in den Leitlinien bisher sehr vage: 71% der untersuchten Richtlinien von Sørensen et al. (92) geben an, dass ADM langsam ausgeschlichen werden sollen, aber nur wenige davon nennen konkrete Zahlen. Die deutsche S3-Leitlinie (63) empfiehlt einen Absetzzeitraum von vier Wochen. Allerdings geben neuere Leitlinien tendenziell längere Zeiträume an, nachdem Beobachtungsstudien zeigten, dass Patient*innen meist länger als vier Wochen für das Absetzen benötigen: über 30% über drei Monate, (87) 60% bis zu sechs Monate. (72) Sowohl das abrupte Absetzen der ADM sowie das Ausschleichen über vier Wochen gehen mit erhöhten Rückfallquoten im Vergleich zu einer erhaltenden ADM-Therapie einher. Van Leeuwen et al. (88) schlussfolgern daher, dass vier Wochen ein zu kurzer Zeitraum für ein erfolgreiches Ausschleichen der ADM sind. Gleichzeitig kann man bisher nur mutmaßen, welchen Einfluss ein längeres Absetzprotokoll haben würde, da es wenig Studien gibt, die dies untersuchen. (88) Erste Studien geben ein geringeres Rückfallrisiko sowie seltener Absetzerscheinungen durch langsames Absetzen an, (93) welches jedoch weiterhin größer ist als bei einer medikamentösen Erhaltungstherapie. (89) Eine begleitende Psychotherapie trägt zur weiteren Risikoreduktion bei. (72, 94) So konnte Bockting et al. (72) keinen signifikanten Unterschied des Rückfallrisikos bei Patient*innen mehr beobachten, die ADM ausschleichen und weiterhin in psychotherapeutischer Behandlung sind, im Vergleich zu denjenigen, die einfach die ADM in einer stabilen Dosis weiternehmen.

Insgesamt kann man davon ausgehen, dass das frühzeitige Absetzen von ADM zu Nebenwirkungen führt, das Rückfallrisiko steigt und daher grundsätzlich Gesundheitskosten verursacht. (95, 96) Es sollte also im ärztlichen Interesse in Bezug auf die Patient*innen sowie im ökonomischen Interesse des Gesundheitssystems sein, dass Patient*innen evidenzbasierte Empfehlungen zum Absetzen erhalten, bevor sie dies selbständig tun. Dafür benötigt es jedoch ein genaueres psychologisches und neurobiologisches Verständnis über das Absetzen. Daraus könnten evidenzbasierte Empfehlungen abgeleitet werden, unter welchen Voraussetzungen ADM abgesetzt

werden können, wie Rückfälle vermieden oder möglicherweise vorausgesagt werden können. (78, 88, 95)

2.3. Episodisches Gedächtnis

Das Gedächtnis kann inhaltlich in ein deklaratives (explizites) und nicht-deklaratives (implizites) Gedächtnis eingeteilt werden. Das deklarative Gedächtnis kann wiederum nach Tulving in ein episodisches und semantisches Gedächtnis unterteilt werden. (97) Unter episodischen Gedächtnisinhalten fallen erlebte Ereignisse mit situations- und personenspezifischem Wissen sowie autobiographische Inhalte, während man unter semantischen Gedächtnisinhalten hingegen allgemeine Fakten und Tatsachen versteht, die unabhängig vom eigenen Lebenslauf sind. (98, 99)

Daneben kann das Gedächtnis zeitlich in ein Kurz- oder Arbeitsgedächtnis, welches nur eine kurze Speicherung von geringer Kapazität besitzt, und ein Langzeitgedächtnis zur endgültigen Konsolidierung und Erreichbarkeit von Gedächtnisinhalten unterteilt werden. Während im Arbeitsgedächtnis nur bewusste Informationen gespeichert sind, sind im Langzeitgedächtnis auch solche, die einmal aus dem Bewusstsein verschwunden sind. (99)

2.3.1. Gedächtnisphasen

Für das episodische Gedächtnis werden mehrere zueinander abgrenzbare Gedächtnisphasen definiert: Enkodierung, Konsolidierung, Abruf und Wiedererkennung. Dabei erfordert jede Phase die Zusammenarbeit verschiedener Gehirnregionen, welche über funktionelle Verknüpfungen gewährleistet ist. (98, 100, 101)

Die Enkodierung („Encoding“) bezeichnet das erste Erlernen einer neuen Information nach Registrierung der Reize durch die Transformation dieser in eine neuronale Kodierung. Die von den Sinnesorganen erfassten Reize werden zunächst in primären kortikalen Rindenfeldern wahrgenommen und durch die Weiterleitung in sekundäre und tertiäre Assoziationsfelder weiterverarbeitet und registriert. Der Hippocampus (HC) ordnet sie in einen räumlichen und zeitlichen Kontext ein und stellt weitere Assoziationen mit simultan eintreffenden Informationen her. (102-104) Weitere Assoziationsprozesse sowie eine emotionale Bewertung können über Verschaltungen in das limbische System vorgenommen werden. (98, 105, 106)

Solange die Gehirnregionen aktiv bleiben, können die Gedächtnisinhalte im Arbeitsgedächtnis verweilen. Allerdings verfügt dieses nur über eine geringe Kapazität

und kann durch neu eintreffende Stimuli schnell überschrieben werden. Eine stabile und abrufbare Speicherung über eine lange Zeit kann erst das Langzeitgedächtnis gewährleisten. (104, 107) Inhalte des episodischen Gedächtnisses werden dafür reorganisiert und als hippocampale-kortikale Gedächtnisspur angelegt, die einen höheren Abstraktions- und Generalisierungsgehalt ermöglicht. Die Konsolidierung der Gedächtnisinhalte erfolgt dabei durch koordinierte Reaktivierungen der Gedächtnisspuren, die unter anderem während Ruhe- und Tiefschlafphasen stattfindet, (104, 108-111) und durch äußere Faktoren wie Neuheit, Motivation, Belohnung oder emotionale Faktoren verstärkt werden kann. (109, 110, 112)

Um Gedächtnisinhalte schließlich wieder abrufen zu können, werden die zuvor eingespeicherten Informationen rekonstruiert. Dafür sind dieselben Regionen notwendig, die auch beim Einspeichern der Informationen aktiv waren: es kommt zur Reaktivierung derselben Gedächtnisspur. (103, 108, 109) Dies wird insbesondere durch den medialen Temporallappen – ganz voran dem HC – gestützt. (108) Zudem können exekutive Kontrollprozesse, die durch den präfrontalen Kortex vermittelt werden, Speicher- und Abrufprozesse unterstützen (siehe Kapitel 2.3.2.3.).

Der Abruf von Gedächtnisinhalten kann kontextlos durch einfaches Wiedererkennen („Recognition“) oder durch konkretes Erinnern von spezifischen Gedächtnisinhalten und Kontexten („Recall“) geschehen. Letzteres kann mithilfe einer Gedächtnisstütze („Cued Recall“) oder ohne („Free Recall“) ablaufen. In der Kognitionsforschung gibt es mehrere Theorien, inwiefern sich diese Prozesse voneinander unterscheiden. Dabei ist die Unterscheidung der nach Mandler definierten Subkomponenten „Recollection“ (kontextbasiertes Wissen) und „Familiarity“ (Gefühl der Vertrautheit) entscheidend, (98, 113) da diese auch von unterschiedlichen Gehirnregionen unterstützt werden (siehe Kapitel 2.3.2.2.). Grundsätzlich läuft „Familiarity“ schneller, intuitiver, fast automatisch ab; „Recollection“ im Gegensatz dazu langsamer, da es aufwendiger ist, bewusster erfolgt und zusätzlich Kontexte und Assoziationen zu anderen Informationen herstellen kann. Dabei gibt es verschiedene Theorien, ob die Komponenten unabhängig voneinander sind oder additive Prozesse darstellen. (107, 114-116) Darauf soll in den Kapiteln 2.3.2.2 und 2.3.2.3 näher eingegangen werden.

2.3.2. Neuronale Ebene

2.3.2.1. Lernen auf zellulärer Ebene

Informationen werden in neuronalen Zellverbänden organisiert und abgespeichert, welche synaptisch miteinander verbunden sind. Zur synaptischen Übertragung bedarf es der Erregung der präsynaptischen Membran, der Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt sowie der Bindung dieser Transmitter an Rezeptoren der postsynaptischen Membran, die somit zur Weiterleitung der Erregung im nächsten Neuron führt. Lernen beruht neurophysiologisch auf einem dynamischen, aktivitätsabhängigen neuronalen Umbauprozess, auch neuronale Plastizität genannt. Ein Kernaspekt davon ist die synaptische Plastizität. Zellen, die regelmäßig und synchron erregt werden, können die Effizienz der synaptischen Übertragung verbessern und sich somit zu funktionellen Zellverbänden zusammenschließen. Das wird auch Langzeitpotenzierung (LTP) genannt. Bleibt die synaptische Reizung über lange Zeit aus, treten dementsprechend gegenteilige Effekte im Sinne einer Langzeitdepression (LDP) ein. Hebb stellte bereits im Jahr 1949 die Vermutung an, dass es zu strukturellen Veränderungen kommt, wenn eine erste Zelle regelmäßig oder dauerhaft eine zweite Zelle erregt. (117) Solche Veränderungen können struktureller Natur, z.B. durch die Erhöhung der Synapsenzahl oder Vergrößerung der synaptischen Kontaktflächen, oder funktioneller Natur, z.B. eine schnellere Freisetzung und Wiederaufnahme von Neurotransmittern, die Rezeptor-(De-)Phosphorylierung zur Effizienzsteigerung oder der Ausbau von Neurorezeptoren an der postsynaptischen Membran, sein. Daneben werden auch epigenetische Mechanismen diskutiert. (110, 118, 119) Darüber hinaus kann die synaptische Plastizität durch äußere Reize beeinflusst werden. So können Faktoren wie Neuheit, Motivation, Belohnung oder emotionale Faktoren die Dopaminausschüttung erhöhen, die LTP verbessern und somit das Lernen positiv beeinflussen. (109, 110)

2.3.2.2. Die Rolle des medialen Temporallappens

Von besonderer Bedeutung für das episodische Gedächtnis ist der mediale Temporallappen (MTL). Dieser besteht aus dem HC und dem umgebenden Gyrus parahippocampalis. Dieser lässt sich wiederum in einen anterioren Teil, bestehend aus dem entorhinalen und perirhinalen Kortex, sowie einen posterioren Teil, bestehend aus dem parahippocampalen Kortex, unterteilen. Die Regionen sind durch gemeinsame Schaltkreise eng miteinander sowie mit anderen Strukturen verknüpft. Der HC erhält direkte Afferenzen vom perirhinalen und parahippocampalen Kortex sowie der Amygdala und schickt Efferenzen in diese Strukturen zurück. Verbindungen vom Neokortex ziehen über die peri- und parahippocampalen Kortexes in den entorhinalen Kortex und anschließend in den HC. Zudem projiziert der HC u.a. zum präfrontalen Kortex (PFC) und den Basalganglien über das Striatum. (98-103, 110, 120)

Recht früh gelangte der MTL in den Fokus der Gedächtnisforschung, nachdem der Fallbericht des Patienten H.M. veröffentlicht wurde. H.M. wurden aufgrund einer therapieresistenten Temporallappenepilepsie beide Hippocampi sowie Anteile des parahippocampalen Gyrus entfernt. Postoperativ konnte zwar eine Verbesserung der klinischen Symptomatik des Epilepsieleidens erreicht werden, dafür präsentierte er sich jedoch mit einem selektiven Verlust bestimmter Gedächtnisleistungen. Die Psychologin Brenda Milner führte daraufhin zahlreiche neuropsychologische Testungen durch, um diese Gedächtnisstörungen genauer zu quantifizieren. H.M. litt unter einer antero- sowie teilweise retrograden Amnesie. Implizite Fähigkeiten (z.B. Lesen oder Schreiben in Spiegelschrift) blieben jedoch erhalten oder konnten postoperativ neu erlernt werden. Auch konnten keine Veränderungen seiner Intelligenz oder Persönlichkeit festgestellt werden. Der Fallbericht von H.M. war damit der erste seiner Art, der zeigen konnte, dass der MTL für das Langzeitgedächtnis notwendig sein muss. Damals fehlte es jedoch noch an tiefgreifenderen neuroanatomischen Kenntnissen, die genauere Schlussfolgerungen erlaubten. Es folgten weitere Berichte von Patient*innen-Fällen mit ähnlichen Läsionen, forensisch-neuropathologischen Untersuchungen sowie der Forschung an Primaten, denen wir die heutigen Erkenntnisse zu verdanken haben. (107, 121)

Die Regionen im MTL sind sowohl für das Einspeichern als auch das Abrufen von episodischen Gedächtnisinhalten zuständig. Der HC stellt dabei funktionelle Verknüpfungen von Inhalten sowie die Erstellung eines räumlichen und zeitlichen Kontextes her, (98, 122, 123) während die anderen Bereiche des MTL für das Kodieren von Einzelinformationen zuständig sind. (100, 104, 115) Verschaltungen zur Amygdala stellen einen emotionalen Kontext her, die Lernprozesse sowohl verstärken als auch behindern können. (105, 106)

Allerdings scheinen die Regionen unterschiedlich stark bei den jeweiligen Gedächtnisphasen involviert zu sein. (102, 122, 124) „Recall“ ist dabei vorrangig vom HC abhängig, (104, 115, 122, 125) wobei seine Aktivität mit der Erfolgsquote korreliert. (103, 104) Die Studienergebnisse für „Recognition“ sind dahingegen nicht ganz so homogen, sodass es noch keinen Konsens darin gibt, welche Strukturen hier zuständig sind. (114) Im Folgenden sind zwei mögliche Hypothesen hervorzuheben.

Verfechter*innen der Dualen Prozesstheorie („dual process theory“) postulieren, dass für „Recollection“ und „Familiarity“ jeweils andere Strukturen eine prädominante Rolle einnehmen. Dabei sei der HC für „Recollection“, aber nicht für das Vertrautheitsgefühl „Familiarity“ notwendig, (104, 114, 115, 126) welches insbesondere vom peri- oder entorhinalen Kortex abhängt. (127) Sie verweisen dafür auf Studien, die während der „Recollection“ vorrangig Aktivität im HC und während der „Familiarity“ im perirhinalen (und entorhinalen) Kortex nachweisen. (100, 116, 122) Läsionsuntersuchungen des HC zeigen, dass Inhalte teilweise weiterhin als bekannt wiedererkannt werden können, die Fähigkeit, weitere Informationen und Assoziationen abzurufen, jedoch eingeschränkt ist. (122) Dahingegen schränken Läsionen, die auf den peri- oder entorhinalen Kortex beschränkt sind, vor allem die Komponente „Familiarity“ ein. (127, 128) Andere Studien können eine volumetrische Assoziation des HC mit „Recollection“ und des ento- und perirhinalen Kortex mit „Familiarity“ beobachten. (127) Darüber hinaus scheint der parahippocampale Kortex auch in „Recollection“ involviert zu sein. (122, 126) Diana et al. haben dies als dritte Prozesskomponente aufgenommen und im sogenannten BIC-Modell („Binding of Item and Context Model“) konkretisiert, welches den Fokus auf die Zusammenarbeit der einzelnen Strukturen legt. Es geht davon aus, dass „was“-Informationen (Qualität von Objekten) aus dem perirhinalen Kortex und „wo“-Informationen (räumliche Qualität, Kontext) aus dem parahippocampalen Kortex im HC zusammenlaufen und dort in Form einer assoziativen Verknüpfung zur Bildung des episodischen Gedächtnisses beitragen. Da

für „Familiarity“ keine kontextassoziierten Informationen notwendig sind, reicht die Funktion des perirhinalen Kortex dafür aus. (122, 129, 130)

Alternativ sieht die Einzelprozessstheorie („single process theory“) den MTL als einheitliches System an, welcher gleichermaßen in beiden Komponenten involviert ist. Auch hier nimmt der HC eine bedeutende Rolle ein. Sie berufen sich dabei einerseits auf Studien mit bilateralen HC-Läsionen, die sowohl in den Komponenten „Recollection“ als auch „Familiarity“ Funktionseinschränkungen zeigen. Andererseits kritisieren sie, dass die genutzten Paradigmen, die eigentlich die Unterscheidung der Komponenten „Familiarity“ und „Recollection“ beweisen sollen, dies nicht effektiv tun können und stattdessen andere Parameter wie die Erinnerungsstärke abbilden. Folglich ist der HC bei dem Abruf von erinnerungsreichen Reizen, nicht hingegen bei schwachen Erinnerungen aktiv. (107, 131)

Beide Hypothesen haben gemeinsam, dass der HC innerhalb des MTL eine zentrale Rolle für das episodische Gedächtnis einnimmt. Wie genau arbeitet dieser nun? Aufgrund der Entdeckung der sogenannten Ortszellen („place cells“) im HC von Ratten durch John O'Keefe in den 70er Jahren vermutete man, dass der HC eine Art kognitive Karte erstellt und somit für die räumliche Navigation zuständig ist. Dies wurde als „Cognitive Map Theory“ festgehalten. (132) Maguire et al. (133) konnten zeigen, dass der posteriore HC bei Londoner Taxifahrer*innen im Vergleich zu Kontrollen vergrößert war. Andere Studien konnten die Bedeutung des posterioren Teils des HC für die räumliche Navigation bestätigen. (126, 134) Die Überlegungen wurden durch Eichenbaum zur „Relational Processing Theory“ weiterentwickelt, nachdem dieser einen weiteren Typ – die Zeitzelle („time cell“) – nachweisen konnte. Demnach ist der HC sowohl für die Herstellung eines zeitlichen als auch eines räumlichen Kontextes von Ereignissen zuständig. (98, 104, 123, 135) Möglicherweise kann der HC darüber hinaus noch weitere Dimensionen in diese kognitive Gedächtniskarte integrieren. (98, 104, 123) Goode et al. (136) schlagen deshalb vor, dass der HC wie eine Online-Suchmaschine zu verstehen ist, die nicht das episodische Gedächtnis selbst beinhaltet, sondern als Register dient. Gedächtnisinhalte, die im Neokortex gespeichert sind, werden durch den HC kategorisiert und funktionell verknüpft („Hippocampal Memory Indexing Theory“). (136) Der HC ist daher grundsätzlich für das Einspeichern und Herstellen von Assoziationen essenziell. (98, 99, 115) Das zeigt

auch die Metaanalyse von Eichenbaum et al. (122), die bei allen berücksichtigten funktionellen Studien eine hippocampale Aktivität bei Assoziationen fand.

2.3.2.3. Die Rolle des Neokortex und präfrontalen Kortex

Der Neokortex liegt in der Großhirnrinde und beinhaltet die sensomotorischen Areale und Assoziationsgebiete, welche hauptsächlich für die Registrierung von Sinneseindrücken, die weitere Verarbeitung sowie den Abruf dieser zuständig sind. Besondere Bedeutung kommt dem PFC zu, der in den vorderen Abschnitten des Neokortex, den Brodman-Arealen (BA) 8 bis 14 sowie 44 bis 47, liegt. (137) Dieser ist u.a. für eine gerichtete Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen (z.B. Problemlösung, Entscheidungsfindung, Organisation und Planung komplexer Handlungen), das Arbeits- sowie semantische und episodische Langzeitgedächtnis zuständig. (100, 138) In Bezug auf das Gedächtnis übernimmt der PFC die Rolle eines „top-down“ Kontrollmechanismus während Speicher- und Abrufprozessen. (102, 116)

Wie bereits im vorherigen Kapitel erwähnt, arbeitet der MTL mit kortikalen Regionen zusammen, um episodische Gedächtnisinhalte abzuspeichern. Während des „Encoding“ werden eintreffende Reize durch die sensomotorischen Areale und Assoziationsgebiete registriert. Enkodierungsprozesse durch den HC durchlaufen supervidierende „top-down“-Kontrollprozesse durch den PFC, in denen die Informationen organisiert und in Bezug auf Relevanz und korrekte Abspeicherung verifiziert werden. Während der HC Gedächtnisinhalte bereits kontextuell darstellt, kann der PFC weitere, abstraktere oder komplexere Kontextebenen hinzufügen und Inhalte so in Abhängigkeit ihrer Relevanz für Handlungen, Entscheidungen und Ziele verfügbar machen. Zudem können Verbindungen zu ferneren, bereits existierenden Gedächtnisinhalten hergestellt werden. (101, 102, 139, 140) Die Herstellung kontextueller und assoziativer Verbindungen beruht vermutlich auf dem dorsolateralen PFC (dlPFC), welcher die BA 46, 9 und 46/9 umfasst. (137) Der ventrolaterale PFC (vlPFC) aus BA 44, 45, und 47 (137) ist hingegen im Allgemeinen während des „Encoding“ aktiv (139, 140) sowie speziell beim Einspeichern semantischen Materials. (104)

Für länger zurückliegende Erinnerungen scheint der HC nicht immer erforderlich zu sein, sodass einige Gedächtnismodelle vermuten, dass der HC als erster, der Neokortex als zweiter, permanenter Speicherort fungiert, in den die Gedächtnisinhalte

mit der Zeit langfristig überführt werden. Die Gedächtniskonsolidierung tritt dabei über eine koordinierte Reaktivierung der hippocampalen-kortikalen Gedächtnisspur ein (siehe Kapitel 2.3.1.). Gedächtnisinhalte aus der fernen Vergangenheit können so HC-unabhängig abgerufen werden und bleiben auch nach HC-Läsionen intakt, (104, 108-110, 118) so wie es auch beim Patienten H.M. der Fall war. (107) Dabei heben viele Studien die Rolle des ventromedialen PFC (vmPFC) für die Gedächtniskonsolidierung hervor. (101, 104, 141) Andere Modelle postulieren, dass der HC auch nach der Gedächtniskonsolidierung eine signifikante Rolle einbehält, indem er beispielsweise Verbindungen zwischen kortikalen Inhalten herstellt. So führen hippocampale Läsionen zu globalen Gedächtnisdefiziten, während kortikale Läsionen eher domänenspezifische Defizite verursachen. (104) Diese Vermutungen legen daher nahe, dass der HC solange notwendig ist, wie kontextbasiertes oder autobiographisches Wissen gefragt ist. HC-unabhängige Erinnerungen stellen somit nur entkontextualisierte Inhalte (103, 108, 109) oder solche, die auf semantischen Fakten basieren, dar. (111, 142)

Beim Abruf werden dieselben kortikalen Regionen, die beim Einspeichern aktiviert wurden, reaktiviert. (103, 104) Je stärker die Aktivität während des „Encoding“ ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer kortikalen Reaktivierung während des „Recall“, welches wiederum als Prädiktor für eine hohe Treffsicherheit gilt. (103) Zugleich kann im PFC eine Lateralisierung beobachtet werden, die im HERA-Modell („Hemispheric Encoding Retrieval in Asymmetry-Modell“) beschrieben ist: Das Einspeichern von episodischen Gedächtnisinhalten aktiviert vor allem die linke, das Abrufen hingegen die rechte Hemisphäre. Daneben ist der linke PFC auch beim Abrufen semantischer Inhalte aktiv, welches damit begründet wird, dass zum Einspeichern episodischer Inhalte auf semantisches Wissen zurückgegriffen werden muss. (100, 138, 143) Allerdings können dies nicht alle Studien bestätigen. (124)

In Bezug auf die Unterscheidung zwischen „Recall“ und „Recognition“ können manche Studien beobachten, dass präfrontale Regionen verstärkt während des „Recall“ aktiviert sind. (100, 102) Auch auf den dlPFC trifft dies zu. (100, 102, 114, 140) Allerdings ist man sich bisher nicht einig, ob dies einen kausalen Zusammenhang hat oder ob die Aktivitätsunterschiede eher darin begründet sind, dass der Abruf von konkreten Informationen – im Vergleich zu einer reinen Wiedererkennung – aufwändiger und komplexer ist. Ein präfrontaler kognitiver Kontrollmechanismus wäre vor allem für „Recollection“- , nicht für „Familiarity“-basierte Entscheidungen relevant.

(102) Diese beinhalten die Überwachung des Informationsabrufs durch den MTL, die Verifikation sowie den Abgleich dieser Informationen mit den äußeren Anforderungen. Der PFC kann die Aufmerksamkeit auf die relevanten (unter möglicherweise konkurrierenden) Informationen richten (98, 100, 102) und intervenierende Erinnerungen bewusst unterdrücken. Nach Anderson et al. (144) geschieht dies durch den dlPFC via dem anterioren cingulären Kortex (ACC), der indirekt über den entorhinalen Kortex mit dem HC verknüpft ist. Die Kontrollmechanismen sind dabei nicht ausschlaggebend für die Erfolgsquote beim Informationsabruf, (139) auch wenn die Aktivität des dlPFC grundsätzlich mit einer höheren Erfolgsquote assoziiert wird. (138)

2.3.3. Episodisches Gedächtnis und Depression

Ein häufiges Symptom der Depression ist die kognitive Beeinträchtigung, (145-148) die nach der Remission fortbestehen kann. (146, 148, 149) (siehe aber (150)) Die Defizite betreffen auch das episodische Gedächtnis, (145, 151, 152) wobei insbesondere „Recall“ und weniger „Familiarity“ betroffen ist. (153, 154)

Ursache für die kognitiven Einschränkungen im episodischen Gedächtnis sind vermutlich strukturelle und funktionelle Veränderungen im HC und PFC im Rahmen der Depression (siehe Abbildung 1). Depressive Patient*innen zeigen ein verringertes Volumen des HC (155-158) und in einigen Studien auch des PFC (159-161) sowie eine verringerte hippocampale-präfrontale Konnektivität. (156, 162, 163) Studien, die die Abnahme des HC-Volumens untersuchen, beschreiben Assoziationen mit der Anzahl der Episoden, dem Ersterkrankungsalter oder der Anzahl der untherapierten Tage. (157, 158, 164) Darüber hinaus können manche Studien eine direkte Korrelation zwischen HC-Volumen und kognitiver Leistungsfähigkeit herstellen. (165-167)

Diese Veränderungen werden auf den Einfluss von chronischem Stress und die damit einhergehenden Veränderungen von Glukokortikoid-, Zytokin- und BDNF-Spiegeln zurückgeführt (siehe Kapitel 2.1.2.). Da der HC eine hohe Anzahl an Glukokortikoid-Rezeptoren hat, ist er besonders empfindlich für Stress: eine langfristige Exposition gegenüber Glukokortikoiden hemmt die Neurogenese. Dies wird zusätzlich verstärkt durch die nun gestörte Inhibition des HC auf die CRH-Produktion, der normalerweise als wichtiger Regulator der HNN-Achse gilt. (168) Auch die synaptische Plastizität wird durch Hemmung von LTP und Induktion von LDP verringert. Es kommt zur Atrophie von hippocampalen Neuronen, Gliazellen, Dendriten und Axonen, zur Reduktion der Zellzahl, -dichte und -größe. Dies könnte eine Ursache für die HC-Volumenabnahme

bei MDD sein, (151, 169-172) auch wenn es bisher an Studien fehlt, die eine Korrelation des HC-Gesamtvolumens mit erhöhten Cortisolwerten herstellen konnten. (166, 173, 174) Travis et al. (174) konnten jedoch in einer Studienkohorte von 14 Patient*innen mit MDD zeigen, dass die erhöhten Cortisolwerte mit einem erniedrigten Volumen des linken HC-Kopfes und der Subfelder CA 1-3 korrelierten. Darüber hinaus weisen depressive Patient*innen mit kognitiven Defiziten erhöhte Cortisol-Konzentrationen auf, (41, 165, 175, 176) wobei nicht alle Studien dies bestätigen können. (177, 178) Die Studien von Hinkelmann et al. (41) und Egeland et al. (175) berichten sogar von einer negativen Korrelation zwischen den Cortisolwerten und der kognitiven Performance (aber siehe (177-179)). Selbst gesunde Proband*innen zeigen Defizite im Abruf episodischer Gedächtnisinhalte, wenn ihre Cortisolspiegel durch externe, experimentelle Stressoren oder eine medikamentöse Induktion steigen. (42, 180) Die Wirkung von Cortisol als Neuromodulator folgt dabei einer inversen U-Kurve: moderat erhöhte Cortisolwerte verbessern die Performance durch z.B. Verstärkung der Plastizität; chronisch erhöhte Werte haben hingegen einen gegenteiligen Effekt. (181, 182) Während kurzer Stress (Eustress) also auch pro-kognitive Effekte haben kann, führt chronischer Stress (Dystress), z.B. im Rahmen von neuropsychiatrischen Erkrankungen, eher zu kognitiven Einschränkungen.

Darüber hinaus wird die glukokortikoidvermittelte Degeneration auch vom BDNF-Mangel verursacht, der normalerweise die Neurogenese durch Inhibition apoptotischer Prozesse induziert. (54, 172, 183) Monoamine – die meiste Evidenz gibt es bisher für das Serotonin – können ebenfalls die Neurogenese beeinflussen, welche aber bei der Depression verringert sind. Das beeinflusst die funktionelle Konnektivität zwischen HC und PFC. (162, 183) Auch Zytokine, die die Bluthirnschranke überwinden können, leisten ihren Beitrag. (60, 184) Insgesamt führen also mehrere Prozesse zur Reduktion der adulten hippocampalen Neurogenese und Synaptizität, die für die intakte Funktion des HC essentiell sind. (185-188)

Ähnliche Prozesse konnten für den PFC identifiziert werden, wobei diese bisher noch nicht so detailliert erfasst sind wie für den HC. (172, 181, 189) Gegenteilige Effekte sind in der Amygdala – ebenfalls mit Glukokortikoid-Rezeptoren durchsetzt – zu beobachten: als Antwort auf chronischen Stress steigert sie die Neurogenese, wird hypertroph und hyperaktiv. Sie kann damit zunehmend Einfluss auf den HC nehmen. (172)

Die oben beschriebenen neurodegenerativen Prozesse können daher ursächlich für die im Rahmen der Depression beschriebenen Befunde des eingeschränkten episodischen Gedächtnisses und der Volumenabnahme sein. (188) Sie finden sich nicht nur bei der Depression, sondern werden auch für weitere Erkrankungen, die mit HC-Atrophien und kognitiven Defiziten einhergehen, wie das Cushing-Syndrom (190) oder die Alzheimer-Demenz (191, 192) diskutiert.

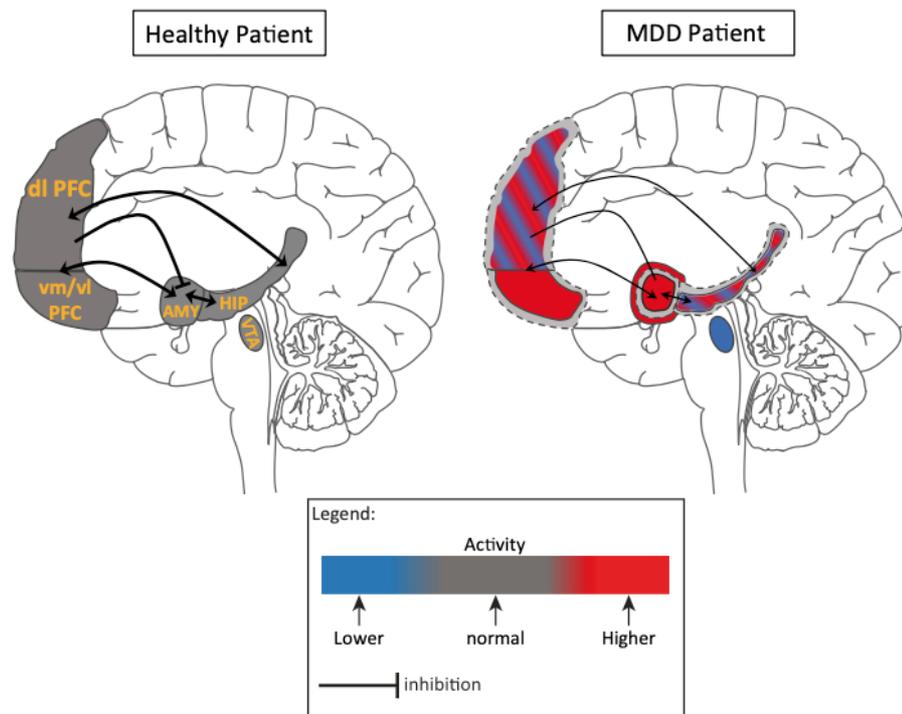


Abbildung 1: Neuroanatomische Veränderungen bei der Depression beinhalten Volumenverringerungen im HC und im PFC (gekennzeichnet durch gestrichelte Linien), verringerte Konnektivität zwischen den Gehirnregionen (gekennzeichnet durch schmalere Pfeile), Hyperaktivität der Amygdala und vmPFC/vlPFC (rot eingefärbte Areale) und Hypoaktivität des ventralen tegmentalen Areals (blau eingefärbte Areale). Studien zum Aktivitätsmuster im diPFC und HC sind bisher inkongruent und berichten sowohl von Hyper-, als auch Hypoaktivierungen. Deshalb sind diese Regionen sowohl rot und blau eingefärbt. diPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex, vm/vlPFC = ventromedialer/ventrolateraler präfrontaler Kortex, HIP = Hippocampus, AMY = Amygdala, VTA = ventrales tegmentales Areal. Unveränderte Übernahme der Abbildung von Levy et al. (2018). (55) Die hier erfolgte Weiterverwendung der Abbildung ist gemäß der Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) gestattet.

2.3.4. Episodisches Gedächtnis und Antidepressiva

Einige Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass ADM die kognitiven Funktionen bei der Depression bis zu einem gewissen Grad verbessern können. (193-199) In Bezug auf das episodische Gedächtnis konnte die Metaanalyse von Rosenblatt et al. (197) einen signifikanten positiven Effekt der ADM-Therapie auf episodisches „Recall“

beobachten. Dies konnten die Metaanalyse von Prado et al. (194) und Gudayol-Ferré et al. (196) bestätigen. SSRI bzw. SSNRI schneiden dabei möglicherweise etwas besser als andere ADM ab. (194, 196) Aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns, Therapiedauer und Patient*innengruppen bleiben allerdings noch Unsicherheiten in Bezug auf die Wirksamkeit von ADM auf bestimmte kognitive Domänen erhalten. (147, 193, 195)

ADM können die Neurogenese im HC steigern und dessen Integrität in Tieren (200, 201) und Menschen schützen. (55, 168, 170) Dies könnte erklären, warum der therapeutische Effekt der Medikamente erst nach einigen Wochen – der Reifungsdauer neuer Neuronen – eintritt. (202) Santarelli et al. (200) konnten am Mausmodell zeigen, dass Verhaltensveränderungen der ADM-Therapie ausbleiben, wenn die Neurogenese durch gezielte Radiatio blockiert wird und schlussfolgert daraus, dass die Neurogenese für den Effekt der Pharmakotherapie essenziell ist. Wahrscheinlicher ist, dass die Wirkung der ADM-Therapie jedoch auf der Induktion Neurogenese-abhängiger und -unabhängiger Effekte beruht. (168, 186)

Ferner werden Verbesserungen der kognitiven Leistung auf weitere Faktoren zurückgeführt. ADM können den neurotoxischen Wirkungen von Kortikosteroiden entgegenwirken und weitere degenerative Prozesse protektiv abwenden. (32, 156, 168-170, 201) ADM-Therapien werden mit einer Verringerung der Cortisolkonzentration (32, 37, 203) und mancher Inflamationsparameter, (46, 52, 53) einer Erhöhung der BDNF-Konzentration (55, 56, 59) sowie der Induktion von Glukokortikoid-Rezeptoren assoziiert. (169) Die Erhöhung der BDNF- (58) sowie die Verringerung der Cortisol-Spiegel (204) kann in manchen Studien mit einer verbesserten kognitiven Leistung beim episodischen "Recall" assoziiert werden. Schließlich konnten manche Studien sogar eine Volumenzunahme des HC unter der ADM-Therapie beobachten. (156, 205, 206)

2.4. Bisherige Studienlage

Die Studienlage zum episodischen Gedächtnis bei Patient*innen mit MDD ist überschaubar. Es existieren kaum Studien, die das episodische Gedächtnis *funktionell* untersuchen. (207) Leider unterscheiden auch nicht alle Studien konsequent zwischen den verschiedenen Gedächtnisphasen, die – wie bereits in Kapitel 2.3.1. erläutert – unterschiedlich stark von den verschiedenen Gehirnregionen abhängig sind und daher bei der Depression unterschiedlich beeinträchtigt sein können. „Recall“ scheint dabei

besonders sensibel für neurokognitive Defizite zu sein, während die „Familiarity“-basierte „Recognition“ häufig noch intakt ist. (153, 154) Im Folgenden werden wir uns deshalb auf Studien konzentrieren, die „Recall“ untersucht haben. Diese berichten häufig von Veränderungen in drei Gehirnregionen: dem HC, ACC und PFC. Werner et al. (208) führten ein assoziatives Gedächtnisparadigma bei 11 akut depressiven Patient*innen durch, die im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine verringerte Aktivität im linken ACC sowie erhöhte Aktivität im linken PFC bei fehlenden Aktivitätsunterschieden im HC zeigten. Eine präfrontale Hyperaktivität konnte in einer weiteren Studie repliziert werden, allerdings nur bei akut depressiven, nicht bei remittierten Patient*innen. (209) Während Eijndhoven et al. (209) ebenfalls keine Gruppenunterschiede in der HC-Aktivität beschrieben, wiesen Milne et al. (210) eine abgeschwächte Aktivität im rechten HC bei 22 MDD-Patient*innen nach. Daneben berichtet die Studie von Kassel et al. (211), die Patient*innen erlernte semantische Wortpaare im fMRT abrufen ließ, von einer verringerten Aktivierung in allen drei Regionen HC, ACC und PFC.

Studien, die den Abruf von autobiographischen Gedächtnisinhalten bei der Depression untersuchten, berichten über verringerte (212) HC-Aktivität, verringerte (212, 213) und erhöhte (214) ACC-Aktivität, sowie über erniedrigte (212, 213) und erhöhte (214, 215) PFC-Aktivität bei akut depressiven Patient*innen im Vergleich zu Kontrollen. Zudem konnten in eigenen Studien keine Aktivitätsunterschiede zwischen den Gruppen im HC (214, 215) oder ACC (215) aufgedeckt werden. Zwei Studien mit remittierten MDD-Patient*innen berichten von einer im Vergleich zu Kontrollen erniedrigten (216) bzw. erhöhten (215) präfrontalen Aktivierung, einer verstärkten Aktivierung (215) bzw. fehlenden Aktivitätsunterschieden (216) im HC und fehlenden Aktivitätsunterschieden im ACC (215, 216).

Insgesamt sind die Studienergebnisse bisher sehr heterogen und lassen keinen klaren Trend für grundlegende neuronale Muster bei der Depression erkennen. Möglicherweise kann dies auf kleine Stichproben, verschiedene Einschlusskriterien und Studienpopulationen sowie den Einsatz von heterogenen experimentellen Paradigmata zurückgeführt werden.

In Bezug auf den dlPFC könnte es auch von der verbleibenden kognitiven Leistung abhängig sein: eine geringere Aktivierung wird häufig bei kognitiv beeinträchtigten und/oder symptomatischen Patient*innen im Vergleich zu Patient*innen mit intakter

kognitiver Funktion gefunden. (217) Dies könnte erklären, warum in den Studien von Werner et al. (208) und van Eijndhoven et al. (209), die beide von einer erhöhten präfrontalen Aktivität berichten, keine Unterschiede im Leistungsverhalten nachgewiesen werden konnten. Bekannt sind solche Überlegungen auch aus der Alters- und Alzheimerforschung, in der eine präfrontale Überaktivierung häufig beobachtet wird. Die Hyperaktivität wird dort als kompensatorischer Versuch zur Aufrechterhaltung der kognitiven Funktion im Voranschreiten der Erkrankung bewertet. (218-222).

Bei der Untersuchung von ADM zeigen funktionelle Studien eine Normalisierung der neuronalen Aktivierung durch die Pharmakotherapie, z.B. ein Anstieg der verringerten Aktivierungen frontal sowie in den Basalganglien in „Resting State“-Studien, (207, 223) die Normalisierung der Hyperaktivität des limbischen Systems während negativer Emotionen und Hypoaktivität während positiver Emotionen, (224, 225) oder die Reduzierung von präfrontalen und ACC-Aktivitäten während der Testung exekutiver Funktionen. (223, 225) Allerdings ist uns nach bestem Gewissen keine funktionelle Studie bekannt, die die Wirkung von ADM auf das episodische Gedächtnis untersuchen, auch wenn klinische Studien hier Verbesserungen zeigen (siehe Kapitel 2.3.4.). Kepa et al. (187) fanden eine erhöhte hippocampale Aktivität während des „Recall“ bei gesunden Kontrollpersonen mit MYT1L (einem neuronalen Transkriptionsfaktor, der für die Neurogenese erforderlich ist) im Vergleich zu Personen ohne MYT1L. In der Annahme, dass ADM eine positive Wirkung auf die Neurogenese haben (siehe Kapitel 2.3.4.), könnte derselbe Effekt bei Patient*innen mit ADM eintreten.

Noch weniger ist über die Auswirkungen des Absetzens von ADM auf das Gedächtnis bekannt, obwohl viele Patient*innen ihre Medikamente selbstständig absetzen oder absetzen möchten (siehe Kapitel 2.2.). Insbesondere fehlt es an einem umfangreichen Verständnis davon, welche Effekte das Absetzen auf neuronaler Ebene hat.

Vor diesem Hintergrund war das übergeordnete Ziel dieser randomisierten Beobachtungsstudie, das episodische Gedächtnis bei Patient*innen mit einer remittierten Depression im Verlauf des Absetzens ihrer ADM zu untersuchen, um erste Hinweise auf zugrundeliegende neuronale Mechanismen zu geben. Dafür nutzten wir das assoziative Gedächtnisparadigma von Erk et al. (226), welches sich besonders gut eignet, um die Funktion des HC-abhängigen episodischen Gedächtnisses zu

untersuchen. (153, 227, 228) Erk et al. (226) konnten während des „Recall“ eine verringerte Aktivität im HC sowie im subgenualen ACC bei gesunden Kontrollen mit einem Risikogen für uni- und bipolare Störungen nachweisen. Diese Beobachtungen konnten bei zwei weiteren Patient*innenkollektiven aus gesunden Risikogenträger*innen sowie erstgradigen Angehörigen von Menschen mit Depression repliziert werden. (229, 230) Zudem wurde in einer weiteren Studie an Proband*innen mit einer subjektiven Gedächtnisstörung eine Verringerung der hippocampalen Aktivität bei gleichzeitiger Zunahme der Aktivität im dIPFC beobachtet. (218)

2.5. Hypothesen und Fragestellungen

Wir führten zwei Analysen durch: [1] eine Querschnittsanalyse, die remittierte Patient*innen (unter einer stabilen ADM-Dosis) mit gesunden Kontrollen sowie [2] eine Absetzanalyse, die Patient*innen vor und nach dem Absetzen miteinander vergleicht. Wir haben auf Grundlage der bisherigen Literatur mehrere mögliche *a priori* Hypothesen aufgestellt, die im Folgenden untersucht werden sollen. Der Analyseplan ist auf GitHub unter folgendem Link einzusehen: <https://github.com/kuehnl/aida-share>.

Für die Querschnittsanalyse vermuten wir, dass Patient*innen eine verringerte neuronale Aktivierung im bilateralen HC und ACC im Vergleich zur Kontrollkohorte zeigen. Möglicherweise zeigen Patient*innen eine erhöhte Aktivierung des dIPFC, um Unterschiede in der „Recall“ Performance bzw. eine verringerte HC-Aktivität zu kompensieren. Einhergehend mit den vorherigen Ergebnissen von Erk et al. (226, 230) erwarten wir eine negative Korrelation zwischen HC-Aktivität und den Depressivitäts- und Ängstlichkeits-Skalen der SCL-90-R-Checkliste.

Aufgrund fehlender fMRT-Studien zu Absetzeffekten auf das episodische Gedächtnis schlagen wir zwei alternative Hypothesen für die Absetzanalyse vor.

Hypothese 1 („depression trait hypothesis“) geht davon aus, dass remittierte Patient*innen nach dem Absetzen aufgrund der fehlenden protektiven Eigenschaften der ADM ähnliche neuronale Aktivitätsmuster wie akut depressive Patient*innen aufweisen. Wir erwarten deshalb eine Verringerung der HC- und ACC-Aktivität. Falls zuvor eine kompensatorisch erhöhte dIPFC-Aktivität beobachtet wurde, wird diese nach dem Absetzen unverändert hoch bleiben oder sich ebenfalls verringern.

Alternativ schreibt Hypothese 2 („compensation hypothesis“) dem präfrontalen Kortex kompensatorische Eigenschaften zu, der die fehlenden pro-kognitiven ADM-Wirkungen somit nach dem Absetzen durch einer Hyperaktivierung kompensieren

kann. Dies könnte begleitet sein von fehlenden signifikanten Veränderungen in „Recall“ Performance, HC- und ACC-Aktivität im Verlauf des Absetzens.

Zur Identifikation von gedächtnisspezifischen neuronalen Korrelaten führten wir darüber hinaus eine explorative Analyse über das gesamte Gehirn durch. Die Identifikation von möglichen neuen Arealen könnte helfen, zukünftige Studien zu planen und konkretere Hypothesen aufzustellen.

In Bezug auf den HC sollten die funktionellen Analysen durch eine strukturelle Analyse ergänzt werden. Volumendefizite werden in der Literatur als mögliches pathologisches Merkmal der Depression gewertet und können somit einen potenziellen Einflussfaktor für (ausbleibende) Veränderungen auf funktionaler Ebene darstellen. In Übereinstimmung mit der Literatur erwarten wir geringere bzw. vergleichbare HC-Volumina der depressiven Patient*innen im Vergleich zur Kontrollkohorte für die Querschnittsanalyse. Für die Absetzanalyse erwarten wir keine strukturellen Veränderungen im HC.

3. Material und Methodik

Die Studie wurde durch die Ethikkommissionen der Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland (EA 1/142/14) sowie der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (ETH), Schweiz (BASEC: PB_2016-0.01032; KEK-ZH: 2014-0355) genehmigt. Zudem erfolgten die Planung und Durchführung der Studie unter Berücksichtigung der „Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ (Deklaration von Helsinki). Alle Studienteilnehmer*innen wurden ausführlich über die Studie (Ziel, Ablauf, Voraussetzungen) aufgeklärt und haben danach eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschrieben. Die Studienteilnahme war freiwillig. Es wurde eine Aufwandsentschädigung ausgezahlt, wobei die Höhe abhängig von der in die Studie investierten Zeit war.

3.1. Studienpopulation

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen erfolgte über lokale Aushänge auf den Geländen der Unikliniken in Berlin und Zürich sowie Anzeigen im Internet (z.B. *eBay Kleinanzeigen*, Mailverteiler der Universitäten), der U-Bahn und Tram. Wir kontaktierten hausärztliche, psychiatrische und psychotherapeutische Praxen mit der Bitte zur Kenntnisnahme unserer Studie. Mit allen Personen, die sich daraufhin interessiert an einer Studienteilnahme zeigten, wurde zunächst ein telefonisches Vorgespräch („Screening“) vereinbart. Dies diente dazu, die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien sowie den genauen Studienablauf vorab durchzugehen.

Insgesamt wurden 235 Personen (160 Patient*innen und 75 Kontrollpersonen, siehe Abbildung 2) zur Eingangsuntersuchung („Baseline“) an einen der beiden Studienstandorte eingeladen. Die Eingangsuntersuchung mittels Interview-Leitfäden entschied endgültig über den Ein- oder Ausschluss der Studienteilnehmer*innen. Zur Diagnostik von Achse-I- und Achse-II-Störungen des DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Text Revision Fourth Edition*) wurden die Interview-Leitfäden SKID-I und -II (*Structured Clinical Interview for DSM-IV*) verwendet. Weiterhin wurden zur Diagnostik der Depression und Beurteilung von möglichen verbleibenden depressiven Symptomen der SIGH-D (*Structured Interview Guide for Hamilton Depression Rating Scale*) und IDS-C (*Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rated*) genutzt.

Des Weiteren wurden Kontrollpersonen so ausgewählt, dass diese als Gruppe hinsichtlich der Verteilung der Merkmale Geschlecht, Alter, Händigkeit und Schulbildung mit der Patient*innenkohorte übereinstimmt („Gruppen-Matching“).

So konnten nach Ausschluss von 46 Personen (37 Patient*innen und 9 Kontrollen) insgesamt 123 Patient*innen und 66 Kontrollen in die Studie eingeschlossen werden.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Im Folgenden sollen die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmer*innen erläutert werden. Alle Teilnehmer*innen mussten [1] zwischen 18 und 57 Jahren alt sein, [2] fließend Deutsch in Wort und Schrift beherrschen sowie [3] eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben haben.

Für die Patient*innenkohorte wurden zusätzliche Einschlusskriterien definiert: [1] Diagnose einer rezidivierenden Depression oder einer schweren depressiven Episode nach Wakefield (66); [2] klinische Remission unter Therapie mit einem Antidepressivum (definiert als klinische Euthymie (Punktzahl auf Hamilton-Depressionsskala [HAMD, (74)] <7) über mindestens 30 Tage); [3] eigenständiger Wunsch nach Absetzen der ADM (unabhängig von der Studienteilnahme; dieser Wunsch wurde schriftlich festgehalten und unterschrieben); sowie [4] aktuelle Betreuung bei einem/einer Psychiater*in oder Allgemeinmediziner*in und die Bereitschaft, diese Behandlung für die Dauer der Studie fortzuführen.

Allgemeine Ausschlusskriterien für alle Proband*innen waren: [1] schwere neurologische, endokrinologische und onkologische Erkrankungen, die mit den geplanten Untersuchungen interferieren oder Einfluss auf die zu untersuchenden Parameter haben könnten; [2] traumatische oder andere Verletzungen des Gehirns sowie neurochirurgische Eingriffe oder längere Episoden des Bewusstseinsverlust in der Vorgeschichte; [3] Diagnose eines prämenstruellen Syndroms (ICD-10 N94.3); [4] Schwangerschaft; sowie [5] allgemeine Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung (z.B. MRT-untaugliche [metallische, elektronische oder magnetische] Implantate, wie Herzschrittmacher, manche Hörgeräte, Neurostimulatoren oder Insulinpumpen, Unfähigkeit für die Dauer der MRT-Messung still zu liegen, Klaustrophobie).

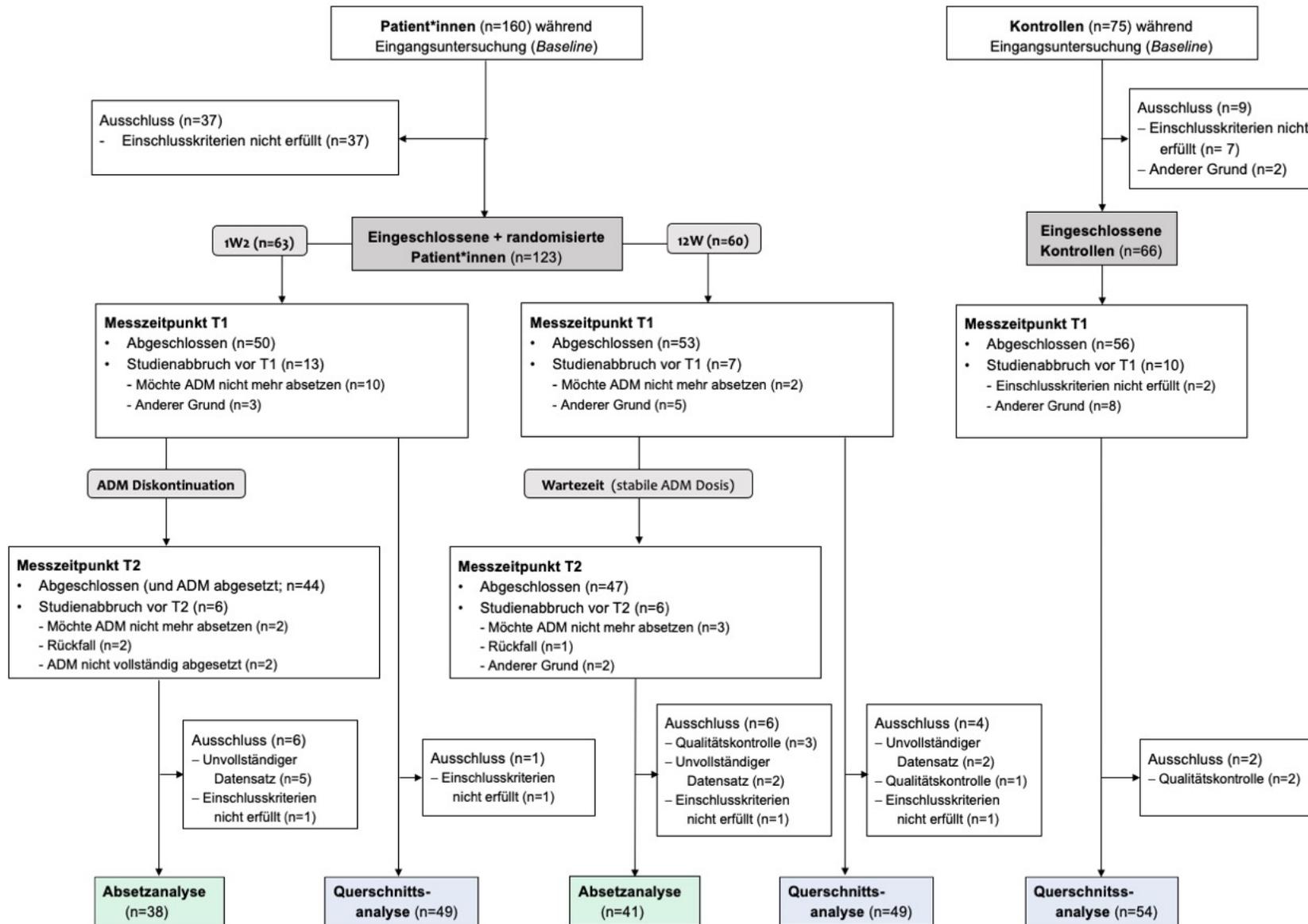


Abbildung 2: CONSORT-Flussdiagramm der Studienpopulation. Insgesamt wurden 235 potenzielle Studienteilnehmer*innen zur Eingangsuntersuchung („Baseline“) eingeladen. Hier wurden 37 Patient*innen (aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien) und 9 Kontrollen (aufgrund nicht erfüllter Ein- oder Ausschlusskriterien [n=7] oder anderer Gründe [n=2]) ausgeschlossen, sodass in die Studie schließlich 123 Patient*innen und 66 Kontrollen eingeschlossen wurden. Die Patient*innen wurden bei Studieneinschluss in eine von zwei Untergruppen eingeteilt: 63 in die Untergruppe 1W2 und 60 in die Untergruppe 12W. Die Hauptuntersuchung T1 besuchten 50 Patient*innen aus 1W2 und 53 Patient*innen aus 12W. Gründe für ein Drop-out vor T1 waren in 1W2 der Wunsch, doch nicht die ADM abzusetzen (n=10), der Abbruch der Testung am Tag der Hauptuntersuchung aus gesundheitlichen Gründen (n=2) sowie andere Gründe (n=1). In Gruppe 12W gaben die Patient*innen ebenfalls als Grund an, nicht mehr die ADM absetzen zu wollen (n=2), die Ein- oder Ausschlusskriterien nicht zu erfüllen (n=2) sowie andere Gründe (n=3). Zur Hauptuntersuchung T2 kamen 44 Patient*innen aus 1W2 sowie 47 Patient*innen aus 12W. Das bedeutet, dass 6 Personen aus der Gruppe 1W2 vorzeitig die Studie abbrachen, aufgrund eines Rückfalls (n=2), des Wunsches, die ADM nicht mehr abzusetzen (n=2) oder weil sie die ADM nicht vollständig abgesetzt haben (n=2). In Gruppe 12W brachen ebenfalls 6 Personen die Studie vor T2 ab, weil sie einen Rückfall erlitten (n=1), die ADM nicht mehr absetzen mochten (n=3), die ADM zu früh absetzten (n=1) oder aufgrund eines anderen Grundes (n=1). Zuletzt mussten einige Patient*innen während der Datenauswertung ausgeschlossen werden, weil sie einen unvollständigen Datensatz aufwiesen (1W2: n=5; 12W: n=2), die Ein- oder Ausschlusskriterien nicht erfüllten (1W2: n=1) oder Qualitätsmängel in den Datensätzen aufwiesen (12W: n=3). Insgesamt konnten somit 49 Patient*innen aus 1W2 und 49 Patient*innen aus 12W in der Querschnittsanalyse sowie 38 Patient*innen aus 1W2 und 41 Patient*innen aus 12W in der Absetzanalyse berücksichtigt werden. Von den Kontrollen schlossen 56 Personen die Hauptuntersuchung T1 ab, während 10 die Studie vorzeitig abbrachen. Die Gründe hierfür waren nicht erfüllte Ein- oder Ausschlusskriterien (n=2), der Abbruch der Testung am Tag der Hauptuntersuchung aus gesundheitlichen Gründen (n=2), zeitliche (n=5) sowie andere Gründe (n=1). In der Datenauswertung wiesen 2 Datensätze Qualitätsmängel auf, die ebenfalls exkludiert wurden. Insgesamt konnten deshalb in der Querschnittsanalyse 54 Kontrollen berücksichtigt werden.

Patient*innen wurden außerdem ausgeschlossen, wenn sie aktuell oder in ihrer Vorgeschichte die Diagnose einer [1] bipolaren Störung (ICD-10 F31.-); [2] psychotischen Erkrankung; [3] antisozialen (ICD-10 F60.2) oder Borderline-Persönlichkeitsstörung (ICD-10 F60.3-); [4] posttraumatischen Belastungsstörung (ICD-10 F43.1); [5] Zwangsstörung (ICD-10 F42.-); [6] Essstörung (ICD-10 F50.-); [7] Abhängigkeitserkrankung oder Substanzmissbrauch (außer Nikotinabhängigkeit) in den letzten 5 Jahren erhalten haben; [8] aktuell andere psychotrope Medikamente als ADM einnehmen; [9] akut suizidgefährdet sind; oder [10] planen, eine Psychotherapie im Verlauf der Studie neu zu beginnen oder zu beenden.

Jede aktuelle sowie aus der Anamnese bekannte DSM-IV Achse-I- oder -II-Störung (außer Nikotinabhängigkeit) sowie bestehende Medikation mit psychotropen Medikamenten galt in der Kontrollkohorte als Ausschlusskriterium.

3.3. Studiendesign

Hierbei handelt es sich um eine teilrandomisierte Beobachtungsstudie mit einer Kontroll- und Patient*innenkohorte. Sie bestand neben der Eingangsuntersuchung aus zwei Hauptuntersuchungen (Messzeitpunkt T1 und T2) und einer anschließenden

Abschlussuntersuchung nach 6 Monaten (siehe Abbildung 3). Für die Kontrollgruppe erfolgte nur eine Hauptuntersuchung (T1). Während der Hauptuntersuchungen führten wir eine Blutentnahme, die fMRT-Messung, mehrere neuropsychologische Verhaltensexperimente sowie psychologische Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen durch. Zusätzlich wurden die Patient*innen zwischen den Terminen in regelmäßigen Abständen telefonisch kontaktiert und sollten eigenständig weitere Fragebögen zu Hause beantworten.

Alle Patient*innen wurden nach Studieneinschluss einer von zwei Gruppen zugeteilt: 1W2 und 12W. Die Zuordnung basierte auf einem stratifizierten Randomisierungsverfahren nach Studienstandort und dem Schweregrad der Depression (mehr als 3 vorangegangene depressive Episoden; mehr als 8 DSM-IV-TR-Symptome (231); schwere Beeinträchtigung der allgemeinen und sozialen Funktionsfähigkeit sowie Aktivitäten während der letzten Episode). Dabei wurden die ersten 15 Patient*innen (5 aus Berlin und 10 aus Zürich) ohne Randomisierung automatisch der Gruppe 1W2 zugewiesen. Zwei weitere Patient*innen wurden ebenfalls nicht randomisiert und Gruppe 1W2 zugeteilt, um ihnen eine Teilnahme an der Studie zu ermöglichen.

Die Gruppenzuteilung bestimmte über den Zeitpunkt der ADM-Diskontinuation: Gruppe 1W2 begann mit dem Absetzen direkt nach T1, Gruppe 12W hingegen erst nach T2. Somit fanden in Gruppe 12W beide Hauptuntersuchungen (T1 + T2) unter der Einnahme der ADM statt, während das in Gruppe 1W2 nur bei T1 der Fall war. Sie nahmen an T2 keine ADM mehr ein. T2 wurde in Gruppe 1W2 innerhalb der ersten beiden Wochen nach vollständigem Absetzen der ADM terminiert. Die genauen Absetzschemata erstellten die Patient*innen gemeinsam mit ihren behandelnden niedergelassenen Ärzt*innen und wurden nicht von der Studie beeinflusst. Es erfolgte ein Gruppen-Matching zwischen 12W und 1W2 hinsichtlich des Zeitabstands zwischen T1 und T2.

Das komplexe Studiendesign ermöglicht die Durchführung mehrerer Analysen. In diesem Falle wurde eine Querschnittsanalyse (Vergleich Patient*innen vs. Kontrollen) sowie eine Absetzanalyse (Vergleich 1W2 vs. 12W) angestrebt.

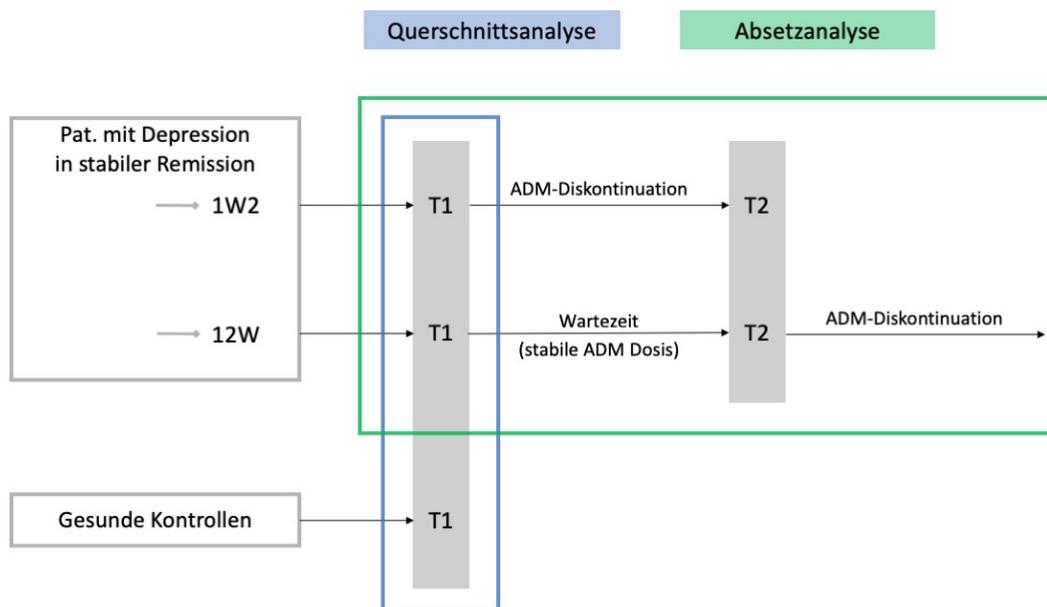


Abbildung 3: Studiendesign. In dieser Studie wurden Patient*innen mit Depression in stabiler Remission sowie gesunde Kontrollen rekrutiert. Die Patient*innen erschienen zu zwei Messzeitpunkten (T1, T2), die Kontrollen nur zu einem Messzeitpunkt (T1). Alle Patient*innen wurden in eine von zwei Untergruppen (1W2, 12W) randomisiert zugeteilt. Die Zuordnung entschied über den Zeitpunkt der ADM-Diskontinuation: 1W2 setzte die ADM direkt nach T1 ab, 12W direkt nach T2 und blieb auf einer stabilen ADM-Dosis in der Wartezeit zwischen T1 und T2. In die Querschnittsanalyse flossen die Daten der Patient*innen und Kontrollen zu T1, während in der Absetzanalyse nur die Datensätze der Patient*innen von T1 und T2 berücksichtigt wurden.

3.4. Funktionelles Gedächtnis-Paradigma (nach Erk et al. 2010)

Zur Untersuchung des episodischen Gedächtnisses im fMRT wurde das etablierte Gedächtnis-Paradigma von Erk et al. (226) verwendet. Dieses Paradigma besteht aus drei Teilen: „Encoding“, „Recall“ und „Recognition“. Bei der Enkodierung („Encoding“) werden den Studienteilnehmer*innen 16 Gesicht-Beruf-Paare gezeigt. Sie sollen sich dabei vorstellen, wie die Personen den vorgegebenen Beruf ausüben und entscheiden, ob dieser Beruf zum dargestellten Gesicht passe oder nicht. Während des freien Abrufs („Recall“) werden dieselben Gesichter erneut, aber ohne Berufsbezeichnung, gezeigt. Die Proband*innen sollen sich nun an den korrekten Beruf erinnern und beantworten, ob für diesen Beruf ein Studium oder eine Lehre notwendig sei. Dies dient zur Überprüfung der Erinnerungsleistung. Beim letzten Abschnitt Wiedererkennung („Recognition“) sollen die Proband*innen den zuvor zugeordneten Beruf aus zwei Vorschlägen wiedererkennen und auswählen. Dazwischen werden Umrisse von Köpfen gezeigt, die als Kontroll-Bedingung dienen. Die Proband*innen sollen angeben, welches der beiden Ohren größer sei.

In dieser Studie führten wir – um die Dauer der fMRT-Untersuchung zu verkürzen – nur die ersten beiden Bestandteile („Encoding“ und „Recall“) des Paradigmas durch.

Insgesamt wurden 16 Gesicht-Beruf-Paare und 24 Kopfumrisse in vier Blöcken gezeigt (siehe Abbildung 4). Jeder Block dauerte 24 Sekunden: der Gedächtnis-Block bestand dabei aus 4 Gesicht-Beruf-Paaren, die für jeweils 6 Sekunden gezeigt wurden; der Kontroll-Block bestand aus 6 Kopfumrissen, die dementsprechend für jeweils 4 Sekunden gezeigt wurden. Zwischen den Blöcken wurde für 2 Sekunden ein Fixationskreuz gezeigt. Während des „Encoding“ wurden alle Blöcke zweimal, während des „Recall“ nur einmal gezeigt, sodass das Paradigma insgesamt ca. 11 Minuten (7 Minuten „Encoding“; 3,5 Minuten „Recall“) andauerte. Patient*innen sahen zu T1 andere Gesicht-Beruf-Paare als zu T2.

Allen Studienteilnehmer*innen wurde vor der MRT-Messung das Paradigma erklärt (siehe Anhang) und mögliche offene Fragen beantwortet, um sicherzugehen, dass sie die Aufgabe ausreichend verstanden hatten. Es gab keine Möglichkeit, die Aufgabe vorab außerhalb des MRTs zu üben. Eine genauere Ausführung des Gedächtnisparadigmas kann dem Paper von Erk et al. (2011) entnommen werden.

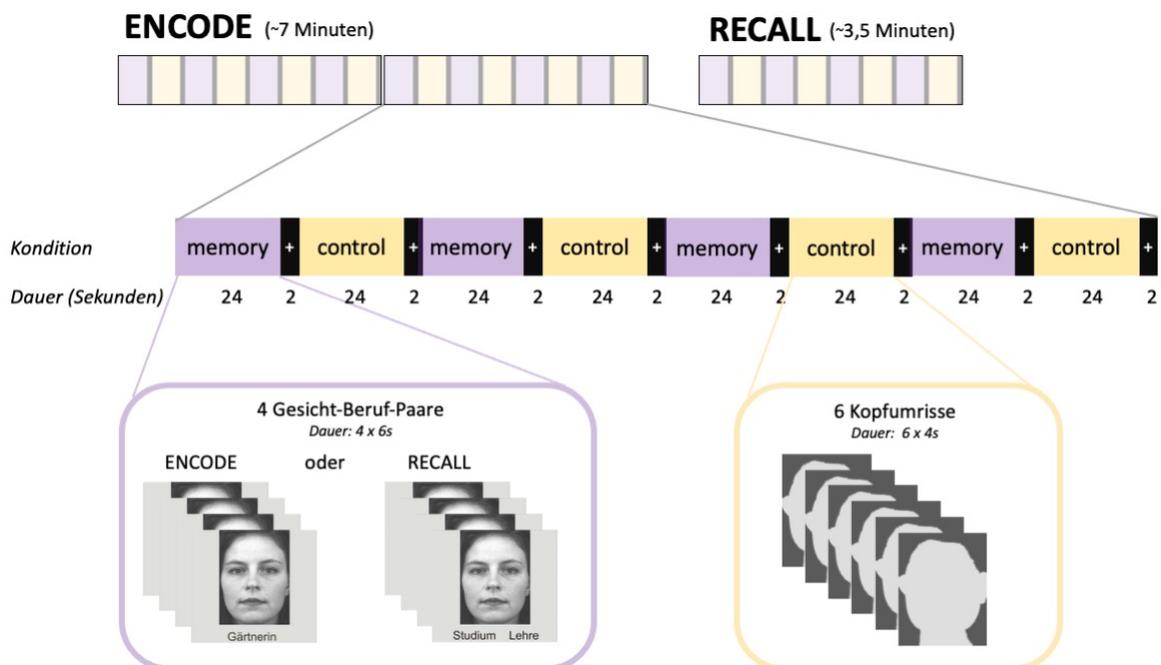


Abbildung 4: Gedächtnis-Paradigma bestehend aus dem Erlernen von assoziativen Gesicht-Beruf-Paaren („Encoding“) und dem freien Abruf des Berufs („Recall“). Es wurde ein alternierendes Block-Design verwendet, in dem eine Gedächtnis- und Kontroll-Bedingung abwechselnd dargeboten wurden. Der Gedächtnis-Block bestand aus jeweils 4 Gesicht-Beruf-Paaren, die für jeweils 6s gezeigt wurden, während im Kontroll-Block die 6 Kopfumrisse jeweils nur für 4s dargestellt wurden. Somit hatte jeder Block eine Dauer von 24s. Dazwischen folgte eine Pause mit einem Fixationskreuz für 2s. Insgesamt wurden den Proband*innen somit 16 verschiedene Gesicht-Beruf-Paare und 24 Kopfumrisse gezeigt. Während des „Encoding“ wurden alle Blöcke ein zweites Mal, während des „Recall“ nur einmal angezeigt. Abbildung modifiziert nach Erk et al. (2011). (226)

3.5. Methodische Grundlagen: (f)MRT

3.5.1. Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein sehr beliebtes bildgebendes Verfahren in der Medizin. Als nicht-invasives, nebenwirkungsarmes Verfahren, welches keine Röntgenstrahlung benötigt und trotzdem eine gute Auflösung bietet, birgt es viele Vorteile zu anderen bildgebenden Verfahren. Nachteilig sei zu erwähnen, dass die MRT-Messung sowohl zeit- als auch kostenintensiv ist und daher bei neuropsychiatrischen Fragestellungen nicht routinemäßig in der Diagnostik eingesetzt wird.

Grundlage der MRT-Diagnostik ist das Auslenken von Protonen in einem vom MRT-Gerät erzeugten Magnetfeld, welches sich je nach Gewebearart unterscheidet. Dabei macht sich die MRT das H¹-Atom – das häufigste Wasserstoff-Isotop – zunutze. Protonen haben einen Eigendrehimpuls – auch Kernspin genannt – der normalerweise ungerichtet ist. Wird nun ein starkes Magnetfeld angelegt, sorgt dieses dafür, dass sich die Protonen entlang des äußeren Magnetfelds ausrichten. Da es energetisch günstiger ist, richten sich insgesamt mehr Protonen parallel als anti-parallel aus. Man spricht von einer Längsmagnetisierung entlang des externen Magnetfeldes. Werden die Protonen mit einem hochfrequenten Radiofrequenzpuls (RF-Puls) ausgelenkt, können mehr Protonen auf das höhere Energieniveau überspringen, sodass sich die Netto-Magnetisierungen der einzelnen Protonen zunehmend gegenseitig neutralisieren. Die Längsmagnetisierung nimmt ab. Protonen bewegen sich außerdem in einer bestimmten Präzessionsfrequenz, die normalerweise asynchron ist. Durch das Einbringen eines mit der Präzessionsfrequenz der Protonen übereinstimmenden RF-Pulses präzidieren die Protonen nun gleichphasig, sodass eine neue Magnetisierung – die sogenannte Transversalmagnetisierung – entsteht. Diese läuft nicht mehr entlang des externen Magnetfelds und ist daher extern messbar.

Nach Beendigung des RF-Pulses gehen die Protonen wieder in ihren ursprünglichen Zustand über: sie schwingen außer Phase (Transversalmagnetisierung nimmt ab) und richten sich entlang des Magnetfeldes aus (Longitudinalmagnetisierung nimmt wieder zu). Das wird auch T₂- bzw. T₁-Relaxation genannt und verläuft je nach Gewebetyp unterschiedlich schnell. Dabei beschreibt die T₁-Zeit die Zeitkonstante, in der sich 63% der Längsmagnetisierung erholt haben und die T₂-Zeit die Konstante, in der sich 63% der Transversalmagnetisierung wieder abgebaut haben. Daran angelehnt, berücksichtigt die T₂*-Relaxationszeit noch hinzukommende

Magnetfeldinhomogenitäten, die durch verschiedene magnetische Eigenschaften von Geweben wie Blut beeinflusst werden (siehe Kapitel 3.5.2.). Die T2*-Relaxationszeit ist meist kürzer als die T2-Relaxationszeit. (232, 233). So ist es möglich in der Diagnostik T1- und T2- gewichtete Bilder zu erstellen, die jeweils unterschiedliche Gewebearten (fett- oder flüssigkeitsreiches Gewebe) besonders gut hervorheben. (234, 235)

3.5.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

MRT-Bilder können nicht nur zur strukturellen, sondern auch zur funktionellen Diagnostik verwendet werden. Hierfür werden neben strukturellen MRT-Bildern auch mehrere weniger hochauflösende MRT-Bilder über einen längeren Zeitraum generiert. Durch die Kombination dieser Bilderreihe mit der hochauflösenden strukturellen Aufnahme gewinnt die MRT-Diagnostik eine funktionelle Komponente. Das fMRT hat dabei in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. (233)

Das zugrundeliegende Prinzip ist hierbei, dass die neuronale Aktivität nicht direkt, sondern indirekt über einen vermehrten Sauerstoffverbrauch gemessen wird, (236) da des- und oxygeniertes Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften aufweisen: oxygeniertes Hämoglobin (Oxy-Hb) ist diamagnetisch, deoxygeniertes Hämoglobin (Deoxy-Hb) hingegen paramagnetisch, evoziert damit Feldinhomogenitäten im Magnetresonanz (MR)-Feld, was zu einem Abfall des MR-Signals führt. Je stärker der Oxygenierungsgrad des Blutes desto stärker ist das MR-Signal. Das wird auch BOLD- (*blood oxygenation level dependent*) Kontrast genannt und ist die Grundlage der fMRT-Bildgebung. (232, 237)

Die neuronale Reaktion auf einen Stimulus folgt dabei einem typischen Muster, welches als hämodynamische Antwortkurve (*hemodynamic response function*, HRF) bezeichnet wird und in drei Phasen verläuft (siehe Abbildung 5): Wenn Neuronen aktiv sind, verbrauchen sie lokal vermehrt Glucose und Sauerstoff. Es kommt zu einer Abnahme des Oxy-Hb, während die Menge an Deoxy-Hb steigt („initial dip“). Dies führt zu einer reaktiven Dilatation der zuführenden Kapillaren, was eine verstärkte Gewebedurchblutung und Zunahme des Oxy-Hb zur Folge hat. Dabei besteht ein Überangebot an Sauerstoff, da nicht aller Sauerstoff verbraucht werden kann („overshoot“). Das vermehrte Blutvolumen muss nun wieder abtransportiert werden. Dafür erweitern sich die abführenden Venen, die sowohl Oxy-, als auch Deoxy-Hb abtransportieren, was zu einem relativen Abfall des Deoxy-Hb im Vergleich zu Oxy-Hb führt („undershoot“). (234, 238) Wichtig für den BOLD-Kontrast ist die Phase des

„overshoot“, die als verstärktes MR-Signal in der T2*-Wichtung registriert wird: die aktiven Hirnregionen zeigen als Reaktion auf einen Reiz einen relativen Abfall des Deoxy-Hb bei gleichzeitiger Zunahme des Oxy-Hb.

Um darlegen zu können, dass das neuronale Aktivierungsmuster einen bestimmten kognitiven Prozess (z.B. episodisches Gedächtnis) widerspiegelt, ist das Design der genutzten experimentellen Paradigmen entscheidend. Diese müssen so aufgebaut sein, dass sich das zu untersuchende Element (z.B. Gedächtnisleistung) von anderen gleichzeitig aktiv ablaufenden Prozessen (z.B. Gesichtserkennung, Tastendruck, Augenbewegung) isolieren lässt. Dabei hat es sich bewährt, neben der Versuchsbedingung eine Kontrollbedingung einzubauen, die sich von der Versuchsbedingung nur in der zu untersuchenden Komponente unterscheidet. In der Datenauswertung kann dann ein Kontrast zwischen den Aktivierungsmustern von Bedingung A und einer Kontrollbedingung B erstellt werden, um die Aktivierung des relevanten Elements zu extrahieren. (234, 239)

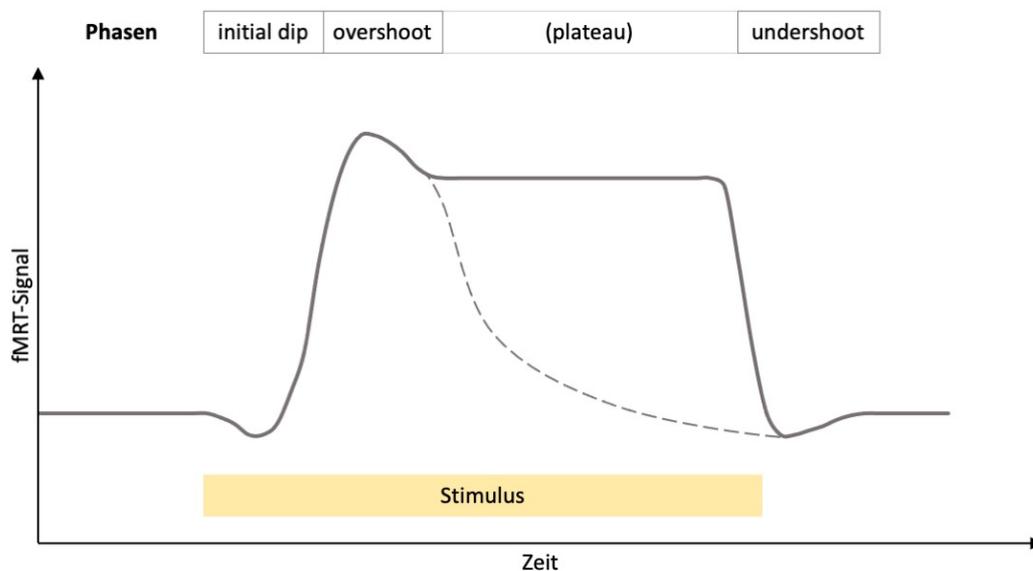


Abbildung 5: Hämodynamische Verlaufskurve. Nach Präsentation eines Reizes zeigt das BOLD-Signal einen charakteristischen Zeitverlauf in 3 Phasen: [1] initial dip (initialer Abfall); [2] overshoot (Überschreitung); [3] undershoot (Unterschreitung) nach Beendigung der Stimulation. Je nach Stimulationsdauer kann sich nach der Phase der Überschreitung ein Plateau bilden. Abbildung modifiziert nach Walter et al. (234).

3.6. Erhebung der (f)MRT-Daten

Die MRT-Messungen wurden an einem 3-Tesla Siemens MRT mit einer 32-Kanal-Kopfspule am „Berlin Center of Advanced Neuroimaging“ (BCAN) der Charité Berlin

sowie an einem 3-Tesla Philips MRT der ETH Zürich durchgeführt. Die Patient*innen lagen während der Untersuchungen in Rückenlage mit dem Kopf voran im Scanner. Um Kopfbewegungen zu minimieren, wurden Polster um den Kopf gelegt. Über einen Spiegel, der an der Kopfspule befestigt war, konnten die Patient*innen den Bildschirm betrachten. Das Gedächtnisparadigma wurde dann mittels der Presentation Software (Version 14.9 Build 03.08.2011, Neurobehavioral Systems, Inc., www.neurobs.com) ausgeführt.

Das MRT-Messprotokoll bestand insgesamt aus mehreren Sequenzen: einer strukturellen sowie mehreren funktionellen Aufnahmen.

Die strukturellen MRT-Sequenzen waren MPRAGE- (*Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes*) Aufnahmen in T1-Wichtung mit folgenden Parametern am Studienstandort in Berlin: 256 axiale Schichten (deszendierende Reihenfolge der Schichtenmessung) mit einer Voxel-Größe von 1x1x1mm; Repetitionszeit (*repetition time*, TR) 1900ms; Echo-Zeit (*echo time*, TE) 2,52ms; Kippwinkel 9°; Sichtfeld (*Field of View*, FOV) 256mm; Messmatrix 256x256 Pixel. In Zürich wurden folgende Parameter gewählt: 301 axiale Schichten (deszendierende Reihenfolge der Schichtenmessung) mit einer Voxel-Größe von 0,98x0,98x1,2mm, die zu einer Voxel-Größe von 0,98x0,98x0,6mm rekonstruiert wurden; TR 7,91ms; TE 3,7ms; Kippwinkel 8°, FOV 250mm, Messmatrix 256x256 Pixel.

Für die funktionellen Daten wurden T2*-gewichtete echo-planare Bildgebungssequenzen (*echo planar imaging*, EPI) mit folgenden Messeinstellungen verwendet: 40 deszendierende axiale Schichten mit einer Schichtdicke von 2,5mm und einer Schichtlücke von 0.5mm; FOV 210mm; TR 2560ms; TE 27ms; Kippwinkel 90°; Messmatrix von 84x84 Pixel mit einer Voxel-Größe von 2,5x2,5x3mm in Berlin bzw. Messmatrix von 96x96 Pixel mit einer Voxel-Größe von 2,19x2,19x3mm in Zürich. Insgesamt wurden je 92 EPI-Volumina generiert.

3.7. Vorverarbeitung der (f)MRT-Daten („Preprocessing“)

Die Rohaufnahmen wurden zunächst durch die dcm2niix-Software (v1.0.20180622) (240) in das NIFTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*)-Format konvertiert. Alle Schritte zur Vorverarbeitung („Preprocessing“) wurden dann mithilfe verschiedener Werkzeuge der FSL Toolbox (FMRIB's Software Library, Version 6.0: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) (241) und *Advanced Normalization Tools* (ANTs) (242) ausgeführt.

Da die Aufnahmen der Züricher Proband*innen eine andere Ausrichtung hatten als die Berliner Kohorte und die Standard-Vorlagen, wurden diese zunächst mit dem Befehl *fsloreorient2std* in die korrekte Position gedreht. Im Anschluss erfolgte die Entfernung der Voxel des Gesichtsbereichs mittels *pydeface* (MIT Lizenz: <https://github.com/poldracklab/pydeface/blob/master/LICENSE.txt>) zur Anonymisierung der Daten. Dann erfolgte die automatische Zuschneidung der Bilder auf das notwendige „Field of View“ mithilfe des Befehls *robustfov*. Mithilfe des *brain extraction tool* (BET) von FSL (243) wurde eine Hirnextraktion durchgeführt, die alle Strukturen, die nicht zum Gehirn gehören (Haut, Knochen etc.), aus den strukturellen Aufnahmen entfernte. Zur Bewegungskorrektur in den funktionellen Aufnahmen wurde MCFLIRT (244) verwendet. Das mittlere Volumen wurde hierbei als Referenzvolumen definiert, an welches alle anderen Volumina angeglichen wurden. Eine räumliche Glättung („Smoothing“) mit einem Gaußschen Filter von 6mm Halbwertsbreite (*Full Width at Half Maximum*, FWHM) dient der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses und wurde mit dem in FSL integrierten Instrument SUSAN (245) durchgeführt. Zudem erfolgte die räumliche Normalisierung („Normalization“) mit dem Befehl *fsmaths* zur Anpassung der individuellen Gehirne auf ein Referenzgehirn. Dies ermöglichte die Vergleichbarkeit der Gehirne.

Die Aufnahmen wurden dann in das MNI-Koordinatensystem („Montreal Neurological Institute“), einen standardisierten anatomischen Raum zur Datenanalyse, überführt. Dies erfolgte durch Koregistrierung der EPI-Bilder auf die T1-gewichteten Bilder (mithilfe *Boundary Based Registration* des Werkzeugs FIRST, Version 1.2, aus FSL) (246) und nicht-linearer Normalisierung („Normalization“) der T1-Bilder auf das MNI-Standardgehirn (mithilfe ANTs' SyNQuick). (242) Unter Anwendung der Registrierungsmatrizen aus den beiden vorangegangenen Registrierungsschritten konnten anschließend die funktionellen Bilder ebenfalls auf den MNI-Standardraum transferiert werden. Zur Entfernung weiterer Störsignale setzten wir einen zeitlichen Bandbreitenfilter („High-Pass Filtering“) von 125s und eine *Independent Component Analysis* (ICA) mit ICA-AROMA (247, 248) ein. Auf eine Korrektur der Schichtaufnahmezeit („Slice Time Correction“) wurde aufgrund der kurzen TR verzichtet.

Alle Datensätze wurden vor und nach der Vorverarbeitung manuell gesichtet und überprüft. Zu Beginn wurden alle Aufnahmen nach MR-Artefakten und groben anatomischen Anomalitäten untersucht. Nach der Vorverarbeitung überprüften wir

manuell die Schritte der Hirnextraktion und Registrierung sowie die berechneten tstd- (*task's standard deviation*) and tsnr- (*task's mean divided by standard deviation*) Bilder im nativem sowie MNI-Standardraum auf ihre Qualität. Die Einteilung der ICA-Klassifikation wurde stichprobenartig für 10% der Proband*innen überprüft. Kein*e Studienteilnehmer*in zeigte vermehrte Kopfbewegungen (definiert als Bewegungen von >2mm in der Translation oder >2° in der Rotation zwischen zwei Volumina) während der Untersuchungen.

Insgesamt schlossen wir nach der Analyse fünf Patient*innen und zwei Kontrollen von der Querschnittsanalyse und zwölf Patient*innen von der Absetzanalyse aus. Die unterschiedlichen Gründe für den Ausschluss sind in Abbildung 2 kommentiert.

3.8. Statistische Auswertung

3.8.1. Soziodemographische und klinische Daten

Wir berechneten eine weitere Variable, um die Medikation innerhalb der Patientengruppe vergleichen zu können: die Medikamentenlast ergab sich als ADM-Dosis geteilt durch maximale Tagesdosis (Werte entnommen aus: AiDKlinik®, Dosing GmbH Heidelberg, www.aidklinik.de) und dem Gewicht der Patient*innen.

Die Berechnung der „Recall Performance“ erfolgte mit MATLAB (Release 2018b, Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.), welches die Antworten aller Teilnehmer*innen extrahierte und auf ihre Richtigkeit überprüfte. So konnte pro Proband*in eine Prozentzahl berechnet werden, die zeigte, wie viele Gesicht-Beruf-Paare korrekt abgespeichert wurden.

Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt. Dafür wurden alle Variablen zunächst mittels Shapiro-Wilk-Test ($p < 0,05$) auf Normalverteilung überprüft. Für den Gruppenvergleich der soziodemographischen und klinischen Variablen verwendeten wir dann den Studentischen t-Test (für die normalverteilten Variablen MWT-B, „Recall“ Performance während T1, HC-Volumen), den Mann-Whitney-U-Test (für die nicht-normalverteilten Variablen Alter, HAMD, SCL-90-R, „Recall“ Performance während T2, Anzahl an depressiven Episoden, Ersterkrankungsalter, Medikamentenlast, Dauer der ADM-Einnahme) sowie den Chi-Quadrat-Test (für die kategorialen Variablen Studienstandort, Geschlecht, Händigkeit, Schweregrad der Depression). Auch der Vergleich der ADM-Klassen zwischen den Untergruppen wurde mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Hierfür wurden allerdings

nur die SSRI und die SSNRI beachtet, um zu geringe Zellhäufigkeiten zu vermeiden. Für die Berechnung von Unterschieden zwischen den Patient*innen mit vollständigem und unvollständigem Datensatz (siehe Tabelle 4) musste hingegen auf einen weiteren Test ausgewichen werden, da die erwarteten Zellhäufigkeiten unter 5 lagen. Wir nutzten stattdessen den zweiseitigen Exakten Fisher-Test.

Zudem führten wir eine gemischte Varianzanalyse (*mixed analysis of variance*, ANOVA) mit der Untergruppe als Zwischensubjektfaktor und der „Recall“ Performance pro Messzeitpunkt als Innersubjektfaktor durch, um gruppenspezifische Auswirkungen des Absetzens auf die „Recall“ Performance über den Messzeitraum zu ermitteln. Wir wiederholten dies für das HC-Volumen.

Alle Variablen sind den Tabellen 1 bis 4 zu entnehmen. Metrische Variablen wurden dabei als Mittelwert \pm Standardabweichung, kategoriale Variablen als absolute Zahl angegeben. Als statistisch signifikant galten p -Werte $<0,05$.

3.8.2. Auswertung der fMRT-Bilder / fMRT-Analyse

Die Datenauswertung der fMRT-Bilder erfolgte mit FSL (241). Zur Beantwortung unserer Hypothesen führten wir zwei separate Analysen durch: eine Querschnitts- und eine Absetzanalyse (siehe Abbildung 3). In die Querschnittsanalyse sind alle Datensätze der Patient*innen sowie Kontrollen zum Messzeitpunkt T1 eingeflossen. In der Absetzanalyse sind hingegen die Datensätze aller Patient*innen berücksichtigt worden, die zu beiden Messzeitpunkten T1 und T2 anwesend waren. Man beachte, dass nur die Untergruppe 1W2 ihre ADM bereits zu T2 abgesetzt hatte, während 12W weiterhin ein ADM in einer adäquaten Dosis einnahm.

3.8.2.1. Einzelstatistik („First-/Second-level Analysis“)

Zunächst wurde ein allgemeines lineares Modell (*General Linear Model*, GLM) für das Gedächtnisparadigma mit den beiden Bedingungen „memory“ und „control“ als Regressoren in FEAT (fMRI Expert Analysis Tool, Version 6.00) (249) erstellt. Der Zeitverlauf der BOLD-Antwort wurde dann mittels Konvolution (Faltung) der Regressoren mit einer kanonischen HRF (zusammengesetzt aus zwei Gamma-Funktionen) modelliert. So konnten Kontrastbilder (*Contrasts of Parameter Estimates*, COPEs) für den aufgabenspezifischen Haupteffekt (memory>control) für jede*n Proband*in je Messzeitpunkt berechnet werden.

Für die Absetzanalyse wurde zusätzlich auf zweiter Ebene („Second-level Analysis“) ein Modell mit festen Effekten („Fixed-effects Model“) in FEAT (249) generiert, um Kontraste zwischen den Zeitpunkten ($T1 > T2$, $T2 > T1$) erheben zu können. Auch hier erhielten wir Z-Bilder als Kontrastbilder, die den Unterschied des Gedächtniseffekts zwischen den Messzeitpunkten darstellten.

Die Kontrastbilder der Einzelstatistik auf erster Ebene (für die Querschnittsanalyse) sowie zweiter Ebene (für die Absetzanalyse) wurden dann jeweils zusammengeführt und in die jeweilige Gruppenstatistik eingeschlossen.

3.8.2.2. Gruppenstatistik („Higher-level Analyses“)

Zum Vergleich der Gruppen nutzen wir das „Threshold-Free Cluster Enhancement“ (TFCE) als nicht-parametrischen Test. Die Berechnung führten wir mittels der hausinternen *TFCE_mediation* Software (250) durch und nutzten dabei die von Smith et al. (251) empfohlenen Standardwerte für die Parameter: $H=2$ (*height raised to power H*); $E=0,5$ (*extent raised to power E*); $C=6$ (*connectivity*). Zudem wurden die Kovariaten („regressors of no interest“) Geschlecht, Alter und Studienstandort als weitere Regressoren hinzugefügt. Die resultierenden *t*-statistischen Bilder wurden dann mithilfe von Permutationstests (nach 10000 Iterationen) auf statistische Signifikanz untersucht. Zuletzt wurde eine Korrektur für multiples Testen mittels der „Family Wise Error Rate“ (FWE) mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ vorgenommen.

Zunächst führten wir alle Analysen in einer ROI- (*Region of Interest*) Maske durch. Als ROIs galten die anatomischen Hirnregionen, die *a priori* von uns als interessant und relevant klassifiziert wurden: rechter und linker HC, rechte und linke ACC sowie der rechte und linke mittlere Frontalgyrus. Die Maske erstellten wir mit dem Harvard Oxford Subcortical and Cortical Atlas (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>) in FSL (241).

Schließlich führten wir eine explorative Analyse im gesamten Gehirn („whole-brain level“) durch, um zu untersuchen, ob darüber hinaus andere Hirnregionen relevante bedingungsspezifische Aktivierungsmuster aufzeigten, die zur zukünftigen Hypothesengenerierung dienen könnten. Alle unkorrigierten Bilder der durchgeführten Analysen sowie die ROI-Maske selbst sind bei Neurovault (252) zu finden: <https://neurovault.org/collections/QEXHARVQ/>.

Multizentrische Studien ermöglichen zwar die Rekrutierung einer größeren Zahl von Studienteilnehmer*innen, bringen aber auch zusätzliche Herausforderungen mit sich, wie beispielsweise Unterschiede durch den Standort oder Scanner. Zur Gewährleistung der Reliabilität unserer Ergebnisse führten wir deshalb separate Analysen für jeden Standort durch.

Zuletzt überprüften wir mögliche Korrelationen zwischen der regionalen Hirnaktivierung und den klinischen Variablen. Hierfür extrahierten wir die individuellen Z-Werte aus dem „Peak Voxel“ mit dem Befehl *fslmeants* von FSL (241) und überführten diese in SPSS für eine Korrelationsanalyse nach Pearson. Die Signifikanzschwelle wurde bei $\alpha < 0,05$ bei einem einseitigen Signifikanztest angesetzt.

3.8.3. Volumenbestimmung

Für die Bestimmung des HC-Volumens wurde zunächst eine Segmentierung des HC aus dem strukturellen T1-Bild durch FIRST (253) vorgenommen. Danach wurde das Volumen mit dem Befehl *fslmaths* in FSL (241) – unter Angabe der Kennnummern 17 und 53 für den linken und rechten HC – in mm^3 berechnet.

Zudem berechneten wir das Volumen des Gesamtgehirns mit SIENAX (254). Unter Anwendung des „VSCALING“-Faktors aus dem vorangegangenen Schritt konnten normalisierte – von der Kopfgröße unabhängige – Volumenwerte für den HC berechnet werden, die volumetrische Vergleiche zwischen Patient*innen ermöglichten. Dafür multiplizierten wir den „VSCALING“-Faktor mit dem Rohvolumen des HCs. Der Gruppenvergleich erfolgte in SPSS mittels eines Studentischen t-Tests mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Zudem berechneten wir die Korrelation zwischen HC-Volumen und der Dauer der ADM-Einnahme mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten und einem zweiseitigen Signifikanztest von $\alpha < 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1. Vergleich der Studienpopulation

Die demographisch-psychiatrischen Daten sowie die Ergebnisse der klinisch-psychologischen Testung und fMRT-Verhaltensdaten sind in den Tabellen 1 bis 4 aufgeführt.

4.1.1. Querschnittsanalyse

Insgesamt wurden 98 Patient*innen und 54 Kontrollen in die Querschnittsanalyse einbezogen (siehe Tabelle 1). Wir führten bei der Rekrutierung ein „Matching“ zwischen der Patient*innen- und Kontrollkohorte in Bezug auf Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildung durch. Dementsprechend zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede in diesen Kategorien. Es waren 76 weibliche (77,6%) und 22 männliche (22,4%) Patient*innen mit einem durchschnittlichen Alter von $34,53 \pm 11,05$ Jahren, während die Kontrollkohorte aus 37 weiblichen (68,5%) und 17 männlichen (31,5%) Personen mit einem Altersdurchschnitt von $34,26 \pm 11,07$ Jahren bestand. Die überwiegende Mehrheit war rechtshändig: 91 Patient*innen (92,9%) und 53 Kontrollen (98,1%), während 6 Patient*innen (6,1%) und 1 Kontrolle (1,9%) beidhändig und 1 Patient*in linkshändig (1%) waren.

Patient*innen hatten in der Vorgeschichte durchschnittlich 2.5 ± 1.64 depressive Episoden erlebt und insgesamt $52,40 \pm 48,57$ Monate ADM eingenommen. Das Ersterkrankungsalter lag bei $23,67 \pm 8,86$ Jahren. Bei 76 Patient*innen (77,6%) wurde der Schweregrad der Depression als hoch, bei 22 (22,5%) als niedrig eingestuft. Auch die Rekrutierung pro Studienzentrum war nicht signifikant verschieden. Die Patient*innen erzielten lediglich bei den Fragebögen zur Depressivität (HAMD [$p < 0,001$], Skala 4 des SCL-90-R [$p < 0,001$]) und Angst (Skala 5 des SCL-90-R [$p = 0,002$]) signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe.

Nicht alle Patient*innen aus der Querschnittsanalyse wurden in die Absetzanalyse eingeschlossen. Wir stellten deshalb einen zusätzlichen Vergleich der Patient*innen, die in beide Analysen einbezogen wurden, mit der Kontrollkohorte her (siehe Tabelle 2). Hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie zuvor: Patient*innen und Kontrollen zeigten nur hinsichtlich der klinisch-psychologischen Diagnostik signifikante Unterschiede: Patient*innen erzielten höhere Werte im HAMD ($p < 0,001$) sowie in der Depressions- ($p < 0,001$) und Angstskala ($p = 0,008$) der SCL-90-R.

Tabelle 1: Charakteristika der Patient*innen und Kontrollen aus der Querschnittsanalyse

	Patient*innen (n=98)	Kontrollen (n=54)	p
<i>Demographische Daten</i>			
Studienzentrum (Berlin/Zürich)	27/71	19/35	0,327
Geschlecht (männlich/weiblich)	22/76	17/37	0,222
Händigkeit (rechts/links/beidhändig)	91/6/1	53/1/0	0,362
Alter (Jahre)	34,53 ± 11,05	34,26 ± 11,07	0,885
<i>Psychiatrische Daten</i>			
MDD-Schweregrad (hoch/niedrig)	76/22	-	-
Anzahl an depressiven Episoden	2,5 ± 1,64	-	-
Ersterkrankungsalter (Jahre)	23,67 ± 8,86 *	-	-
Medikamentenlast	0,0076 ± 0,0044 *	-	-
Dauer der ADM-Einnahme (Monate)	52,40 ± 48,57 **	-	-
<i>Klinisch-psychologische Diagnostik</i>			
MWT-B	27,96 ± 4,49 *	28,04 ± 4,12	0,916
HAMD	1,97 ± 2,04 **	0,43 ± 0,90	<0,001
SCL-90-R, Skala 4 [Depressivität]	0,45 ± 0,43	0,18 ± 0,28	<0,001
SCL-90-R, Skala 5 [Ängstlichkeit]	0,23 ± 0,24	0,11 ± 0,20	0,002
<i>fMRT Diagnostik</i>			
„Recall“ Performance (%)	76,20 ± 9,36 ^{a*}	75,66 ± 12,99 ^a	0,871
Hippocampus-Volumen (mm ³)	11186 ± 1046	10512 ± 1183	<0,001

Die Werte der klinisch-psychologischen sowie fMRT-Diagnostik beziehen sich ausschließlich auf den Messzeitpunkt T1. MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest; HAMD = Hamilton Depression Scale (deutsch: Hamilton-Skala); SCL-90-R = Symptom Checkliste Revised (Werte als Skalenwert dargestellt); p = Signifikanzniveau; ± Standardabweichung; * Datensatz von einem*r Proband*in fehlt; **Datensätze von zwei Proband*innen fehlen; ^a nur Daten für die Berliner Proband*innen verfügbar

Tabelle 2: Charakteristika der Kontrollen und Patient*innen, die in beide Analysen eingeschlossen wurden

	Patient*innen (n=79)	Kontrollen (n=54)	p
<i>Demographische Daten</i>			
Studienzentrum (Berlin/Zürich)	25/54	19/35	0,670
Geschlecht (männlich/weiblich)	18/61	17/37	0,263
Alter (Jahre)	34,9 ± 11,21	34,26 ± 11,07	0,695
<i>Psychiatrische Daten</i>			
MDD-Schweregrad (hoch/niedrig)	58/21	-	-
Anzahl an depressiven Episoden	2,59 ± 1,68	-	-
Ersterkrankungsalter (Jahre)	23,59 ± 8,72 *	-	-
Medikamentenlast	0,0075 ± 0,0043	-	-
Dauer der ADM-Einnahme (Monate)	56,97 ± 47,08 **	-	-
ADM (SSRI/SSNRI/Andere)	57/19/3	-	-
<i>Klinisch-psychologische Diagnostik</i>			
MWT-B	28,35 ± 4,31	28,04 ± 4,12 *	0,674
HAMD	1,91 ± 2,15 **	0,43 ± 0,90	<0,001
SCL-90-R, Skala 4 [Depressivität]	0,44 ± 0,47	0,18 ± 0,28	<0,001
SCL-90-R, Skala 5 [Ängstlichkeit]	0,21 ± 0,23	0,11 ± 0,20	0,001
<i>fMRT Diagnostik</i>			
„Recall“ Performance (%)	76,82 ± 8,74 **	75,66 ± 12,99 ^a	0,728
Hippocampus-Volumen (mm ³)	11259 ± 1073	10512 ± 1183	<0,001

Die Werte der klinisch-psychologischen sowie fMRT-Diagnostik beziehen sich ausschließlich auf den Messzeitpunkt T1. MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest; HAMD = Hamilton Depression Scale (deutsch: Hamilton-Skala); SCL-90-R = Symptom Checkliste Revised (Werte als Skalenwert dargestellt); p = Signifikanzniveau; ± Standardabweichung; * Datensatz von einem*r Proband*in fehlt; **Datensätze von zwei Proband*innen fehlen; ^a nur Daten für die Berliner Proband*innen verfügbar

4.1.2. Absetzanalyse

Von den Patient*innen wurden dann 79 Personen – 41 aus der Gruppe 12W und 38 aus der Gruppe 1W2 – zusätzlich in die Absetzanalyse eingeschlossen (siehe Tabelle 3). Die Untergruppe 12W bestand aus 29 weiblichen (70,7%) und 12 männlichen (29,3%) Patient*innen mit einem Altersdurchschnitt von $36,56 \pm 11,37$ Jahren. 38 Personen (92,7%) gaben an, Rechtshänder*innen und 3 Personen (7,3%) beidhändig zu sein. Die Patient*innen hatten bereits durchschnittlich $2,98 \pm 1,78$ depressive Episoden erlebt. Die erste Episode fand dabei im Alter von $22,45 \pm 7,40$ Jahren statt. Im Durchschnitt haben die Patient*innen $49,77 \pm 41,28$ Monate lang ADM eingenommen. Bei 30 Patient*innen (73,2%) wurde der Schweregrad der Depression als hoch, bei 11 Patient*innen (26,8%) als niedrig eingestuft.

In 1W2 waren 32 weibliche (84,2%) und 6 männliche (15,8%) Patient*innen – davon 35 Rechtshänder*innen (92,1%), 2 Beidhänder*innen (5,3%) und 1 Linkshänder*in (2,6%) – inkludiert. Der Altersdurchschnitt lag bei $33,11 \pm 10,89$ Jahren. Insgesamt lag die durchschnittliche Anzahl an depressiven Episoden bei $2,18 \pm 1,49$ und das Ersterkrankungsalter bei $24,79 \pm 9,87$ Jahren. ADM wurden bereits für $52,89 \pm 41,54$ Monate eingenommen. Bei 28 Patient*innen (73,7%) wurde der Schweregrad der Depression als hoch, bei 10 (26,3%) als niedrig eingestuft.

Beim Vergleich der Baseline-Charakteristika zwischen den Untergruppen 12W und 1W2 in der Absetzanalyse zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bis auf die Anzahl der depressiven Episoden: Patient*innen in 12W wurden signifikant mehr depressive Episoden (Mittelwert 2,98; SD 1,78) diagnostiziert als diejenigen in 1W2 (Mittelwert 2,18; SD 1,49; $p=0,014$). Gleichzeitig unterschieden sich die Gruppen nicht in Bezug auf den Schweregrad ihrer Depression ($p=0,959$), welchen wir in das Randomisierungsverfahren einbezogen hatten (siehe Kapitel 3.3.). Die klinisch-psychologische Diagnostik wies keine signifikanten Gruppenunterschiede zu T1, aber zu T2 auf. Dabei erzielte die Gruppe 1W2 zum Zeitpunkt T2 im Allgemeinen höhere Werte als die Gruppe 12W im HAMD (1W2: Mittelwert 3,32; SD 2,45; 12W: Mittelwert 2,27; SD 1,72; $p=0,033$), der Depressivitätsskala (1W2: Mittelwert 0,57; SD 0,39; 12W: Mittelwert 0,33; SD 0,41; $p=0,009$) und der Angstskala (1W2: Mittelwert 0,34; SD 0,36; 12W: Mittelwert 0,11; SD 0,18; $p=0,001$) des SCL-90-R.

Als ADM nutzten 72% der Patient*innen SSRI, 24% SSNRI, 3 % Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer und 1% ADM aus einer anderen Klasse. In der

Gruppe 1W2 wurden 79 % mit SSRI und 18 % mit SSNRI behandelt, während in der Gruppe 12W 66 % mit SSRI und 29 % mit SSNRI behandelt wurden. Diese Gruppenunterschiede waren nicht signifikant ($p=0,233$). Insgesamt setzten die Patient*innen ihre ADM über einen Zeitraum von bis zu 18 Wochen ab. Der durchschnittliche Zeitabstand zwischen T1 und T2 lag bei $64 \pm 39,57$ Tagen.

Zuletzt verglichen wir diejenigen Patient*innen, die aufgrund eines unvollständigen Datensatzes von der Absetzanalyse ausgeschlossen werden mussten ($n=7$), mit den eingeschlossenen Patient*innen ($n=79$). Insgesamt wiesen beide Kohorten ähnliche Merkmale auf (siehe Tabelle 4). Der einzige signifikante Unterschied war das Alter bei Ersterkrankung ($p=0,013$).

4.2. „Recall“ Performance

Aufgrund technischer Schwierigkeiten konnten am Züricher Studienstandort nur für T2 Verhaltensdaten beim Gedächtnisparadigma erhoben werden. Die Analysen zur „Recall“ Performance wurden daher nur innerhalb der Berliner Stichprobe durchgeführt (siehe Tabelle 1-3), sofern nicht anders angegeben.

Zu T1 gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der „Recall“ Performance zwischen Patient*innen (Mittelwert 76,20; SD 9,36) und Kontrollen (Mittelwert 75,66; SD 12,99; $p=0,871$) oder zwischen den Untergruppen 12W (Mittelwert 73,86; SD 8,76) und 1W2 (Mittelwert 79,33; SD 8,22; $p=0,130$). Die Leistungen der Untergruppen unterschieden sich auch zu T2 nicht (12W: Mittelwert 70,46; SD 10,11; 1W2: Mittelwert 73,21; SD 10,52; $p=0,515$). Letzteres galt auch für die kombinierte Studienpopulation aus Berliner und Züricher Datensätzen (12W: Mittelwert 68,60; SD 15,08; 1W2: Mittelwert 69,93; SD 13,41; $p=0,641$).

Außerdem berechneten wir eine gemischte Varianzanalyse (mixed ANOVA), um die Auswirkungen des Absetzens auf die „Recall“ Performance zu ermitteln. Die Homogenität der Fehlervarianzen (gemäß Levene-Test $p>0,05$) und der Kovarianzenmatrizen (gemäß Box-Test $p=0,295$) war für alle Variablen erfüllt. Wir fanden keine signifikanten Haupteffekte des Faktors Zeit ($F(1,22)=2,84$; $p=0,106$; partielles $\eta^2=0,114$) oder Untergruppe ($F(1,22)=2,32$; $p=0,142$; partielles $\eta^2=0,095$) sowie keinen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Zeit und Untergruppe ($F(1,22)=0,188$; $p=0,669$; partielles $\eta^2=0,008$).

Tabelle 3: Charakteristika der Patient*innen der Untergruppen 12W und 1W2 aus der Absetzanalyse

	12W (n=41)	1W2 (n=38)	p
<i>Demographische Daten</i>			
Studienzentrum (Berlin/Zürich)	11/30	14/24	0,339
Geschlecht (männlich/weiblich)	12/29	6/32	0,154
Händigkeit (rechts/links/beidhändig)	38/3/0	35/2/1	0,546
Alter (Jahre)	36,56 ± 11,37	33,11 ± 10,89	0,172
<i>Psychiatrische Daten</i>			
MDD-Schweregrad (hoch/niedrig)	30/11	28/10	0,959
Anzahl an depressiven Episoden	2,98 ± 1,78	2,18 ± 1,49	0,036
Ersterkrankungsalter (Jahre)	22,45 ± 7,40 *	24,79 ± 9,87	0,239
Medikamentenlast	0,0067 ± 0,0040	0,0083 ± 0,0046	0,115
Dauer der ADM-Einnahme (Monate)	49,77 ± 41,28	52,89 ± 41,54 **	0,742
ADM (SSRI/SSNRI/Andere)	27/12/2	30/7/1	0,233 ^c
<i>Klinische-psychologische Diagnostik</i>			
MWT-B	29,22 ± 4,23	27,42 ± 4,24	0,063
HAMD			
- T1	2,13 ± 2,07 *	1,68 ± 2,24 *	0,362
- T2	2,27 ± 1,72	3,32 ± 2,45	0,033
SCL-90-R, Skala 4 [Depressivität]			
- T1	0,42 ± 0,47	0,46 ± 0,46	0,709
- T2	0,33 ± 0,41	0,57 ± 0,39	0,009
SCL-90-R, Skala 5 [Ängstlichkeit]			
- T1	0,21 ± 0,25	0,21 ± 0,22	0,935
- T2	0,11 ± 0,18	0,34 ± 0,36	0,001
<i>fMRT Diagnostik</i>			
„Recall“ Performance (%)			
- T1	73,86 ± 8,76 ^a	79,33 ± 8,22 ^{a*}	0,130 ^a
- T2	70,46 ± 10,11 ^a	73,21 ± 10,52 ^a	0,515 ^a
	68,60 ± 15,08 ^b	69,93 ± 13,41 ^{b*}	0,682 ^b
Hippocampus-Volumen (mm ³)			
- T1	11273 ± 918	11243 ± 1232	0,904
- T2	11248 ± 1046	11194 ± 1244	0,835

MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest; HAMD = Hamilton Depression Scale (deutsch: Hamilton-Skala); SCL-90-R = Symptom Checkliste Revised (Werte als Skalenwert dargestellt); p = Signifikanzniveau; ± Standardabweichung; * Datensatz von einem*r Proband*in fehlt; ** Datensätze von zwei Proband*innen fehlen; ^a nur Datensätze für die Berliner Proband*innen berücksichtigt; ^b beide Datensätze für die Berliner und Züricher Proband*innen berücksichtigt (kombinierte Gruppe); ^c Vergleich nur zwischen SSRI und SSNRI

Tabelle 4: Charakteristika der Patient*innen mit vollständigem und unvollständigem Datensatz

	Datensatz vollständig (n=79)	Datensatz unvollständig (n=7)	<i>p</i>
<i>Demographische Daten</i>			
Untergruppe (12W/1W2)	41/38	2/5	0,433
Studienzentrum (Berlin/Zürich)	25/54	0/7	0,101
Geschlecht (männlich/weiblich)	18/61	2/5	0,662
Alter (Jahre)	34,9 ± 11,21	38,00 ± 11,75	0,522
<i>Psychiatrische Daten</i>			
MDD-Schweregrad (hoch/niedrig)	58/21	6/1	0,672
Anzahl an depressiven Episoden	2,59 ± 1,68	1,57 ± 0,54	0,084
Ersterkrankungsalter (Jahre)	23,59 ± 8,72 *	30,29 ± 7,41	0,013
Medikamentenlast	0,0075 ± 0,0043	0,0060 ± 0,0025	0,608
<i>Klinisch-psychologische Diagnostik</i>			
MWT-B	28,35 ± 4,31	26,43 ± 3,69	0,255
HAMD	1,91 ± 2,15 **	1,14 ± 1,46	0,374
SCL-90-R, Skala 4 [Depressivität]	0,44 ± 0,47	0,38 ± 0,29	0,812
SCL-90-R, Skala 5 [Ängstlichkeit]	0,21 ± 0,23	0,27 ± 0,33	0,753

Die Werte der klinisch-psychologischen Diagnostik beziehen sich ausschließlich auf T1. MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest; HAMD = Hamilton Depression Scale (deutsch: Hamilton-Skala); SCL-90-R = Symptom Checkliste Revised (Werte als Skalenwert dargestellt); *p* = Signifikanzniveau; ± Standardabweichung; * Datensatz von einem*r Proband*in fehlt; **Datensätze von zwei Proband*innen fehlen

4.3. Ergebnisse der fMRT-Analysen

4.3.1. “Main Effect of Task”

Insgesamt ähnelte das neuronale Aktivierungsmuster für den aufgabenspezifischen Haupteffekt (“Main Effect of Task“) den zuvor berichteten Mustern von Erk et al. (226, 230) und umfasste Bereiche des okzipitalen, frontalen und mittleren temporalen Gyrus. Die Muster sind beispielhaft in Abbildung 6 dargestellt.

4.3.2. Querschnittsanalyse

Die Analysen innerhalb der ROI-Maske ergaben keine signifikanten Unterschiede bei der neuronalen Aktivierung zwischen Patient*innen und Kontrollen. Auch bei der explorativen Analyse im gesamten Gehirn erzielte keine Region signifikante gruppenspezifische Aktivitätsunterschiede.

4.3.3. Absetzanalyse

Wir beobachteten einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Zeit und Untergruppe im rechten dIPFC (BA 9, MNI-Koordinaten des „Peak Voxels“: $x=32$, $y=38$, $z=34$, Clustergröße: 139 Voxel, $p_{FWE}(ROI)=0,012$): die Aktivität im rechten dIPFC nahm bei 1W2 nach dem Absetzen im Vergleich zu 12W zu. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 dargestellt. Wir führten eine weitere Analyse durch, in der wir die Anzahl der depressiven Episoden als Kovariate hinzufügten, da sich hier Gruppenunterschiede zeigten (siehe Kapitel 4.1.2.). Der Effekt blieb signifikant ($p_{FWE}(ROI)=0,011$). Bei der explorativen Analyse im gesamten Gehirn ließen sich keine signifikanten Ergebnisse nachweisen.

Zur Kontrolle möglicher Scanner- oder Standortunterschiede und zur Gewährleistung der Reliabilität unserer Ergebnisse wiederholten wir die Analysen separat für jeden Standort. Wir konnten die gleichen Effekte beobachten. In Berlin (mit 25 Patient*innen) beobachteten wir eine signifikante Aktivierung im rechten dIPFC (BA 9, MNI-Koordinaten des „Peak Voxels“: $x=32$, $y=34$, $z=36$, $p_{FWE}(ROI)=0,005$). In Zürich (mit 54 Patient*innen) konnten signifikante Aktivierungsmuster bei einem unkorrigierten $p<0,001$ (BA 8, MNI-Koordinaten des „Peak Voxels“: $x=46$, $y=22$, $z=42$) beobachtet werden, nicht jedoch nach FWE-Korrektur für multiples Testen.

Es konnten keine Korrelationen zwischen der dIPFC-Aktivität und den Ergebnissen des HAMD, der Depressions- und Angstskaala der SCL-90-R, der „Recall“ Performance oder der Medikamentenlast festgestellt werden.

4.3.4. Volumenanalyse

Das durchschnittliche HC-Volumen der Patient*innen betrug $11186 \pm 1046 \text{ mm}^3$ und war damit signifikant größer als das durchschnittliche Volumen von $10512 \pm 1183 \text{ mm}^3$ der Kontrollkohorte ($p < 0,001$). Dabei bestand keine Korrelation zwischen dem Volumen und der Dauer der ADM-Einnahme bei der Patient*innenkohorte ($p = 0,054$).

Im Vergleich der Untergruppen zeigten sich keine signifikanten Volumenunterschiede zu T1 (12W: Mittelwert 11273 mm^3 ; SD 918; 1W2: Mittelwert 11243 mm^3 ; SD 1232; $p = 0,904$) oder T2 (12W: Mittelwert 11248 mm^3 ; SD 1046; 1W2: Mittelwert 11194 mm^3 ; SD 1244; $p = 0,835$) oder signifikante gruppenabhängige Volumenveränderungen über die Zeit ($F(1,77) = 0,034$; $p = 0,854$; partielles $\eta^2 < 0,001$).

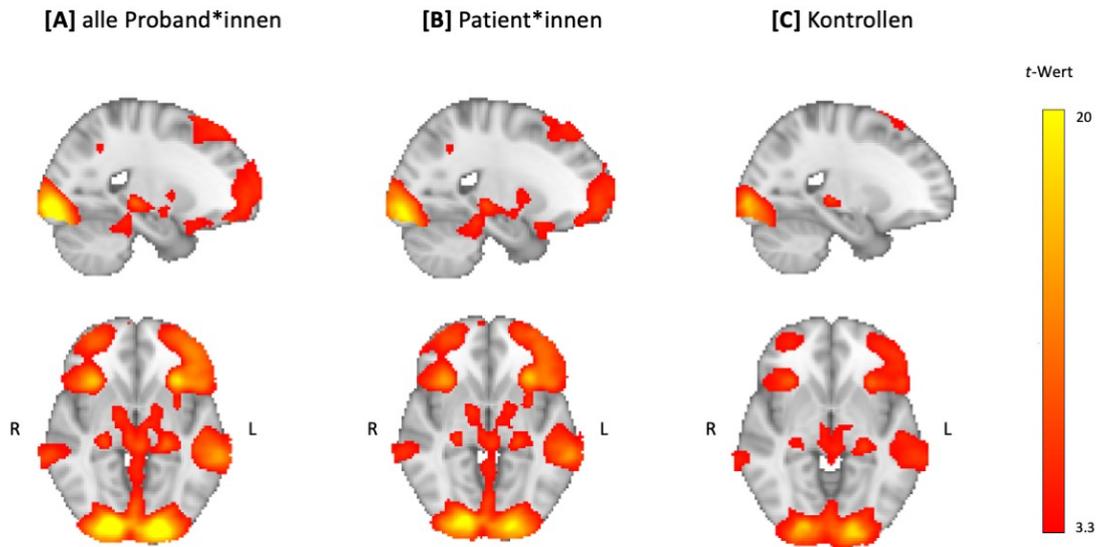


Abbildung 6: Aktivierung für den aufgabenspezifischen Haupteffekt (“main effect of task“) für den Kontrast *memory*>*control* über alle Proband*innen hinweg [A], bei Patient*innen [B], und bei Kontrollen [C]. Hierfür sind die neuronalen Aktivierungen (t-statistische Karten) unkorrigiert für ein Signifikanzniveau von $p=0,001$ dargestellt. Die t-Werte können der Farblegende entnommen werden. R = rechts, L = links. Die kompletten Datensätze sind unter folgendem Link einsehbar: <https://neurovault.org/collections/QEXHARVQ/>.

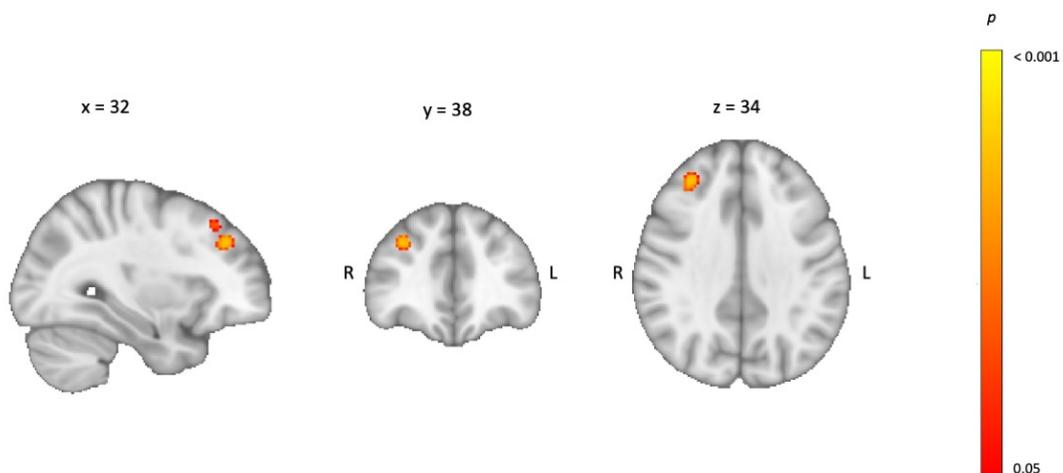


Abbildung 7: Regionales Aktivierungsmuster der Absetzanalyse ($p < 0.05$, TFCE innerhalb der ROI-Maske, FWE korrigiert für multiple Vergleiche), übertragen auf eine Vorlage des gesamten Gehirns (2mm isotropic 152-MNI standard space brain). Kovariaten: Alter, Geschlecht, Studienstandort. „Peak Voxel“-Aktivierung in folgenden MNI-Koordinaten: $x=32$, $y=38$, $z=34$. Der p-Wert kann der Farblegende entnommen werden. R = rechts, L = links. Der komplette Datensatz ist unter folgendem Link einsehbar: <https://neurovault.org/collections/QEXHARVQ/images/394593/>.

5. Diskussion

In dieser Studie untersuchten wir das episodische Gedächtnis funktionell bei gesunden Kontrollen und remittierten depressiven Patient*innen vor (T1) und nach (T2) dem Absetzen der ADM. Während der Therapie mit einer stabilen ADM-Dosis zeigten Patient*innen keine signifikanten Unterschiede in ihren neuronalen Aktivitätsmustern im Vergleich zur Kontrollkohorte. Allerdings führte das Absetzen der ADM zu einer Zunahme der Aktivität im rechten dlPFC, welche von einem Anstieg der Depressions- und Angstsymptome begleitet war. Diese Ergebnisse sprechen für unsere *a priori* aufgestellte Kompensationshypothese.

5.1. Querschnittsanalyse

Auch wenn die eingeschlossenen Patient*innen sich seit mindestens 30 Tagen in stabiler Remission befanden, zeigten sie signifikant höhere Depressivitäts- und Angstsymptome, gemessen an der SCL-90-R-Skala, als gesunde Kontrollen. Daneben ergaben weitere Analysen aus unserer Forschungsgruppe zusätzliche Gruppenunterschiede: Patient*innen klagten über mehr somatische Symptome, hatten längere Reaktionszeiten und eine geringere Bereitschaft für Aufgaben mit größerer Anstrengung. (255, 256) Dass Menschen mit Depression auch nach Remissionserhalt Residualsymptome zeigen, ist in Einklang mit aktuellen Studien. Sie können dabei einen Risikofaktor für ein Rezidiv darstellen. (71, 75, 76) Auch residuale Defizite im Bereich des episodischen Gedächtnisses können nach der Remission erhalten bleiben. (148, 149) Dies konnten wir in unserer Studie jedoch nicht bestätigen: es gab keine signifikanten Unterschiede in der „Recall“ Performance der Patient*innen im Vergleich zur Kontrollkohorte, wobei dieses Ergebnis aufgrund des unvollständigen Datensatzes zum Zeitpunkt T1 nur vorsichtig interpretiert werden kann.

Zudem fehlte es an signifikanten neuronalen Aktivitätsunterschieden zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse der Querschnittsanalyse stehen im Gegensatz zu den Vorgängerstudien aus unserer Forschungsgruppe, die dasselbe assoziative Gedächtnisparadigma nutzten wie wir. Allerdings betrachtete keine dieser Vorgängerstudien bisher ein depressives Patient*innenkollektiv. Erk et al. berichten von einer geringeren Aktivität im HC sowie ACC bei gesunden Risikopersonen, nämlich Träger*innen eines Risikogens für die Depression sowie erstgradigen Familienangehörigen von depressiven Patient*innen. Dabei unterschied sich das „Recall“ Ergebnis der Risikopersonen nicht maßgeblich von der Kontrollkohorte. (226,

229, 230) Wir konnten diese Befunde nicht wie erwartet auf euthyme, remittierte Patient*innen übertragen. Analog zu unserer Studie, konnten van Eijndhoven et al. (209) – die bisher einzige weitere fMRT-Studie zum episodischen „Recall“ bei remittierten Patient*innen – ebenfalls keine Unterschiede im Verhalten sowie in der neuronalen Aktivierung erfassen, auch wenn sich die Studienkohorte in Bezug auf ADM-Einnahme und Episodenanzahl von unserer unterscheidet. Studien, die „Recall“ bei akut depressiven Patient*innen untersuchen, berichten wiederum von Gruppenunterschieden: Werner et al. (208) nutzten ein sehr ähnliches assoziatives Gedächtnisparadigma und konnten ebenfalls keine Aktivierungsunterschiede im HC bei intakter Performance feststellen. Allerdings wurden Aktivitätsunterschiede im linken ACC und PFC registriert. Im Gegensatz dazu zeigten die Patient*innen von Milne et al. (210) eine verringerte HC-Aktivität rechts und schnitten schlechter ab als Kontrollen.

In Bezug auf den HC suggerieren die Studienergebnisse bei akuten und remittierten Patient*innen, dass der Erhalt der kognitiven Leistung von dem Erhalt der HC-Aktivität abhängig ist. Kognitive Defizite treten daher nur bei einer gestörten HC-Aktivität auf. Dies bestätigt die vorrangige Rolle des HC im episodischen „Recall“ (siehe Kapitel 2.3.2.2.). Allerdings sollte zur Einordnung unserer Ergebnisse auch das erhöhte HC-Volumen der Patient*innen im Vergleich zu Kontrollen beachtet werden (siehe Kapitel 5.3.). Volumenverringerungen korrelieren mit kognitiven Defiziten. (165-167) Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass unsere Patient*innen die Funktion und Aktivität des HC vorrangig durch das verhältnismäßig größere Volumen aufrechterhalten können. Ob die Ergebnisse bei einem vergleichbaren Volumen anders ausfallen würden, kann man allerdings nur mutmaßen. Zukünftige Studien, die das episodische Gedächtnis und die HC-Funktion bei der Depression untersuchen möchten, sollten daher auch das HC-Volumen als Kofaktor integrieren.

Studien zum autobiographischen Gedächtnis – ebenfalls Teil des episodischen Gedächtnisses – zeigen heterogene Ergebnisse. Grundsätzlich konnten Patient*innen – egal ob remittiert oder akut depressiv – weniger spezifische Erinnerungen sowie mehr negative als positive Ereignisse abrufen als Kontrollen. (212, 214-216) (aber siehe auch (213)) Eine verringerte HC-Aktivität wurde allerdings nur in der Studie von Young et al. (212) bei 12 akut depressiven Patient*innen ohne ADM-Therapie beobachtet, während die Nachfolgestudien keine Aktivitätsunterschiede in dieser Region mehr feststellen konnten. (214-216) Auch in Bezug auf die Aktivität im PFC

und ACC sind die Berichte nicht konsistent. (212, 214-216) Es ist schwer diese Ergebnisse auf unsere Studie zu übertragen, da sich der Abruf autobiographischer Gedächtnisinhalte aufgrund ihrer emotionalen Valenz vom Abruf neutraler Gedächtnisinhalte, z.B. kürzlich eingespeicherter Gesicht-Beruf-Paare, unterscheidet. Die registrierten Aktivierungsmuster repräsentieren also möglicherweise komplexere Mechanismen und Defizite, die mit einer Depression assoziiert sind, z.B. die gestörte Fähigkeit zur Emotionsregulation, die verstärkte Verarbeitung von negativen gegenüber positiven emotionalen Informationen sowie die Hyperaktivität des limbischen Systems während negativer Emotionen und Hypoaktivität während positiver Emotionen. (224, 225)

Insgesamt dient die Remission in Anbetracht der Ähnlichkeiten zu van Eijndhoven et al. (209) trotz vieler Unklarheiten als Erklärungsansatz für die fehlenden Aktivitätsunterschiede zwischen Patient*innen und Kontrollen. Von Kontrollpersonen abweichende funktionelle Aktivitätsmuster sind möglicherweise als situativ variierender Zustand (*State*-Faktor) statt als relativ stabile Eigenschaft (*Trait*-Faktor) der Depression zu verstehen. Alternativ könnte die langjährige ADM-Therapie der Patient*innen das Nullresultat erklären. Klinische Studien zeigen, dass kognitive Funktionen durch eine ADM-Therapie verbessert bis normalisiert werden können. (193-199) Kepa et al. (187) untersuchten die HC-Funktion bei 285 gesunden Kontrollen, die den neuronalen Transkriptionsfaktor MYT1L, der für die Neurogenese erforderlich ist, exprimierten. Sie nutzten dafür dasselbe Gedächtnisparadigma zur Untersuchung des episodischen „Recall“ wie wir und fanden dabei eine erhöhte Aktivierung im rechten HC. (187) Da ADM ebenfalls zur Steigerung der Neurogenese führen, (55, 168, 170) suggerieren unsere Studienergebnisse bei einer Patient*innenkohorte mit einer durchschnittlichen ADM-Einnahmezeit von $52,40 \pm 48,57$ Monaten, dass ähnliche Mechanismen durch eine ADM-Therapie bei der Depression wirken und mögliche neuronale Aktivierungsdefizite bei akut depressiven Patient*innen oder Risikopersonen aufgehoben werden können. Obwohl es bisher an funktionellen Studien fehlt, die dies für das episodische Gedächtnis bei der Depression beweisen, kann grundsätzlich ein Trend zur Normalisierung der bei der Depression abweichenden neuronalen Aktivierungsmuster durch die ADM-Therapie in funktionellen Studien beobachtet werden. (207, 224, 225) Darüber hinaus postulieren Arnone et al. (257), dass die Fähigkeit zur funktionellen Reversibilität als Prädiktor für das Ansprechen auf die ADM-Therapie genutzt werden kann. Bisher konnte dies

vorrangig für die Regionen der Amygdala und der ventralen Anteile des ACC repliziert werden. In der Annahme, dass dies auch für weitere Regionen zutreffe, die zum episodischen Gedächtnis beitragen, könnten die Ergebnisse der Querschnittsanalyse auch auf einen Selektionsbias zurückzuführen sein, da unsere Studie nur Patient*innen einschloss, die auf die ADM-Therapie angesprochen hatten.

Unsere Studie reiht sich damit in ein kleines Forschungsfeld mit einer bislang heterogenen Datenlage zu neuronalen Korrelaten des episodischen Gedächtnisses in der Depression ein. Bei einer bisherigen maximalen Kohortengröße von 22 Patient*innen in der Studie von Milne et al. (210) stellt unser Studie mit über 150 Studienteilnehmenden (davon fast 100 Patient*innen) mit Abstand die größte Studie dar. Zu kleine Stichproben können falsch negative, aber auch falsch positive Ergebnisse hervorbringen. (258) Neben kleinen Stichprobengrößen könnte die Inkongruenz der Berichte auf unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien sowie variable, teilweise nicht vergleichbare experimentelle Paradigmen zurückzuführen sein. Daher sind weitere (Replikations-) Studien notwendig, die insbesondere den Einfluss des Depressionszustandes (*State*-Faktor) sowie der Medikation untersuchen, um neuronale Korrelate des episodischen Gedächtnisses in der Depression zu identifizieren.

5.2. Absetzanalyse

Patient*innen zeigten einen signifikanten Anstieg der Depressivitäts- und Angstsymptome, gemessen an der SCL-90-R-Skala, nach dem Absetzen ihrer ADM, der aber noch im Referenzbereich lag. Weitere Analysen aus unserer Forschungsgruppe zeigen, dass auch andere Symptome nach dem Absetzen verstärkt auftraten. (255) Der Anstieg der Residualsymptomatik suggeriert, dass ADM zur Reduktion dieser beigetragen haben könnten. Remittierte Patient*innen ohne ADM stellen also möglicherweise eine klinisch zu unterscheidende Subgruppe im Vergleich zu akut depressiven Patient*innen und medikamentös behandelten remittierten Patient*innen dar.

Wir beobachteten eine verstärkte Aktivität im rechten dIPFC (BA 9) im Vergleich zu den Patient*innen, die weiter ADM einnahmen. Dieser Befund blieb signifikant, wenn wir die Anzahl der depressiven Episoden als Kovariate hinzunahmen, die sich signifikant zwischen den Subgruppen unterschied. Der dIPFC nimmt neben der Ausführung exekutiver Funktionen eine zentrale Rolle bei kognitiven Prozessen wie

dem episodischen Gedächtnis ein. Gemeinsam mit dem HC ist er sowohl beim Einspeichern als auch beim Abruf von Informationen – mehr während des „Recall“ als „Recognition“ – involviert (siehe Kapitel 2.3.2.3). (100, 102, 114, 138, 140, 223) Die Aktivität in den dorsolateralen BA 9 und 46 wird mit einer hohen Erfolgsquote assoziiert. (138) Dass die Aktivität rechtsseitig nachgewiesen werden konnte, ist zudem in Einklang mit dem HERA-Modell, welches eine Lateralisierung nach links beim Einspeichern sowie nach rechts beim Informationsabruf beschreibt. (100, 138, 143)

Auch wenn bisher keine Studien den Effekt der ADM-Therapie auf das episodische Gedächtnis funktionell untersucht haben, zeigen Studien zu exekutiven Funktionen oder „Resting State“ eine Normalisierung des pathologischen Aktivitätsmusters im PFC bei depressiven Patient*innen. Die ADM-Therapie kann damit das Ungleichgewicht zwischen hyperaktiven limbischen und hypoaktiven präfrontalen Strukturen normalisieren. (207, 225) Auch eine Verhaltenstherapie kann zu einer Erhöhung der dlPFC-Aktivität führen. (259) Aufgrund dessen versuchte man dieselben Wirkungen bei neueren Therapieverfahren zur Behandlung therapieresistenter Depressionen nachzuahmen. Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) wird ein elektromagnetisches Feld induziert, welches eine nicht-invasive Stimulation bestimmter Gehirnareale erlaubt. Der dlPFC gilt dabei als zentrale Zielstruktur mit der größten Evidenz für Behandlungserfolge: es werden sowohl eine Verringerung der depressiven Symptome (223, 260) sowie eine Verbesserung einzelner kognitiver Funktionen beobachtet, möglicherweise über die Induktion von Neuroplastizität. (261) Insgesamt würde man daher erwarten, dass gegenteilige Effekte nach dem Absetzen einer ADM-Therapie eintreten (siehe „depression trait hypothesis“, Kapitel 2.5.). Dies konnten wir in dieser Studie jedoch nicht beobachten.

Vielmehr sprechen unsere Beobachtungen für die Kompensationshypothese. Berichte über präfrontale Hyperaktivierungen sind bereits aus Studien über das Altern und die Alzheimer-Erkrankung bekannt. Schwindt & Black (219) konnten eine verstärkte Aktivität im vlPFC und dlPFC bei Alzheimer-Patient*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen während des Einspeicherns und Abrufens von episodischen Gedächtnisinhalten beobachten. Kontrollen zeigten hingegen eine verstärkte Aktivität im parahippocampalen Kortex. Dies konnten Browndyke et al. (220) für Patient*innen mit Alzheimer-Erkrankung sowie Patient*innen mit einer leichten kognitiven Störung (MCI) replizieren. Allerdings inkludierte diese Metaanalyse nur Studien, die das

episodische „Encoding“ untersuchten. (220) Die Hyperaktivität wird als kompensatorischer Prozess interpretiert, der dann notwendig wird, wenn es zu einem Missverhältnis zwischen Aufgabenanforderungen und verfügbaren neuronalen kognitiven Ressourcen kommt. Nach dem Modell von Cabeza & Dennis (221) können Aktivierungsdefizite und die kompensatorische Hyperaktivität in einem umgekehrten U-förmigen Verhältnis zueinander dargestellt werden: die kompensatorische neuronale Aktivität nimmt mit zunehmenden Aktivierungsdefiziten in einer anderen Region zu, bis sie einen Umkehrpunkt erreicht; die Belastung durch das Fortschreiten der Neurodegeneration (und die damit einhergehenden neuronalen Defizite) wird zu hoch und eine Kompensation ist nicht mehr möglich. Zu kognitiven Einschränkungen kommt es klinisch also nur dann, wenn die zuständige neuronale Region geschädigt wurde und nicht durch eine andere Region kompensiert werden kann. Vermeintlich heterogene Ergebnisse von klinischen Studien spiegeln stattdessen unterschiedliche Zeitpunkte auf der U-Kurve wider: präklinische oder frühe Krankheitsstadien gehen mit einer neuronalen Hyperaktivierung einher, während spätere oder symptomatische Stadien mit höherer Krankheitslast mit einer Hypoaktivierung assoziiert sind. Kompensationsversuche können dabei nicht nur lokal, sondern auch durch andere Gehirnregionen, gleichzeitig sowie zeitversetzt erfolgen. Sie sind daher nicht als aufeinanderfolgende, trennbare Prozesse zu verstehen. Im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen des MTL können kognitive Funktionen von dieser Region in andere Regionen, wie dem PFC, verlagert werden. Es kann eine verminderte MTL-Aktivität bei gleichzeitiger präfrontaler Hyperaktivierung beobachtet werden. (221, 262)

Dies deckt sich mit der Studie von Erk et al. (218), die dasselbe Gedächtnisparadigma wie wir in einer Studienkohorte mit subjektiver kognitiver Störung (SMI), einer Vorstufe von objektivierbaren Gedächtnisstörungen wie MCI oder Alzheimer, nutzten. Während des „Recall“ zeigten Patient*innen eine verringerte HC-Aktivität rechts im Vergleich zu Kontrollen, bei gleichzeitiger Zunahme der Aktivität im rechten dIPFC. MCI-Patient*innen zeigten hingegen sowohl eine reduzierte Aktivierung in HC und dIPFC als auch eine schlechtere Performance. Bei der SMI-Kohorte korrelierte die präfrontale Aktivierung mit der späteren „Recognition“ Performance. Im Gegensatz dazu zeigten gesunde Kontrollen eine Korrelation mit der HC-Aktivität. (218) Auch Grady et al. (263) berichten von ähnlichen Korrelationen bei gesunden älteren Erwachsenen. Nach Cabeza & Dennis (221) kann in diesem Fall von einem erfolgreichen

Kompensationsversuch ausgegangen werden. Die Autor*innen postulieren deshalb, dass die SMI wie die MCI von einer gestörten HC-Funktion gekennzeichnet ist. Der Erhalt der kognitiven Funktion kann allerdings klinisch bei der SMI noch über die Mehraktivierung im dlPFC im Gegensatz zur MCI kompensiert werden. (218)

Es gibt bereits Hinweise auf eine präfrontale Hyperaktivität bei anderen Erkrankungen, die den MTL betreffen. (264) Auch eine Übertragung der Kompensationshypothese auf die Depression ist denkbar, da die Alzheimer-Erkrankung – wie die Depression – eine Erkrankung des deklarativen Gedächtnisses ist, die mit HC-Läsionen und Aktivierungsdefiziten des MTL assoziiert ist. (219) Darüber hinaus gilt die Depression als Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz. (265) Trotzdem gibt es dazu kaum Studien bei einem depressiven Patient*innenkollektiv. Zum episodischen Gedächtnis konnten die Studien von Werner et al. (208) und van Eijndhoven et al. (209) keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Performance und HC-Aktivität, aber eine erhöhte Aktivität präfrontal beobachten, während Kassel et al. (211) kognitive Defizite feststellten, wenn HC- und PFC-Aktivität verringert waren. Thomas et al. (217) postulierten deshalb, dass die kognitive Performance bei der Depression durch eine präfrontale Hyperaktivität aufrecht erhalten werden kann.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit diesen Erkenntnissen, auch wenn die oben genannten Studien Gruppenunterschiede zwischen Patient*innen und Kontrollen betrachteten, während wir Absetzeffekte untersuchten: Patient*innen zeigten erst nach dem Absetzen der ADM eine erhöhte dlPFC-Aktivität ohne eine gleichzeitige Verschlechterung der kognitiven Leistung. Unsere Theorie ist daher, dass Kompensationsmechanismen medikamentös über ADM oder neuronal über eine präfrontale Hyperaktivität bei der Depression wirken können. Patient*innen wiesen zunächst keine Aktivierungsdefizite auf, da sie durch die Pharmakotherapie ausreichende kognitive Unterstützung erhielten, um dieselbe Gedächtnisleistung wie gesunde Kontrollen aufrecht zu erhalten. Nach dem Absetzen ist die Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Strukturen zum Ausgleich der ausfallenden pro-kognitiven ADM-Effekte notwendig. Wir vermuten, dass der dlPFC diese kompensatorische Rolle übernimmt. Allerdings konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen der dlPFC Aktivität und „Recall“ Performance herstellen, die diese Hypothese weiter untermauern könnte. Auch konnten wir keinen Zusammenhang mit der Medikamentenlast feststellen. Möglicherweise werden präfrontale Kompensationsmechanismen unabhängig von der letzten Medikamentendosis initiiert.

Eine erhöhte dlPFC-Aktivität kann auch auf einen erhöhten Schwierigkeitsgrad der Aufgabe hinweisen. Walter et al. (266) konnten einen Anstieg der dlPFC-Aktivität bei teilweise remittierten depressiven Patient*innen im Vergleich zu Kontrollen in einem Paradigma zum Arbeitsgedächtnis verzeichnen. Dabei war die Aktivierung bei der höchsten Schwierigkeitsstufe am ausgeprägtesten. (266) Cabeza & Dennis (221) beschreiben in ihrem Modell auch einen Zusammenhang der neuronalen Aktivierung mit der kognitiven Belastung in Form einer invertierten U-Kurve, die sich im Prozess des Alterns verändert. Ältere Proband*innen zeigen früher und bei einem niedrigeren Schwierigkeitsgrad bereits kompensatorische Versuche im Sinne einer Hyperaktivierung als jüngere Proband*innen. Sie erreichen auch nicht die gleiche Schwierigkeitsstufe wie die jüngere Kohorte. (221, 262) Aktivitätsunterschiede zwischen Alterskohorten können daher in funktionellen Studien minimiert werden, wenn der Schwierigkeitsgrad als Kovariate in die Analysen miteinbezogen wird. (267) Übertragen wir dies in unsere Studie, könnten Patient*innen die Gedächtnisaufgabe ohne ADM subjektiv als schwieriger empfunden haben als mit ADM und deshalb früher kompensatorische Netzwerke involviert haben. Leider ist es uns nicht möglich, diesen Zusammenhang näher zu überprüfen, da unser experimentelles Design nicht auf die Untersuchung verschiedener Schwierigkeitsstufen ausgelegt war und die subjektiv empfundene Schwierigkeit nicht abgefragt wurde.

Schlussendlich besteht die Möglichkeit, dass der Anstieg der Residualsymptomatik die neuronale Aktivierung beeinflusst haben könnte. Höhere Ängstlichkeitssymptome – auch wenn immer noch im Referenzbereich – könnten zu einem erhöhten Stressempfinden während der Aufgabenbewältigung geführt haben. Dies könnte ein stärkeres Bewusstsein über die notwendig zu erbringende Leistung und möglicherweise erfolgte Fehler generieren. Das gerichtete Lenken der Aufmerksamkeit ist eine Aufgabe des dlPFC und kann daher bei den Patient*innen nach dem Absetzen erhöht aktiviert worden sein. Allerdings fanden wir keine Korrelation der Depressivitäts- oder Ängstlichkeitssymptome mit der dlPFC-Aktivität.

Zusammenfassend sprechen unsere Ergebnisse für die *a priori* aufgestellte Kompensationshypothese. Wir postulieren daher, dass das Phänomen der kompensatorischen präfrontalen Hyperaktivierung auch bei der Depression von Bedeutung ist, auch wenn noch Fragen offenbleiben. Zur genauen Untersuchung dieser kompensatorischen Mechanismen sind daher weitere longitudinale Studien notwendig, die das episodische Gedächtnis im Verlauf der Erkrankung und den damit

einhergehenden neurodegenerativen Veränderungen funktionell untersuchen, so wie es Studien in der Alterungs- und Alzheimerforschung tun. Die Durchführung von Konnektivitätsanalysen könnte weitere wichtige Informationen zum effektiven Zusammenspiel der neuronalen Regionen (z.B. MTL und PFC) liefern. Eine Identifikation kompensationsfähiger Netzwerke und Aktivitäten könnte die Erforschung weiterer oder Verbesserung bestehender Behandlungsinterventionen ermöglichen.

5.3. Volumenanalyse

Das HC-Volumen unserer Patient*innen war signifikant größer als das der Kontrollkohorte. Dieser Befund ist überraschend, da er der bisherigen Annahme über verminderte HC-Volumina als pathologisches Merkmal der Depression widerspricht. (155-158) Die jüngste Metaanalyse von Espinoza Oyarce et al. (158), die 51 Studien mit insgesamt 4723 Patient*innen einschloss, berichtet von einer durchschnittlichen Volumenreduktion des HC von 6,8% bei depressiven Patient*innen. Eine Assoziation des Volumenverlustes mit der Episodenanzahl war gegeben. Dies deckt sich mit anderen Berichten zum Thema. (155, 157) Da die Patient*innen aus unserer Studie von durchschnittlich $2,5 \pm 1,64$ depressiven Episoden in der Vorgeschichte berichteten, erwarteten wir ähnliche Volumenreduktionen. Allerdings unterschieden sich unsere Patient*innen in zwei Merkmalen von dem Großteil der in den Metaanalysen inkludierten Studien: Sie waren remittiert und nahmen ADM ein.

Patient*innen in Remission unterscheiden sich von akut depressiven Patient*innen. So konnten Subgruppen-Metaanalysen keinen signifikanten Gruppenunterschied im HC-Volumen bei remittierten depressiven Patient*innen im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufzeigen. Das HC-Volumen bei remittierten Patient*innen ist damit ähnlich groß wie bei Kontrollen und signifikant größer als bei akut depressiven Patient*innen. Die Zahl der Studien, die dies untersucht haben, ist allerdings klein; die Zahl der eingeschlossenen Patient*innen dementsprechend gering. (155, 158) Darüber hinaus konnten Sheline et al. (268) zeigen, dass Patient*innen, die nicht die Remission erreichten, kleinere HC-Volumina haben. Dies bestätigt die Metaanalyse von Colle et al. (269).

Ein weiterer Erklärungsansatz ist die Pharmakotherapie mit ADM. Einerseits wird ein kleiner HC mit einer pharmakologischen Therapieresistenz assoziiert. (158, 205, 269) Da das erfolgreiche Therapieansprechen auf ADM ein Einschlusskriterium für unsere Studie darstellte, könnte dies einen Selektionsbias von Patient*innen mit größeren HC-

Volumen ergeben haben. Andererseits gibt es Hinweise darauf, dass ADM das HC-Volumen steigern können: Die Postmortemstudie von Boldrini et al. (206) berichtet, dass die Volumina von pharmakologisch behandelten Patient*innen größer als die von unbehandelten Patient*innen waren. Die prospektive Longitudinalstudie von Frodl et al. (205) konnte über einen Zeitraum von drei Jahren eine signifikante Volumenzunahme im linken HC bei Patient*innen, die ADM einnahmen, beobachten. Patient*innen ohne ADM-Therapie verzeichneten hingegen Volumenverluste über denselben Zeitraum. In der Studie von Tai et al. (270) blieb das HC-Volumen über einen zwölfwöchigen Untersuchungszeitraum bei den erfolgreich medikamentös behandelten Patient*innen unverändert, während Patient*innen, die psychotherapeutisch behandelt wurden oder nicht auf die ADM-Therapie ansprachen eine signifikante Volumenverringerng vorwiesen. Sowohl Frodl et al. (205) als auch Sheline et al. (164) konnten eine negative Korrelation des HC-Volumens mit der Anzahl an untherapierten Krankheitstagen beobachten. Insgesamt suggerieren die bisherigen Studienergebnisse, dass ADM zwei mögliche strukturelle Wirkungen auf den HC haben: ADM verhindern protektiv eine Progression des Volumenverlustes, die im Rahmen der depressiven Erkrankung zu erwarten ist; darüber hinaus können ADM – vermutlich durch eine längerfristige Therapie – auch eine Volumenzunahme erzielen. Dabei ist ein frühzeitiger Therapiebeginn zur Minimierung der Anzahl der untherapierten Krankheitstage anzustreben. Zudem werden auch andere Therapien, wie die Elektrokonvulsionstherapie, mit einer HC-Volumenzunahme assoziiert. (271) Ein möglicher Wirkmechanismus könnte die Steigerung der Neurogenese sein. (55, 168, 170) So konnten Kepa et al. (187) in einer Studie an 1398 gesunden Kontrollen zeigen, dass eine Expression des MYTL1L (einem neuronalen Transkriptionsfaktor, der für die Neurogenese erforderlich ist) mit dem HC-Volumen korrelierte.

Es gibt bisher wenig Studien, die (Langzeit-)Effekte der ADM-Therapie auf das HC-Volumen untersuchen. Die oben zitierten Metaanalysen, die eine Verringerung des HC-Volumens bei der Depression berichten, konnten keine Assoziation mit dem Medikationsstatus herstellen. (155, 157, 158) Möglicherweise ist aber eine punktuelle Erfassung des Medikationsstatus nicht geeignet, um mögliche Wirkmechanismen der ADM zu erfassen. Geht man davon aus, dass die Wirkungen auf das Volumen Lang- und nicht Kurzeiteffekte der ADM-Therapie darstellen, wären andere Parameter wie die Zahl der untherapierten Krankheitstage, die ADM-Einnahmedauer oder das Therapieansprechen von bedeutender Relevanz. Wir haben deshalb in unserer Studie

die absolute Einnahmedauer von ADM extrahiert. Im Durchschnitt nahmen die in der Querschnittsanalyse inkludierten Patient*innen $52,40 \pm 48,57$ Monate lang ADM ein. Entgegen unserer Erwartungen konnten wir aber keine Korrelation zwischen dem HC-Volumen und der ADM-Einnahmedauer feststellen. Dies kann mehrere Gründe haben. Einerseits basieren die erhobenen Daten auf einer retrospektiven Befragung. Eine individuelle Einnahmedauer kann sich teilweise aus mehreren einzelnen Behandlungsabschnitten mit Therapieunterbrechungen zusammensetzen, die über mehrere Jahre verläuft. Jahre später ist es oft schwer, sich an genaue Daten aus der Vergangenheit zu erinnern. Andererseits fehlen weitere Informationen, die die Stärke der ADM-Wirkungen beeinflussen könnten, z.B. Dosierung, Wirkstoffklasse, Therapieresistenz, gleichzeitige Einnahme von mehreren ADM. Hier bedarf es weiterer prospektiver Studien, die den Einfluss dieser Faktoren auf die Wirksamkeit der ADM in Bezug auf das HC-Volumen untersuchen.

Zusammenfassend ist der Befund eines vergrößerten HC-Volumens bei depressiven Patient*innen bemerkenswert. Er konnte zum zweiten Messzeitpunkt T2 repliziert werden. Auch wenn das HC-Volumen für die Dauer der Studie stabil blieb, ist es uns nicht möglich, eine Aussage über mögliche volumetrische Veränderungen im Verlauf der Erkrankung zu treffen. Es bleiben daher noch viele Fragen offen. Prospektive Longitudinalstudien, in denen die Veränderungen des HC-Volumens vor dem Erkrankungseintritt und im Krankheitsverlauf verfolgt werden, sind notwendig, um zu klären, ob Volumenveränderungen einen Vulnerabilitätsfaktor für die Entwicklung einer (therapieresistenten) Depression oder ein Ausdruck chronischen Stresses im Verlauf der Erkrankung darstellen. Zudem sollten Einflüsse der Remission und ADM-Therapie auf das Volumen näher untersucht werden. Die potenzielle Reversibilität der Volumenveränderungen würde eine wichtige therapeutische Implikation für ADM darstellen.

5.4. Stärken und Limitationen

Die Studienlage zu neuronalen Korrelaten des episodischen Gedächtnisses in der Depression ist bisher übersichtlich und geprägt von kleinen Studienpopulationen, unterschiedlichen experimentellen Paradigmen und heterogenen Resultaten. Mit über 150 inkludierten Studienteilnehmer*innen – davon fast 100 Patient*innen – ist diese Studie nach unserem Wissen die mit Abstand größte Studie in dem bisher überschaubaren Forschungsfeld. Kohorten der bisherigen Studien zum episodischen

„Recall“ umfassten meist Gruppengrößen von 10-30 Patient*innen, was eine ausdrückliche Limitation darstellt. Ein kleiner Stichprobenumfang kann zu falsch negativen sowie falsch positiven Ergebnissen führen und funktionelle Effekte eventuell überschätzen, da Studien mit weniger Power häufiger von größeren Effekten als Studien mit größeren Stichproben berichten. (258) Trotz der großen Zahl der hier inkludierten Studienteilnehmer*innen bleibt jedoch nicht ausgeschlossen, dass auch unsere Studienpopulation nicht die ausreichende Größe hat, um signifikante Auswirkungen des Absetzens zu erfassen.

Darüber hinaus ist dies die erste Studie überhaupt, die den Einfluss der ADM-Diskontinuation funktionell untersucht. Ein genaueres Verständnis über neurobiologische Mechanismen des Absetzens sind jedoch essenziell, um Therapieempfehlungen zum Absetzen zu erstellen und anzupassen und Patient*innen währenddessen bestmöglich zu unterstützen. Wir führten den zweiten Messtermin T2 innerhalb der ersten zwei Wochen nach dem Absetzen durch und können daher nicht ausschließen, dass wir dadurch möglicherweise nur Kurzzeiteffekte statt langfristige Veränderungen des Absetzens erfasst haben. Zukünftige Studien sollten eruieren welcher Zeitraum für die Erfassung von Absetzeffekten besonders sinnvoll ist.

Zur Untersuchung des episodischen Gedächtnisses nutzten wir ein etabliertes Gedächtnisparadigma. (187, 218, 226, 229, 230) Gepaarte assoziative Paradigmen eignen sich besonders gut für die Untersuchung von der HC-abhängigen Gedächtnisphase „Recall“. (153, 227, 228) Ein Blockdesign ist durch die Summation der BOLD-Signale je Bedingung von einem größeren Signal-Rausch-Verhältnis geprägt, welches die robuste Identifikation neuronaler Muster ermöglicht. (272, 273) Limitierend ist hierbei die eingeschränkte Verfügbarkeit der Verhaltensdaten des Gedächtnisparadigmas zum Messzeitpunkt T1 zu erwähnen. Aufgrund technischer Schwierigkeiten standen uns nur die Werte der Berliner Studienkohorte zur Verfügung, die etwa ein Drittel der Gesamtpopulation ausmachte. Somit können wir alle Analysen, die auf die „Recall“ Performance beruhen nur mit Vorsicht interpretieren.

Eine klare Stärke unserer Studie ist das naturalistische Studiendesign sowie der Einschluss einer heterogenen Gruppe an depressiven Patient*innen, welches die klinische Realität widerspiegelt und eine Übertragung auf den psychiatrischen Alltag erleichtert. Die Patient*innenkohorte umfasste verschiedene Krankheitsgeschichten, Schweregrade und Komorbiditäten; die verwendeten ADM stammten aus

unterschiedlichen Wirkstoffklassen, mit variabler Dosis und Einnahmedauer. Patient*innen hatten einen intrinsischen Wunsch zum Absetzen der ADM, unabhängig von der Studienteilnahme und konnten dies im Rahmen der Studie – unabhängig von der randomisierten Zuteilung in eine von zwei Subgruppen – durchführen. Auch die Länge des Ausschleichens der ADM wurde nicht durch die Studie beeinflusst, sondern gemeinsam mit den behandelnden niedergelassenen Ärzt*innen vereinbart. Gleichzeitig stellen die Heterogenität der Studienpopulation und das naturalistische Design auch eine klare Limitation der Studie dar. Wir können nicht ausschließen, dass dadurch Störfaktoren unsere Ergebnisse beeinflusst haben. Aufgrund der variablen und vielfältigen Wirkung von ADM wäre beispielsweise in zukünftigen Studien die Beschränkung auf eine ADM-Substanzklasse zur Untersuchung von Absetzfolgen denkbar, wobei in unserer Studienkohorte bereits fast drei Viertel der Patient*innen SSRI und ein Viertel SSNRI nutzten. Auch das bizenrische Studiendesign, welches zwar die Rekrutierung größerer Studienkohorten ermöglichte, könnte zu weiteren Heterogenitäten geführt haben. So nutzten die Studienstandorte Zürich und Berlin verschiedene MRT-Geräte mit teilweise verschiedenen Aufnahmeparametern. Wir versuchten diese Einflüsse zu minimieren, indem wir den Studienstandort als Kovariate in die Datenanalysen einfügten. Darüber hinaus verfügen Patient*innen in einer Beobachtungsstudie über ein Bewusstsein der Intervention – dem Absetzen und den damit einhergehende Veränderungen. Allerdings ist die Durchführung doppelblinder randomisiert-kontrollierter Interventionsstudien für diese Fragestellung schwierig umsetzbar. Sie würden vorrangig von einer abrupten ADM-Diskontinuation Gebrauch machen, die wie einleitend erwähnt mit einem höheren Rückfallrisiko und Absetzsymptomen assoziiert wird. Auch eine Vorgabe von festen Absetzschemata als Alternative würde vermutlich nicht so behandlungsschonend und nebenwirkungsarm verlaufen wie die Nutzung individuell abgestimmter Absetzschemata, wie es unsere Patient*innen erhielten.

5.5. Fazit mit Ausblick

Diese Studie ist eine von wenigen Studien bislang, die neuronale Korrelate des episodischen Gedächtnisses bei der Depression untersuchen. Unsere Studie legt nahe, dass remittierte Patient*innen unter einer stabilen ADM-Therapie wenig funktionelle Unterschiede zu gesunden Kontrollen aufweisen. Abweichende funktionelle Aktivitätsmuster während des episodischen Gedächtnisses bei akuter Depression sind daher primär als situativ variierender Zustand (*State*-Faktor) statt als

relativ stabile Eigenschaft (*Trait*-Faktor) der Depression zu verstehen. Alternativ könnten fehlende Gruppenunterschiede auch auf die ADM-Therapie zurückgeführt werden. Zukünftige Studien müssen diese Vermutungen nun bestätigen. Dabei wären insbesondere große Kohortenstudien, die Patient*innen sowohl im remittierten als auch depressiven Zustand einschließen und vergleichen sowie Longitudinalstudien, die Patient*innen vor oder mit Krankheitsbeginn bis zur Remission begleiten, interessant. Uns sind dabei die Schwierigkeiten der Umsetzbarkeit von Langzeitstudien bewusst. Auch fehlt es bisher an *funktionellen* Studien, die ADM-Effekte – insbesondere solche einer Langzeittherapie – auf das episodische Gedächtnis untersuchen. Studien, die die Effektivität von ADM untersuchen, beschränken sich häufig auf Zeiträume von acht bis zwölf Wochen, während Patient*innen häufig über mehrere Jahre ADM einnehmen, und sind daher nicht realistisch auf den klinischen Alltag übertragbar.

Ebenso ist der unerwartete signifikante Volumenunterschied im HC zwischen Patient*innen und gesunden Kontrollen erwähnenswert. Eine Rückführung auf die langjährige ADM-Therapie oder Remission ist denkbar. In zukünftigen Studien gilt es mögliche Effekte der Remission oder ADM-Therapie auf das HC-Volumen zu identifizieren und näher zu untersuchen. Insbesondere prospektive longitudinale Studien über einen Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren, die die voluminösen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung (akute Episode – Remission – Rezidiv) und in Abhängigkeit der ADM-Therapie beobachten können, wären aufschlussreich. Hier könnte möglicherweise beobachtet werden, wie kleinere HC-Volumen einerseits einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression mit Therapieresistenz darstellen und sich andererseits im Rahmen der Erkrankung weiterverringern. Weitere Hinweise dahingehend, dass HC-Volumenreduktionen möglicherweise reversible pathologische Marker der Depression darstellen, könnten weitere Implikationen für eine ADM-Therapie ermöglichen. Dabei gilt es Effekte einer de novo von einer langjährigen ADM-Therapie zu unterscheiden. Zudem gilt es seine Rolle als prädiktiver Parameter für die Remission oder das Therapieansprechen weiter zu erörtern. Neben dem Einbezug von ADM-Einnahmedauer und -Dosis könnten zudem weitere Faktoren, wie BDNF, Cortisol oder Zytokine, die Einfluss auf die HC-Neurogenese haben, zum besseren Verständnis der physiologischen Mechanismen beitragen und mögliche Zusammenhänge aufzeigen.

Nach dem Absetzen der ADM verzeichneten wir eine relativ erhöhte Aktivität im rechten dlPFC bei gleichbleibender kognitiver Leistung. Wir vermuten, dass diese Hyperaktivität als kompensatorischer Prozess zum Aufrechterhalten der kognitiven Funktion nach dem Ausbleiben pro-kognitiver ADM-Effekte zu verstehen ist und verweisen dafür auf die extensive Forschung zu präfrontalen Kompensationsversuchen in der Alters- und Alzheimerforschung. Bisher wurde dies jedoch noch nicht näher auf die Depressionsforschung übertragen. Weitere prospektive Studien zur Untersuchung des episodischen Gedächtnisses sind erforderlich, um kompensierende Bereiche zu identifizieren. Ziel wäre die systematische Erfassung der Beziehung zwischen neuronaler Aktivierung und kompensatorischer Hyperaktivität in Abhängigkeit der Aufgabenanforderungen. Dafür könnte das Gedächtnisparadigma mit variablen Schwierigkeitsstufen ausgestattet werden. Insgesamt wäre der Vergleich von remittierten und akut depressiven Patient*innen mit und ohne subjektive Gedächtnisstörungen im Zusammenhang mit ADM-Einnahme und -Diskontinuation relevant. Zusammenhänge mit der Absetzdauer und den -schemata sollten erfasst und ein besonderes Augenmerk auf die verschiedenen ADM-Substanzklassen gelegt werden, um mögliche Unterschiede in der Wirkweise zu erfassen. Für die Absetzanalyse luden wir nur Patient*innen zu einem zweiten Messzeitpunkt ein und verglichen die Kohorten mit und ohne ADM. Ein weiterer Querschnittsvergleich mit gesunden Kontrollen zu T2 könnte ebenso interessant sein.

Schätzungen nach nimmt jede 50. Person weltweit ADM ein, in Ländern mit hohem Einkommen sogar jede 14. Person, Tendenz steigend. (80) Für die Therapie der Depression ist die Pharmakotherapie für die Einstellung einer Remission sowie der Rückfallsprophylaxe essenziell. Allerdings gibt es noch Unklarheiten darüber, wann und wie ADM wieder abgesetzt werden können. Auch gibt es bislang kaum funktionelle Studien, die das Absetzen neuronal untersucht haben. Unsere Studie soll daher den Weg für weitere Untersuchungen in diesem Bereich ebnen. Denn ein genaueres Verständnis über neurobiologische Mechanismen des Absetzens sind essenziell, um Patient*innen während des Absetzens ihrer ADM bestmöglich zu unterstützen und Therapieempfehlungen zu aktualisieren. Ein Verständnis über neurobiologische Mechanismen und Netzwerkkorrelate sowie die Möglichkeit einer kompensatorischen präfrontalen Hyperaktivierung könnten die Identifikation und Erforschung neuer, möglicherweise personalisierter Therapiestrategien ermöglichen. Die

Neurobildung verfügt über ein erhebliches Potenzial zur Entwicklung prognostischer Marker für das klinische Therapieansprechen von Depressionen beizutragen.

Literaturverzeichnis

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
2. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16065.
3. Steffen A, Thom J, Jacobi F, Holstiege J, Bätzing J. Trends in prevalence of depression in Germany between 2009 and 2017 based on nationwide ambulatory claims data. *J Affect Disord*. 2020;271:239-47.
4. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, Demyttenaere K, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Kovess-Masfety V, Levinson D, Medina Mora ME, Ono Y, Ormel J, Pennell BE, Posada-Villa J, Sampson NA, Williams D, Kessler RC. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):785-95.
5. Kendall KM, Van Assche E, Andlauer TFM, Choi KW, Luykx JJ, Schulte EC, Lu Y. The genetic basis of major depression. *Psychol Med*. 2021;51(13):2217-30.
6. Collaborators GMD. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-50.
7. Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*. 2013;11:129.
8. Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35(1):1-14.
9. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res*. 2018;341:79-90.
10. Nemeroff CB. The State of Our Understanding of the Pathophysiology and Optimal Treatment of Depression: Glass Half Full or Half Empty? *The American journal of psychiatry*. 2020;177(8):671-85.
11. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455(7215):894-902.
12. Nelson J, Klumparendt A, Doebler P, Ehring T. Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210(2):96-104.
13. Humphreys KL, LeMoult J, Wear JG, Piersiak HA, Lee A, Gotlib IH. Child maltreatment and depression: A meta-analysis of studies using the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2020;102:104361.
14. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, Howard LM, Pariante CM. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014;384(9956):1800-19.
15. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, Posthuma D. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet*. 2015;47(7):702-9.
16. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
17. Geschwind DH, Flint J. Genetics and genomics of psychiatric disease. *Science*. 2015;349(6255):1489-94.

18. consortium C. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder. *Nature*. 2015;523(7562):588-91.
19. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, Adams MJ, Agerbo E, Air TM, Andlauer TMF, Bacanu SA, Bækvad-Hansen M, Beekman AFT, Bigdeli TB, Binder EB, Blackwood DRH, Bryois J, Buttenschøn HN, Bybjerg-Grauholm J, Cai N, Castelao E, Christensen JH, Clarke TK, Coleman JIR, Colodro-Conde L, Couvy-Duchesne B, Craddock N, Crawford GE, Crowley CA, Dashti HS, Davies G, Deary IJ, Degenhardt F, Derks EM, Direk N, Dolan CV, Dunn EC, Eley TC, Eriksson N, Escott-Price V, Kiadeh FHF, Finucane HK, Forstner AJ, Frank J, Gaspar HA, Gill M, Giusti-Rodríguez P, Goes FS, Gordon SD, Grove J, Hall LS, Hannon E, Hansen CS, Hansen TF, Herms S, Hickie IB, Hoffmann P, Homuth G, Horn C, Hottenga JJ, Hougaard DM, Hu M, Hyde CL, Ising M, Jansen R, Jin F, Jorgenson E, Knowles JA, Kohane IS, Kraft J, Kretschmar WW, Krogh J, Kutalik Z, Lane JM, Li Y, Lind PA, Liu X, Lu L, MacIntyre DJ, MacKinnon DF, Maier RM, Maier W, Marchini J, Mbarek H, McGrath P, McGuffin P, Medland SE, Mehta D, Middeldorp CM, Mihailov E, Milaneschi Y, Milani L, Mill J, Mondimore FM, Montgomery GW, Mostafavi S, Mullins N, Nauck M, Ng B, Nivard MG, Nyholt DR, O'Reilly PF, Oskarsson H, Owen MJ, Painter JN, Pedersen CB, Pedersen MG, Peterson RE, Pettersson E, Peyrot WJ, Pistis G, Posthuma D, Purcell SM, Quiroz JA, Qvist P, Rice JP, Riley BP, Rivera M, Saeed Mirza S, Saxena R, Schoevers R, Schulte EC, Shen L, Shi J, Shyn SI, Sigurdsson E, Sinnamon GBC, Smit JH, Smith DJ, Stefansson H, Steinberg S, Stockmeier CA, Streit F, Strohmaier J, Tansey KE, Teismann H, Teumer A, Thompson W, Thomson PA, Thorgeirsson TE, Tian C, Traylor M, Treutlein J, Trubetskoy V, Uitterlinden AG, Umbricht D, Van der Auwera S, van Hemert AM, Viktorin A, Visscher PM, Wang Y, Webb BT, Weinsheimer SM, Wellmann J, Willemsen G, Witt SH, Wu Y, Xi HS, Yang J, Zhang F, Arolt V, Baune BT, Berger K, Boomsma DI, Cichon S, Dannlowski U, de Geus ECJ, DePaulo JR, Domenici E, Domschke K, Esko T, Grabe HJ, Hamilton SP, Hayward C, Heath AC, Hinds DA, Kendler KS, Kloiber S, Lewis G, Li QS, Lucae S, Madden PFA, Magnusson PK, Martin NG, McIntosh AM, Metspalu A, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Nordentoft M, Nöthen MM, O'Donovan MC, Paciga SA, Pedersen NL, Penninx BWJH, Perlis RH, Porteous DJ, Potash JB, Preisig M, Rietschel M, Schaefer C, Schulze TG, Smoller JW, Stefansson K, Tiemeier H, Uher R, Völzke H, Weissman MM, Werge T, Winslow AR, Lewis CM, Levinson DF, Breen G, Børglum AD, Sullivan PF, eQTLGen, 23andMe, Consortium MDDWGotPG. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet*. 2018;50(5):668-81.
20. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, Coleman JRI, Hagenaars SP, Ward J, Wigmore EM, Alloza C, Shen X, Barbu MC, Xu EY, Whalley HC, Marioni RE, Porteous DJ, Davies G, Deary IJ, Hemani G, Berger K, Teismann H, Rawal R, Arolt V, Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Tian C, Hinds DA, Trzaskowski M, Byrne EM, Ripke S, Smith DJ, Sullivan PF, Wray NR, Breen G, Lewis CM, McIntosh AM, Team aR, Consortium MDDWGotPG. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343-52.
21. Levey DF, Stein MB, Wendt FR, Pathak GA, Zhou H, Aslan M, Quaden R, Harrington KM, Sanacora G, McIntosh AM, Concato J, Polimanti R, Gelernter J, on behalf of the Million Veteran P.

22. Schwabe I, Milaneschi Y, Gerring Z, Sullivan PF, Schulte E, Suppli NP, Thorp JG, Derks EM, Middeldorp CM. Unraveling the genetic architecture of major depressive disorder: merits and pitfalls of the approaches used in genome-wide association studies. *Psychol Med.* 2019;49(16):2646-56.
23. Bosker FJ, Hartman CA, Nolte IM, Prins BP, Terpstra P, Posthuma D, van Veen T, Willemsen G, DeRijk RH, de Geus EJ, Hoogendijk WJ, Sullivan PF, Penninx BW, Boomsma DI, Snieder H, Nolen WA. Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Mol Psychiatry.* 2011;16(5):516-32.
24. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, Byrne EM, Blackwood DH, Boomsma DI, Cichon S, Heath AC, Holsboer F, Lucae S, Madden PA, Martin NG, McGuffin P, Muglia P, Noethen MM, Penninx BP, Pergadia ML, Potash JB, Rietschel M, Lin D, Müller-Myhsok B, Shi J, Steinberg S, Grabe HJ, Lichtenstein P, Magnusson P, Perlis RH, Preisig M, Smoller JW, Stefansson K, Uher R, Kutalik Z, Tansey KE, Teumer A, Viktorin A, Barnes MR, Bettecken T, Binder EB, Breuer R, Castro VM, Churchill SE, Coryell WH, Craddock N, Craig IW, Czamara D, De Geus EJ, Degenhardt F, Farmer AE, Fava M, Frank J, Gainer VS, Gallagher PJ, Gordon SD, Goryachev S, Gross M, Guipponi M, Henders AK, Herms S, Hickie IB, Hoefels S, Hoogendijk W, Hottenga JJ, Iosifescu DV, Ising M, Jones I, Jones L, Jung-Ying T, Knowles JA, Kohane IS, Kohli MA, Korszun A, Landen M, Lawson WB, Lewis G, Macintyre D, Maier W, Mattheisen M, McGrath PJ, McIntosh A, McLean A, Middeldorp CM, Middleton L, Montgomery GM, Murphy SN, Nauck M, Nolen WA, Nyholt DR, O'Donovan M, Oskarsson H, Pedersen N, Scheftner WA, Schulz A, Schulze TG, Shyn SI, Sigurdsson E, Slager SL, Smit JH, Stefansson H, Steffens M, Thorgeirsson T, Tozzi F, Treutlein J, Uhr M, van den Oord EJ, Van Grootheest G, Völzke H, Weilburg JB, Willemsen G, Zitman FG, Neale B, Daly M, Levinson DF, Sullivan PF, Consortium MDDWGotPG. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(4):497-511.
25. Nguyen TD, Harder A, Xiong Y, Kowalec K, Hägg S, Cai N, Kuja-Halkola R, Dalman C, Sullivan PF, Lu Y. Genetic heterogeneity and subtypes of major depression. *Mol Psychiatry.* 2022.
26. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron.* 2020;107(2):234-56.
27. Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry.* 2015;20(1):32-47.
28. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *The American journal of psychiatry.* 2003;160(9):1554-65.
29. Sorrells SF, Caso JR, Munhoz CD, Sapolsky RM. The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation. *Neuron.* 2009;64(1):33-9.
30. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med.* 2011;73(2):114-26.
31. Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2020;25(2):321-38.
32. Vreeburg S, Hoogendijk W, van Pelt J, DeRijk R, Verhagen J, van Dyck R, Smit J, Zitman F, Penninx B. Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-

- Adrenal Axis Activity Results From a Large Cohort Study. *Archives of General Psychiatry*. 2009;66(6):617-26.
33. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, Kieling C, Fisher HL, Kohrt BA, Mondelli V. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;136:105625.
 34. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;233:45-67.
 35. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(9):846-56.
 36. Nandam LS, Brazel M, Zhou M, Jhaveri DJ. Cortisol and Major Depressive Disorder-Translating Findings From Humans to Animal Models and Back. *Front Psychiatry*. 2019;10:974.
 37. Nikkheslat N, McLaughlin AP, Hastings C, Zajkowska Z, Nettis MA, Mariani N, Enache D, Lombardo G, Pointon L, Cowen PJ, Cavanagh J, Harrison NA, Bullmore ET, Pariante CM, Mondelli V, Consortium N. Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression. *Brain Behav Immun*. 2020;87:229-37.
 38. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):642-9.
 39. Fischer S, Macare C, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response-Meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:200-11.
 40. Fischer S, Strawbridge R, Vives AH, Cleare AJ. Cortisol as a predictor of psychological therapy response in depressive disorders: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210(2):105-9.
 41. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Riedesel K, Wiedemann K, Kellner M, Otte C. Cognitive Impairment in Major Depression: Association with Salivary Cortisol. *Biological Psychiatry*. 2009;66(9):879-85.
 42. Prado CE, Crowe SF. Corticosteroids and Cognition: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2019;29(3):288-312.
 43. Kohler O, Krogh J, Mors O, Benros ME. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(7):732-42.
 44. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Ostergaard SD, Eaton WW, Krogh J, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):812-20.
 45. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, Stubbs B, Solmi M, Veronese N, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lanctôt KL, Carvalho AF. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(5):373-87.
 46. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(10):1532-43.
 47. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M, Machado MO, Stubbs B, Ajnakina O, Sherman C, Sun YR, Liu CS, Brunoni AR, Pigato G, Fernandes BS, Bortolato B, Husain MI, Dragioti E, Firth J, Cosco TD, Maes M, Berk M, Lanctôt KL, Vieta E, Pizzagalli DA, Smith L, Fusar-Poli P, Kurdyak PA, Fornaro M, Rehm J,

- Herrmann N. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):152.
48. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med*. 2019;49(12):1958-70.
 49. Orsolini L, Pompili S, Tempia Valenta S, Salvi V, Volpe U. C-Reactive Protein as a Biomarker for Major Depressive Disorder? *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
 50. Köhler-Forsberg O, N Lydholm C, Hjorthøj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(5):404-19.
 51. Bai S, Guo W, Feng Y, Deng H, Li G, Nie H, Guo G, Yu H, Ma Y, Wang J, Chen S, Jing J, Yang J, Tang Y, Tang Z. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(1):21-32.
 52. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, de Andrade NQ, Morris G, Fernandes BS, Brunoni AR, Herrmann N, Raison CL, Miller BJ, Lanctôt KL, Carvalho AF. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2018;55(5):4195-206.
 53. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452-9.
 54. Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14(1):7-23.
 55. Levy MJF, Boulle F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(8):2195-220.
 56. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*. 2014;19(7):791-800.
 57. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord*. 2015;174:432-40.
 58. Engelmann J, Wagner S, Wollschläger D, Kaaden S, Schlicht KF, Dreimüller N, Braus DF, Müller MB, Tüscher O, Frieling H, Tadić A, Lieb K. Higher BDNF plasma levels are associated with a normalization of memory dysfunctions during an antidepressant treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(2):183-93.
 59. Zhou C, Zhong J, Zou B, Fang L, Chen J, Deng X, Zhang L, Zhao X, Qu Z, Lei Y, Lei T. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172270.
 60. Hodes GE, Kana V, Menard C, Merad M, Russo SJ. Neuroimmune mechanisms of depression. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1386-93.
 61. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(5):349-59.

62. (WHO) WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
63. DGPPN B, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie: Unipolare Depression - Langfassung. 2 ed2015.
64. DGPPN, BÄK, KBV, Depression AHfdLU. S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie: Unipolare Depression - Langfassung. 2 ed2015.
65. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, Husain M, Kupfer DJ, Nierenberg AA, Petersen TJ, Shores-Wilson K, Rush AJ. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2006;40(1):59-69.
66. Wakefield JC, Schmitz MF. When does depression become a disorder? Using recurrence rates to evaluate the validity of proposed changes in major depression diagnostic thresholds. *World Psychiatry.* 2013;12(1):44-52.
67. Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry.* 2013;58(7):376-85.
68. Vos T, Haby MM, Barendregt JJ, Kruijshaar M, Corry J, Andrews G. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(11):1097-103.
69. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9665):746-58.
70. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10128):1357-66.
71. Petersen TJ. Enhancing the efficacy of antidepressants with psychotherapy. *J Psychopharmacol.* 2006;20(3 Suppl):19-28.
72. Bockting CLH, Klein NS, Elgersma HJ, van Rijsbergen GD, Slofstra C, Ormel J, Buskens E, Dekker J, de Jong PJ, Nolen WA, Schene AH, Hollon SD, Burger H. Effectiveness of preventive cognitive therapy while tapering antidepressants versus maintenance antidepressant treatment versus their combination in prevention of depressive relapse or recurrence (DRD study): a three-group, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(5):401-10.
73. Guidi J, Fava GA. Sequential Combination of Pharmacotherapy and Psychotherapy in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(3):261-9.
74. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *The American journal of psychiatry.* 2006;163(11):1905-17.
75. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, Ninan PT, Thase ME, Gelenberg AJ, Kupfer DJ, Regier DA, Rosenbaum JF, Ray O, Schatzberg AF, Force AT. Report by the ACNP Task Force on response and

- remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(9):1841-53.
76. Saunders R, Cohen ZD, Ambler G, DeRubeis RJ, Wiles N, Kessler D, Gilbody S, Hollon SD, Kendrick T, Watkins E, Richards D, Brabyn S, Littlewood E, Sharp D, Lewis G, Pilling S, Buckman JEJ. A Patient Stratification Approach to Identifying the Likelihood of Continued Chronic Depression and Relapse Following Treatment for Depression. *J Pers Med*. 2021;11(12).
 77. Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003;361(9358):653-61.
 78. Machmutow K, Meister R, Jansen A, Kriston L, Watzke B, Härter MC, Liebherz S. Comparative effectiveness of continuation and maintenance treatments for persistent depressive disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD012855.
 79. Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 10 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. XXX, 940 p.
 80. Brauer R, Alfageh B, Blais JE, Chan EW, Chui CSL, Hayes JF, Man KKC, Lau WCY, Yan VKC, Beykloo MY, Wang Z, Wei L, Wong ICK. Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008-19: a longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(12):1071-82.
 81. Kato M, Hori H, Inoue T, Iga J, Iwata M, Inagaki T, Shinohara K, Imai H, Murata A, Mishima K, Tajika A. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):118-33.
 82. El-Mallakh RS, Briscoe B. Studies of long-term use of antidepressants: how should the data from them be interpreted? *CNS Drugs*. 2012;26(2):97-109.
 83. Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;19(2).
 84. Vlahiotis A, Devine ST, Eichholz J, Kautzner A. Discontinuation rates and health care costs in adult patients starting generic versus brand SSRI or SNRI antidepressants in commercial health plans. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(2):123-32.
 85. Melartin TK, Rytsälä HJ, Leskelä US, Lestelä-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsä ET. Continuity is the main challenge in treating major depressive disorder in psychiatric care. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(2):220-7.
 86. Sawada N, Uchida H, Suzuki T, Watanabe K, Kikuchi T, Handa T, Kashima H. Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. *BMC Psychiatry*. 2009;9:38.
 87. Read J, Gee A, Diggle J, Butler H. Staying on, and coming off, antidepressants: The experiences of 752 UK adults. *Addict Behav*. 2019;88:82-5.
 88. Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, Kendrick T, Donald M, De Sutter AI, Robertson L, Christiaens T. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:CD013495.
 89. Lewis G, Marston L, team As. Maintenance or Discontinuation of Antidepressants in Primary Care. Reply. *N Engl J Med*. 2021;385(27):2587-8.
 90. Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, Sum MY, Sim K. Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(1):75-6.

91. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, Deveaugh-Geiss A, Krebs EE, Lohr KN. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants : a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2008;31(10):851-65.
92. Sørensen A, Juhl Jørgensen K, Munkholm K. Clinical practice guideline recommendations on tapering and discontinuing antidepressants for depression: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2022;12:20451253211067656.
93. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav.* 2019;97:111-21.
94. Maund E, Stuart B, Moore M, Dowrick C, Geraghty AWA, Dawson S, Kendrick T. Managing Antidepressant Discontinuation: A Systematic Review. *Ann Fam Med.* 2019;17(1):52-60.
95. Berwian IM, Walter H, Seifritz E, Huys QJ. Predicting relapse after antidepressant withdrawal - a systematic review. *Psychol Med.* 2017;47(3):426-37.
96. Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, Tangiisuran B, Jacob SA. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2016;193:1-10.
97. Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W, editors. *Organization of memory.* New York: Academic Press; 1972.
98. Eichenbaum H, Fiske S. Memory: Organization and Control. *Annual Review of Psychology*, Vol 68. 2017;68:19-45.
99. Squire LR, Zola-Morgan M. Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(3):a021667.
100. Dickerson B, Eichenbaum H. The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):86-104.
101. Chao OY, de Souza Silva MA, Yang YM, Huston JP. The medial prefrontal cortex - hippocampus circuit that integrates information of object, place and time to construct episodic memory in rodents: Behavioral, anatomical and neurochemical properties. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;113:373-407.
102. Simons J, Spiers H. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience.* 2003;4(8):637-48.
103. Gordon AM, Rissman J, Kiani R, Wagner AD. Cortical reinstatement mediates the relationship between content-specific encoding activity and subsequent recollection decisions. *Cereb Cortex.* 2014;24(12):3350-64.
104. Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L. Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annu Rev Psychol.* 2016;67:105-34.
105. Tyng CM, Amin HU, Saad MNM, Malik AS. The Influences of Emotion on Learning and Memory. *Front Psychol.* 2017;8:1454.
106. Dolcos F, Katsumi Y, Weymar M, Moore M, Tsukiura T, Dolcos S. Emerging Directions in Emotional Episodic Memory. *Front Psychol.* 2017;8:1867.
107. Squire LR, Zola-Morgan M. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu Rev Neurosci.* 2011;34:259-88.
108. Yonelinas AP, Ranganath C, Ekstrom AD, Wiltgen BJ. A contextual binding theory of episodic memory: systems consolidation reconsidered. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(6):364-75.
109. Klinzing JG, Niethard N, Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci.* 2019;22(10):1598-610.

110. Lisman J. The challenge of understanding the brain: where we stand in 2015. *Neuron*. 2015;86(4):864-82.
111. Skelin I, Kilianski S, McNaughton BL. Hippocampal coupling with cortical and subcortical structures in the context of memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem*. 2019;160:21-31.
112. Kafkas A, Montaldi D. How do memory systems detect and respond to novelty? *Neurosci Lett*. 2018;680:60-8.
113. Mandler G. Organization and recognition. In: Tulving E, Donaldson W, editors. *Organization of memory*. New York: Academic Press; 1972.
114. Yonelinas AP. The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*. 2002;46(3):441-517.
115. Brown MW, Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(1):51-61.
116. Aggleton JP, Brown MW. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn Sci*. 2006;10(10):455-63.
117. Hebb DO. *The organization of behavior; a neuropsychological theory*. New York: John Wiley and Sons, Inc.; 1949.
118. Tomé DF, Sadeh S, Clopath C. Coordinated hippocampal-thalamic-cortical communication crucial for engram dynamics underneath systems consolidation. *Nat Commun*. 2022;13(1):840.
119. Abraham WC, Jones OD, Glanzman DL. Is plasticity of synapses the mechanism of long-term memory storage? *NPJ Sci Learn*. 2019;4:9.
120. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*. 2015;25(23):R1116-21.
121. SCOVILLE WB, MILNER B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957;20(1):11-21.
122. Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:123-52.
123. Ekstrom AD, Ranganath C. Space, time, and episodic memory: The hippocampus is all over the cognitive map. *Hippocampus*. 2018;28(9):680-7.
124. Spaniol J, Davidson PS, Kim AS, Han H, Moscovitch M, Grady CL. Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*. 2009;47(8-9):1765-79.
125. Horner AJ, Bisby JA, Bush D, Lin WJ, Burgess N. Evidence for holistic episodic recollection via hippocampal pattern completion. *Nat Commun*. 2015;6:7462.
126. Viard A, Desgranges B, Eustache F, Piolino P. Factors affecting medial temporal lobe engagement for past and future episodic events: an ALE meta-analysis of neuroimaging studies. *Brain Cogn*. 2012;80(1):111-25.
127. Yonelinas AP, Aly M, Wang WC, Koen JD. Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus*. 2010;20(11):1178-94.
128. Brandt KR, Eysenck MW, Nielsen MK, von Oertzen TJ. Selective lesion to the entorhinal cortex leads to an impairment in familiarity but not recollection. *Brain Cogn*. 2016;104:82-92.
129. Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(9):379-86.
130. Ranganath C. A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus*. 2010;20(11):1263-90.
131. Squire LR, Zola-Morgan J, Clark RE. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(11):872-83.

132. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 1971;34(1):171-5.
133. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(8):4398-403.
134. Kühn S, Gallinat J. Segregating cognitive functions within hippocampal formation: a quantitative meta-analysis on spatial navigation and episodic memory. *Human brain mapping.* 2014;35(4):1129-42.
135. Buzsáki G, Tingley D. Space and Time: The Hippocampus as a Sequence Generator. *Trends Cogn Sci.* 2018;22(10):853-69.
136. Goode TD, Tanaka KZ, Sahay A, McHugh TJ. An Integrated Index: Engrams, Place Cells, and Hippocampal Memory. *Neuron.* 2020;107(5):805-20.
137. Carlén M. What constitutes the prefrontal cortex? *Science.* 2017;358(6362):478-82.
138. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci.* 2000;12(1):1-47.
139. Blumenfeld RS, Ranganath C. The lateral prefrontal cortex and human long-term memory. *Handb Clin Neurol.* 2019;163:221-35.
140. Pergola G, Suchan B. Associative learning beyond the medial temporal lobe: many actors on the memory stage. *Front Behav Neurosci.* 2013;7:162.
141. Schlichting ML, Preston AR. Memory integration: neural mechanisms and implications for behavior. *Curr Opin Behav Sci.* 2015;1:1-8.
142. Ocampo AC, Squire LR, Clark RE. Hippocampal area CA1 and remote memory in rats. *Learn Mem.* 2017;24(11):563-8.
143. Habib R, Nyberg L, Tulving E. Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends Cogn Sci.* 2003;7(6):241-5.
144. Anderson MC, Bunce JG, Barbas H. Prefrontal-hippocampal pathways underlying inhibitory control over memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2016;134 Pt A:145-61.
145. Goodall J, Fisher C, Hetrick S, Phillips L, Parrish EM, Allott K. Neurocognitive Functioning in Depressed Young People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2018;28(2):216-31.
146. Conradi H, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychological Medicine.* 2011;41(6):1165-74.
147. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, Alsuwaidan M, Baskaran A. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety.* 2013;30(6):515-27.
148. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2011;134(1-3):20-31.
149. Semkovska M, Quinlivan L, O'Grady T, Johnson R, Collins A, O'Connor J, Knittle H, Ahern E, Glood T. Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(10):851-61.
150. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2014;44(10):2029-40.

151. Dillon D, Pizzagalli D. Mechanisms of Memory Disruption in Depression. *Trends in Neurosciences*. 2018;41(3):137-49.
152. Zakzanis K, Leach L, Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychology and Behavioral Neurology*. 1998;11(3):111-9.
153. Smith KJ, Mullally S, McLoughlin D, O'Mara S. Validation of the face-name pairs task in major depression: impaired recall but not recognition. *Front Psychol*. 2014;5:92.
154. Drakeford J, Edelstyn N, Oyebode F, Srivastava S, Calthorpe W, Mukherjee T. Recollection deficiencies in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research*. 2010;175(3):205-10.
155. Kempton M, Salvador Z, Munafo M, Geddes J, Simmons A, Frangou S, Williams S. Structural Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder Meta-analysis and Comparison With Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(7):675-90.
156. MacQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Molecular Psychiatry*. 2011;16(3):252-64.
157. Schmaal L, Veltman D, van Erp T, Samann P, Frodl T, Jahanshad N, Loehrer E, Tiemeier H, Hofman A, Niessen W, Vernooij M, Ikram M, Wittfeld K, Grabe H, Block A, Hegenscheid K, Volzke H, Hoehn D, Czisch M, Lagopoulos J, Hatton S, Hickie I, Goya-Maldonado R, Kramer B, Gruber O, Couvy-Duchesne B, Renteria M, Strike L, Mills N, de Zubicaray G, McMahon K, Medland S, Martin N, Gillespie N, Wright M, Hall G, MacQueen G, Frey E, Carballedo A, van Velzen L, van Tol M, van der Wee N, Veer I, Walter H, Schnell K, Schramm E, Normann C, Schoepf D, Konrad C, Zurowski B, Nickson T, McIntosh A, Pappmeyer M, Whalley H, Sussmann J, Godlewska B, Cowen P, Fischer F, Rose M, Penninx B, Thompson P, Hibar D, W E-MDD. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular Psychiatry*. 2016;21(6):806-12.
158. Espinoza Oyarce DA, Shaw ME, Alateeq K, Cherbuin N. Volumetric brain differences in clinical depression in association with anxiety: a systematic review with meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2020;45(6):406-29.
159. Wise T, Radua J, Via E, Cardoner N, Abe O, Adams TM, Amico F, Cheng Y, Cole JH, de Azevedo Marques Périco C, Dickstein DP, Farrow TFD, Frodl T, Wagner G, Gotlib IH, Gruber O, Ham BJ, Job DE, Kempton MJ, Kim MJ, Koolschijn PCMP, Malhi GS, Mataix-Cols D, McIntosh AM, Nugent AC, O'Brien JT, Pezzoli S, Phillips ML, Sachdev PS, Salvatore G, Selvaraj S, Stanfield AC, Thomas AJ, van Tol MJ, van der Wee NJA, Veltman DJ, Young AH, Fu CH, Cleare AJ, Arnone D. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2017;22(10):1455-63.
160. Zhao YJ, Du MY, Huang XQ, Lui S, Chen ZQ, Liu J, Luo Y, Wang XL, Kemp GJ, Gong QY. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44(14):2927-37.
161. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human brain mapping*. 2009;30(11):3719-35.

162. Ruggiero RN, Rossignoli MT, Marques DB, de Sousa BM, Romcy-Pereira RN, Lopes-Aguiar C, Leite JP. Neuromodulation of Hippocampal-Prefrontal Cortical Synaptic Plasticity and Functional Connectivity: Implications for Neuropsychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:732360.
163. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron.* 2019;102(1):75-90.
164. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *The American journal of psychiatry.* 2003;160(8):1516-8.
165. O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *The American journal of psychiatry.* 2004;161(11):2081-90.
166. Kaymak SU, Demir B, Sentürk S, Tatar I, Aldur MM, Uluğ B. Hippocampus, glucocorticoids and neurocognitive functions in patients with first-episode major depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;260(3):217-23.
167. Turner AD, Furey ML, Drevets WC, Zarate C, Nugent AC. Association between subcortical volumes and verbal memory in unmedicated depressed patients and healthy controls. *Neuropsychologia.* 2012;50(9):2348-55.
168. Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility - linking memory and mood. *Nature Reviews Neuroscience.* 2017;18(6):335-46.
169. de Kloet E, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience.* 2005;6(6):463-75.
170. Duman R. Depression: A case of neuronal life and death? *Biological Psychiatry.* 2004;56(3):140-5.
171. Sapolsky R, Krey L, McEwen B. Prolonged Glucocorticoid Exposure Reduces Hippocampal Neuron Number - Implications for Aging. *Journal of Neuroscience.* 1985;5(5):1222-7.
172. Chattarji S, Tomar A, Suvrathan A, Ghosh S, Rahman MM. Neighborhood matters: divergent patterns of stress-induced plasticity across the brain. *Nat Neurosci.* 2015;18(10):1364-75.
173. Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, Meichel K, Hagen T, Bohrer M, Heuser I. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res.* 2007;41(7):553-60.
174. Travis SG, Coupland NJ, Hegadoren K, Silverstone PH, Huang Y, Carter R, Fujiwara E, Seres P, Malykhin NV. Effects of cortisol on hippocampal subfields volumes and memory performance in healthy control subjects and patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2016;201:34-41.
175. Egeland J, Lund A, Landro N, Rund B, Sundet K, Asbjornsen A, Mjelle N, Roness A, Stordal K. Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2005;112(6):434-41.
176. Reppermund S, Zihl J, Lucae S, Horstmann S, Kloiber S, Holsboer F, Ising M. Persistent cognitive impairment in depression: the role of psychopathology and altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system regulation. *Biol Psychiatry.* 2007;62(5):400-6.
177. Salvat-Pujol N, Labad J, Urretavizcaya M, de Arriba-Arnau A, Segalàs C, Real E, Ferrer A, Crespo JM, Jiménez-Murcia S, Soriano-Mas C, Menchón JM, Soria V. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and cognition in major depression: The role of remission status. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;76:38-48.

178. Michopoulos I, Zervas IM, Pantelis C, Tsaltas E, Papakosta VM, Boufidou F, Nikolaou C, Papageorgiou C, Soldatos CR, Lykouras L. Neuropsychological and hypothalamic-pituitary-axis function in female patients with melancholic and non-melancholic depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258(4):217-25.
179. Hansson PB, Murison R, Lund A, Hammar Å. Cognitive functioning and cortisol profiles in first episode major depression. *Scand J Psychol.* 2015;56(4):379-83.
180. Shields GS, Sazma MA, McCullough AM, Yonelinas AP. The effects of acute stress on episodic memory: A meta-analysis and integrative review. *Psychol Bull.* 2017;143(6):636-75.
181. Yuen EY, Wei J, Yan Z. Molecular and Epigenetic Mechanisms for the Complex Effects of Stress on Synaptic Physiology and Cognitive Functions. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(11):948-55.
182. Sapolsky RM. Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nat Neurosci.* 2015;18(10):1344-6.
183. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;38:173-92.
184. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(10):734-44.
185. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(5):339-50.
186. Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci.* 2007;10(9):1110-5.
187. Kepa A, Martinez Medina L, Erk S, Srivastava DP, Fernandes A, Toro R, Levi S, Ruggeri B, Fernandes C, Degenhardt F, Witt SH, Meyer-Lindenberg A, Poncer JC, Martinot JL, Paillere Martinot ML, Muller CP, Heinz A, Walter H, Schumann G, Desrivieres S. Associations of the Intellectual Disability Gene *MYT1L* with Helix-Loop-Helix Gene Expression, Hippocampus Volume and Hippocampus Activation During Memory Retrieval. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(13):2516-26.
188. Fang J, Demic S, Cheng S. The reduction of adult neurogenesis in depression impairs the retrieval of new as well as remote episodic memory. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198406.
189. Arnsten A. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition. *Nature Neuroscience.* 2015;18(10):1376-85.
190. Pivonello R, Simeoli C, De Martino MC, Cozzolino A, De Leo M, IacuanIELLO D, Pivonello C, Negri M, Pellicchia MT, Iasevoli F, Colao A. Neuropsychiatric disorders in Cushing's syndrome. *Front Neurosci.* 2015;9:129.
191. Berger T, Lee H, Young AH, Aarsland D, Thuret S. Adult Hippocampal Neurogenesis in Major Depressive Disorder and Alzheimer's Disease. *Trends Mol Med.* 2020;26(9):803-18.
192. Ross JA, Gliabus G, Van Bockstaele EJ. Stress induced neural reorganization: A conceptual framework linking depression and Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;85:136-51.
193. Trivedi M, Greer T. Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment. *Journal of Affective Disorders.* 2014;152:19-27.
194. Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychol Rev.* 2018;28(1):32-72.

195. Keefe RS, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(8):864-76.
196. Gudayol-Ferré E, Duarte-Rosas P, Peró-Cebollero M, Guàrdia-Olmos J. The Effect of Second-Generation Antidepressant Treatment on the Memory of Patients With Major Depressive Disorder: A Meta-analysis Study With Structural Equation Models. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(1):54-62.
197. Rosenblat J, Kakar R, McIntyre R. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(2).
198. Salagre E, Sole B, Tomioka Y, Fernandes B, Hidalgo-Mazzei D, Garriga M, Jimenez E, Sanchez-Moreno J, Vieta E, Grande I. Treatment of neurocognitive symptoms in unipolar depression: A systematic review and future perspectives. *Journal of Affective Disorders*. 2017;221:205-21.
199. Wagner S, Doering B, Helmreich I, Lieb K, Tadić A. A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(4):281-92.
200. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003;301(5634):805-9.
201. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(22):12796-801.
202. Kempermann G, Jessberger S, Steiner B, Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus. *Trends Neurosci*. 2004;27(8):447-52.
203. Hinkelmann K, Moritz S, Botzenhardt J, Muhtz C, Wiedemann K, Kellner M, Otte C. Changes in cortisol secretion during antidepressive treatment and cognitive improvement in patients with major depression: a longitudinal study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(5):685-92.
204. Jain FA, Connolly CG, Reus VI, Meyerhoff DJ, Yang TT, Mellon SH, Mackin S, Hough CM, Morford A, Wolkowitz OM. Cortisol, moderated by age, is associated with antidepressant treatment outcome and memory improvement in Major Depressive Disorder: A retrospective analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;109:104386.
205. Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(5):423-30.
206. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, Dwork AJ, Rosoklija GB, Tamir H, Arango V, John Mann J. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(6):1068-77.
207. Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, Kulkarni J, Egan GF, Daskalakis ZJ. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression. *Psychiatry Res*. 2006;148(1):33-45.

208. Werner N, Meindl T, Materne J, Engel R, Huber D, Riedel M, Reiser M, Hennig-Fast K. Functional MRI study of memory-related brain regions in patients with depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2009;119(1-3):124-31.
209. van Eijndhoven P, van Wingen G, Fernandez G, Rijpkema M, Pop-Purceleanu M, Verkes R, Buitelaar J, Tendolkar I. Neural basis of recollection in first-episode major depression. *Human brain mapping*. 2013;34(2):283-94.
210. Milne A, MacQueen G, Hall G. Abnormal hippocampal activation in patients with extensive history of major depression: an fMRI study. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2012;37(1):28-36.
211. Kassel M, Rao J, Walker S, Briceno E, Gabriel L, Weldon A, Avery E, Haase B, Pecina M, Considine C, Noll D, Bieliauskas L, Starkman M, Zubieta J, Welsh R, Giordani B, Weisenbach S, Langenecker S. Decreased Fronto-Limbic Activation and Disrupted Semantic-Cued List Learning in Major Depressive Disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2016;22(4):412-25.
212. Young K, Erickson K, Nugent A, Fromm S, Mallinger A, Furey M, Drevets W. Functional anatomy of autobiographical memory recall deficits in depression. *Psychological Medicine*. 2012;42(2):345-57.
213. Parlar M, Densmore M, Hall GBC, Lanius R, McKinnon MC. Neural and behavioural correlates of autobiographical memory retrieval in patients with major depressive disorder and a history of trauma exposure. *Neuropsychologia*. 2018;110:148-58.
214. Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, Drevets WC. Behavioral and neurophysiological correlates of autobiographical memory deficits in patients with depression and individuals at high risk for depression. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(7):698-708.
215. Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, Drevets WC. Neurophysiological correlates of autobiographical memory deficits in currently and formerly depressed subjects. *Psychol Med*. 2014;44(14):2951-63.
216. Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, Drevets WC. Functional neuroimaging correlates of autobiographical memory deficits in subjects at risk for depression. *Brain Sci*. 2015;5(2):144-64.
217. Thomas E, Elliott R. Brain imaging correlates of cognitive impairment in depression. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2009;3.
218. Erk S, Spottke A, Meisen A, Wagner M, Walter H, Jessen F. Evidence of Neuronal Compensation During Episodic Memory in Subjective Memory Impairment. *Archives of General Psychiatry*. 2011;68(8):845-52.
219. Schwindt G, Black S. Functional imaging studies of episodic memory in Alzheimer's disease: a quantitative meta-analysis. *NeuroImage*. 2009;45(1):181-90.
220. Browndyke J, Giovanello K, Petrella J, Hayden K, Chiba-Falek O, Tucker K, Burke J, Welsh-Bohmer K. Phenotypic regional functional imaging patterns during memory encoding in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia*. 2013;9(3):284-94.
221. Cabeza R, Dennis NA. Frontal Lobes and Aging: Deterioration and Compensation. In: Stuss DTK, Robert T., editor. *Principles of Frontal Lobe Function*. New York: Oxford University Press; 2013. p. 628-52.
222. Scheller E, Minkova L, Leitner M, Klöppel S. Attempted and successful compensation in preclinical and early manifest neurodegeneration - a review of task fMRI studies. *Front Psychiatry*. 2014;5:132.

223. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res.* 2009;201(2):239-43.
224. Ma Y. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2015;20(3):311-9.
225. Wessa M, Lois G. Brain Functional Effects of Psychopharmacological Treatment in Major Depression: a Focus on Neural Circuitry of Affective Processing. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(4):466-79.
226. Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schnell K, Opitz von Boberfeld C, Esslinger C, Kirsch P, Grimm O, Arnold C, Haddad L, Witt SH, Cichon S, Nothen MM, Rietschel M, Walter H. Brain function in carriers of a genome-wide supported bipolar disorder variant. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(8):803-11.
227. Buck S, Sidhu MK. A Guide to Designing a Memory fMRI Paradigm for Pre-surgical Evaluation in Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol.* 2019;10:1354.
228. Kirwan CB, Stark CE. Medial temporal lobe activation during encoding and retrieval of novel face-name pairs. *Hippocampus.* 2004;14(7):919-30.
229. Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schmierer P, Mohnke S, Grimm O, Garbusow M, Haddad L, Poehland L, Muhleisen T, Witt S, Tost H, Kirsch P, Romanczuk-Seiferth N, Schott B, Cichon S, Nothen M, Rietschel M, Heinz A, Walter H. Hippocampal and Frontolimbic Function as Intermediate Phenotype for Psychosis: Evidence from Healthy Relatives and a Common Risk Variant in CACNA1C. *Biological Psychiatry.* 2014;76(6):466-75.
230. Erk S, Meyer-Lindenberg A, Linden DEJ, Lancaster T, Mohnke S, Grimm O, Degenhardt F, Holmans P, Pocklington A, Schmierer P, Haddad L, Muhleisen TW, Mattheisen M, Witt SH, Romanczuk-Seiferth N, Tost H, Schott BH, Cichon S, Nothen MM, Rietschel M, Heinz A, Walter H. Replication of brain function effects of a genome-wide supported psychiatric risk variant in the CACNA1C gene and new multi-locus effects. *NeuroImage.* 2014;94:147-54.
231. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders Fourth Edition Text Revised: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
232. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics.* 2009;29(5):1433-49.
233. Bandettini PA. Functional MRI: A confluence of fortunate circumstances. *NeuroImage.* 2012;61(2):A3-A11.
234. Walter H. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. Stuttgart, New York: Schattauer GmbH; 2004.
235. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? - Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 7 ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. XII, 180 p.
236. Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science.* 1991;254(5032):716-9.
237. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(24):9868-72.
238. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature.* 2001;412(6843):150-7.

239. Essoe JK-Y, Rissman J. Applications of Functional MRI in Memory Research. In: Otani H, Schwartz BL, editors. *Handbook of Research Methods in Human Memory*. 1 ed. New York: Routledge; 2018.
240. Li X, Morgan PS, Ashburner J, Smith J, Rorden C. The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIfTI conversion. *J Neurosci Methods*. 2016;264:47-56.
241. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19.
242. Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal*. 2008;12(1):26-41.
243. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human brain mapping*. 2002;17(3):143-55.
244. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*. 2002;17(2):825-41.
245. M. Smith S, Brady M. SUSAN—A new approach to low level image processing. *International Journal of Computer Vision*. 1997;23:45-78.
246. Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *NeuroImage*. 2009;48(1):63-72.
247. Pruim RHR, Mennes M, Buitelaar JK, Beckmann CF. Evaluation of ICA-AROMA and alternative strategies for motion artifact removal in resting state fMRI. *NeuroImage*. 2015;112:278-87.
248. Pruim RHR, Mennes M, van Rooij D, Llera A, Buitelaar JK, Beckmann CF. ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage*. 2015;112:267-77.
249. Woolrich MW, Ripley BD, Brady M, Smith SM. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *NeuroImage*. 2001;14(6):1370-86.
250. Lett TA, Waller L, Tost H, Veer IM, Nazeri A, Erk S, Brandl EJ, Charlet K, Beck A, Vollstadt-Klein S, Jorde A, Kiefer F, Heinz A, Meyer-Lindenberg A, Chakravarty MM, Walter H. Cortical surface-based threshold-free cluster enhancement and cortexwise mediation. *Human brain mapping*. 2017;38(6):2795-807.
251. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*. 2009;44(1):83-98.
252. Gorgolewski KJ, Varoquaux G, Rivera G, Schwarz Y, Ghosh SS, Maumet C, Sochat VV, Nichols TE, Poldrack RA, Poline JB, Yarkoni T, Margulies DS. NeuroVault.org: a web-based repository for collecting and sharing unthresholded statistical maps of the human brain. *Frontiers in neuroinformatics*. 2015;9:8.
253. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage*. 2011;56(3):907-22.
254. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, De Stefano N. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *NeuroImage*. 2002;17(1):479-89.

255. Berwian IM, Wenzel JG, Kuehn L, Schnuerer I, Seifritz E, Stephan KE, Walter H, Huys QJM. Low predictive power of clinical features for relapse prediction after antidepressant discontinuation in a naturalistic setting. *bioRxiv*. 2020.
256. Berwian IM, Wenzel JG, Collins AGE, Seifritz E, Stephan KE, Walter H, Huys QJM. Computational Mechanisms of Effort and Reward Decisions in Patients With Depression and Their Association With Relapse After Antidepressant Discontinuation. *JAMA Psychiatry*. 2020.
257. Arnone D. Functional MRI findings, pharmacological treatment in major depression and clinical response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;91:28-37.
258. Ingre M. Why small low-powered studies are worse than large high-powered studies and how to protect against "trivial" findings in research: comment on Friston (2012). *NeuroImage*. 2013;81:496-8.
259. Yang Z, Oathes DJ, Linn KA, Bruce SE, Satterthwaite TD, Cook PA, Satchell EK, Shou H, Sheline YI. Cognitive Behavioral Therapy Is Associated With Enhanced Cognitive Control Network Activity in Major Depression and Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2018;3(4):311-9.
260. Shiozawa P, Fregni F, Benseñor IM, Lotufo PA, Berlim MT, Daskalakis JZ, Cordeiro Q, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(9):1443-52.
261. Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders? *Neuropharmacology*. 2013;64:566-78.
262. Reuter-Lorenz P, Cappell K. Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science - CURR DIRECTIONS PSYCHOL SCI*. 2008;17:177-82.
263. Grady CL, McIntosh AR, Beig S, Keightley ML, Burian H, Black SE. Evidence from functional neuroimaging of a compensatory prefrontal network in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2003;23(3):986-93.
264. Denkova EJ, Manning L. fMRI contributions to addressing autobiographical memory impairment in temporal lobe pathology. *World J Radiol*. 2014;6(4):93-105.
265. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):530-8.
266. Walter H, Wolf RC, Spitzer M, Vasic N. Increased left prefrontal activation in patients with unipolar depression: an event-related, parametric, performance-controlled fMRI study. *J Affect Disord*. 2007;101(1-3):175-85.
267. Höller-Wallscheid MS, Thier P, Pomper JK, Lindner A. Bilateral recruitment of prefrontal cortex in working memory is associated with task demand but not with age. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(5):E830-E9.
268. Sheline YI, Disabato BM, Hranilovich J, Morris C, D'Angelo G, Pieper C, Toffanin T, Taylor WD, MacFall JR, Wilkins C, Barch DM, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC, Krishnan RR, Doraiswamy PM. Treatment course with antidepressant therapy in late-life depression. *The American journal of psychiatry*. 2012;169(11):1185-93.
269. Colle R, Dupong I, Colliot O, Deflesselle E, Hardy P, Falissard B, Ducreux D, Chupin M, Corruble E. Smaller hippocampal volumes predict lower

- antidepressant response/remission rates in depressed patients: A meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(5):360-7.
270. Tai HH, Cha J, Vedaei F, Dunlop BW, Craighead WE, Mayberg HS, Choi KS. Treatment-Specific Hippocampal Subfield Volume Changes With Antidepressant Medication or Cognitive-Behavior Therapy in Treatment-Naive Depression. *Front Psychiatry*. 2021;12:718539.
 271. Gryglewski G, Lanzenberger R, Silberbauer LR, Pacher D, Kasper S, Rupprecht R, Frey R, Baldinger-Melich P. Meta-analysis of brain structural changes after electroconvulsive therapy in depression. *Brain Stimul*. 2021;14(4):927-37.
 272. Birn RM, Cox RW, Bandettini PA. Detection versus estimation in event-related fMRI: choosing the optimal stimulus timing. *NeuroImage*. 2002;15(1):252-64.
 273. Bennett CM, Miller MB. How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging? *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1191:133-55.

Anhang

Anhang 1: Instruktion für das funktionelle Gedächtnisparadigma

INSTRUKTION HIPPOCAMPUS TASK

Im folgenden Experiment geht es um die Fähigkeit, sich Gesichter und dazugehörige Berufe zu merken. Das Experiment ist in drei kurze Abschnitte unterteilt.

Teil 1 – Encoding

In diesem ersten Teil werden Ihnen nacheinander verschiedene Gesichter präsentiert. Unter jedem Gesicht steht ein bestimmter Beruf geschrieben.

Stellen Sie sich nun denjenigen bei der Ausübung des angezeigten Berufes vor. Passt der Beruf zu dem dargestellten Gesicht? Wenn Sie der Meinung sind, der Beruf passt zum Gesicht, dann drücken Sie die **rechte** Taste, wenn Sie der Meinung sind, der Beruf passt nicht zum Gesicht, dann drücken Sie die **linke** Taste. Versuchen Sie, sich das Gesicht und den dazugehörigen Beruf zu merken, wir werden Sie nachher dazu fragen.

Sie werden in diesem Durchgang jedes Gesicht insgesamt zweimal sehen, damit es Ihnen leichter fällt, sich Gesicht und Beruf zu merken, das heißt nach einer Weile sehen Sie das Gesicht und den Beruf noch einmal. Gehen Sie genauso vor wie beim ersten Mal: stellen Sie sich denjenigen (so wie vorher) bei der Ausübung des Berufes vor und entscheiden Sie, ob der Beruf zum Gesicht passt oder nicht.

Abwechselnd mit den Blöcken, in denen Sie die Gesichter sehen, werden Sie schematisierte Köpfe sehen: Hier sollen Sie entscheiden, von welchem der beiden Ohren Sie mehr sehen. Drücken Sie die **rechte** Taste, wenn Sie meinen, es sei das von Ihnen aus gesehen rechte Ohr, drücken Sie die **linke** Taste, wenn Sie meinen, es sei das von Ihnen aus gesehen linke. **Hier müssen Sie sich nichts merken.**

Haben Sie alles verstanden?

Teil 2 – Recall

Im zweiten Teil sehen Sie nun wieder dieselben Gesichter, diesmal aber ohne den dazugehörigen Beruf. Sie müssen sich nun erinnern, welcher Beruf zu dem Gesicht gehört und müssen per Tastendruck entscheiden, ob man für diesen Beruf ein Studium oder eine Lehre absolvieren muss. Für Studium drücken Sie die **linke**, für Lehre die **rechte** Taste.

Abwechselnd mit Blöcken dieser Aufgabe werden Sie wieder, diesmal andere, schematisierte Köpfe sehen, bei denen Sie wie im ersten Teil entscheiden müssen, von welchem Ohr Sie mehr sehen.

Teil 3 – Recognition

Im dritten Teil des Experiments machen wir es Ihnen etwas leichter: Sie sehen wieder die Gesichter. Diesmal sind unter dem Gesicht zwei Berufe aufgeführt. Sie entscheiden nun per Tastendruck, welcher der beiden Berufe der richtige, zu dem Gesicht gehörende ist. Wenn es der linke ist, drücken Sie die **linke**, wenn es der rechte ist, die **rechte** Taste.

Abwechselnd mit Blöcken dieser Aufgabe werden Sie erneut schematisierte Köpfe sehen, bei denen Sie wie im ersten und zweiten Teil entscheiden müssen, von welchem Ohr Sie mehr sehen.

Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Leonie Kühn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Episodischer Gedächtnisabruf bei Patient*innen mit remittierter Depression beim Absetzen der Antidepressiva: eine randomisierte longitudinale fMRT-Studie“/ „Episodic recall in patients with remitted depression during the discontinuation of antidepressants: a randomized longitudinal fMRI study“ 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 etwaigen erfolgten Publikationen

Die Doktorandin Leonie Kühn hatte im Folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

- 1) Berwian, Isabel & Wenzel, Julia & Kuehn, Leonie & Schnuerer, Inga & Seifritz, Erich & Stephan, Klaas & Walter, Henrik & Huys, Quentin. (2022). Low predictive power of clinical features for relapse prediction after antidepressant discontinuation in a naturalistic setting. Scientific Reports. 12. 11171. 10.1038/s41598-022-13893-9.

Beitrag im Einzelnen:

- Unterstützung der Rekrutierung von Studienteilnehmer*innen und Durchführung der Telefonscreenings am Berliner Studienstandort
- Unterstützung der Datenerhebung am Berliner Studienstandort (bei bis zu 64 Proband*innen): Durchführung der fMRT-Messung, neuropsychologischen Untersuchung, Blutentnahme und Telefonvisiten
- Unterstützung der Datenerfassung und -pflege am Berliner Studienstandort
- Lesen des Manuskripts im Peer Review-Prozess

- 2) Berwian, Isabel & Wenzel, Julia & Kuehn, Leonie & Schnuerer, Inga & Kasper, Lars & Veer, Ilya & Seifritz, Erich & Stephan, Klaas & Walter, Henrik & Huys, Quentin. (2020). The relationship between resting-state functional connectivity, antidepressant discontinuation and depression relapse. Scientific Reports. 10. 10.1038/s41598-020-79170-9.

Beitrag im Einzelnen:

- Unterstützung der Rekrutierung von Studienteilnehmer*innen und Durchführung der Telefonscreenings am Berliner Studienstandort
- Unterstützung der Datenerhebung am Berliner Studienstandort (bei bis zu 64 Proband*innen): Durchführung der fMRT-Messung, neuropsychologischen Untersuchung, Blutentnahme und Telefonvisiten
- Unterstützung der Datenerfassung und -pflege am Berliner Studienstandort
- Lesen des Manuskripts im Peer Review-Prozess

- 3) Huys, Quentin & Berwian, Isabel & Wenzel, Julia & Russek, Evan & Abitante, George & Schnuerer, Inga & Kuehn, Leonie & Seifritz, Erich & Stephan, Klaas & Gollan, Jacqueline & Walter, Henrik. (2020). Pavlovian Biases in Depression: From Choice to Thought and Therapy. *Biological Psychiatry*. 87. S20. 10.1016/j.biopsych.2020.02.076.

Beitrag im Einzelnen:

- Beitrag bezieht sich nur auf eine der beiden analysierten Studien („Study 1“)
 - Unterstützung der Rekrutierung von Studienteilnehmer*innen und Durchführung der Telefonscreenings am Berliner Studienstandort
 - Unterstützung der Datenerhebung am Berliner Studienstandort (bei bis zu 64 Proband*innen): Durchführung der fMRT-Messung, neuropsychologischen Untersuchung, Blutentnahme und Telefonvisiten
 - Unterstützung der Datenerfassung und -pflege am Berliner Studienstandort

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

- 1) Berwian, Isabel & Wenzel, Julia & Kuehn, Leonie & Schnuerer, Inga & Seifritz, Erich & Stephan, Klaas & Walter, Henrik & Huys, Quentin. (2022). Low predictive power of clinical features for relapse prediction after antidepressant discontinuation in a naturalistic setting. *Scientific Reports*. 12. 11171. 10.1038/s41598-022-13893-9.
- 2) Berwian, Isabel & Wenzel, Julia & Kuehn, Leonie & Schnuerer, Inga & Kasper, Lars & Veer, Ilya & Seifritz, Erich & Stephan, Klaas & Walter, Henrik & Huys, Quentin. (2020). The relationship between resting-state functional connectivity, antidepressant discontinuation and depression relapse. *Scientific Reports*. 10. 10.1038/s41598-020-79170-9.
- 3) Huys, Quentin & Berwian, Isabel & Wenzel, Julia & Russek, Evan & Abitante, George & Schnuerer, Inga & Kühn, Leonie & Seifritz, Erich & Stephan, Klaas & Gollan, Jacqueline & Walter, Henrik. (2020). Pavlovian Biases in Depression: From Choice to Thought and Therapy. *Biological Psychiatry*. 87. S20. 10.1016/j.biopsych.2020.02.076.

Danksagung

*„If I have seen further it is by standing on the shoulders of Giants.“ ,
Isaac Newton in einem Brief an Robert Hooke, 1675*

Zuerst möchte ich mich bei meinen Betreuer*innen bedanken: Prof. Henrik Walter für die Überlassung des Promotionsthemas und die Supervision; Prof. Susanne Erk für die langjährige Betreuung, Beratung und Begleitung in allen Phasen der Promotion; und Julia Wenzel für die Unterstützung seit Tag 1, die Einarbeitung sowie die Zusammenarbeit in der Patient*innenbetreuung, die mir gemeinsam immer viel Freude bereitet hat. Mein Dank gilt auch Dr. Ilya Veer für seine geduldige Einweisung in die Methodik der fMRT-Auswertung, sowie seine fortlaufende methodische Unterstützung und hilfsbereite Art.

Zudem möchte ich mich beim gesamten Studienteam der AiDA-Studie in Berlin und Zürich für die Aufnahme in das Team, die Zusammenarbeit und das Ermöglichen dieser Arbeit bedanken, sowie allen Mitgliedern der AG Mind and Brain. Auch den Teilnehmer*innen dieser Studie, besonders den Patient*innen, möchte ich für ihren unentbehrlichen Beitrag an dieser wissenschaftlichen Studie einen Dank aussprechen.

Zuletzt gilt ein großer Dank meiner Familie und meinen Freund*innen für ihre stetige Unterstützung und Rückhalt während meines Studiums sowie der Promotion. Vielen Dank für Euer stets offenes Ohr, Eure Zuversicht und die bestärkenden, aufmunternden Worte, die immer genau zur richtigen Zeit zu mir gefunden haben.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562172
Frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Kühn, Leonie
Emailadresse: leonie.kuehn@charite.de
Matrikelnummer: 220808
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Susanne Erk
Promotionsinstitution / Klinik: CC15 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie CCM

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Leonie Kühn innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 04.12.2018
- Termin 2: 18.11.2020
- Termin 3: 09.12.2020 (per Email)

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Adjustierung für Kovariablen bei logistischer Regression, Auswirkungen des Matching
- Korrekter Einsatz von Zweigruppen-Tests (t-Test, Mann-Whitney, Chi²)
- Überprüfung der Normalverteilung durch pp- oder qq-Plots
- Repeated-Measures-Analyse zum Gruppenvergleich von pre-post-Werten
- Interpretation von p-Werten beim Fisher-Test, Konsequenzen 'ungleiche' versus 'kleine' Gruppengrößen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein der Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 07.06.2022

Name des Beraters, der Beraterin: [Redacted]



[Redacted]
Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel