

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

DISSERTATION

Die Alpha-Asymmetrie als Responseprädiktor in der
antidepressiven Therapie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Josefin Weise

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhalt

1. Einleitung	7
1.1 Depression	7
1.1.1 Ätiologie der Depression	8
1.1.1.1 Psychologische Theorien	8
1.1.1.2 Genetische Faktoren	9
1.1.1.3 Neurobiologische Faktoren	10
1.1.1.4 Neuroanatomische Grundlagen	11
1.1.2 Antidepressive Therapie und Therapieresponseprädiktion	12
1.2 Alpha- Asymmetrie	16
1.2.1 Alpha-Asymmetrie im Ruhezustand bei depressiven Patienten und Gesunden	17
1.2.2 Modulation der Alpha-Asymmetrie bei depressiven Patienten und Gesunden	18
1.2.3 Rolle der Alpha-Asymmetrie in der Therapieresponseprädiktion	21
1.3 Fragestellung und Hypothesen	22
2. Methodik	24
2.1 Rekrutierung der Probanden	24
2.2 Versuchsaufbau und Datenerhebung	25
2.2.1 Erfassung klinischer Parameter	25
2.2.1.1 Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)	26
2.2.1.3 Beck-Depressions-Inventar (BDI-II)	26
2.2.2 EEG-Messung	27
2.2.2.1 Positionieren von Haube und Elektroden	27
2.2.2.2 Emotional-Face-Stimulus-Test	28
2.3 Datenauswertung	29
2.4 Statistische Analyse	30

3. Ergebnisse	31
3.1 Demografische und klinische Parameter der untersuchten Probandenpopulation	31
3.2 Antidepressive Medikation	33
3.3 Alpha-Asymmetrie	35
3.3.1 Alpha1-Asymmetrie	36
3.3.1.1 Haupt-Hypothese 1: Vergleich der frontalen Alpha1-Asymmetrie zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen zum Untersuchungszeitpunkt T ₀	36
3.3.1.2 Haupt-Hypothese 2A: Vergleich der Änderung der frontalen Alpha1-Asymmetrie von Messzeitpunkt T ₀ zu T ₁ zwischen Therapie-Respondern und Therapie-Nonrespondern	37
3.3.1.3 Neben-Hypothese 3: Vergleich der parietalen Alpha1-Asymmetrie zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen zum Untersuchungszeitpunkt T ₀	40
3.3.1.4 Neben-Hypothese 4A: Vergleich der Änderung der frontalen Alpha1-Asymmetrie von Messzeitpunkt T ₀ zu T ₁ zwischen Therapie-Respondern und Therapie-Nonrespondern	40
3.3.2 Alpha2-Asymmetrie	42
3.3.2.1 Haupt-Hypothese 1: Vergleich der frontalen Alpha2-Asymmetrie zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen zum Untersuchungszeitpunkt T ₀	42
3.3.2.2 Haupt-Hypothese 2A: Vergleich der Änderung der frontalen Alpha2-Asymmetrie von Messzeitpunkt T ₀ zu T ₁ zwischen Therapie-Respondern und Therapie-Nonrespondern	43
3.3.2.3 Neben-Hypothese 3: Vergleich der parietalen Alpha2-Asymmetrie zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen zum Untersuchungszeitpunkt T ₀	44
3.3.2.4 Neben-Hypothese 4A Vergleich der Änderung der parietalen Alpha2-Asymmetrie von Messzeitpunkt T ₀ zu T ₁ zwischen Therapie-Respondern und Therapie-Nonrespondern	44
3.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	46

4. Diskussion	49
4.1 Alpha-Asymmetrie bei Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen	49
4.2 Alpha-Asymmetrie bei Therapie-Respondern und Nonrespondern	51
4.3 Allgemeine Diskussion	54
4.4 Limitationen	56
5. Zusammenfassung	57
6. Literatur	59
7. Anhang	i
7.1 Tabellen	i
7.2 Eidesstattliche Versicherung	vi
7.3 Lebenslauf	vii
7.4 Danksagung	viii

Abbildungen

Abbildung 1: Elektrodenpositionierung nach dem 10-20-System, die 34 verwendeten Elektroden sind rot gekennzeichnet; Quelle: EASYCAP GmbH, Germany	
Abbildung 1: Ventrales und dorsales System; Quelle: Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003b).....	12
Abbildung 2: Elektrodenpositionierung nach dem 10-20-System, die 34 verwendeten Elektroden sind rot gekennzeichnet; Quelle: EASYCAP GmbH, Germany.....	28
Abbildung 3: Beispiele für Gesichtsausdrücke im Emotional-Face-Stimulus-Test	29
Abbildung 4: Anteile der innerhalb der Studie neu angesetzten Medikation	33
Abbildung 5: Mittelwerte der fronto-medialen Alpha1-Asymmetrien bei positiven (grün) und negativen (blau) Gesichtsstimuli bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden zum Zeitpunkt T0	37
Abbildung 6: Geschätztes Randmittel der fronto-medialen Alpha1-Asymmetrie über den Elektroden F4/F3 bei negativen Gesichtsstimuli unter den Faktoren Zeit (T0, T1) und Response (Ja, Nein).....	38
Abbildung 7: Geschätztes Randmittel der fronto-medialen Alpha1-Asymmetrie über den Elektroden F4/F3 bei positiven Gesichtsstimuli unter den Faktoren Zeit (T0, T1) und Response (Ja, Nein).....	38
Abbildung 8: Geschätztes Randmittel der parieto-medialen Alpha1-Asymmetrie über den Elektroden P4/P3 bei positivem Gesichtsstimulus unter den Faktoren Zeit (T0, T1) und Response (Ja, Nein).....	40
Abbildung 9: Mittelwerte der fronto-medialen Alpha2-Asymmetrien bei positiven (grün) und negativen (blau) Gesichtsstimuli bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden zum Zeitpunkt T0	42
Abbildung 10: Geschätztes Randmittel der parieto-medialen Alpha2-Asymmetrie über den Elektroden P4/P3 bei negativen Gesichtsstimuli unter den Faktoren Zeit (T0, T1) und Response (Ja, Nein).....	45

Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die frontale Alpha-Asymmetrie als pathophysiologisches Korrelat bei der unipolaren Depression und als möglicher Biomarker für eine Therapieresponse.

Ziel war neben einem Vergleich von depressiven Patienten und gesunden Kontrollen auch die Feststellung eines Unterschiedes zwischen Therapierespondern und Nonrespondern anhand der Änderung der Alpha-Asymmetrie während des Beginns einer medikamentösen antidepressiven Therapie zur Prädiktion einer Therapieresponse.

Dafür wurden 45 Probanden mit unipolarer Depression bis zur Feststellung einer möglichen Response nach vier Wochen medikamentöser Therapie mittels Erhebung der depressiven Symptomatik in der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) untersucht. Es erfolgten EEG-Messungen sowohl vor Therapiebeginn als auch eine Woche danach. Dabei wurden positive und negative visuelle Stimuli in Form eines Emotional-Face-Stimulus-Tests präsentiert. Ermittelt wurden hierbei Alpha1-Asymmetrie (8-10,5 Hz) und Alpha2-Asymmetrie (10,5-13 Hz).

Es zeigte sich eine linksfrontale Lateralisation sowohl der Alpha1- als auch der Alpha2-Frequenzen der Patienten mit einer depressiven Störung im Gegensatz zu einer rechtsfrontalen Lateralisation der Kontrollprobanden bei negativem und positivem Gesichtsstimulus. Die Annahme einer linksfrontalen kortikalen Hypoaktivität im Rahmen der Depression konnte somit bestätigt werden. Die Analyse der Patientenuntergruppen zeigte eine Zunahme der rechtsfrontalen kortikalen Aktivität der Responder bei Präsentation eines negativen Gesichtsstimulus eine Woche nach Beginn einer medikamentösen Therapie.

Die Linkslateralisation der Alpha1-Frequenzen könnte ein Marker für eine spätere Response sein, sollte dies in zukünftigen größeren Studien bestätigt werden.

Abstract

The frontal alpha-asymmetry has been labeled to be a psychophysiological correlate in unipolar depression and a possible biomarker for therapy response.

Aim of this study was to compare depressive patients with healthy controls and to determine differences between responders and nonresponders due to changes in the alpha-asymmetry before and after starting an antidepressive therapy as a predictor of therapy response.

Therefore 45 participants with unipolar depression were observed until a possible response after four weeks of medicamentous antidepressive therapy by rating depressive symptoms on the HAMD. EEG-measures were conducted prior to start of therapy and one week after. An Emotional-Face-Stimulus-Test including negative and positive visual stimuli was presented. Both alpha1- (8-10,5Hz) and alpha2-asymmetry (10,5-13Hz) were calculated.

Patients with depressive disorder showed a left-frontal lateralization of alpha1- and alpha2-frequencies in contrast to a right-frontal lateralization in controls during positive and negative visual stimuli. This confirmed the assumption of left-frontal cortical hypoactivity in depression. The analysis of subgroups revealed an increase of right-frontal cortical activity during negative visual stimuli in responders after one week of antidepressive therapy.

The left-frontal lateralization of alpha1-frequencies could be a predictor of later therapy response. Further research with larger patient samples is needed to confirm these results.

1. Einleitung

1.1 Depression

Die aktuell zur Diagnostik verwandte 10. Revision der „International Statistical Classification of Diseases“ (ICD-10) beschreibt als drei Hauptsymptome einer depressiven Episode eine gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Freudlosigkeit sowie eine Verminderung des Antriebs mit erhöhter Ermüdbarkeit und Aktivitätseinschränkung (WHO, 1993). Als Zusatzsymptome werden verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken sowie erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen, Schlafstörungen und verminderter oder gesteigerter Appetit aufgeführt.

Da die Symptome der Erkrankung sehr heterogen sind, präsentiert sie sich klinisch in vielen Facetten (Huber, 2005). Es gibt sowohl inkomplette als auch atypische Verläufe ohne die vollständige Ausprägung der oben genannten Symptome. Depressive Patienten sind auf den ersten Blick nach Huber meist an ihrer erstarrten Mimik erkennbar. Sprachlich äußern sie sich monoton und leise, die Bewegungen wirken kraftlos und angestrengt. Charakteristisch ist eine Anhedonie, der Patient vermag keinerlei Freude zu empfinden. Die Verminderung affektiver Schwingungsfähigkeit, also der Stimmungsmodulation, hindert depressive Patienten daran, Emotionen mit anderen Menschen zu teilen. Dies beeinträchtigt die soziale Interaktion und Kommunikation, worunter die Patienten leiden. Weiterhin beschreibt der Autor eine Hemmung von Denken und Psychomotorik, wobei die negativen Denkinhalte in ihrer Thematik eingeschränkt sein können. Eine reduzierte Motivation und Handlungsfähigkeit stehen im Kontrast zu einer häufig geschilderten inneren Anspannung und Unruhe, meist verbunden mit Besorgnis. Als typisch für die Depression schildert Huber eine morgendliche Aggravation der Symptomatik, das Morgentief.

Depressive Patienten neigen zu negativerer Wahrnehmung von Reizen als gesunde Menschen. In neuropsychologischen Experimenten präsentierte visuelle Stimuli, mit Abstufungen vom positiven über neutralen bis hin zum negativen Charakter, werden von depressiven Patienten durchschnittlich negativer bewertet als von gesunden Probanden. Die Unterscheidungsfähigkeit von Emotionsabstufungen ist bei Depressiven im Vergleich zu

Gesunden eingeschränkt (Hale, 1998; Mikhailova, Vladimirova, Iznak, Tsusulkovskaya & Sushko, 1996; Surguladze et al., 2004).

Abhängig von ihrem Schweregrad kann die Depression zu einer massiven Beeinträchtigung des Patienten in sämtlichen Lebensbereichen führen. Des Weiteren ist ein Zusammenhang mit der Entstehung chronischer Erkrankungen möglich. Menschen mit einer depressiven Störung entwickeln häufiger Schmerzerkrankungen und Störungen des vegetativen Nervensystems (Patten et al., 2008).

Die von der WHO verfasste Studie „Global Health Estimates“ zeigt die globalen Auswirkungen der Depression (WHO, 2016). Der Verlust von Lebensqualität wird hier anhand von „years lived with disability“ (YLD) dargestellt. Diese Maßzahl repräsentiert die mit einer Krankheit oder Behinderung verbrachten Lebensjahre. 7,5% der YLD weltweit werden durch Depressionen verursacht. Die Erkrankung lag im Jahr 2015 an erster Stelle dieses WHO-Rankings.

1.1.1 Ätiologie der Depression

Die Ätiologie der Depression ist sehr komplex. Es existieren zahlreiche Modelle und Theorien sowohl aus neurobiologischer als auch aus psychologischer Sicht. Ihr Zusammenspiel kann in individuell verschiedener Gewichtung die Entstehung der depressiven Symptomatik erklärbar machen (Wittenborn, Rahmandad, Rick & Hosseinichimeh, 2016). Im Folgenden sollen einzelne ätiologische Mechanismen sowie neuroanatomische Grundlagen näher betrachtet werden.

1.1.1.1 Psychologische Theorien

Ein grundlegendes kognitives Modell zur Depressionsentstehung wurde 1979 von Aaron T. Beck publiziert (Beck, 1979). Aus der Annahme, das depressive Krankheitsbild basiere auf einer negativen Tendenz des Individuums bezüglich der Wahrnehmung des Selbst, der Umgebung und der Zukunft („kognitive Triade“), entwickelte er die kognitive Verhaltenstherapie. Laut Becks Theorie sind spezifische kognitive Muster Grundlage der Entstehung einer Depression. Genannt werden charakteristisch negative Denkinhalte (z. B. „Ich bin wertlos.“, „Meine Zukunft ist hoffnungslos.“). Ebenso sind Schemata in der

Informationsverarbeitung Teil dieses ätiologischen Modells, da sie zur Entstehung einer inadäquat veränderten negativen Denkweise (z.B. verabsolutierende Ansichten, falsche Schlussfolgerungen) führen.

In Versuchen mit positiven und negativen Reizen im Rahmen einer Studie von Rottenberg et al. gaben die depressiven Probanden gleichbleibende Traurigkeit bei Präsentation negativer und positiver visueller Stimuli an, was die Autoren als mangelnde Valenzmodulation beschreiben. Bei der Depression ist demnach nicht nur die Verarbeitung negativer Stimuli gestört, sondern auch die Verarbeitung positiver. Depressive Patienten weisen nach dieser „Emotion Context Insensitivity“-Theorie eine mangelnde emotionale Reaktivität auf, unabhängig von der Valenz des emotionalen Stimulus (Rottenberg, Gross & Gotlib, 2005).

Mit seinem Modell der erlernten Hilflosigkeit lieferte Martin E. P. Seligman einen Ansatz zur Erklärung der Depressionsätiologie. Anhand von Tierversuchen an Hund und Ratte untersucht (Seligman & Beagley, 1975), postulierte Seligman Resignation und Motivationsverlust eines Individuums nach der Erfahrung von wiederkehrenden unangenehmen oder traumatischen äußeren Einflüssen. Diese Ergebnisse lassen sich auf den Menschen übertragen. Erlebt er einen Kontrollverlust und keine Möglichkeit, negative Reize zu beeinflussen, kann sich nach dieser Theorie ein permanenter passiver Zustand mit sowohl negativ geprägter Wahrnehmung als auch Persistenz negativer Emotionen entwickeln (Seligman, 1978). Der erlernten Hilflosigkeit liegen emotionale, motivationale sowie kognitive Prozesse zugrunde, die in der Depressionsentstehung eine Rolle spielen.

1.1.1.2 Genetische Faktoren

Die Charakterisierung von individueller Disposition für die depressive Störung ist Gegenstand aktueller Forschung, reagieren doch nicht alle Individuen auf die Exposition gegenüber negativen Reizen mit der Entwicklung einer erlernten Hilflosigkeit nach Seligman, welche zur affektiven Störung führen kann. Hierbei spielen neben psychosozialen auch genetische Faktoren eine Rolle. Grund für diese Annahme lieferten Zwillingsstudien. Diese zeigten bei eineiigen Zwillingen ein höheres Erkrankungsrisiko für den Zwilling als bei zweieiigen Zwillingen (Sullivan, Neale & Kendler, 2000). Mit Depression assoziiert fanden sich genetische Variationen von Molekülen intrazellulärer Signalkaskaden. Durch

Beeinflussung der Genexpression spielen die genetischen Variationen sowohl in der Signalkaskade als Antwort auf Stress als auch bei der Neuroplastizität und der Neurogenese eine entscheidende Rolle (Malki et al., 2014; Malki et al., 2015). Weiterhin fanden sich genetische Polymorphismen sowohl im Catechol-O-Methyltransferase-Gen als auch im Tryptophan-Hydroxylase-1-Gen (Hetteema, 2008). Diese Gene kodieren Proteine des Neurotransmitterstoffwechsels und sind mit der depressiven Störung assoziiert.

1.1.1.3 Neurobiologische Faktoren

Aus psychoneuroendokriner Sicht stehen Dysbalancen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse im Fokus der Depressionsätiologie. So ist häufig Hyperkortisolismus mit Depression assoziiert, welcher möglicherweise durch erhöhte basale Kortisolsekretion aufgrund von gesteigerter vegetativer Aktivierung der Nebennierenrinden hervorgerufen wird (Carroll et al., 2012). Entsprechend wird auch an der therapeutischen Wirkung von Corticotrophin-Releasing-Hormon-Antagonisten und Glukokortikoidrezeptor-Antagonisten, die die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse modulieren, geforscht (Maric & Adzic, 2013).

Die vor mehr als 30 Jahren entstandene Monoamin-Hypothese führt die Depression auf eine Fehlfunktion im Stoffwechsel der Neurotransmitter Serotonin und/oder Noradrenalin zurück. Sowohl eine Verminderung der Transmitter selbst als auch Änderungen von Dichte und Empfindlichkeit entsprechender Rezeptoren werden diskutiert. Neben Grundlage für die Depressionsätiologie stellt diese Hypothese auch einen pathophysiologischen Erklärungsversuch für Wirkmechanismen antidepressiver Psychopharmaka dar (Hirschfeld, 2000). Weiterhin wurde eine erhöhte Expression der Monoaminoxidase A (MAO-A), welche für den Abbau der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin verantwortlich ist, bei depressiven Patienten gefunden (Naoi, Maruyama & Shamoto-Nagai, 2017). Die eingeschränkte Gültigkeit der Monoamin-Hypothese ist jedoch insofern gegeben, als dass sich die stimmungsaufhellende Komponente von Antidepressiva häufig erst nach mehreren Wochen entfaltet, lange Zeit nach einer Erhöhung der Neurotransmitterkonzentrationen im synaptischen Spalt. Eine Erklärung hierfür wäre die Wirksamkeit antidepressiver Medikamente über Neuroplastizität und Neurogenese (Boku, Nakagawa, Toda & Hishimoto, 2018).

1.1.1.4 Neuroanatomische Grundlagen

Es existieren verschiedene Theorien zur Beschreibung neurobiologischer Grundlagen der Emotionswahrnehmung und -prozessierung des Menschen. Phillips et al. postulierten als Ausgangspunkt zunächst die Identifikation emotional gefärbter Reize wie z.B. fröhlicher oder trauriger Gesichter. Daraufhin erfolgen die Erzeugung einer affektiven Reaktion und die Regulation derselben. Es konnten zwei hierfür relevante miteinander interagierende Schaltkreise des ZNS identifiziert werden. Ein ventrales System, bestehend aus Amygdala, Insula, ventralem Striatum und den ventralen Anteilen des anterioren cingulären Kortex (ACC) und präfrontalem Kortex (PFC) koordiniert Stimuluswahrnehmung und Response. Ein dorsales System aus Hippocampus und den dorsalen Anteilen von ACC und PFC steht im Zusammenhang mit der Emotionsregulation (Phillips, Drevets, Rauch & Lane, 2003a). Eine pathologische Sensitivität gegenüber negativen Reizen und eine Tendenz zur verstärkten Wahrnehmung derselben lässt sich durch gesteigerte Aktivität des ventralen Systems begründen. Unfähigkeit zur Regulierung des negativen Affekts könnte durch eine Beeinträchtigung des dorsalen Systems verursacht werden, siehe Abbildung 1 (Phillips, Drevets, Rauch & Lane, 2003b).

Anhand von funktioneller Bildgebung können die Aktivitäten in verschiedenen Bereichen des ZNS dargestellt werden. So können krankheitsspezifische Aktivitätsmuster identifiziert werden. Mayberg et al. fanden in einer PET-Studie einen Anstieg der Durchblutung limbischer Hirnareale wie dem ventralen Cingulum und der anterioren Insula während eines Zustandes von induzierter Trauer bei gesunden Probanden (Mayberg et al., 1999). Derselbe Zustand korrelierte in ihrer Untersuchung mit einer Durchblutungsabnahme sowohl des rechten dorsolateralen präfrontalen als auch des inferioren Kortexes. Diese gegenläufigen Veränderungen liefern Erklärungsmöglichkeiten für eine depressive Symptomatik. Es könnten gedrückter Affekt durch Hyperaktivität im limbischen System oder Defizite in der Aufmerksamkeit und der Konzentration durch Dämpfung neokortikaler Areale entstehen. Das Zusammenspiel dieser Hirnareale macht die Komplexität der Emotionsregulation deutlich, die vielmehr durch eine Interaktion neuronaler Netzwerke zustande kommt als durch Aktivität in einzelnen Hirnregionen. Zudem wird eine Asymmetrie bezüglich der Aktivität des präfrontalen Kortexes ersichtlich, da die Aktivitätsabnahme bei induzierter Trauer in der rechten Hemisphäre dominant ist.

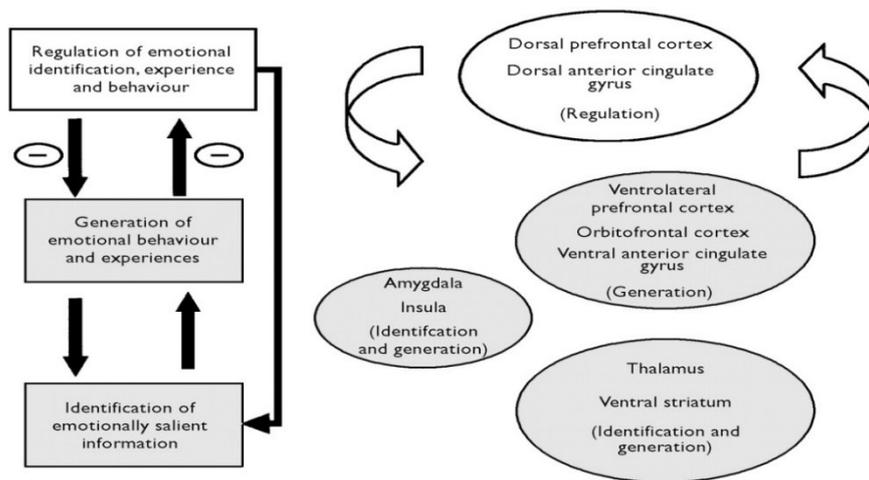


Abbildung 1: Elektrodenpositionierung nach dem 10-20-System, die 34 verwendeten Elektroden sind rot gekennzeichnet; Quelle: EASYCAP GmbH, Germany; Abbildung 1: Ventrales und dorsales System; Quelle: Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003b).

Eine tragende Rolle in der Depressionsentstehung könnte speziell der Amygdala zukommen, welche dem ventralen System zuzuordnen ist. Vor allem mit den Emotionen Angst und Ärger assoziiert, könnte die Amygdala ebenso zur Wahrnehmung und Verarbeitung affektiver Stimuli wie auch zur Generierung von emotionaler Reaktion beitragen (Lindquist, Wager, Kober, Bliss-Moreau & Barrett, 2012). Es konnte eine Hyperaktivität der linken Amygdala bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden festgestellt werden, welche weiterhin mit einer Erhöhung des bei Stressreaktion freigesetzten Kortisols im Plasma im Zusammenhang steht (Drevets et al., 2002). Victor et al. fanden eine höhere Aktivität der Amygdala bei Depressiven als Reaktion auf traurige Gesichter, im Gegensatz zur Aktivitätsverstärkung bei Gesunden auf fröhliche Stimuli hin (Victor, Furey, Fromm, Ohman & Drevets, 2010).

1.1.2 Antidepressive Therapie und Therapieresponseprädiktion

Ziel einer Behandlung der depressiven Störung ist neben einer Reduktion der Symptomatik bis hin zur Remission eine Wiederherstellung der sozialen Integration und beruflichen Leistungsfähigkeit. Je nach Symptomschwere und Behandlungsverlauf sowie Patientenpräferenz stehen nach der aktuellen S3-Leitlinie medikamentöse und psychotherapeutische Therapie sowie Elektrokonvulsionstherapie, Lichttherapie,

Wachtherapie, Sport- und Bewegungstherapie, Ergotherapie und Kunsttherapie zur Verfügung (DGPPN, 2015).

Im Folgenden sollen die zur antidepressiven Pharmakotherapie eingesetzten Medikamentenklassen erläutert werden.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Citalopram und selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Reboxetin erhöhen die Konzentration dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt (Sanchez, Reines & Montgomery, 2014; Sepede, Corbo, Fiori & Martinotti, 2012).

Kombiniert wirksame Substanzen wie selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), zum Beispiel Venlafaxin, oder der selektive Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDR) Bupropion greifen gleichzeitig in den Stoffwechsel der genannten Botenstoffe ein (Cheon et al., 2017; Schueler et al., 2011).

Antidepressiva aus der Gruppe der Trizyklika (wie z.B. Amitriptylin und Clomipramin) wirken sowohl auf das Serotonin-, Noradrenalin-, und Dopaminsystem als auch modulierend auf Acetylcholin und Histaminrezeptoren. Wegen der daraus resultierenden mannigfaltigen unerwünschten Nebenwirkungen werden sie jedoch zunehmend weniger eingesetzt (Qin et al., 2014).

Mit den Trizyklika von der chemischen Struktur her eng verwandt sind die tetrazyklischen Antidepressiva (z. B. Mianserin und Mirtazapin) mit stärkerer Wirkung auf den Noradrenalinstoffwechsel. Sie entfalten ihre Wirkung über den Antagonismus präsynaptischer α_2 -Rezeptoren, was zu einer Erhöhung der NoradrenalinKonzentration im synaptischen Spalt führt. Weiterhin führt ein Antagonismus an postsynaptischen 5-HT₂- und 5-HT₃-Rezeptoren zu einer erhöhten Serotoninkonzentration. Tertrazyklische Antidepressiva werden daher als noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA) klassifiziert. Durch den Antagonismus am Histamin1-Rezeptor wirken sie außerdem sedierend (Ueno et al., 2015).

Das für den Abbau von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin verantwortliche Enzym Monoaminoxidase (MAO) kann durch MAO-Hemmer inhibiert und somit ebenfalls die Verfügbarkeit der Neurotransmitter gesteigert werden. In der Depressionstherapie kommen dabei vor allem selektive MAO-A-Hemmer wie Moclobemid oder nichtselektive MAO-Hemmer mit Wirkung auf Monoaminoxidase A und B wie Tranylcypromin vor (Shulman, Herrmann & Walker, 2013).

Dem Serotonin-Antagonisten und -Wiederaufnahmehemmer (SARI) Trazodon wird eine zusätzliche Wirkkomponente am Alpha1-Adrenozeptor zugeschrieben (Bossini et al., 2015). Eine antidepressive Therapie kann auch auf einer Beeinflussung des glutamatergen Systems basieren. So wirkt Tianeptin über glutamaterge N-Methyl-D-Aspartat- und Aminomethylphosphorsäure-Rezeptoren wahrscheinlich modulierend auf die im Rahmen der depressiven Störung gestörte Neuroplastizität sowie auf die stressbedingte Beeinträchtigung glutamaterger synaptischer Transmission. Die Wirksamkeit des Tianeptins stellt die Monoamin-Hypothese als neurobiologische Grundlage der depressiven Störung infrage (McEwen et al., 2010)

Eine besondere Stellung kommt dem Agomelatin zu. Es entfaltet seine Wirkung sowohl als 5-Hydroxytryptamin-2C-Antagonist als auch als Melatonin-1- und Melatonin-2-Agonist (San & Arranz, 2008). Diese Melatoninrezeptoren spielen eine entscheidende Rolle in der circadianen Rhythmik.

Die Therapieresponse auf eine pharmakologische antidepressive Behandlung ist mit 40-60 % gering. Eine Remission wird nur in 30-53 % der Fälle erzielt (MacQueen et al., 2016). Antidepressiva zeichnen sich durch eine lange Latenzzeit bis zum Beginn eines Rückganges der depressiven Symptomatik aus. Selbst bei gutem Ansprechen auf die Behandlung beträgt die Zeitspanne bis zum Erreichen der gewünschten Symptominderung oder Remission meist sechs bis acht Wochen (Kemp, Gordon, Rush & Williams, 2008). Um diese zu verkürzen oder sogar vor Behandlungsbeginn ein individuell wirksames Medikament identifizieren zu können, könnten Biomarker für die Vorhersage der Therapieresponse eingesetzt werden. Unter einem Biomarker versteht man einen objektiv messbaren Parameter eines pharmakologisch relevanten bzw. biologischen Prozesses, der quantifizierbar, präzise und reproduzierbar ist. Derzeit wird zur Identifikation eines Responsebiomarkers für die Depressionstherapie sowohl auf Ebene der Bildgebung (fMRT, PET), der Elektrophysiologie mittels Elektroenzephalogramm (EEG), der Molekularbiologie und mittels klinischer Parameter geforscht (Lam et al., 2016). Hierauf soll im Folgenden ausführlicher eingegangen werden.

In der funktionellen Bildgebung stand eine Deaktivierung des medialen präfrontalen Kortexes mit einer Therapieresponse in Zusammenhang (Meyer et al., 2019). Auch eine gesteigerte Aktivität des anterioren Cingulums wird mit einem besseren Ansprechen auf eine antidepressive Therapie in Verbindung gebracht, während höhere Aktivität der Insula und des Striatums sowie geringeres Hippocampusvolumen mit einer Nonresponse assoziiert

sind (Fu, Steiner & Costafreda, 2013). Costafreda et al. fanden eine Prädiktion von Remission durch höhere Dichte der grauen Substanz im rechten anterioren Cingulum und rechten occipitalen Kortex (Costafreda, Chu, Ashburner & Fu, 2009).

In der Forschung an möglichen Prädiktionsbiomarkern mittels Messung der Summenpotentiale von Neuronen im EEG sind neben Unterschieden in der Verteilung von Alpha-Frequenzen über linker und rechter Hemisphäre (Alpha-Asymmetrie) auch die Power des Alpha- und Theta-Frequenzbandes mögliche EEG-Biomarker. „Theta-Cordance“ vereint in einem definierten Algorithmus absolute Theta-Power mit relativer Theta-Power (Anteil an der Gesamtpower aller Frequenzbänder im EEG). Der „Antidepressant Treatment Response Index“ (ATR) wiederum kombiniert frontale Alpha- und Theta-Power prätherapeutisch und eine Woche nach Therapiebeginn. Bezüglich der Ereigniskorrelierten Potentiale (ERP) sind vor allem die P300-Komponente sowie das „Loudness Dependent Auditory Evoked Potential“ (LDAEP) Mittelpunkt der Diskussion um einen Biomarker zur Vorhersage der Therapieresponse (Baskaran, Milev & McIntyre, 2012).

Kautzky et al. entwarfen ein Modell aus 47 klinischen und soziodemografischen Parametern, welches laut Autoren eine Therapieresponse vorhersagte. Als aussagekräftigste Parameter beschrieben sie die Schwere der aktuellen depressiven Episode, Beeinträchtigung im familiären, sozialen und beruflichen Bereich, die Zeitspanne zwischen erster und letzter Krankheitsepisode, Suizidrisiko, Alter, BMI, die Anzahl aller depressiven Episoden bisher sowie die Gesamtdauer aller Krankenhausaufenthalte (Kautzky et al., 2018). Auch ein anhand der Erhebung der emotionalen „bias“ (engl. Tendenz), mittels einer Aufgabe zur Erkennung emotionaler Gesichtsreize, und der subjektiven Symptomatik in der ersten Woche nach Beginn einer medikamentösen antidepressiven Therapie entwickelter Algorithmus von Browning et al. sagte laut der Autoren eine Therapieresponse voraus (Browning et al., 2019).

Trotz einer Vielzahl von Studienergebnissen hat bisher noch keiner dieser Ansätze aus der Biomarkerforschung Anwendung in der klinischen Praxis gefunden und zu einem Fortschritt in der antidepressiven Therapie geführt. Im folgenden Kapitel soll auf die Alpha-Asymmetrie als einen möglichen Responsebiomarker in der antidepressiven Therapie näher eingegangen werden.

1.2 Alpha- Asymmetrie

Das EEG ermöglicht die Ableitung von Schwankungen der Summenpotentiale kortikaler Neurone. Hans Berger, der Begründer der Elektroenzephalographie beim Menschen, stellte bereits in seinem 1929 veröffentlichten Manuskript „Über das Elektrenkephalogramm des Menschen“ die Frage nach seinem Einsatz zur Diagnostik pathologischer Prozesse. Auch erkannte er verschiedene „Rhythmen“ im EEG, die seiner Meinung nach von verschiedenen anatomischen Strukturen herrührten (Berger, 1929). Die Durchführung des EEG ist nichtinvasiv, bedeutet für den Patienten keine Strahlenbelastung und verursacht geringe Kosten.

Die rhythmische Aktivität im EEG kann anhand der Frequenz der Wellen unterteilt werden, sogenannter EEG-Frequenzen. Diese werden mit Wachheits- und Aktivitätsgraden des Gehirns in Zusammenhang gebracht. Delta-Wellen (0,1 - 4 Hz) sind z. B. in der Tiefschlafphase zu beobachten, Theta-Wellen (4 - 8 Hz) z. B. bei leichtem Schlaf sowie im Dämmerzustand, Beta-Wellen (13 - 30 Hz) im Wachzustand und Gamma-Wellen (> 30 Hz) in Phasen starker Konzentration. Alphafrequenzen beschreiben einen Bereich zwischen 8 und 13 Hz und können in Alpha1-Frequenz (8 - 10,5 Hz) und Alpha2-Frequenz (10,5 - 13 Hz) unterteilt werden. Dieses Frequenzband tritt vorrangig während eines Zustandes entspannter Wachheit bzw. bei geschlossenen Augen auf (Wellach, 2015).

Die frontale kortikale Asymmetrie, also der Unterschied zwischen der Aktivität der rechten und linken Hemisphäre im frontalen Bereich spielt eine Rolle sowohl hinsichtlich interindividueller Unterschiede bei Gesunden als auch in Prozessen der Emotionswahrnehmung und Emotionsverarbeitung sowie als pathophysiologisches Korrelat bei Erkrankungen (Harmon-Jones, Gable & Peterson, 2010). So konnte eine verminderte linksfrontale Aktivität im Rahmen des Krankheitsbildes der Depression sowohl mittels Messung der zerebralen Durchblutung (Bench, Friston, Brown, Frackowiak & Dolan, 1993) als auch des zerebralen Glukosemetabolismus (Baxter et al., 1989) im Frontalhirn nachgewiesen werden.

Auf elektrophysiologischer Ebene spiegelt sich die unterschiedliche neuronale Aktivität der linken und rechten Hemisphere in der sogenannten frontalen Alpha-Asymmetrie (FAA) wider. Grundlegend für deren Interpretation ist die Annahme, dass erhöhte Alpha-Power mit entsprechend verringerter kortikaler Aktivität der zugrundeliegenden Hirnregionen einhergeht (Oakes et al., 2004). Es besteht ein Zusammenhang der frontalen Alpha-

Asymmetrie Depressiver mit der zerebralen Durchblutung in Ruhe. Patienten mit höherer rechtsfrontaler Alpha-Power haben einen geringeren zerebralen Blutfluss in präfrontalen Regionen hauptsächlich der rechten Hemisphäre (Cantisani et al., 2016).

In einer elektrophysiologischen Studie hoben Davidson et al. die Bedeutung der frontalen Asymmetrie in Bezug auf emotionale Prozesse hervor. Kindern im Alter von zehn Monaten wurden fröhliche und traurige Gesichter präsentiert, woraufhin eine höhere linksfrontale Aktivität im EEG als Antwort auf die positiven Stimuli messbar war (Davidson & Fox, 1982).

1.2.1 Alpha-Asymmetrie im Ruhezustand bei depressiven Patienten und Gesunden

Die frontale Alpha-Asymmetrie (FAA) steht im Zusammenhang mit subklinischen depressiven Beschwerden bei gesunden Probanden. Diese zeigten in einer Untersuchung von Adolph et al. im Ruhe-EEG eine rechtsfrontale kortikale Hyperaktivität im Vergleich zu linksfrontal, die im Zusammenhang mit ängstlicher und depressiver Symptomatik stand und als Risikofaktor für die Entstehung einer Depression angesehen wird (Adolph & Margraf, 2017). Nusslock et al. fanden bei gesunden Probanden ohne Depression in der Vorgeschichte eine Assoziation von rechtsfrontaler kortikaler Hyperaktivität mit einer Manifestation einer unipolaren Depression in den folgenden drei Jahren (Nusslock et al., 2011). Einen Zusammenhang zwischen remittierter Depression und FAA fanden Henriques et al., die bei Probanden mit Depression in der Vorgeschichte eine erniedrigte rechtsfrontale kortikale Aktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen fanden. Dies deckt sich mit Untersuchungen an akut erkrankten Patienten, bei welchen eine relative Minderung der linksfrontalen kortikalen Aktivität nachweisbar sind (Henriques & Davidson, 1990). Die frontale Asymmetrie im Sinne einer linksfrontalen kortikalen Hypoaktivität und rechtsfrontalen Hyperaktivität fand sich somit sowohl bei Gesunden mit subklinischer depressiver Symptomatik, vor Manifestation einer Depression als möglicher Prädiktor, nach Remission und während einer akuten depressiven Episode.

Gold et al. stellten keine Korrelation der FAA mit depressiver Symptomatik fest und sahen somit keine Eignung derselben als Biomarker für die Depression (Gold, Fachner & Erkkila, 2013). Jaworska et al. fanden eine Erhöhung der frontalen Alpha-Power depressiver Patienten mit linksfrontaler Hypoaktivität hinsichtlich der Alpha2-Asymmetrie (Jaworska, Blier, Fusee & Knott, 2012). Eine andere Studie stellte bei den weiblichen Probanden einen Unterschied der FAA zwischen Gesunden und depressiven Patienten fest (Jesulola, Sharpley & Agnew, 2017). Dies fanden auch Allen et al., welche nur weibliche Probandinnen

in ihre Studie einschlossen (Allen, Urry, Hitt & Coan, 2004). Arns et al. fanden keinen Unterschied der FAA zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen, jedoch einen Zusammenhang zwischen Response auf einen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und rechtsfrontaler kortikaler Hypoaktivität bei Frauen (Arns et al., 2016).

Diese uneinheitlichen Ergebnisse würden gegen eine Eignung der FAA im Ruhe-EEG zur Unterscheidung zwischen gesunden und depressiven Patienten sprechen, jedoch für eine geschlechtsspezifische Assoziation zur Response auf eine antidepressive Therapie.

1.2.2 Modulation der Alpha-Asymmetrie bei depressiven Patienten und Gesunden

Schon in seiner 1966 erschienenen Abhandlung „An abilities conception of personality – some implications for personality measurement.“ legte John Wallace den Grundstein für das Capability-Modell. Grundzüge der Persönlichkeit definieren sich demnach nicht anhand eines Zustandes in "Ruhe", sondern manifestieren sich eher situationsbezogen, z. B. in der Auseinandersetzung mit der Umwelt. Die frontale Alpha-Asymmetrie (FAA) steht in Anlehnung an das Capability-Modell in engem Zusammenhang zu verhaltensbiologischen Mustern und Emotionsregulation im Sinne von Steuerung des Affekts als Folge positiver und negativer Reize. In einer Studie konnten Coan et al. diese Annahme des Capability-Modells untermauern. Bei EEG-Messungen sowohl im Ruhezustand als auch unter emotionaler Stimulation zeigten sich individuelle Unterschiede der FAA zwischen den gesunden Probanden. Jedoch standen während der Stimuluspräsentation charakteristische Änderungen der Alpha-Lateralisation in engerer Beziehung zu affektiven Messparametern als im Ruhezustand (Coan, Allen & McKnight, 2006). Stewart et al. fanden keine Unterschiede der FAA zwischen gesunden Kontrollprobanden und depressiven Patienten im Ruhe-EEG. Jedoch wiesen die Asymmetrien Unterschiede während der Aufgaben im Rahmen des Experiments auf. Die Teilnehmer wurden gebeten, die Gesichtsausdrücke Ärger, Wut, Fröhlichkeit und Traurigkeit anzunehmen. Die Probanden mit Depression zeigten hier bei allen Emotionen eine geringere linksfrontale kortikale Aktivität als die gesunden Kontrollen (Stewart, Coan, Towers & Allen, 2014).

Wie zuvor dargestellt sind die Studienergebnisse zur Unterscheidung der FAA zwischen Patienten mit depressiver Störung und gesunden Kontrollprobanden im Ruhezustand

heterogen. Es fand sich jedoch ein Unterschied zwischen beiden Gruppen bei der Ausführung kognitiver und emotional stimulierender Aufgaben (Jesulola, Sharpley, Bitsika, Agnew & Wilson, 2015)

Die Lateralisierung der frontalen kortikalen Aktivität findet sich in Davidsons Approach-Withdrawal-Modell wieder. Hier wird eine erhöhte linksfrontale Aktivität mit Approach (engl. Annäherung) an den Stimulus in Zusammenhang gebracht. Eine rechtsfrontale Hyperaktivität verbinden die Autoren mit Withdrawal (engl. Abwendung) vom Reiz (Davidson, Ekman, Saron, Senulis & Friesen, 1990). Eine Annäherung wird hierbei mit dem Erreichen von Zielen und Belohnung in Zusammenhang gebracht, ein Abwenden mit Konfliktvermeidung und Selbstschutz. Verstärkte relative linksfrontale Aktivierung steht laut Davidsons Modell in Zusammenhang mit intensiverem positiven Affekt auf entsprechende Reize, im Gegensatz zu vermehrt negativer Antwort auf negative Stimuli bei rechtsfrontal betonter Aktivität (Wheeler, Davidson & Tomarken, 1993). Bei Präsentation positiver visueller Stimuli wurde eine Korrelation der linksfrontalen Aktivität mit der Stärke der individuellen Tendenz zur Annäherung an den Reiz festgestellt. Je stärker das Individuum sich dem Reiz zuwendet, desto stärker ausgeprägt ist die Aktivität des linksfrontalen Kortexes. Zum Beispiel präsentierten Gable et al. Probanden neutrale Bilder sowie Bilder von Desserts. Die Aktivität des linksfrontalen Kortexes stand hier in positivem Zusammenhang mit der Zeit seit der letzten Mahlzeit und der Vorliebe für Desserts (Gable & Harmon-Jones, 2008).

Goodman et al. stellten anhand der FAA einen Zusammenhang zwischen der linksfrontalen kortikalen Aktivität und der Affektregulation her, speziell während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben und der Erzeugung von Stress (Goodman, Rietschel, Lo, Costanzo & Hatfield, 2013). Sie beschrieben bei Individuen mit hoher linksfrontaler Aktivität eine deutlichere Regulation negativer Reize im Sinne einer geringeren Dauer und Intensität der Reaktion auf diese. Ochsner et al. fanden eine Zunahme der Aktivität im linken präfrontalen Kortex bei Unterdrückung einer affektiven Reaktion auf stark negative Reize (Ochsner, Bunge, Gross & Gabrieli, 2002). Somit scheint die frontale Asymmetrie eine Rolle in der Emotionsregulation zu spielen.

Zotev et al. untersuchten den Zusammenhang elektrophysiologischer Parameter mit der Aktivität der Amygdala in der funktionellen Magnetresonanztomografie, welche zeitgleich mit der FAA im EEG gemessen wurde (Zotev et al., 2016). So konnte ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Aktivierung der linken Amygdala bei depressiven Probanden und einer Rechtslateralisierung der FAA während des aktiven Hervorrufens positiver

Erinnerungen gefunden werden. Die Autoren beschreiben die anhand dieser Ergebnisse die FAA als Korrelat für Prozesse der Emotionsverarbeitung.

Es findet sich eine verstärkt positive Wahrnehmung sowohl negativer als auch positiver Reize bei linksfrontaler kortikaler Hyperaktivität und selektiv verstärkte Antwort auf negative, jedoch nicht auf positive Stimuli bei rechtsfrontaler Hyperaktivität (Coan & Allen, 2004). Untersuchungen an gesunden Probanden zeigten eine Modulation der frontalen Alpha-Power durch Präsentation von Gesichtern, welche emotionale Ausdrücke von Ärger, Angst, Überraschung, Ekel, Fröhlichkeit sowie Trauer zeigten. Negative Emotionen riefen eine stärkere rechtsfrontale kortikale Aktivität hervor, positive eine stärkere linksfrontale kortikale Aktivität (Balconi & Ferrari, 2012).

Poole et al. zeigten in ihrer Studie eine Änderung der FAA unabhängig von der Valenz des präsentierten Gesichtsstimulus (Poole & Gable, 2014). Die Autoren brachten nicht positive Stimuli mit Annäherung und negative Stimuli mit Abwendung vom Reiz in Verbindung, vielmehr erfolgte eine Unterteilung in „approach-positive“ (Stimuli positiver Valenz, die eine Annäherung des Individuums hervorrufen), „approach-negative“ (Stimuli negativer Valenz, die eine Annäherung hervorrufen) und „withdrawal-negative“ (Stimuli negativer Valenz, die eine Abwendung hervorrufen). Nach Poole generiert bei Gesunden die Präsentation sowohl von „approach-positive“ als auch „approach-negative“ wirksamen Stimuli, die entweder in Form eines angenehmen oder verärgernden Bildes Hinwendung zum Reiz verursachen, eine relative höhere linksfrontale als rechtsfrontale Aktivierung im Vergleich zu neutralen Reizen. Bei Präsentation von „withdrawal-negative“ emotionaler Stimuli, die beispielsweise Ekel erregen und somit eine Abwendung vom Reiz bewirken, findet sich hingegen kein Unterschied der frontalen Aktivitäten im Vergleich zu neutralen Stimuli. In einer Studie von Stewart et al zeigte sich, dass wenn depressiven Patienten ärgerliche, fröhliche, ängstliche und traurige Gesichtsausdrücke präsentiert werden, sich sowohl für „approach-positive“ und „approach-negative“ als auch „withdrawal“ Reize eine geringere linksfrontale Hyperaktivität als bei gesunden Kontrollen zeigte. Dieses Phänomen manifestierte sich auch bei aktuell symptomfreien Patienten mit Depression in der Vorgeschichte und war unabhängig von der emotionalen Valenz eines Stimulus (Stewart, Coan, Towers & Allen, 2011).

Zusammenfassend gibt es Studienergebnisse, welche auf eine Variation der frontalen Alpha-Asymmetrie abhängig von der Emotionsregulation hindeuten. Weiterhin gibt es Hinweise auf verstärkte Antwort auf negative Reize bei rechtsfrontaler kortikaler Hyperaktivität und linksfrontaler Hypoaktivität. Im Gegensatz dazu zeigten andere Studienergebnisse bei depressiven Patienten eine geringere linksfrontale kortikale Aktivität

als bei gesunden Kontrollprobanden sowohl bei positiven als auch negativen emotionalen Stimuli, was auf eine Unabhängigkeit von der Valenz hinweist.

1.2.3 Rolle der Alpha-Asymmetrie in der Therapieresponseprädiktion

Gollan et al. konnten zwar eine signifikant höhere frontale Alpha-Asymmetrie (FAA) bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, jedoch keine Änderung derselben nach klinischer Remission im Rahmen einer Psychotherapie finden (Gollan et al., 2014). Jaworska et al. untersuchten den prädiktiven Wert der Alpha2-Asymmetrie für Response auf eine antidepressive Therapie. Prätherapeutisch und eine Woche nach Beginn der Medikamentengabe wurden EEG-Messungen durchgeführt. Es fand sich eine höhere Alpha-Aktivität im Ruhe-EEG bei Respondern im Vergleich zu Nonrespondern vor Therapiebeginn, jedoch kein Zusammenhang zwischen Alpha-Asymmetrie und Therapieresponse (Jaworska et al., 2014). Arns et al. hingegen fanden einen Zusammenhang der Lateralisierung in Form von größerer Alphaaktivität des rechtsfrontalen im Vergleich zum linksfrontalen Kortex im Ruhe-EEG mit Therapieresponse, jedoch nur bei den weiblichen Probanden (Arns et al., 2016). Eine Studie von Baskaran et al. zeigte einen Unterschied der parietalen Alpha-Asymmetrie. Responder wiesen eine Linkslateralisierung, Nonresponder eine Rechtslateralisierung des Asymmetriequotienten auf (Baskaran et al., 2018).

In den genannten Studien zur Alpha-Asymmetrie als Therapieresponseprädiktor wurden Daten in Ruhe-EEGs erhoben. Es ergaben sich keine Unterschiede der frontalen, jedoch der parietalen Alpha-Asymmetrie zwischen Therapierespondern und Nonrespondern. Wie in Kapitel 1.2.2 erläutert, gibt es Hinweise dafür, dass sich die Unterschiede der FAA zwischen den Gruppen erst in emotional stimulierenden Situationen zeigen. Aus diesen Untersuchungen lässt sich ableiten, dass eine Untersuchung der FAA während der Präsentation emotionaler Stimuli, wie in der vorliegenden Studie, einen vielversprechenden Ansatz in der Erforschung der FAA als möglichen Response-Biomarker in der antidepressiven Therapie darstellen könnte.

1.3 Fragestellung und Hypothesen

Da Individuen unterschiedlich auf eine pharmakologische antidepressive Therapie respondieren, gilt es im klinischen Alltag aus den antidepressiven Medikamenten das für den einzelnen Patienten passende auszuwählen. In der vorliegenden prospektiven explorativen Studie wurden depressive Patienten von Beginn der medikamentösen Therapie bis zur Evaluation einer Response nach vier Wochen untersucht.

Da sich Veränderungen im EEG, wie in Kap 1.2.2. dargestellt, nach dem Capability-Modell eher während der Auseinandersetzung mit der Umwelt als unter Ruhebedingungen manifestieren, erfolgte die Messung der Alpha-Asymmetrien während der Präsentation visueller Stimuli in Form eines Emotional-Face-Stimulus-Tests. Es wurde angenommen, wie in Kap 1.2.1 dargestellt, dass bei Patienten mit einer depressiven Störung sowohl bei negativen als auch bei positiven Stimuli eine linkslateralisierte frontale Alpha-Asymmetrie messbar ist. Des Weiteren wurde angenommen, dass sich die frontale Alpha-Asymmetrie nach Therapiebeginn zwischen Therapierespondern und Nonrespondern unterscheidet und einen frühen Therapieresponseprädiktor darstellen kann, siehe Kapitel 1.2.3.

Ziel der Arbeit war es, die Änderung der frontalen Alpha-Asymmetrie mit Therapiebeginn im Vergleich zwischen Respondern und Nonrespondern zu erfassen. Durch die Gabe von Antidepressiva könnten frühzeitig neurobiologische Veränderungen hervorgerufen werden, welche mit einer späteren Response in Beziehung stehen, und sich elektrophysiologisch in der Alpha-Asymmetrie widerspiegeln. Demnach müsste sich die Alpha-Asymmetrie zwischen Therapierespondern und Nonrespondern vor (T_0) und nach (T_1) Beginn der Therapie unterscheiden. Ein wesentlicher methodischer Unterschied der vorliegenden Studie gegenüber anderen Untersuchungen (Arns et al., 2016; Baskaran et al., 2018; Jaworska et al., 2014) zur Alpha-Asymmetrie liegt darin, dass die Alpha-Asymmetrie nicht in Ruhe, sondern entsprechend dem oben besprochenem Capability-Modell von John Wallace (Wallace, 1966) während der Präsentation emotionaler Stimuli gemessen wird.

Um Hinweise zu erlangen, inwieweit mögliche Unterschiede auch für die parietale Asymmetrie vorhanden sind, erfolgte ebenfalls die explorative Analyse der parietalen Elektroden.

Folgende Fragestellungen sollten beantwortet werden:

1.) Unterscheiden sich die frontalen Alpha-Asymmetrien depressiver Patienten und gesunder Kontrollen bei der Präsentation emotionaler Stimuli?

Haupt-Hypothese 1: Es lässt sich eine charakteristische Lateralisation der frontalen Alphafrequenzen bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen.

2.) Unterscheiden sich die Änderungen der frontalen Alpha-Asymmetrien von Therapierespondern und Nonrespondern bei der Präsentation emotionaler Stimuli?

Haupt-Hypothese 2A: Responder und Nonresponder zeigen Unterschiede in der Änderung der frontalen Alpha-Asymmetrie von Zeitpunkt T_0 zu T_1 .

Neben-Hypothese 2B: Responder und Nonresponder zeigen keine Unterschiede der frontalen Alpha-Asymmetrien vor Beginn der antidepressiven Therapie T_0 .

Neben-Hypothese 2C: Responder und Nonresponder zeigen Unterschiede der frontalen Alpha-Asymmetrien nach Beginn der antidepressiven Therapie T_1 .

3.) Unterscheiden sich die parietalen Alpha-Asymmetrien depressiver Patienten und gesunder Kontrollen bei der Präsentation emotionaler Stimuli?

Neben-Hypothese 3: Es lässt sich eine charakteristische Lateralisation der parietalen Alphafrequenzen bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen.

4.) Unterscheiden sich die Änderungen der parietalen Alpha-Asymmetrien von Therapierespondern und Nonrespondern bei der Präsentation emotionaler Stimuli?

Neben-Hypothese 4A: Responder und Nonresponder zeigen Unterschiede in der Änderung der parietalen Alpha-Asymmetrie von Zeitpunkt T_0 zu T_1 .

Neben-Hypothese 4B: Responder und Nonresponder zeigen keine Unterschiede der parietalen Alpha-Asymmetrien vor Beginn der antidepressiven Therapie T_0 .

Neben-Hypothese 4C: Responder und Nonresponder zeigen Unterschiede der parietalen Alpha-Asymmetrien nach Beginn der antidepressiven Therapie T₁.

2. Methodik

Die vorliegende Arbeit war Teil eines Projekts zur Therapieresponseprädiktion an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin.

2.1 Rekrutierung der Probanden

Die Rekrutierung der depressiven Probanden erfolgte im Zeitraum von 2010 bis 2016 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin sowohl stationär als auch ambulant und aus der Tagesklinik, über Kontaktierung der Berliner Allgemeinmediziner und über Aushänge.

Voraussetzung für die Teilnahme waren neben der Diagnose einer unipolaren Depression eine Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) über 15 Punkten, ein Alter zwischen 18 und 60 Jahren und gute Deutschkenntnisse sowie Rechtshändigkeit. Der Beginn einer antidepressiven Therapie bzw. eine Therapieeskalation im Sinne einer Augmentation der bestehenden Medikation stand innerhalb von 24 Stunden bevor.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit bestehender Schwangerschaft, Hepatitis C oder HIV-Infektion, Suchtanamnese (illegale Drogen, Alkohol) mit aktuellem Konsum, einer das ZNS betreffenden neurologischen Erkrankung (Multiple Sklerose, Tumor, Apoplex, Epilepsie) und anamnestischem Schädel-Hirn-Trauma sowie Operation/Narben im Kopfbereich. Des Weiteren waren Patienten mit unbehandelter Schilddrüsenfunktionsstörung, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie auszuschließen, sofern eine Therapieindikation bestand. Zum Ausschluss führten weiterhin die life-time Diagnosen einer organischen psychischen Störung, Schizophrenie, schizotypen oder wahnhaften Störung, einer bipolaren Störung, Intelligenzminderung, Zwangsstörung und emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ.

Teilnehmer der gesunden Kontrollgruppe wurden sowohl über Aushänge als auch aus dem Bekanntenkreis der Arbeitsgruppe im Zeitraum von 2010 bis 2016 rekrutiert. Für einen Einschluss in die Studie galten auch hier die Kenntnis der deutschen Sprache,

Rechtshändigkeit und ein Alter zwischen 18 und 60 als Voraussetzungen. Als Ausschlusskriterien galten eine bekannte psychiatrische sowie neurologische Diagnose, Schwangerschaft, Narben im Kopfbereich und die oben genannten somatischen Erkrankungen.

Es erfolgte eine Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie durch alle Probanden nach Aufklärung über den Studienablauf. Das Datenschutzgesetz wurde berücksichtigt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt. Die Probanden erhielten keine Vergütung für die Teilnahme.

2.2 Versuchsaufbau und Datenerhebung

Um eine Eignung der Alpha-Asymmetrie im EEG als möglichen Biomarker zur Responseprädiktion zu untersuchen, erfolgte eine EEG-Aufzeichnung innerhalb von 24 Stunden vor Therapiebeginn und eine Woche darauf. Dies ging einher mit der Erfassung klinischer Parameter anhand von Skalen für die Erfassung des Schweregrades der Depression (HAMD und BDI-II). Mit diesen erfolgte auch das wöchentliche Rating der Patienten bis zur vierten Woche nach Beginn der antidepressiven Therapie, um Responder und Nonresponder zu identifizieren. Außerdem wurden die Probanden um die Bearbeitung eines Selbstfragebogens zur Soziodemografie und eines Händigkeitfragebogens gebeten.

2.2.1 Erfassung klinischer Parameter

Es erfolgte die Erfassung aller psychiatrischer Diagnosen aus der Anamnese der Probanden. Anschließend wurden sicher bekannte nicht-psychiatrische Diagnosen und Medikation erfragt. Es wurde die Hamilton Depression Rating Scale durch den Untersucher durchgeführt, anschließend bearbeitete der Patient den BDI-II. Mit Bezug auf eine Studie von Entsuah et al. zur Response in der antidepressiven Therapie gingen wir von einer Therapieresponse von 50% aus (Entsuah, Huang & Thase, 2001).

2.2.1.1 Hamilton Depression Rating Scale (HAMD)

Die 1960 von Max Hamilton vorgestellte Hamilton Depression Rating Scale ist eine klinische Fremdbeurteilungsskala zur Erhebung der Symptomausprägung einer Depression (Hamilton, 1960). Der Test ermöglicht eine Beantwortung der einzelnen Frageitems auf einer Skala von null bis zwei, bzw. null bis vier. Die erfasste Symptomatik beinhaltet neben depressiver Stimmung, Interessenverlust und Schuldgefühlen auch Schlafstörungen, Gewichtsverlust, Suizidideen und -versuche sowie Angst. Auch somatische Beschwerden werden in die Diagnostik eingebracht, wie sexuelle Funktionsstörungen, gastrointestinale Beschwerden und Hypochondrie. Neben der Krankheitseinsicht geht außerdem die Psychomotorik des Patienten in die Diagnostik ein. Die Beantwortung der Items wird sowohl durch gezielte Befragung des Probanden nach der Symptomatik (z. B. Antriebslosigkeit) als auch durch indirekte Erfassung, wie beispielsweise spontane Äußerungen oder Körperhaltung erreicht. Der Test zeigt eine hohe Validität und korreliert eng mit der Depressionssymptomatik nach ICD-10 (Melzer, Rostock, Brignoli, Keck & Saller, 2012). Die S3-Leitlinie/ NVL „Unipolare Depression“ definiert als Stadieneinteilung keine Depression (0 – 8 Punkte), leichte Depression (9 – 16 Punkte), mittelschwere Depression (17 – 24 Punkte) und schwere Depression (≥ 25 Punkte) (DGPPN, 2015). Da die Hamilton Depression Rating Scale zur Analyse der Response geeignet ist, erfolgte in der vorliegenden Studie anhand des HAMD-17 die Identifikation der Therapieresponder. Eine Verringerung des Basisscores zu Beginn der Studie (T_0) um mindestens 50 % in der vierten Woche (T_4) definierte die Response (Bobo et al., 2016).

2.2.1.3. Beck-Depressions-Inventar (BDI-II)

Das BDI-II ist eine Revision des 1961 von Beck, Ward, Mendelson, Mock und Erbaugh veröffentlichten Selbstbeurteilungsfragebogens zur Schweregraderfassung einer Depression. Das BDI-II weist eine hohe Korrelation mit Fremdbeurteilungsskalen auf. Adaptiert an die Diagnosekriterien des ICD-10 und DSM-IV enthält das BDI-II 21 Frageitems mit vier Antwortmöglichkeiten. Die Symptome der Depression werden umfassend erfragt. Das Rating beinhaltet sowohl psychische als auch somatische Symptome wie Traurigkeit, Freudlosigkeit, Pessimismus, Versagensängste, Schuld- und Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung und -kritik, Suizidgedanken, Weinen, Unruhe sowie Müdigkeit, Energie- und Interessenverlust, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit, Veränderungen von Schlaf und Appetit, Reizbarkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und Libidoverlust. Nach Addition der

Aussagen ergeben sich Werte für keine Depression (0 – 12), milde Depression (13 – 19), mittlere Depression (20 – 28) und schwere Depression (29 – 63). Der Test zeichnet sich durch eine hohe interne Konsistenz sowie Inhaltsvalidität und externe Validität aus (Wintjen & Petermann, 2010).

2.2.2 EEG-Messung

Die Aufzeichnung des EEG erfolgte in einem leicht abgedunkelten Raum mit einem EEG-BrainAmp Verstärker (Brain Products GmbH) mit einer Abtastrate von 500 Hz (gain 5000; analoger Bandpass-Filter: 0,15 - 100 Hz). Die Beleuchtung war über den gesamten Studienzeitraum standardisiert. Es wurde auf eine bequeme Sitzposition der Probanden in festgelegter Distanz zu einem CRT-Computerbildschirm geachtet. Auf diesem wurden die visuellen Reize präsentiert. Zur EEG-Aufnahme wurde das Programm „Brain Vision Recorder“ (Brain Products GmbH) eingesetzt.

2.2.2.1 Positionieren von Haube und Elektroden

Zur Vorbereitung der Messung wurden die EEG-Haube gesetzt und die Elektroden positioniert. Es kamen Hauben der Firma „EASYCAP – EEG Recording Caps and Related Products“ („EASYCAP GmbH,“) zum Einsatz. Zur Platzierung nach dem 10-20-System erfolgte zuerst die Messung des Kopfumfanges der Probanden zur Ermittlung der Haubengröße. Es schloss sich die Messung des Nasion-Inion-Abstandes an. Dann wurden die Positionen der frontoparietalen Elektroden FP1 und FP2 markiert, indem zehn Prozent der Nasion-Inion-Strecke von der Nasion aus nach kranial und von hieraus jeweils fünf Prozent des Kopfumfanges nach lateral abgetragen wurden. Anschließend erfolgte die Platzierung von FP1 und FP2 mit Kleberingen an den ermittelten Positionen. Diese beiden fixierten frontalen Elektroden dienten als Orientierungspunkte beim anschließenden Positionieren der Haube welche dann mittels Kinnriemen befestigt wurde. Vor dem Einbringen der 34 Elektroden (siehe Abbildung 2) in die Halterungen erfolgte eine Reinigung der Hautpartien mit Isopropylalkohol und Gel zur Mikrodermabrasion. Dies diente ebenso wie das aufgetragene Elektrodenengel der Verringerung des Widerstandes und der Erhöhung

der Leitfähigkeit. Der Widerstand der Elektroden sollte 10k Ω nicht überschreiten. Die Referenzelektrode befand sich bei Position AFz, die Grundelektrode bei Fcz.

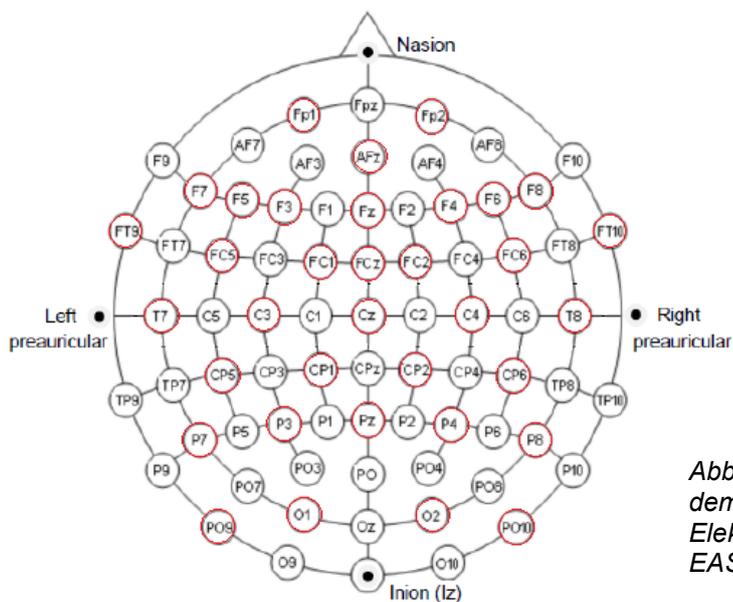


Abbildung 2: Elektrodenpositionierung nach dem 10-20-System, die 34 verwendeten Elektroden sind rot gekennzeichnet; Quelle: EASYCAP GmbH, Germany

2.2.2.2 Emotional-Face-Stimulus-Test

Vor Beginn des Tests erfolgte eine detaillierte Einweisung des Probanden in die Aufgabe und die Ausstattung desselben mit einer Tastatur. Es wurde darum gebeten, während des Tests möglichst wenig zu blinzeln, den Kiefer zu entspannen und den Kopf gerade zu halten. In Anlehnung an John Wallace's Capability-Modell (Wallace, 1966) erfolgte die Messung des Elektroenzephalogramms während der Präsentation positiver und negativer visueller Reize in Form von Gesichtern. Es wurden abwechselnd Reihen von fünf bis acht fröhlichen und traurigen Gesichtsausdrücken präsentiert (Stimuluspräsentationszeit 1000 ms). Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Gesichtern war hierbei ausgewogen. Die in der vorliegenden Studie eingesetzten Reize lassen sich durch Kombination von emotionaler Valenz und motivationaler Direktion als „approach-positive“ (Freude) und „approach-negative“ (Traurigkeit) kategorisieren.

Zur Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit wurde der Proband aufgefordert, den Wechsel des Gesichtsausdruckes von fröhlich zu traurig oder umgekehrt per Tasterdruck anzugeben (Abbildung 3). Dies erfolgte wechselnd mit der rechten oder linken Hand auf zwei verschiedenen Tasten, die Instruktion dazu erschien vor jedem Testdurchlauf gut lesbar auf dem Monitor. Der Testdurchlauf war unterbrochen durch 8 kleine (10 Sekunden) und 4 längere (20 Sekunden) Pausen. Die Gesamtdauer des Emotional-Face-Stimulus-Tests betrug 15 Minuten.

Die Gesichter wurden der „Karolinska Directed Emotional Faces“ - Datenbank entnommen. Sie enthält insgesamt 4900 Bilder von Gesichtsdrücken. Ärger, Angst, Ekel, Fröhlichkeit, Traurigkeit, Überraschung und eine neutrale Expression wurden jeweils aus fünf verschiedenen Winkeln fotografiert (Lundqvist, 1998). Für die vorliegende Studie wurden fröhliche und traurige Gesichter mit geradem Blick zum Betrachter ausgewählt.



Abbildung 3: Beispiele für Gesichtsausdrücke im Emotional-Face-Stimulus-Test

2.3 Datenauswertung

Vor der Analyse der Alpha-Frequenzen erfolgte eine Bearbeitung der EEG-Messungen mit dem Programm „Brain Vision Analyser“ Version 1.05 (Brain Products GmbH). Die Auswertung fand ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit statt. Zuerst erfolgte eine Reduktion langsamer Potentialschwankungen mit einem 0,5 Hz high-pass Filter (12 dB), eine Reduktion von 50 und 100 Hz Artefakten mit einem 50 und 100 Hz notch-Filter und eine Reduktion hoher Frequenzen mit einem 75 Hz low-pass Filter. Artefakte, wie beispielsweise durch Augenbewegungen, Blinzeln oder Muskelaktivität wurden automatisch mit dem EEGLab-basierten Programm "Artifact Subspace Reconstruction Version 0.13" (Mullen et al., 2013) und "Automatic Artifact Removal Version 1.3" (German Gomez-Herrero, 2006) reduziert. Anschließend erfolgte eine Segmentierung der EEG Daten (1000 ms ab Erscheinen des Gesichtsstimulus) und eine Eliminierung von EEG-Segmenten mit Aktivität $\pm 100 \mu\text{V}$ (sogenannte Artefact-Rejektion). Zur weiteren Analyse wurde die referenzfreie „current-source-density“-Technik (csd) angewandt. Diese Methode hat sich in der Analyse von Alphafrequenzen zur Prädiktorforschung bewährt (Tenke et al., 2011). Im Gegensatz zu Methoden mit Referenzelektrode wird hier statt einer Spannungsdifferenz der Stromfluss dargestellt, weshalb die csd besser zur Signallokalisierung geeignet ist. Anschließend erfolgte die Frequenzanalyse über die EEG-Segmente mittels Fast Fourier Transformation (FFT; Hamming Fenster mit 10% Länge und Varianze Korrektur, periodische Fensterfunktion; Auflösung 0,49 Hz). Dann erfolgte für jeden Proband die Mittelung der FFT-EEG-Segmente getrennt für positive und negative Gesichter und die Extraktion der Alpha1- (8 - 10,5 Hz) und der Alpha2-Frequenzpower (10,5 - 13 Hz) und die Überführung dieser Werte in eine SPSS-Tabelle zur statistischen Auswertung. Zur Erreichung einer Normalverteilung wurde, wie

üblich bei der Analyse der Alpha-Asymmetrie (Tenke et al., 2011), der natürliche Logarithmus der Alpha-Power berechnet. Anschließend erfolgte die Kalkulation der Asymmetriequotienten. Dieser ergab sich aus der Differenz der Alpha-Power über der linken und rechten Hemisphäre:

$$\text{Asymmetriequotient} = \ln(\alpha_{\text{rechts}}) - \ln(\alpha_{\text{links}})$$

Der Alpha-Asymmetriequotient wurde für die fronto-medialen (F4/F3) und parieto-medialen (P4/P3) Elektrodenpaare bestimmt.

2.4 Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgte mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS der Softwarefirma IBM. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test. Zum Vergleich der zentralen Tendenzen der Alpha-Frequenzen von gesunden Kontrollen und depressiven Patienten wurde bei normalverteilten Variablen ein Mittelwertvergleich anhand des t-Tests, bei nicht normalverteilten Variablen anhand des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Zur Analyse des Einflusses der Response auf die Alpha-Asymmetrie erfolgte die Anwendung des allgemeinen linearen Modells mit Messwiederholung. Die Zeit von T₀ bis T₁ galt hierbei als Innersubjektfaktor, die Response bzw. Nonresponse als Zwischensubjektfaktor. Die Alpha-Asymmetrie war als unabhängige Variable intervallskaliert. Eine Verletzung der Sphärizität wurde mittels Mauchly-Test ausgeschlossen.

Zur näheren Analyse der Alpha-Lateralisierung und der absoluten Alpha-Aktivität wurde die Alpha-Power für rechte und linke Hemisphäre untersucht und verglichen.

Weiterhin wurden Vergleiche der zentralen Tendenzen der Alpha-Asymmetrien von Respondern und Nonrespondern bei T₀ und T₁ mittels t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Es sollte analysiert werden, ob Unterschiede der Asymmetrien nach Therapiebeginn einsetzten oder bereits vor Therapiebeginn bestanden.

Es handelt sich um eine explorative Studie, eine Korrektur für multiples Testen wurde nicht durchgeführt.

Sensitivität und Spezifität der Alpha-Lateralisation als Prädiktor einer Therapieresponse wurden anhand einer Vierfeldertafel berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Demografische und klinische Parameter der untersuchten Probandenpopulation

Insgesamt wurden 80 depressive Patienten zur Ableitung von zwei EEG-Messungen und wöchentlichem Rating rekrutiert. Acht Patienten erfüllten nicht das Kriterium der Rechtshändigkeit und wurden ausgeschlossen. Aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs der Studie oder unvollständigen Datenerhebungen mussten acht Probanden von der Studie ausgeschlossen werden. Bei zwölf Patienten führten trotz vorliegender Diagnose einer Depression ein HAMD-Wert unter 15 Punkten bei Durchführung im EEG-Labor oder die nachträgliche Stellung einer Bipolar-II-Diagnose zum nachträglichen Ausschluss. Umstellung, Absetzen oder zusätzliche Gabe eines zweiten Antidepressivums im Laufe der Studie führten zum Ausschluss von fünf Probanden. Ein Patient wurde wegen pathologischem MRT-Befund (Zufallsbefund) mit Verdacht auf benignen Hirntumor, ein weiterer wegen aktuellem Konsum bei Alkoholabhängigkeit nachträglich ausgeschlossen. Es wurden somit 45 Patienten in die Studie eingeschlossen. Der Mittelwert des Alters betrug für die Frauen 40,6 Jahre \pm 10,9, die männlichen Patienten wiesen ein mittleres Alter von 39,8 Jahren \pm 11,8 auf. Das Alter der gesunden Kontrollen (N = 40) betrug im Mittel 35,5 Jahre \pm 12,8 und unterschied sich statistisch signifikant von dem der Patienten (N = 45) mit 40,3 Jahren \pm 11,1, (U = 670, p = 0,040). Das Alter wurde nicht als Kovariate in die Analysen mitaufgenommen. Es wurde davon ausgegangen, dass es die relevanten Variablen nicht beeinflusst hat (Vuga et al., 2006). Der Anteil der weiblichen Probanden betrug bei den Patienten 64,4 %, bei den Kontrollen 55 %, es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Geschlecht ($\chi^2 = 0,787$, p = 0,375). 48,9 % der Patienten waren in einer Partnerschaft (verheiratet, Partnerschaft zusammen oder räumlich getrennt lebend), der Anteil der Kontrollen in einer Partnerschaft betrug 48,9 %, es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($\chi^2 = 2,236$, p = 0,135). Der Anteil der Patienten mit einem oder mehreren Kindern betrug 46,7 %, der Anteil der Kontrollen 9,0 %, es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2 = 5,416$, p = 0,020). 46,7 % der Patienten erreichten die Hochschulqualifikation, im Vergleich zu 77,5 % der gesunden Kontrollen. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ($\chi^2 = 8,476$, p = 0,004). Hierzu existieren bisher keine Untersuchungen. Wir gingen davon aus, dass die relevanten Variablen hiervon nicht beeinflusst wurden.

Vom Zeitpunkt der ersten EEG-Messung (T₀) bis zur vierten Therapiewoche (T₄) wurde die Depressionsschwere anhand Hamilton Depression Rating Scale und Beck-Depressions-Inventar II getestet, siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Mittelwert M und Standardabweichung SD für HAMD und BDI-II zum Zeitpunkt der ersten EEG-Messung (T₀) und in der vierten Therapiewoche (T₄) für Depressive gesamt (N=45), Responder (N=10) und Nonresponder (N=35)

	Depressive gesamt M (SD)	Responder M (SD)	Nonresponder M (SD)
HAMD T ₀	20,3 (4,0)	19,7 (5,4)	20,6 (3,6)
BDI T ₀	35,2 (8,9)	34,1 (11,2)	35,5 (8,3)
HAMD T ₄	14,6 (4,9)	7,7 (3,6)	16,6 (3,1)
BDI T ₄	27,5 (10,2)	16,1 (7,0)	30,5 (8,7)

Zehn Probanden zeigten bei T₄ eine Verminderung auf der Hamilton Rating Scale for Depression um mindestens 50 % des Ausgangswertes (T₀) und wurden als Responder eingestuft. Entgegen unserer Erwartungen von einer Response von 50 % der Patienten ergab sich ein Verhältnis von Nonrespondern zu Respondern von 35:10.

Bei acht Patienten lag kein HAMD-Rating für die vierte Therapiewoche (T₄) vor. Bei vier Probanden (vier Nonresponder) wurde der HAMD-Mittelwert aus T₃ und T₅ als T₄-Wert verwendet. Bei drei Probanden (zwei Responder und ein Nonresponder) wurde bei fehlendem Rating T₄ der Wert aus T₃ übernommen. Bei einem Probanden (Nonresponder) wurde aufgrund fehlender Daten der dritten und vierten Therapiewoche der HAMD-Wert aus T₅ verwendet.

Die Gruppen der Responder und Nonresponder unterscheiden sich nicht statistisch signifikant in Alter, Anteil der Patienten mit Hochschulqualifikation, Kindern und Anteil der Patienten in einer Partnerschaft. Die Gruppe der Nonresponder weist ein höheres Alter der Erstdiagnose auf (36,7 Jahre) als die Responder (28,7 Jahre), sowie einen höheren Anteil des weiblichen Geschlechts (71,4 %) als die Responder (40 %) mit einer Tendenz zur statistischen Signifikanz, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Mittelwert M und Standardabweichung (SD) des Alters sowie des Alters der Erstdiagnose der Depression in Jahren (Dia) und Anteil des weiblichen Geschlechts, sowie Anteile der Patienten mit Dysthymie, mindestens einem Kind, Hochschulqualifikation

	Responder	Nonresponder	Wert	Df	p
Alter M (SD)	36,4 (11,4)	41,4 (11,0)	t = -1,262	43	0,214
Dia M (SD)	28,7 (12,8)	36,7 (11,0)	t = -1,825	43	0,075
Geschlecht (% weiblich)	40,0	71,4	$\chi^2 = 3,535$	1	0,074
plus Dysthymie (%)	60,0	65,7	$\chi^2 = 0,111$	1	0,508
Hochschulqualifikation (%)	60,0	42,9	$\chi^2 = 0,918$	1	0,274
Partnerschaft (%)	50,0	48,6	$\chi^2 = 0,006$	1	1,000
Kinder (%)	40,0	48,6	$\chi^2 = 0,230$	1	0,729

3.2 Antidepressive Medikation

Es wird in Folgenden die innerhalb der Studie neu angesetzte antidepressive Medikation der Patienten aufgeführt.

Die häufigsten eingesetzten Medikamente entstammen der Klasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI; Escitalopram, Sertralin und Fluoxetin). An zweiter Stelle steht der selektive Noradrenalin-/Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDR) Bupropion, gefolgt von Venlafaxin der Klasse der selektiven Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Ein Teil der Patienten wurde mit dem noradrenerg und spezifisch serotonerg wirksamen Mirtazapin therapiert. Weiterhin wurden Lithium und atypische Neuroleptika (Quetiapin, Olanzapin) als Augmentation eingesetzt. In der Gruppe der sonstigen Medikamente sind der Monoaminoxidasehemmer Tranylcypromin, das

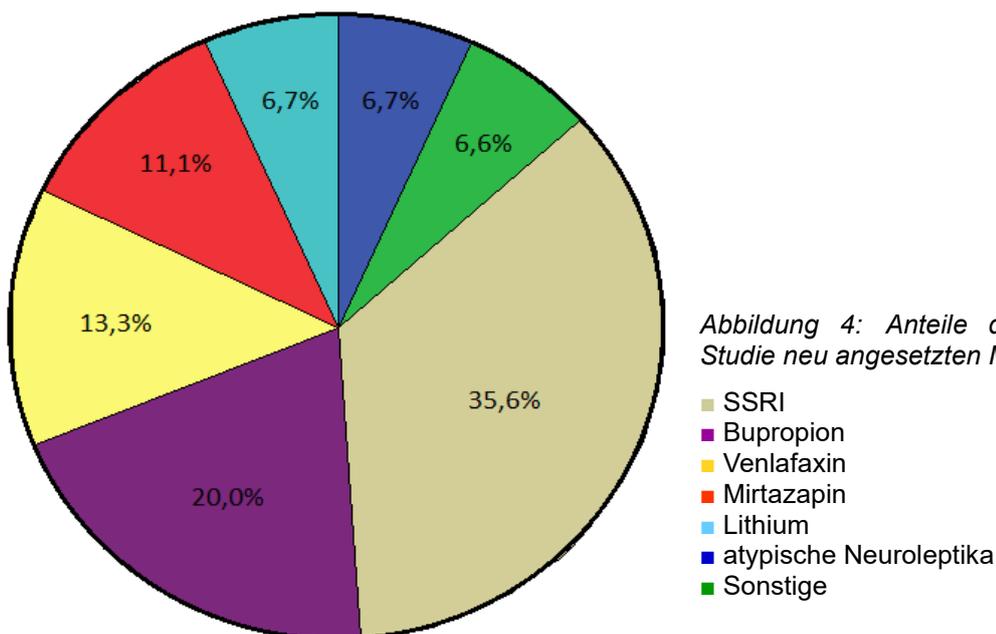


Abbildung 4: Anteile der innerhalb der Studie neu angesetzten Medikation

Antikonvulsivum Pregabalin und Agomelatin mit einem Anteil von jeweils 2,2 % zusammengefasst, siehe Abbildung 4.

In der Respondergruppe wurde die Hälfte der zehn Patienten mit einem SSRI behandelt, zwei Probanden mit dem SNDRI Bupropion, zwei mit dem SSNRI Venlafaxin und einer mit Agomelatin. Auch bei den Nonrespondern erhielt die Mehrzahl (31,4 %) einen SSRI als antidepressive Medikation, gefolgt von Bupropion (20 %). Fünf der 35 Nonresponder wurden mit Mirtazapin behandelt, vier Patienten mit Venlafaxin, je drei mit Lithium und atypischen Neuroleptika (zwei mit Quetiapin und einer mit Olanzapin), ein Nonresponder erhielt Pregabalin und einer Tranylcypromin.

Hinsichtlich der Vormedikation waren 13 Nonresponder (37 %) unbehandelt. Vier Patienten hatten eine Monotherapie mit Venlafaxin (davon zwei mit Hochdosistherapie), vier eine Monotherapie mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) erhalten. Ein Patient erhielt in der Vormedikation Agomelatin und ein Patient ein Trizyklikum. Sechs Patienten erhielten Venlafaxin in Kombination mit einem atypischen Neuroleptikum (n = 2), mit Mirtazapin (n = 1), mit Pregabalin und Lithium (n = 1), mit Agomelatin, Pregabalin und Trazodon (n = 1) und mit einem atypischen Neuroleptikum und Pregabalin (n = 1). Vier Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus dem Serotoninmodulator Vortioxetin bzw. einem SSRI mit Mirtazapin (n = 2), Trizyklikum und Neuroleptikum (n = 1) und Pregabalin (n = 1). Ein Patient erhielt Duloxetin, Neuroleptikum und Lithium, einer Pregabalin und ein Neuroleptikum.

Vier Therapieresponder (40 %) waren vor Beginn der Studie unbehandelt. Ein Patient erhielt Pregabalin, zwei Venlafaxin. Zwei Patienten waren mit einer Kombinationstherapie aus einem SSRI und atypischem Neuroleptikum (n = 1) und Trizyklikum (n = 1) behandelt. Einer erhielt den selektiven Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI) Bupropion, Mirtazapin und einen selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI).

Im Vergleich von Therapierespondern und Nonrespondern waren prozentual etwa gleich viele Patienten nicht vormediziert. Anteilig hatten etwa gleich viele Patienten eine antidepressive Monotherapie.

3.3 Alpha-Asymmetrie

Zur Beantwortung der ersten Fragestellung der Arbeit „Unterscheiden sich die frontalen Alpha-Asymmetrien depressiver Patienten und gesunder Kontrollen bei der Präsentation emotionaler Stimuli?“ erfolgte ein Vergleich der frontalen Alpha-Asymmetrie, welche in der Untersuchung bei T_0 gemessen wurde, zwischen den depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden (Kapitel 3.3.1.1 für die Alpha1-Asymmetrie und Kapitel 3.3.2.1 für die Alpha2-Asymmetrie).

Zur Beantwortung der zweiten Fragestellung der Arbeit „Unterscheiden sich die frontalen Alpha-Asymmetrien von Therapierespondern und Nonrespondern bei der Präsentation emotionaler Stimuli?“ wurde die Änderung der frontalen Alpha-Asymmetrie von Respondern und Nonrespondern von T_0 zu T_1 verglichen. Weiterhin erfolgte a) ein Vergleich der frontalen Alpha-Asymmetrie zum Zeitpunkt T_0 zwischen Therapierespondern und Therapienonrespondern und b) ein Vergleich zum Zeitpunkt T_1 (Kapitel 3.3.1.2 für die Alpha1-Asymmetrie und Kapitel 3.3.2.2 für die Alpha2-Asymmetrie).

Um die dritte Fragestellung „Unterscheiden sich die parietalen Alpha-Asymmetrien depressiver Patienten und gesunder Kontrollen bei der Präsentation emotionaler Stimuli?“ und vierte Fragestellung „Unterscheiden sich die frontalen Alpha-Asymmetrien von Therapierespondern und Nonrespondern bei der Präsentation emotionaler Stimuli?“ zu untersuchen, erfolgten ein Vergleich der in der Untersuchung bei T_0 gemessen parietalen Alpha-Asymmetrie zwischen den depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden (Kapitel 3.3.1.3 und 3.3.2.3), ein Vergleich der Änderung der parietalen Alpha-Asymmetrie von Respondern und Nonrespondern von T_0 zu T_1 , sowie a) ein Vergleich der parietalen Alpha-Asymmetrie zum Zeitpunkt T_0 zwischen Therapierespondern und Therapienonrespondern und b) ein Vergleich zum Zeitpunkt T_1 (Kapitel 3.3.1.4 und 3.3.2.4).

Die Auswertung der Alpha-Asymmetrie erfolgte für die fronto-medialen Elektroden (F3 und F4) und die parieto-medialen Elektroden (P3 und P4). Die Alpha-Asymmetrie wurde dabei jeweils für die beiden Alpha-Frequenzbänder, das Alpha1- und das Alpha2-Band, getrennt ausgewertet.

Um etwaige Gruppenunterschiede in den Asymmetriequotienten näher charakterisieren zu können, erfolgte auch ein Gruppenvergleich der den Asymmetrie-Werten

zugrundeliegenden Alpha-Power-Werte pro Hemisphäre (linke Hemisphäre: Elektrode F3, P3; rechte Hemisphäre: F4, P4). Dieser Vergleich hilft bei der Beantwortung der Frage, ob sich die Gruppen in ihren absoluten Alpha-Power-Werten der Hemisphären unterscheiden oder ob ausschließlich ein relativer Unterschied in Form des Asymmetriequotienten besteht.

3.3.1 Alpha1-Asymmetrie

3.3.1.1 Haupt-Hypothese 1: Vergleich der frontalen Alpha1-Asymmetrie zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen zum Untersuchungszeitpunkt T₀

Fronto-mediale Alpha1-Asymmetrie: Für die negativen Gesichtsstimuli fanden sich statistisch signifikante Unterschiede der fronto-medialen Alpha1-Asymmetrie zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden, $U(83) = 664$, $p = 0,038$. In der Patientengruppe zeigte sich ein negativer Asymmetriequotient ($-0,06 \pm 0,35$) und in der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich ein positiver Asymmetriequotient ($0,11 \pm 0,29$), siehe Abbildung 5.

Für die positiven Gesichtsstimuli fand sich hingegen nur ein statistischer Trend für einen Gruppenunterschied, $U(83) = 668$, $p = 0,062$, siehe auch Tabelle A1 im Anhang.

Fronto-mediale Alpha1-Power: Es zeigte sich weder für die links-hemisphärische (Elektrode F3), noch für die rechts-hemisphärische (Elektrode F4) fronto-mediale Alpha1-Power statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe, weder für die negativen (F3: $t(83) = -0,763$, $p = 0,447$, F4: $t(83) = 0,469$, $p = 0,640$), noch für die positiven Gesichtsstimuli (F3: $t(83) = -0,930$, $p = 0,355$, F4: $t(83) = 0,212$, $p = 0,904$).

Zusammenfassung Hypothese 1: Die Untersuchung zeigt einen signifikanten Unterschied der fronto-medialen Alpha1-Asymmetrie zwischen gesunden Kontrollen und depressiven Patienten. Es besteht eine Linkslateralisierung bei den Patienten, eine Rechtslateralisierung bei den Kontrollen. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen der links- bzw. rechts-hemisphärischen Alpha1-Power zwischen den Gruppen.

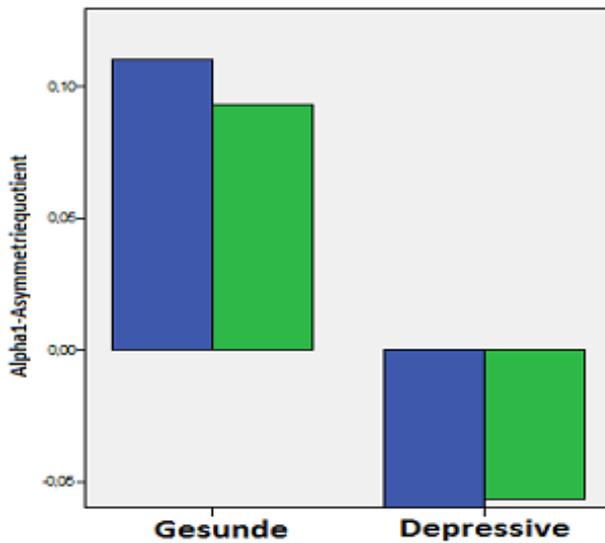


Abbildung 5: Mittelwerte der fronto-medialen Alpha1-Asymmetrien bei positiven (grün) und negativen (blau) Gesichtsstimuli bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden zum Zeitpunkt T₀

3.3.1.2 Haupt-Hypothese 2A: Vergleich der Änderung der frontalen Alpha1-Asymmetrie von Messzeitpunkt T₀ zu T₁ zwischen Therapie-Respondern und Therapie-Nonrespondern

Es wurde untersucht, ob der Innersubjekt-Faktor Zeit (T₀, T₁) und der Zwischensubjekt-Faktor Response (Responder, Nonresponder) und die Interaktion beider Faktoren, einen statistisch signifikanten Effekt auf den fronto-medialen Alpha1-Asymmetriequotienten haben.

Fronto-mediale Alpha1-Asymmetrie: Für negative Gesichtsstimuli zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt der Interaktion von Zeit (T₀, T₁) und Response (Responder, Nonresponder), $F(1,43) = 5,090$, $p = 0,029$. Der Effekt allein durch den Faktor Zeit war nicht statistisch signifikant, $F(1,43) = 0,80$, $p = 0,779$, ebenso wie der Effekt durch den Faktor Response $F(1,43) = 1,154$, $p = 0,289$. Die Therapie-Responder zeigten eine Abnahme des fronto-medialen Alpha1-Asymmetriequotienten in den negativen, die Therapie-Nonresponder eine Verschiebung in den positiven Bereich, siehe Abbildung 6.

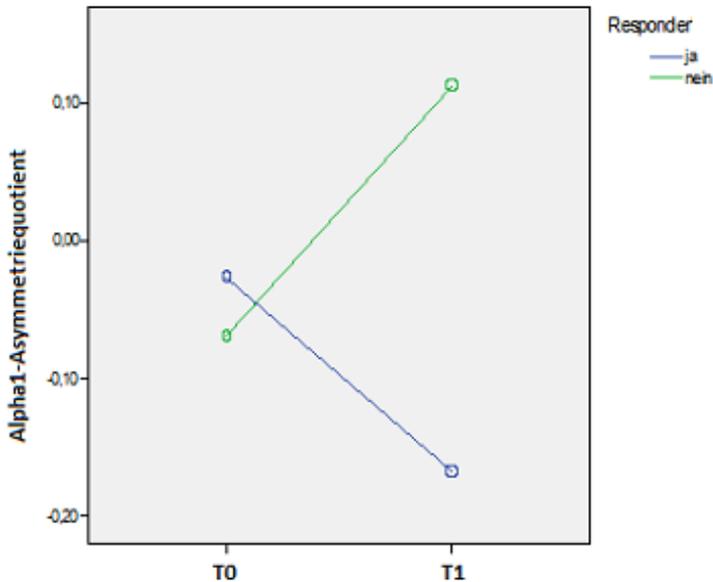


Abbildung 6: Geschätztes Randmittel der fronto-medialen Alpha1-Asymmetrie über den Elektroden F4/F3 bei negativen Gesichtsstimuli unter den Faktoren Zeit (T0, T1) und Response (Ja, Nein)

Für positive Gesichtsstimuli zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt der Interaktion von Zeit (T₀, T₁) und Response (Responder, Nonresponder), $F(1,43) = 1,480$, $p = 0,230$. Der Effekt des Zwischensubjekt-Faktors Response war statistisch signifikant, $F(1,43) = 4,338$, $p = 0,043$, nicht jedoch der Effekt des Innersubjekt-Faktors Zeit, $F(1,43) = 1,290$, $p = 0,262$, siehe Abbildung 7. Die fronto-mediale Alpha1-Asymmetrie bei positiven Stimuli unterschied sich demnach zwischen Therapierespondern und Therapie-Nonrespondern unabhängig vom Meßzeitpunkt.

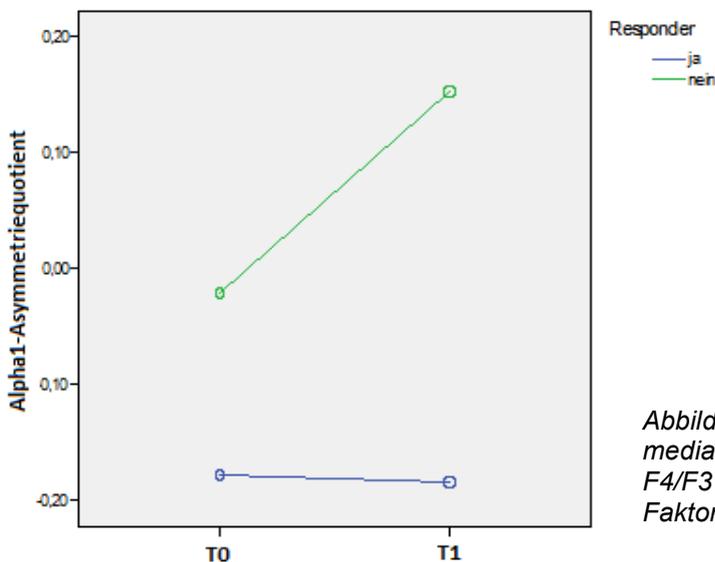


Abbildung 7: Geschätztes Randmittel der fronto-medialen Alpha1-Asymmetrie über den Elektroden F4/F3 bei positiven Gesichtsstimuli unter den Faktoren Zeit (T0, T1) und Response (Ja, Nein)

Die Linkslateralisierung der fronto-medialen Alpha1-Asymmetrie fand sich bei acht der zehn Responder, was einer Sensitivität von 0,8 entspricht. 22 der 35 Nonresponder zeigten keine Linkslateralisierung, die Spezifität beträgt somit 0,629.

Fronto-mediale Alpha1-Power: Für negative Gesichtsstimuli zeigte sich weder für Elektrode F3 noch für Elektrode F4 ein statistisch signifikanter Effekt des Zwischensubjekt-Faktors Response (Responder, Nonresponder) (F3: $F(1,43) = 1,157$, $p = 0,694$; F4: $F(1,43) = 0,010$, $p = 0,922$), der Zeit (T_0 , T_1) (F3: $F(1,43) = 0,368$ $p = 0,547$; F4: $F(1,43) = 0,215$ $p = 0,645$) und der Interaktion Zeit und Response (F3: $F(1,43) = 0,480$, $p = 0,492$; F4: $F(1,43) = 2,282$, $p = 0,138$) auf die Alpha1-Power. Auch für die positiven Gesichtsstimuli fand sich weder für Elektrode F3 noch für Elektrode F4 ein signifikanter Effekt des Zwischensubjekt-Faktors Response (F3: $F(1,43) = 0,509$, $p = 0,480$; F4: $F(1,43) = 0,098$, $p = 0,756$), des Innersubjekt-faktors Zeit (F3: $F(1,43) = 1,021$ $p = 0,318$; F4: $F(1,43) = 0,011$ $p = 0,916$), und der Interaktion von Zeit und Response (F3: $F(1,43) = 0,009$, $p = 0,925$; F4: $F(1,43) = 1,422$, $p = 0,240$). Für Mittelwerte der Alpha1-Power von Therapie-Respondern und Therapie-Nonrespondern siehe Anhang, Tabelle A3.

Neben-Hypothese 2B: Vergleich der frontalen Alpha1-Asymmetrie von Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt T_0

Im Mittelwertsvergleich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der fronto-medialen Asymmetriequotienten von Therapierespondern und Nonrespondern bei T_0 für die negativen ($U(43) = 171$, $p = 0,925$) und positiven Gesichtsstimuli ($U(43) = 131$, $p = 0,239$).

Neben-Hypothese 2C: Vergleich der frontalen Alpha1-Asymmetrie von Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt T_1

Im Mittelwertsvergleich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der fronto-medialen Asymmetriequotienten von Therapierespondern und Nonrespondern bei T_1 für die negativen ($t = -1,495$, $p = 0,164$) und positiven Gesichtsstimuli ($t = -1,573$, $p = 0,146$).

Zusammenfassung Hypothese 2: Der Vergleich zwischen Therapie-Respondern und Nonrespondern zeigte Unterschiede bei negativen Gesichtsstimuli unter dem Faktor Zeit zwischen T_0 und T_1 für die fronto-medialen Elektroden. Der fronto-mediale Alpha1-Asymmetriequotient in der Therapie-Respondergruppe zeigte eine Linkslateralisierung von T_0 zu T_1 , hingegen eine Rechtslateralisierung für Nonresponder. In den Mittelwertsvergleichen ergaben sich sowohl vor Therapiebeginn als auch danach keine Unterschiede zwischen Therapie-Respondern und Nonrespondern.

3.3.1.3 Neben-Hypothese 3: Vergleich der parietalen Alpha1-Asymmetrie zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen zum Untersuchungszeitpunkt T0

Parieto-mediale Alpha1-Asymmetrie: Sowohl für die negativen ($t = 1,139$, $p = 0,258$) als auch für die positiven Gesichtsstimuli ($U(83) = 668$, $p = 0,062$) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der parieto-medialen Alpha1-Asymmetrie zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden, siehe auch Tabelle A1 im Anhang.

3.3.1.4 Neben-Hypothese 4A: Vergleich der Änderung der parietalen Alpha1-Asymmetrie von Messzeitpunkt T₀ zu T₁ zwischen Therapie-Respondern und Therapie-Nonrespondern

Parieto-mediale Alpha1-Asymmetrie: Parieto-medial zeigte sich bei negativen Gesichtsstimuli kein signifikanter Effekt des Faktors Response (Responder, Nonresponder), $F(1,43) = 1,102$, $p = 0,300$, des Faktors Zeit (T₀, T₁), $F(1,43) = 0,673$, $p = 0,429$, oder der Interaktion von Zeit und Response, $F(1,43) = 1,744$, $p = 0,194$.

Hingegen ergab sich für positive Gesichtsstimuli parieto-medial ein signifikanter Effekt der Interaktion von Zeit (T₀, T₁) und Response (Responder, Nonresponder), $F(1,43) = 5,090$, $p = 0,029$. Der Effekt allein durch den Faktor Zeit war nicht statistisch signifikant, $F(1,43) = 0,751$, $p = 0,391$, ebenso wie der Effekt durch den Faktor Response, $F(1,43) = 3,764$, $p = 0,059$, siehe Abbildung 8.

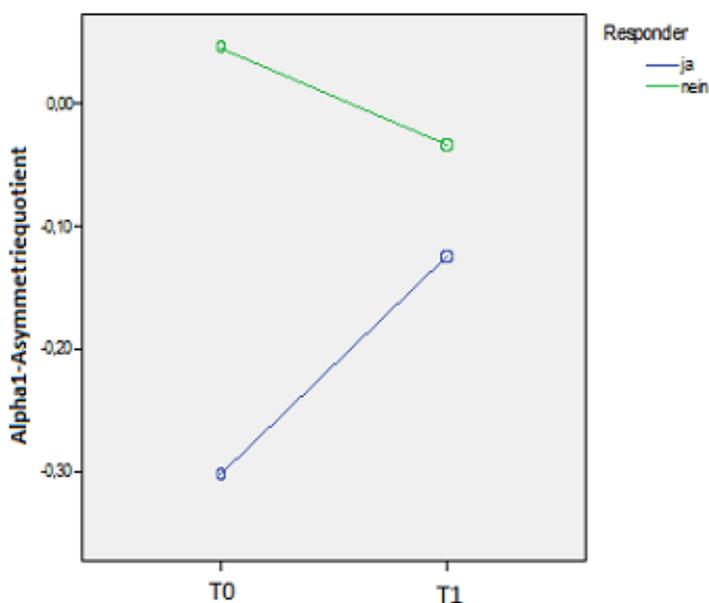


Abbildung 8: Geschätztes Randmittel der parieto-medialen Alpha1-Asymmetrie über den Elektroden P4/P3 bei positivem Gesichtsstimulus unter den Faktoren Zeit (T₀, T₁) und Response (Ja, Nein)

Parieto-mediale Alpha1-Power: Die Untersuchung der parieto-medialen Alpha1-Power bei positiven Gesichtsstimuli erbrachte keinen signifikanten Effekt bei Elektroden P3 und P4 für den Faktor Response (Responder, Nonresponder) (P3: $F(1,43) = 0,103$, $p = 0,749$; P4: $F(1,43) = 0,122$, $p = 0,729$) den Faktor Zeit (T₀, T₁) (P3: $F(1,43) = 0,800$, $p = 0,376$; P4:

$F(1,43) = 2,056$ $p = 0,156$) sowie deren Interaktion (P3: $F(1,43) = 2,671$, $p = 0,110$; P4: $F(1,43) = 0,139$, $p = 0,711$).

Neben-Hypothese 4B: Vergleich der parietalen Alpha1-Asymmetrie von Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt T_0

Im Mittelwertsvergleich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der parieto-medialen Asymmetriequotienten von Therapierespondern und Nonrespondern bei T_0 für die negativen ($t = -1,452$, $p = 0,154$), jedoch für die positiven Gesichtsstimuli ($t = -2,619$, $p = 0,012$). Hier steht ein negativer Asymmetriequotient der Responder ($-0,30 \pm 0,36$) einem positiven Asymmetriequotienten der Nonresponder ($0,05 \pm 0,37$) gegenüber.

Neben-Hypothese 4C: Vergleich der parietalen Alpha1-Asymmetrie von Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt T_1

Im Mittelwertsvergleich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der parieto-medialen Asymmetriequotienten von Therapierespondern und Nonrespondern bei T_1 für die negativen ($t = 0,302$, $p = 0,764$) und positiven Gesichtsstimuli ($t = 0,766$, $p = 0,448$).

Zusammenfassung Hypothese 4: Der Vergleich von Respondern und Nonrespondern bei positivem Gesichtsstimulus signifikanter Gruppenunterschied der Änderung der parieto-medialen Alpha1-Asymmetrie unter dem Faktor Zeit zwischen T_0 und T_1 , die Alpha1-Asymmetrie der Therapieresponder zeigt eine Rechtslateralisierung. Im Mittelwertvergleich fand sich bei Untersuchung T_0 ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Respondern und Nonrespondern bei fröhlichem Gesichtsstimulus. Es besteht eine Linkslateralisierung der Responder und eine Rechtslateralisierung der Nonresponder.

Für Mittelwerte der Alpha1-Asymmetrie und Alpha1-Power von Respondern und Nonrespondern siehe Anhang, Tabelle A2 und A3.

3.3.2 Alpha2-Asymmetrie

3.3.2.1 Haupt-Hypothese 1: Vergleich der frontalen Alpha2-Asymmetrie zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen zum Untersuchungszeitpunkt T₀

Fronto-mediale Alpha2-Asymmetrie: Für die negativen Gesichtsstimuli zeigte sich ein statistischer Trend für einen Gruppenunterschied, $U(83) = 701$, $p = 0,080$.

Für die positiven Gesichtsstimuli fanden sich hingegen statistisch signifikante Unterschiede der fronto-medialen Alpha2-Asymmetrie zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden, $U(83) = 669$, $p = 0,042$. Einem negativen Asymmetriequotienten der depressiven Patienten ($-0,04 \pm 0,45$) steht ein positiver Asymmetriequotient der Gesunden ($0,14 \pm 0,43$) gegenüber, siehe Abbildung 9.

Fronto-mediale Alpha2-Power: Es fanden sich weder für die links-hemisphärische (Elektrode F3), noch für die rechts-hemisphärische (Elektrode F4) fronto-mediale Alpha2-Power statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe, weder für die negativen (F3: $t(83) = -0,850$, $p = 0,398$, F4: $t(83) = 0,112$, $p = 0,911$), noch für die positiven Gesichtsstimuli (F3: $t(83) = -1,087$, $p = 0,280$, F4: $t(83) = -0,063$, $p = 0,950$).

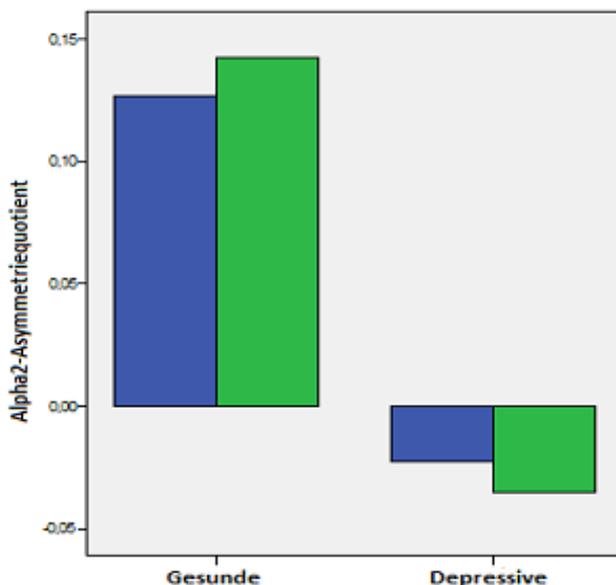


Abbildung 9: Mittelwerte der fronto-medialen Alpha2-Asymmetrien bei positiven (grün) und negativen (blau) Gesichtsstimuli bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden zum Zeitpunkt T₀

Zusammenfassung Hypothese 1: Die Untersuchung ergab einen signifikanten Unterschied der fronto-medialen Alpha2-Asymmetrie zwischen gesunden Kontrollen und depressiven Patienten. Es fanden sich keine Unterschiede zwischen der links- bzw. rechts-hemisphärischen Alpha2-Power zwischen den Gruppen. Es besteht eine

Linkslateralisierung bei den Patienten, eine Rechtslateralisierung bei den Kontrollen. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Untersuchung von Alpha1-Asymmetrie und -Power überein.

3.3.2.2 Haupt-Hypothese 2A: Vergleich der Änderung der frontalen Alpha2-Asymmetrie von Messzeitpunkt T₀ zu T₁ zwischen Therapie-Respondern und Therapie-Nonrespondern

Es wurde untersucht, ob der Innersubjekt-Faktor Zeit (T₀, T₁) und der Zwischensubjekt-Faktor Response (Responder, Nonresponder) und die Interaktion beider Faktoren, einen statistisch signifikanten Effekt auf den Alpha2-Asymmetriequotienten haben.

Fronto-mediale Alpha2-Asymmetrie: Es fand sich kein statistisch signifikanter Effekt sowohl bei negativen Gesichtsstimuli für Zeit (T₀, T₁), $F(1,43) = 0,568$, $p = 0,455$, Response (Responder, Nonresponder), $F(1,43) = 0,410$, $p = 0,525$ und die Interaktion von Zeit und Response $F(1,43) = 0,832$, $p = 0,367$, als auch bei positiven Gesichtsstimuli für Zeit $F(1,43) = 0,643$, $p = 0,427$, Response $F(1,43) = 0,439$, $p = 0,511$ oder die Interaktion von Zeit und Response, $F(1,43) = 0,449$, $p = 0,506$.

Neben-Hypothese 2B: Vergleich der frontalen Alpha2-Asymmetrie von Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt T₀

Im Mittelwertsvergleich zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Asymmetriequotienten von Therapierespondern und Nonrespondern über den fronto-medialen Elektroden für die negativen ($t = -0,052$, $p = 0,959$) und positiven Gesichtsstimuli ($t = -0,052$, $p = 0,845$).

Neben-Hypothese 2C: Vergleich der frontalen Alpha2-Asymmetrie von Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt T₁

Im Mittelwertsvergleich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der fronto-medialen Asymmetriequotienten von Therapierespondern und Nonrespondern bei T₁ für die negativen ($U(43) = 151$, $t = 0,527$) und positiven Gesichtsstimuli ($U(43) = 151$, $t = 0,527$).

Zusammenfassung Hypothese 2: Der Vergleich zwischen Therapie-Respondern und Nonrespondern ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede bei sowohl positiven als auch negativen Gesichtsstimuli unter dem Faktor Zeit zwischen T_0 und T_1 für die fronto-medialen Elektroden. In den Mittelwertsvergleichen ergaben sich sowohl vor Therapiebeginn als auch danach keine Unterschiede zwischen Therapie-Respondern und Nonrespondern.

3.3.2.3 Neben-Hypothese 3: Vergleich der parietalen Alpha2-Asymmetrie zwischen Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen zum Untersuchungszeitpunkt T_0

Parieto-mediale Alpha1-Asymmetrie: Sowohl für die negativen ($U(83) = 709$, $p = 0,093$) als auch für die positiven Gesichtsstimuli ($t = -1,419$, $p = 0,160$) fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der parieto-medialen Alpha1-Asymmetrie zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden, siehe auch Tabelle A1 im Anhang.

3.3.2.4 Neben-Hypothese 4A: Vergleich der Änderung der parietalen Alpha2-Asymmetrie von Messzeitpunkt T_0 zu T_1 zwischen Therapie-Respondern und Therapie-Nonrespondern

Parieto-mediale Alpha2-Asymmetrie: Es fand sich bei negativen Gesichtsstimuli für die Alpha2-Asymmetrie ein statistisch signifikanter Effekt der Interaktion von Zeit und Response, $F(1,43) = 5,025$, $p = 0,030$. Der Effekt allein durch Zeit (T_0 , T_1) war nicht statistisch signifikant, $F(1,43) = 0,329$, $p = 0,569$, ebenso wie der Effekt durch Response (Responder, Nonresponder) $F(1,43) = 2,691$, $p = 0,108$, siehe Abbildung 10. Hingegen besteht parieto-medial bei positiven Gesichtsstimuli kein statistisch signifikanter Effekt der Zeit (T_0 , T_1) $F(1,43) = 0,000$, $p = 0,991$, der Response (Responder, Nonresponder) $F(1,43) = 3,657$, $p = 0,063$ oder der Interaktion von Zeit und Response $F(1,43) = 1,746$, $p = 0,193$.

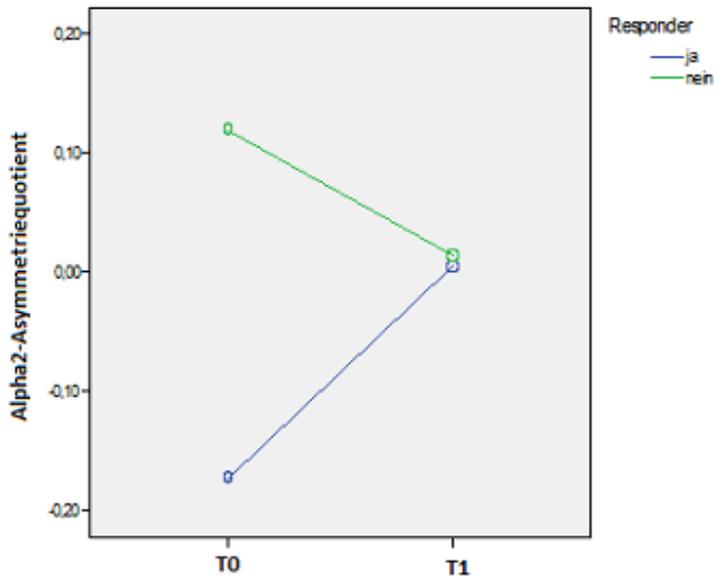


Abbildung 10: Geschätztes Randmittel der parieto-medialen Alpha2-Asymmetrie über den Elektroden P4/P3 bei negativen Gesichtsstimuli unter den Faktoren Zeit (T0, T1) und Response (Ja, Nein)

Parieto-mediale Alpha2-Power: Die Untersuchung der parieto-medialen Alpha2-Power bei negativen Gesichtsstimuli erbrachte keinen signifikanten Effekt bei Elektroden P3 und P4 für den Faktor Response (Responder, Nonresponder) (P3: $F(1,43) = 0,008$, $p = 0,929$; P4: $F(1,43) = 0,200$, $p = 0,657$,) Zeit (T0, T1) (P3: $F(1,43) = 1,456$ $p = 0,234$; P4: $F(1,43) = 2,658$, $p = 0,110$) sowie deren Interaktion (P3: $F(1,43) = 1,856$, $p = 0,180$; P4: $F(1,43) = 0,000$, $p = 0,987$).

Neben-Hypothese 4B: Vergleich der parietalen Alpha1-Asymmetrie von Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt T0

Es erfolgte eine Gegenüberstellung der zentralen Tendenzen der Alpha2-Asymmetrien von Respondern und Nonrespondern. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied der zentralen Tendenzen der Alpha2-Asymmetrien über P4/P3 bei der ersten EEG-Messung T0 sowohl bei positivem ($t = -2,251$, $p = 0,030$) als auch bei negativem Gesichtsstimulus ($U(43) = 85$, $p = 0,013$). Die Responder haben Asymmetriquotienten im negativen Bereich, sowohl beim positiven Stimulus mit $(-0,17 \pm 0,33)$ als auch beim negativen Stimulus mit $(-0,17 \pm 0,30)$. Die Nonresponder haben Asymmetriquotienten im positiven Bereich, sowohl beim positiven Stimulus mit $(0,11 \pm 0,34)$ als auch beim negativen Stimulus mit $(0,12 \pm 0,32)$.

Neben-Hypothese 4C: Vergleich der parietalen Alpha2-Asymmetrie von Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt T1

Im Mittelwertsvergleich ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der parieto-medialen Asymmetriequotienten von Therapierespondern und Nonrespondern bei T_1 für die negativen ($t = -0,092$, $p = 0,927$) und positiven Gesichtsstimuli ($t = -0,908$, $p = 0,369$).

Zusammenfassung Hypothese 4: Der Vergleich von Respondern und Nonrespondern bei negativem Gesichtsstimulus zeigt einen signifikanten Gruppenunterschied der Änderung der parieto-medialen Alpha1-Asymmetrie unter dem Faktor Zeit zwischen T_0 und T_1 . Die Alpha2-Asymmetrie der Therapieresponder zeigt eine Rechtslateralisierung, die Alpha2-Asymmetrie der Nonresponder eine Linkslateralisierung. Im Mittelwertvergleich fand sich bei Untersuchung T_0 ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Respondern und Nonrespondern bei sowohl bei positivem als auch bei negativem Gesichtsstimulus. Es besteht eine Linkslateralisierung der Responder und eine Rechtslateralisierung der Nonresponder.

Für Mittelwerte der Alpha2-Asymmetrie und Alpha2-Power von Respondern und Nonrespondern siehe Anhang, Tabelle A4 und A5.

3.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Folgende Fragestellungen sollten in dieser Studie beantwortet werden. Dabei erfolgte die Untersuchung der Alpha-Asymmetrie explorativ getrennt für das Alpha1- und das Alpha2-Band und getrennt für positive und negative Gesichtsstimuli:

1.) Unterscheiden sich die frontalen Alpha-Asymmetrien depressiver Patienten und gesunder Kontrollen bei der Präsentation emotionaler Stimuli?

a) Haupt-Hypothese 1: Es lässt sich eine charakteristische Lateralisation der frontalen Alphafrequenzen bei depressiven Patienten nachweisen.

Ergebnis: Hinsichtlich der frontalen Alpha1-Asymmetrie beim negativen Gesichtsstimulus sowie der Alpha2-Asymmetrie beim positiven Gesichtsstimulus während der Untersuchung T_0 wiesen die Patienten einen negativen, die Kontrollen einen positiven Asymmetriequotienten auf. Hypothese 1 wurde somit nicht verworfen.

2.) Unterscheiden sich die frontalen Alpha-Asymmetrien von Therapierespondern und Nonrespondern bei der Präsentation emotionaler Stimuli?

a) Haupt-Hypothese 2A: Responder und Nonresponder zeigen Unterschiede in der Änderung der frontalen Alpha-Asymmetrie von T_0 zu T_1 .

Ergebnis: Der frontale Alpha1-Asymmetriequotient in der Therapie-Respondergruppe zeigte eine Linkslateralisierung von T_0 zu T_1 beim negativen Gesichtsstimulus, hingegen eine Rechtslateralisierung bei den Nonrespondern. Somit wurde Hypothese 2A nicht verworfen. Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede der Alpha2-Asymmetrie zwischen den Gruppen.

b) Neben-Hypothese 2B: Responder und Nonresponder zeigen keine Differenzen der frontalen Alpha-Asymmetrien vor Beginn der antidepressiven Therapie.

Ergebnis: Sowohl für Alpha1-, als auch Alpha2-Frequenzen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Asymmetrien von Therapie-Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt T_0 . Hypothese 2B wurde somit nicht verworfen.

c) Neben-Hypothese 2C: Responder und Nonresponder zeigen Differenzen der frontalen Alpha-Asymmetrien nach Beginn der antidepressiven Therapie sowohl für Alpha1-, als auch Alpha2-Frequenzen.

Ergebnis: Da sich keine statistisch signifikanten Unterschiede sowohl zwischen Alpha1-, als auch Alpha2-Asymmetrien der Gruppen zum Zeitpunkt T_1 ergaben, musste Hypothese 2C verworfen werden.

3.) Unterscheiden sich die parietalen Alpha-Asymmetrien depressiver Patienten und gesunder Kontrollen bei der Präsentation emotionaler Stimuli?

Neben-Hypothese 3: Es lässt sich eine charakteristische Lateralisation der parietalen Alphafrequenzen bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen.

Ergebnis: Da sich sowohl für die parietale Alpha1-, als auch für die Alpha2-Asymmetrie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden bei Untersuchung T_0 ergaben, musste Hypothese 3 verworfen werden.

4.) Unterscheiden sich die Änderungen der parietalen Alpha-Asymmetrien von Therapierespondern und Nonrespondern bei der Präsentation emotionaler Stimuli?

Neben-Hypothese 4A: Responder und Nonresponder zeigen Unterschiede in der Änderung der parietalen Alpha-Asymmetrie von Zeitpunkt T_0 zu T_1 .

Ergebnis: Die Therapieresponder zeigen eine Rechtslateralisierung des parietalen Alpha1-Asymmetriequotienten bei positivem Gesichtsstimulus von T_0 zu T_1 , die Nonresponder eine Linkslateralisierung. Dieses Ergebnis fand sich der Untersuchung der Alpha2-Asymmetrie beim negativen Gesichtsstimulus. Die Hypothese wurde somit nicht verworfen.

Neben-Hypothese 4B: Responder und Nonresponder zeigen keine Unterschiede der parietalen Alpha-Asymmetrien vor Beginn der antidepressiven Therapie T_0 .

Ergebnis: Im Mittelwertvergleich fand sich eine Linkslateralisierung des Alpha1-Asymmetriequotienten der Responder und eine Rechtslateralisierung der Nonresponder bei positivem Gesichtsstimulus. Dies zeigte sich für die Alpha2-Asymmetrie sowohl bei positivem als auch bei negativem Gesichtsstimulus. Hypothese 4B musste verworfen werden.

Neben-Hypothese 4C: Responder und Nonresponder zeigen Unterschiede der parietalen Alpha-Asymmetrien nach Beginn der antidepressiven Therapie T_1 .

Ergebnis: Da sich keine statistisch signifikanten Unterschiede sowohl zwischen Alpha1-, als auch Alpha2-Asymmetrien der Gruppen zum Zeitpunkt T_1 ergaben, musste Hypothese 2C verworfen werden.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersuchte die Alphaasymmetrie als potentiellen Biomarker der Depression und der Response auf eine medikamentöse antidepressive Therapie. Dafür wurde jeweils eine EEG-Messung vor und nach Therapiebeginn vorgenommen und die Response der Patienten im Zeitraum von vier Wochen untersucht. Es wurden Querschnittsanalysen bei Gesunden und Depressiven bezüglich des Ausgangs-EEG und Längsschnittanalysen bei Respondern und Nonrespondern von der ersten zur zweiten Messung durchgeführt. Dadurch sollte eine charakteristische Änderung der Alpha-Asymmetrie der Responder nachgewiesen werden, welche als möglicher Biomarker für die Therapieresponseprädiktion dienen kann. Alpha-Power wird hier in inverser Korrelation zur kortikalen Aktivität interpretiert. Geringere Alpha-Power bedeutet demnach höhere kortikale Aktivität und umgekehrt (Oakes et al., 2004).

4.1 Alpha-Asymmetrie bei Patienten mit Depression und gesunden Kontrollen

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine charakteristische Lateralisierung von Alpha-Frequenzen für die Depression nachgewiesen werden.

Die Betrachtung der frontalen Alpha1-Asymmetrie zeigte eine Differenz zwischen Patienten und gesunden Kontrollen fronto-medial (Haupt-Hypothese 1). Es bestand eine statistische Signifikanz bei Präsentation eines negativen Gesichtsstimulus und eine Tendenz zur Signifikanz bei Präsentation eines positiven Gesichtsstimulus. Die Analyse der Alpha2-Frequenzen zeigte ebenfalls einen Effekt über dem fronto-medialen Elektrodenpaar, signifikant bei positivem Reiz und zur statistischen Signifikanz tendierend bei negativem. Während gesunde Probanden eine rechtslateralisierte frontale Alpha1 und Alpha2-Asymmetrie zeigten, fand sich bei Patienten mit einer Depression eine linkslateralisierte frontale Alpha-Asymmetrie für beide Alpha-Bänder.

Parieto-medial bestanden über beide Frequenzbänder keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden (Neben-Hypothese 3). Dies stimmt überein mit den Ergebnissen von Schaffer et al. Diese beschrieben eine Unterscheidung von depressiven und gesunden Probanden anhand der frontalen, nicht jedoch der parietalen Asymmetrie (Schaffer, Davidson & Saron, 1983).

Die Lateralisierung der Alpha-Frequenzen in linksfrontale Bereiche bei den Patienten mit Depression und in rechtsfrontale Bereiche bei den Gesunden kann anhand des Approach-Withdrawal-Modells erklärt werden (Wheeler, Davidson & Tomarken, 1993). Die relative rechtsfrontale kortikale Hyperaktivität der Patienten mit depressiver Störung repräsentieren nach diesem Modell verstärkte Abwendungsreaktionen. Die verstärkte Hinwendung zum Reiz der Kontrollprobanden würde demnach mit einer linksfrontal betonten kortikalen Aktivität bei Stimuluspräsentation in Zusammenhang stehen.

Nach der von Rottenberg et al. postulierten „Emotion Context Insensitivity“-Hypothese besteht bei depressiven Patienten eine eingeschränkte Reaktion sowohl auf positive als auch auf negative emotionale Stimuli (Rottenberg, Gross & Gotlib, 2005). Die Aktivierungsmuster der fronto-medialen Kortexareale unterscheiden sich bei beiden Probandengruppen, sowohl für Alpha1- als auch für Alpha2-Frequenzen, nicht zwischen positivem und negativem Gesichtsstimulus. Die gefundene linksfrontale Hypoaktivität in der depressiven Patientengruppe für beide Gesichtsstimuli ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Stewart et al. (2011), die bei depressiven Patienten dasselbe Muster sowohl für „approach-positive“ als auch „approach-negative“ Reize fanden. Dies könnte auf eine mangelnde Emotionsperzeption unabhängig von ihrer Valenz zurückzuführen sein.

Die in der vorliegenden Studie präsentierten fröhlichen und traurigen Gesichter bewirkten nach dem Approach-Withdrawal-Modell bei gesunden Probanden eine Hinwendung zum Reiz, widerspiegelt durch stärkere linksfrontale kortikale Aktivität. Dieses Ergebnis fanden auch Berkman et al. in einer fMRI-Untersuchung. Sie stellten eine erhöhte Aktivität des linken dorsolateralen präfrontalen Kortexes bei Annäherungsverhalten, unabhängig von der Reizvalenz, fest. Die Autoren beschreiben die frontale Asymmetrie im Zusammenhang mit Handlungsmotivation (Berkman & Lieberman, 2010).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Jackson et al. (2003) und Goodman et al. (2013), die eine verringerte linksfrontale kortikale Aktivierung mit stärker negativen Emotionen verbanden, fand sich auch in der vorliegenden Studie eine linksfrontale kortikale Hypoaktivität bei depressiven Patienten.

Die Alpha-Asymmetrien von Patienten mit depressiver Störung und Kontrollprobanden unterscheiden sich äquivalent bei positiven und negativen Stimuli. Zur Emotionsregulation existieren Mechanismen durch kognitive Neubewertung der Emotion, Verdrängung oder auch nicht wertende Akzeptanz (Sheppes et al., 2014). Neubewertung sowie Akzeptanz

erfordern ein hohes Maß an emotionaler Aufmerksamkeit und mentaler Verdeutlichung sowohl des Charakters als auch der Quelle der Emotion. Im Zuge einer verdrängenden Strategie könnte die Aufmerksamkeit hingegen forciert vom emotionalen Stimulus abgewendet werden. Eine unzureichende Emotionswahrnehmung und Identifikation ihrer Valenz können zur Ausbildung affektiver Störungen wie der Depression beitragen (Boden & Thompson, 2015). Wie im zu Beginn der vorliegenden Arbeit beschriebenen Modell der erlernten Hilflosigkeit von Seligman besteht das Bild eines Rückzugsmechanismus von der Umwelt mit persistierenden negativen Emotionen sowie einer negativen Wahrnehmung.

Gruppenunterschiede fanden sich in der vorliegenden Studie für das fronto-mediale Elektrodenpaar. Andere Studien beschreiben auch die fronto-laterale Alpha-Asymmetrie als stabilen Marker der Depression (Allen et al., 2004).

Die Patientin mit depressiver Störung und die gesunden Kontrollprobanden unterscheiden sich in einigen demografischen Parametern (Alter, Kinderzahl und Bildungsstand). Wie in Kapitel 4.4 aufgeführt, sollte hier ein größeres Sample eingeschlossen werden, in welchem sich die Gruppen nicht unterscheiden.

4.2 Alpha-Asymmetrie bei Therapie-Respondern und Nonrespondern

Wie die folgende Diskussion zeigt, ist eine Prädiktion der Therapieresponse anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht allein durch eine Querschnittsuntersuchung vor oder nach Therapiebeginn möglich. Von Bedeutung ist vielmehr die Änderung des Asymmetriequotienten im zeitlichen Verlauf. Für eine mögliche Responseprädiktion sind also zwei EEG-Messungen wie im vorliegenden Versuchsaufbau geeigneter.

Frontale Alpha-Asymmetrie

Die Betrachtung der zeitlichen Änderung der Alpha-Asymmetriequotienten im Vergleich zwischen Respondern und Nonrespondern erbrachte unterschiedliche Resultate für Alpha1- und Alpha2-Frequenzen. Zunächst soll die Alpha1-Asymmetrie näher betrachtet werden.

Die Änderung der frontalen Alpha1-Asymmetrie von der ersten zur zweiten EEG-Messung zeigte einen charakteristischen Unterschied zwischen Therapierespondern und Nonrespondern. Eine Zunahme der rechtsfrontalen kortikalen Aktivität relativ zur

kontralateralen Hemisphäre bei Präsentation eines negativen Gesichtsstimulus ist mit einer späteren Therapieresponse verbunden (Haupt-Hypothese 2A).

Bei den Nonrespondern bestand bei Präsentation eines negativen Gesichtsstimulus eine Rechtslateralisierung der Alpha1-Asymmetrie. Sie zeigten eine bei T_1 im Vergleich zu T_0 relativ höhere rechtsfrontale als linksfrontale Alpha1-Power. Da eine inverse Korrelation von Alpha-Power und kortikaler Aktivität besteht, würde dies einer rechtsfrontalen kortikalen Aktivitätsabnahme bzw. einer linksfrontalen kortikalen Aktivitätszunahme bei Präsentation eines negativen Gesichtsstimulus entsprechen.

Es soll nun der Effekt des positiven Gesichtsstimulus betrachtet werden. Auch hier bestand ein signifikanter Unterschied des fronto-medialen Alpha1-Asymmetriequotienten zwischen Therapierespondern und Nonrespondern. Im Gegensatz zum negativen Gesichtsstimulus bestand hier jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied in der Änderung von T_0 zu T_1 . Daher werden die Ergebnisse hier rein deskriptiv betrachtet. Eine mögliche Signifikanz sollte in einer größeren Studie überprüft werden. Bei den Nonrespondern fand wie beim negativen Stimulus eine Zunahme der linksfrontalen und Abnahme der rechtsfrontalen kortikalen Aktivität statt.

Die Therapienonresponder zeigten eine Zunahme der rechtsfrontalen Alpha1-Power sowohl während der positiven als auch der negativen Emotion, was auf eine Abnahme der rechtsfrontalen kortikalen Aktivität schließen lässt. Der Rückgang der für die Depression charakteristischen relativen rechtsfrontalen Hyperaktivität eine Woche nach Therapiebeginn steht im Widerspruch zum fehlenden Ansprechen auf die Therapie. Nach vier Wochen war kein ausreichender Rückgang der depressiven Symptomatik messbar. Nach dem Approach-Withdrawal-Modell könnte eine verminderte Abwendungsreaktion von emotionalen Stimuli in Verbindung mit einer mangelnden Therapieresponse stehen.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Arns et al., die eine Abnahme der rechtsfrontalen kortikalen Aktivität als Merkmal der Therapieresponder fanden, jedoch im Ruhe-EEG (Arns et al., 2016).

Bei den Respondern fand sich bezüglich des negativen Gesichtsstimulus eine Linkslateralisierung des frontalen Alpha1-Asymmetriequotienten, was für eine Aktivitätszunahme im rechtsfrontalen relativ zum linksfrontalen Kortex bei Präsentation eines traurigen Gesichtes spricht. Dies entspräche nach Davidsons Motivationsmodell einer stärkeren Abwendung vom negativen Stimulus nach Beginn der antidepressiven Therapie. Im Gegensatz dazu verblieb der Asymmetriequotient bei Präsentation des positiven Gesichtsstimulus nahezu auf demselben negativen Niveau. Die absolute Alpha1-Power

zeigte eine beidseitige Abnahme, was auf eine Zunahme sowohl der rechtsfrontalen als auch der linksfrontalen kortikalen Aktivität der Therapieresponder eine Woche nach erster Gabe der antidepressiven Medikation hinweist.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern in der Änderung der Alpha2-Asymmetrien vom ersten zum zweiten EEG. Dieser Befund geht einher mit den Ergebnissen von Jaworska et al., die im Ruhe-EEG ebenfalls keinen Zusammenhang der Alpha2-Asymmetrien mit einer späteren Therapieresponse fanden (Jaworska et al., 2014).

In den Mittelwertsvergleichen unterschieden sich die frontalen Alpha-Asymmetrien zwischen den Gruppen weder vor noch nach Therapiebeginn (Neben-Hypothesen 2B und 2C). Die Linkslateralisierung der Alpha1-Asymmetrie bei den Therapierespondern zeigte sich in der vorliegenden Studie nur im Vergleich der Änderung von T_0 zu T_1 . Es fanden sich eine hohe Sensitivität und mittlere Spezifität der Linkslateralisierung, eingeschränkt beurteilbar aufgrund der geringen Fallzahl.

Parietale Alpha-Asymmetrie

Die Untersuchung der parietalen Asymmetrie zeigte sowohl für Alpha1- als auch für Alpha2-Frequenzen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der zeitlichen Änderung des Lateralisationsquotienten und der Therapieresponse (Neben-Hypothese 4A). Bei T_0 bestand eine linksbetonte Asymmetrie bei den Respondern, also eine relativ höhere rechtsparietale als linksparietale kortikale Aktivität. Die Nonresponder wiesen eine rechtsbetonte Asymmetrie auf, also eine relativ höhere linksparietale als rechtsparietale kortikale Aktivität. Bis zur zweiten EEG-Messung erfolgte eine Verschiebung der Asymmetriequotienten beider Patientengruppen in Richtung Nullpunkt. Die kortikale Aktivität der parietalen Areale bei emotional stimulierenden Aufgaben wäre demnach nach antidepressiver Therapie in rechter und linker Hemisphäre angeglichen.

Quraan et al. beschrieben im Einklang mit den Resultaten dieser Studie eine rechtsparietale Zunahme der kortikalen Aktivität relativ zur kontralateralen Seite in Zusammenhang mit einer Therapienonresponse. Diese sehen die Autoren im Zusammenhang mit einer strukturellen Änderung des neuronalen Netzwerks (Quraan et al., 2014). Ein Bestandteil der Wirksamkeit antidepressiver Medikation wird in der Steigerung von Plastizität und

Neurogenese vermutet. Diesen wird eine tragende Rolle in der Verbesserung von kognitiven und emotionalen Leistungen zugesprochen (Castren & Hen, 2013).

Die durchgeführten Mittelwertvergleiche der Asymmetriequotienten von Respondern und Nonrespondern erbrachten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen für die parietale Alpha1- und Alpha2-Asymmetrien bei T₀ (Neben-Hypothese 4B). Dies spricht für einen vor Therapiebeginn messbaren Parameter zur Differenzierung von Respondern und Nonrespondern und leistet keinen Beitrag zur Prädiktorfrage. Eine eventuelle Response wäre demnach schon vor der ersten Medikamentengabe vorhersagbar, unabhängig von der Wahl des Antidepressivums. Bei Messung T₁ nach Therapiebeginn fand sich hingegen kein Unterschied der Alpha-Asymmetrien zwischen den Gruppen (Neben-Hypothese 4C).

4.3 Allgemeine Diskussion

Die vorliegende Arbeit erbrachte Hinweise darauf, dass Patienten mit einer unipolaren Depression unabhängig etwaiger Therapieresponse eine linkslateralisierte frontale Alpha-Asymmetrie zeigen und dass der frontale Alpha-Asymmetriequotient eine Woche nach Etablierung einer antidepressiven medikamentösen Therapie bei Respondern, aber nicht bei Nonrespondern, eine Linkslateralisierung zeigt.

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die frontale Alpha-Asymmetrie ein Biomarkerkandidat für die Prädiktion einer medikamentösen Therapieresponse bei der unipolaren Depression darstellen könnte. Dies sollte in größeren prospektiven Studien, die eine Kontrolle der verwendeten medikamentösen Therapiestrategien ermöglichen, untersucht werden. Hier könnten Patientengruppen nach eingesetzter Medikamentenklasse getrennt untersucht werden.

Das Ziel der Arbeit war die Untersuchung einer Eignung der frontalen Alpha-Asymmetrie als Prädiktor einer Response auf eine Therapie mit Antidepressiva. Dieses ist insofern erfüllt, als dass die längsschnittartige Analyse der Änderungen von frontaler Asymmetrie vor und nach Beginn der Medikamentengabe Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern erbrachte. Wenn dieses Ergebnis in größeren Studien bestätigt würde, wäre man mit der Durchführung von zwei EEG-Messungen wie im vorliegenden Modell in der Lage, schon nach einer Woche eine spätere Therapieresponse vorauszusagen.

Es erwiesen sich die Ergebnisse bezüglich der frontalen Alpha-Asymmetrie als Biomarker für die Depression im Vergleich mit gesunden Kontrollprobanden als hypothesenkonform. Auch die Hypothese bezüglich fehlender Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern vor Beginn der medikamentösen antidepressiven Therapie konnte für die frontale Alpha-Asymmetrie verifiziert werden. Als hypothesenkonträr stellten sich die fehlenden Unterschiede in den Asymmetrien während des zweiten EEG, also nach Beginn der medikamentösen antidepressiven Therapie, dar.

Aus den Ergebnissen lässt sich die Frage ableiten, ob nicht durch eine alleinige Analyse der frontalen Alpha-Power eine genaue Aussage über die kortikale Aktivität der einzelnen Hemisphären auf einfacherem Wege möglich wäre. Wie auch an den vorliegenden Ergebnissen ersichtlich, erbrachte dies kaum statistisch signifikante Resultate. Verantwortlich dafür könnten große interindividuelle Unterschiede in den absoluten Werten sein, verursacht beispielsweise durch Abweichungen der Dicke von Schädeldecke und Kopfhaut einzelner Probanden. Der Asymmetriequotient als relativer Wert gleicht dies aus und ermöglicht eine Einschätzung der Aktivitäten.

Die parietale Alpha-Asymmetrie unterscheidet sich nach unseren Ergebnissen nicht zwischen Patienten mit depressiver Störung und gesunden Kontrollen. Dies spricht dagegen, dass die parietale Asymmetrie charakteristisch für die Depression ist. Jedoch gibt es einen Unterschied in der Änderung von T0 zu T1, wo die Therapieresponder eine Rechtslateralisierung zeigen im Gegensatz zu einer Linkslateralisierung bei den Nonrespondern. Da sich die Alpha-Asymmetrie der beiden Gruppen jedoch bereits vor Therapiebeginn unterscheidet, könnte dieses Merkmal unabhängig von einer Pharmakotherapie bestehen und nicht charakteristisch für eine Therapieresponse sein.

Um die Änderungen der frontalen Asymmetrie interpretieren zu können, erfolgt zunächst eine Betrachtung des Effekts der antidepressiven Therapie bei Respondern und Nonrespondern auf diesen neurophysiologischen Parameter. Wie im Ergebnisteil beschrieben, wurde sowohl in der Gruppe der Therapieresponder als auch der Nonresponder die Mehrzahl der Patienten mit einem SSRI oder Bupropion behandelt. Bezüglich der übrigen Medikamente Venlafaxin, Agomelatin, Mirtazapin, Lithium, Olanzapin, Quetiapin, Pregabalin und Tranylcypromin fand sich eine heterogene Verteilung zwischen den Gruppen. Patienten weisen nach einer Studie von Saletu et al. nach Medikamentengabe eine Abnahme der gesamten Alpha-Power inklusive der Alpha1-Power

für sedierende (z. B. Imipramin) und nicht-sedierende Antidepressiva (z. B. SSRI) im Ruhe-EEG auf. Des Weiteren ist eine Zunahme der Alpha2-Power durch den SSRI Citalopram, vorrangig über der rechten Hemisphäre, zu beobachten (Saletu, Anderer & Saletu-Zyhlarz, 2010). Knott et al. beschrieben eine Zunahme der fronto-medialen Alpha-Frequenz bei depressiven Patienten unter Therapie mit dem SSRI Paroxetin (Knott, Mahoney, Kennedy & Evans, 2002). Hinsichtlich des Effektes von Venlafaxin auf die Alpha-Power unterscheiden sich die Ergebnisse publizierter Studien. So beschrieben Saletu et al. in einer Untersuchung von gesunden Probanden eine Abnahme der Alpha-Power unter Venlafaxintherapie (Saletu et al., 1992). Hingegen fanden Siepmann et al. in einer Untersuchung von Gesunden keinen Effekt der Venlafaxintherapie auf die Alpha-Power, wohl aber eine Zunahme derselben bei Placebogabe (Siepmann et al., 2008). Unter Lithiumtherapie wurde bei gesunden Probanden eine Zunahme der Alpha-Frequenz in frontalen Hirnarealen gefunden (Ulrich, Frick, Stieglitz & Muller-Oerlinghausen, 1987). Es existieren bisher unzureichend Untersuchungen zum Einfluss der einzelnen Medikamentenklassen auf die frontale Alpha-Asymmetrie, die Mehrzahl der bisher veröffentlichten Studien beschreibt eine Veränderung der gesamten frontalen Alpha-Power.

4.4 Limitationen

Eine Schwäche der vorliegenden naturalistischen Studie besteht in der Heterogenität der eingesetzten antidepressiven Psychopharmaka. Diese spiegelt den klinischen Alltag wider. In einer zukünftigen Studie sollte nur eine Medikamentenklasse eingesetzt werden. Gleichzeitig konnten in einem langen Rekrutierungszeitraum relativ wenige Patienten eingeschlossen werden. Hier sollte zur Erhöhung der Fallzahl eine multizentrische Studie erwogen werden.

Auch in seiner Vormedikation war das eingeschlossene Patientenkollektiv heterogen. Ein Teil der Patienten wurde erstmalig therapiert, ein anderer befand sich in Umstellung. Bei vier Nonrespondern wurde die Therapie durch die behandelnden Ärzte nicht leitliniengerecht für vier Wochen bis zur Feststellung einer Response durchgeführt, sondern nur für zwei Wochen. Weiterhin hatten viele Nonresponder im Vorfeld eine Kombinationstherapie erhalten. Dies könnte die Ergebnisse durch eine Teilresponse verzerrt haben. Für die alleinige Untersuchung erstmalig behandelter Patienten mit einer depressiven Störung wäre ein Rekrutierungszeitraum in einer kontrollierten klinischen Studie länger als sechs Jahre, wie in der vorliegenden explorativen Untersuchung, oder eine Kooperation mit ambulanten Hausärzten nötig.

Des Weiteren waren der Anteil des weiblichen Geschlechts bei den Nonrespondern größer als bei den Respondern, mit einer Tendenz zur statistischen Signifikanz. Dies ist hinsichtlich des beschriebenen geschlechtsspezifischen Effekts der FAA von Bedeutung (Arns et al., 2016) und sollte in zukünftigen Untersuchungen besser angepasst werden. Auch könnte der Effekt des Schweregrades der Depression vor Beginn der medikamentösen Therapie berücksichtigt werden, um dies als eventuelle Kovariate in die Untersuchung einzubeziehen. Zwischen den Gruppen der Patienten mit depressiver Störung und den gesunden Kontrollen bestanden soziodemografische Unterschiede in Alter, Kinderzahl und Bildungsstand. Diese Passung könnte in zukünftigen Studien optimiert werden.

5. Zusammenfassung

Die Depression ist eine schwerwiegende Erkrankung, deren Ansprechen auf eine pharmakologische Behandlung begrenzt ist. Bisher existiert kein klinisch angewandter Biomarker zur Therapieresponseprädiktion.

Ziel dieser Arbeit war es darzustellen, dass sich die Alpha-Asymmetrie zwischen Patienten mit einer depressiven Störung und gesunden Kontrollprobanden unterscheidet. Die Prädiktion einer Therapieresponse sollte anhand der Änderung der Alpha-Asymmetrie während des Beginns einer medikamentösen antidepressiven Therapie im Vergleich von Therapierespondern zu Nonrespondern untersucht werden.

Dafür wurden Patienten bis zur Feststellung einer möglichen Response nach vier Wochen medikamentöser Therapie mittels depressiver Symptomatik in der HAMD evaluiert. Es erfolgten die Erhebung der frontalen Alpha1 (8 - 10,5 Hz) und Alpha2-Power (10,5 - 13 Hz) mittels EEG-Messungen sowohl vor Therapiebeginn als auch eine Woche danach. Eine erhöhte Alpha-Power wurde als Korrelat einer erniedrigten kortikalen Aktivität des entsprechenden Areals interpretiert. Während der EEG-Messung wurden positive und negative visuelle Stimuli in Form eines Emotional-Face-Stimulus-Tests präsentiert. Es erfolgte ein Vergleich der Alpha-Asymmetrie zwischen Patienten mit einer Depression und gesunden Probanden. Weiterhin wurde die Änderung der Alpha-Asymmetrie von Zeitpunkt T_0 vor Beginn einer medikamentösen antidepressiven bis zu Zeitpunkt T_1 eine Woche danach im Vergleich zwischen Therapierespondern und Nonrespondern untersucht. Response war hierbei definiert als Verringerung des Basisscores in der HAMD zu Beginn der Studie (T_0) um mindestens 50 % in der vierten Woche (T_4).

Bei den depressiven Patienten zeigte sich eine linksfrontale Lateralisierung sowohl der Alpha1- als auch der Alpha2-Asymmetrie im Gegensatz zu einer rechtsfrontalen

Lateralisierung bei den gesunden Kontrollen bei positivem und negativem Gesichtsstimulus. Für die parietalen Elektroden fand sich kein Gruppenunterschied. Die Annahme einer linksfrontalen kortikalen Hypoaktivität bei akut depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden konnte somit bestätigt werden. Die Analyse der Patientenuntergruppen zeigte eine Rechtslateralisierung über dem parietalen Hirnareal bei den Therapierespondern sowohl bei Alpha1- als auch Alpha2-Asymmetrie, wobei sich die beiden Gruppen bereits vor Therapiebeginn unterschieden. Hinsichtlich des frontalen Areals fand sich eine Linkslateralisierung der Alpha1-Asymmetrie bei den Therapierespondern bei Präsentation eines negativen Gesichtsstimulus. Sollte sich dieses Ergebnis in größeren Folgestudien bestätigen könnte es einen Marker für eine spätere Response darstellen. Damit könnte ein wesentlicher Beitrag zur Verbesserung der Behandlung von unipolaren Depressionen geliefert werden.

6. Literatur

- Adolph, D., & Margraf, J. (2017). The differential relationship between trait anxiety, depression, and resting frontal alpha-asymmetry. *J Neural Transm (Vienna)*, *124*(3), 379-386. doi:10.1007/s00702-016-1664-9
- Allen, J. J., Urry, H. L., Hitt, S. K., & Coan, J. A. (2004). The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology*, *41*(2), 269-280. doi:10.1111/j.1469-8986.2003.00149.x
- Arns, M., Bruder, G., Hegerl, U., Spooner, C., Palmer, D. M., Etkin, A., Fallahpour, K., Gatt, J. M., Hirshberg, L., & Gordon, E. (2016). EEG alpha asymmetry as a gender-specific predictor of outcome to acute treatment with different antidepressant medications in the randomized iSPOT-D study. *Clin Neurophysiol*, *127*(1), 509-519. doi:10.1016/j.clinph.2015.05.032
- Balconi, M., & Ferrari, C. (2012). Subliminal and supraliminal processing of facial expression of emotions: brain oscillation in the left/right frontal area. *Brain Sci*, *2*(2), 85-100. doi:10.3390/brainsci2020085
- Baskaran, A., Farzan, F., Milev, R., Brenner, C. A., Alturi, S., Pat McAndrews, M., Blier, P., Evans, K., Foster, J. A., Frey, B. N., Giacobbe, P., Lam, R. W., Leri, F., MacQueen, G. M., Muller, D. J., Parikh, S. V., Rotzinger, S., Soares, C. N., Strother, S. C., Turecki, G., & Kennedy, S. H. (2018). The comparative effectiveness of electroencephalographic indices in predicting response to escitalopram therapy in depression: A pilot study. *J Affect Disord*, *227*, 542-549. doi:10.1016/j.jad.2017.10.028
- Baskaran, A., Milev, R., & McIntyre, R. S. (2012). The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology*, *63*(4), 507-513. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.04.021
- Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., Gerner, R. H., & Sumida, R. M. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*, *46*(3), 243-250.
- Beck, A. J. R., Brian F. Shaw, Gary Emery. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. New York: The Guilford Press.
- Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1993). Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med*, *23*(3), 579-590.
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv f. Psychiatrie*.
- Berkman, E. T., & Lieberman, M. D. (2010). Approaching the bad and avoiding the good: lateral prefrontal cortical asymmetry distinguishes between action and valence. *J Cogn Neurosci*, *22*(9), 1970-1979. doi:10.1162/jocn.2009.21317
- Bobo, W. V., Anglero, G. C., Jenkins, G., Hall-Flavin, D. K., Weinshilboum, R., & Biernacka, J. M. (2016). Validation of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale definition of response for adults with major depressive disorder using equipercentile linking to Clinical Global Impression scale ratings: analysis of Pharmacogenomic Research Network Antidepressant Medication Pharmacogenomic Study (PGRN-AMPS) data. *Hum Psychopharmacol*, *31*(3), 185-192. doi:10.1002/hup.2526
- Boden, M. T., & Thompson, R. J. (2015). Facets of emotional awareness and associations with emotion regulation and depression. *Emotion*, *15*(3), 399-410. doi:10.1037/emo0000057
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci*, *72*(1), 3-12. doi:10.1111/pcn.12604
- Bossini, L., Coluccia, A., Casolaro, I., Benbow, J., Amodeo, G., De Giorgi, R., & Fagiolini, A. (2015). Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks. *Curr Pharm Des*, *21*(23), 3343-3351.

- Browning, M., Kingslake, J., Dourish, C. T., Goodwin, G. M., Harmer, C. J., & Dawson, G. R. (2019). Predicting treatment response to antidepressant medication using early changes in emotional processing. *Eur Neuropsychopharmacol*, *29*(1), 66-75. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.11.1102
- Cantisani, A., Koenig, T., Stegmayer, K., Federspiel, A., Horn, H., Muller, T. J., Wiest, R., Strik, W., & Walther, S. (2016). EEG marker of inhibitory brain activity correlates with resting-state cerebral blood flow in the reward system in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *266*(8), 755-764. doi:10.1007/s00406-015-0652-7
- Carroll, B. J., Iranmanesh, A., Keenan, D. M., Cassidy, F., Wilson, W. H., & Veldhuis, J. D. (2012). Pathophysiology of hypercortisolism in depression: pituitary and adrenal responses to low glucocorticoid feedback. *Acta Psychiatr Scand*, *125*(6), 478-491. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01821.x
- Castren, E., & Hen, R. (2013). Neuronal plasticity and antidepressant actions. *Trends Neurosci*, *36*(5), 259-267. doi:10.1016/j.tins.2012.12.010
- Cheon, E. J., Lee, K. H., Park, Y. W., Lee, J. H., Koo, B. H., Lee, S. J., & Sung, H. M. (2017). Comparison of the Efficacy and Safety of Aripiprazole Versus Bupropion Augmentation in Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Randomized, Prospective, Open-Label Study. *J Clin Psychopharmacol*, *37*(2), 193-199. doi:10.1097/jcp.0000000000000663
- Coan, J. A., & Allen, J. J. (2004). Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion. *Biol Psychol*, *67*(1-2), 7-49. doi:10.1016/j.biopsycho.2004.03.002
- Coan, J. A., Allen, J. J., & McKnight, P. E. (2006). A capability model of individual differences in frontal EEG asymmetry. *Biol Psychol*, *72*(2), 198-207. doi:10.1016/j.biopsycho.2005.10.003
- Costafreda, S. G., Chu, C., Ashburner, J., & Fu, C. H. (2009). Prognostic and diagnostic potential of the structural neuroanatomy of depression. *PLoS One*, *4*(7), e6353. doi:10.1371/journal.pone.0006353
- Davidson, R. J., Ekman, P., Saron, C. D., Senulis, J. A., & Friesen, W. V. (1990). Approach-withdrawal and cerebral asymmetry: emotional expression and brain physiology. I. *J Pers Soc Psychol*, *58*(2), 330-341.
- Davidson, R. J., & Fox, N. A. (1982). Asymmetrical brain activity discriminates between positive and negative affective stimuli in human infants. *Science*, *218*(4578), 1235-1237.
- S3-Leitlinie/ Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Langfassung, (2015).
- Drevets, W. C., Price, J. L., Bardgett, M. E., Reich, T., Todd, R. D., & Raichle, M. E. (2002). Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav*, *71*(3), 431-447.
- EASYCAP GmbH. *Am Anger 5, 82237 Woerthsee-Ettersschlag, GERMANY*. Retrieved from
- Entsuah, A. R., Huang, H., & Thase, M. E. (2001). Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry*, *62*(11), 869-877.
- Fu, C. H., Steiner, H., & Costafreda, S. G. (2013). Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiol Dis*, *52*, 75-83. doi:10.1016/j.nbd.2012.05.008
- Gable, P., & Harmon-Jones, E. (2008). Relative left frontal activation to appetitive stimuli: considering the role of individual differences. *Psychophysiology*, *45*(2), 275-278. doi:10.1111/j.1469-8986.2007.00627.x
- German Gomez-Herrero, W. d. C., Haroon Anwar, Olga Kara, Karen Egiazarian, Sabine Van Huffel, Wim van Paesschen. (2006). *Automatic Removal of Ocular Artifacts in the EEG without an EOG Reference Channel*. Paper presented at the NORSIG, Rejkjavik, Iceland.
- Gold, C., Fachner, J., & Erkkila, J. (2013). Validity and reliability of electroencephalographic frontal alpha asymmetry and frontal midline theta as biomarkers for depression. *Scand J Psychol*, *54*(2), 118-126. doi:10.1111/sjop.12022

- Gollan, J. K., Hoxha, D., Chihade, D., Pflieger, M. E., Rosebrock, L., & Cacioppo, J. (2014). Frontal alpha EEG asymmetry before and after behavioral activation treatment for depression. *Biol Psychol*, *99*, 198-208. doi:10.1016/j.biopsycho.2014.03.003
- Goodman, R. N., Rietschel, J. C., Lo, L. C., Costanzo, M. E., & Hatfield, B. D. (2013). Stress, emotion regulation and cognitive performance: the predictive contributions of trait and state relative frontal EEG alpha asymmetry. *Int J Psychophysiol*, *87*(2), 115-123. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.09.008
- Hale, W. W., 3rd. (1998). Judgment of facial expressions and depression persistence. *Psychiatry Res*, *80*(3), 265-274.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *23*, 56-62.
- Harmon-Jones, E., Gable, P. A., & Peterson, C. K. (2010). The role of asymmetric frontal cortical activity in emotion-related phenomena: a review and update. *Biol Psychol*, *84*(3), 451-462. doi:10.1016/j.biopsycho.2009.08.010
- Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1990). Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *J Abnorm Psychol*, *99*(1), 22-31.
- Hettema, J. M. (2008). What is the genetic relationship between anxiety and depression? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, *148c*(2), 140-146. doi:10.1002/ajmg.c.30171
- Hirschfeld, R. M. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*, *61 Suppl 6*, 4-6.
- Huber. (2005). *Psychiatrie* (Vol. 7. Auflage). Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Jaworska, N., Blier, P., Fusee, W., & Knott, V. (2012). alpha Power, alpha asymmetry and anterior cingulate cortex activity in depressed males and females. *J Psychiatr Res*, *46*(11), 1483-1491. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.08.003
- Jaworska, N., Blondeau, C., Tessier, P., Norris, S., Fusee, W., Blier, P., & Knott, V. (2014). Examining relations between alpha power as well as anterior cingulate cortex-localized theta activity and response to single or dual antidepressant pharmacotherapies. *J Psychopharmacol*, *28*(6), 587-595. doi:10.1177/0269881114523862
- Jesulola, E., Sharpley, C. F., & Agnew, L. L. (2017). The effects of gender and depression severity on the association between alpha asymmetry and depression across four brain regions. *Behav Brain Res*, *321*, 232-239. doi:10.1016/j.bbr.2016.12.035
- Jesulola, E., Sharpley, C. F., Bitsika, V., Agnew, L. L., & Wilson, P. (2015). Frontal alpha asymmetry as a pathway to behavioural withdrawal in depression: Research findings and issues. *Behav Brain Res*, *292*, 56-67. doi:10.1016/j.bbr.2015.05.058
- Kautzky, A., Dold, M., Bartova, L., Spies, M., Vanicek, T., Souery, D., Montgomery, S., Mendlewicz, J., Zohar, J., Fabbri, C., Serretti, A., Lanzenberger, R., & Kasper, S. (2018). Refining Prediction in Treatment-Resistant Depression: Results of Machine Learning Analyses in the TRD III Sample. *J Clin Psychiatry*, *79*(1). doi:10.4088/JCP.16m11385
- Kemp, A. H., Gordon, E., Rush, A. J., & Williams, L. M. (2008). Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS Spectr*, *13*(12), 1066-1086; quiz 1087-1068.
- Knott, V., Mahoney, C., Kennedy, S., & Evans, K. (2002). EEG correlates of acute and chronic paroxetine treatment in depression. *J Affect Disord*, *69*(1-3), 241-249.
- Lam, R. W., Milev, R., Rotzinger, S., Andreazza, A. C., Blier, P., Brenner, C., Daskalakis, Z. J., Dharsee, M., Downar, J., Evans, K. R., Farzan, F., Foster, J. A., Frey, B. N., Geraci, J., Giacobbe, P., Feilotter, H. E., Hall, G. B., Harkness, K. L., Hassel, S., Ismail, Z., Leri, F., Liotti, M., MacQueen, G. M., McAndrews, M. P., Minuzzi, L., Muller, D. J., Parikh, S. V., Placenza, F. M., Quilty, L. C., Ravindran, A. V., Salomons, T. V., Soares, C. N., Strother, S. C., Turecki, G., Vaccarino, A. L., Vila-Rodriguez, F., & Kennedy, S. H. (2016). Discovering biomarkers for antidepressant response: protocol from the Canadian biomarker integration network in depression (CAN-BIND) and clinical characteristics of the first patient cohort. *BMC Psychiatry*, *16*, 105. doi:10.1186/s12888-016-0785-x

- Lindquist, K. A., Wager, T. D., Kober, H., Bliss-Moreau, E., & Barrett, L. F. (2012). The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behav Brain Sci*, *35*(3), 121-143. doi:10.1017/s0140525x11000446
- Lundqvist, D., Flykt, A., & Öhman, A. (1998). The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF. Karolinska Institutet: Department of Clinical Neuroscience, Psychology section.
- MacQueen, G., Santaguida, P., Keshavarz, H., Jaworska, N., Levine, M., Beyene, J., & Raina, P. (2016). Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Can J Psychiatry*. doi:10.1177/0706743716664885
- Malki, K., Keers, R., Tosto, M. G., Lourdasamy, A., Carboni, L., Domenici, E., Uher, R., McGuffin, P., & Schalkwyk, L. C. (2014). The endogenous and reactive depression subtypes revisited: integrative animal and human studies implicate multiple distinct molecular mechanisms underlying major depressive disorder. *BMC Med*, *12*, 73. doi:10.1186/1741-7015-12-73
- Malki, K., Pain, O., Tosto, M. G., Du Rietz, E., Carboni, L., & Schalkwyk, L. C. (2015). Identification of genes and gene pathways associated with major depressive disorder by integrative brain analysis of rat and human prefrontal cortex transcriptomes. *Transl Psychiatry*, *5*, e519. doi:10.1038/tp.2015.15
- Maric, N. P., & Adzic, M. (2013). Pharmacological modulation of HPA axis in depression - new avenues for potential therapeutic benefits. *Psychiatr Danub*, *25*(3), 299-305.
- Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., Jerabek, P. A., Silva, J. A., Tekell, J. L., Martin, C. C., Lancaster, J. L., & Fox, P. T. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, *156*(5), 675-682. doi:10.1176/ajp.156.5.675
- McEwen, B. S., Chattarji, S., Diamond, D. M., Jay, T. M., Reagan, L. P., Svenningsson, P., & Fuchs, E. (2010). The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry*, *15*(3), 237-249. doi:10.1038/mp.2009.80
- Melzer, J., Rostock, M., Brignoli, R., Keck, M. E., & Saller, R. (2012). Preliminary data of a HAMD-17 validated symptom scale derived from the ICD-10 to diagnose depression in outpatients. *Forsch Komplementmed*, *19*(4), 191-196. doi:10.1159/000342018
- Meyer, B. M., Rabl, U., Huemer, J., Bartova, L., Kalcher, K., Provenzano, J., Brandner, C., Sezen, P., Kasper, S., Schatzberg, A. F., Moser, E., Chen, G., & Pezawas, L. (2019). Prefrontal networks dynamically related to recovery from major depressive disorder: a longitudinal pharmacological fMRI study. *Transl Psychiatry*, *9*(1), 64. doi:10.1038/s41398-019-0395-8
- Mikhailova, E. S., Vladimirova, T. V., Iznak, A. F., Tsusulkovskaya, E. J., & Sushko, N. V. (1996). Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry*, *40*(8), 697-705. doi:10.1016/0006-3223(96)00032-7
- Mullen, T., Kothe, C., Chi, Y. M., Ojeda, A., Kerth, T., Makeig, S., Cauwenberghs, G., & Jung, T. P. (2013). Real-time modeling and 3D visualization of source dynamics and connectivity using wearable EEG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, *2013*, 2184-2187. doi:10.1109/embc.2013.6609968
- Naoi, M., Maruyama, W., & Shamoto-Nagai, M. (2017). Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis. *J Neural Transm (Vienna)*. doi:10.1007/s00702-017-1709-8
- Nusslock, R., Shackman, A. J., Harmon-Jones, E., Alloy, L. B., Coan, J. A., & Abramson, L. Y. (2011). Cognitive vulnerability and frontal brain asymmetry: common predictors of first prospective depressive episode. *J Abnorm Psychol*, *120*(2), 497-503. doi:10.1037/a0022940
- Oakes, T. R., Pizzagalli, D. A., Hendrick, A. M., Horras, K. A., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Koger, J. V., & Davidson, R. J. (2004). Functional coupling of simultaneous

- electrical and metabolic activity in the human brain. *Hum Brain Mapp*, 21(4), 257-270. doi:10.1002/hbm.20004
- Ochsner, K. N., Bunge, S. A., Gross, J. J., & Gabrieli, J. D. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci*, 14(8), 1215-1229. doi:10.1162/089892902760807212
- Patten, S. B., Williams, J. V., Lavorato, D. H., Modgill, G., Jette, N., & Eliasziw, M. (2008). Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *Gen Hosp Psychiatry*, 30(5), 407-413. doi:10.1016/j.genhosppsy.2008.05.001
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003a). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*, 54(5), 504-514.
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R. (2003b). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*, 54(5), 515-528.
- Poole, B. D., & Gable, P. A. (2014). Affective motivational direction drives asymmetric frontal hemisphere activation. *Exp Brain Res*, 232(7), 2121-2130. doi:10.1007/s00221-014-3902-4
- Qin, B., Zhang, Y., Zhou, X., Cheng, P., Liu, Y., Chen, J., Fu, Y., Luo, Q., & Xie, P. (2014). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clin Ther*, 36(7), 1087-1095.e1084. doi:10.1016/j.clinthera.2014.06.001
- Quraan, M. A., Protzner, A. B., Daskalakis, Z. J., Giacobbe, P., Tang, C. W., Kennedy, S. H., Lozano, A. M., & McAndrews, M. P. (2014). EEG power asymmetry and functional connectivity as a marker of treatment effectiveness in DBS surgery for depression. *Neuropsychopharmacology*, 39(5), 1270-1281. doi:10.1038/npp.2013.330
- Rottenberg, J., Gross, J. J., & Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, 114(4), 627-639. doi:10.1037/0021-843x.114.4.627
- Saletu, B., Anderer, P., & Saletu-Zyhlarz, G. M. (2010). EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression. *Clin EEG Neurosci*, 41(4), 203-210. doi:10.1177/155005941004100407
- Saletu, B., Grunberger, J., Anderer, P., Linzmayer, L., Semlitsch, H. V., & Magni, G. (1992). Pharmacodynamics of venlafaxine evaluated by EEG brain mapping, psychometry and psychophysiology. *Br J Clin Pharmacol*, 33(6), 589-601.
- San, L., & Arranz, B. (2008). Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry*, 23(6), 396-402. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.04.002
- Sanchez, C., Reines, E. H., & Montgomery, S. A. (2014). A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol*, 29(4), 185-196. doi:10.1097/yc.0000000000000023
- Schaffer, C. E., Davidson, R. J., & Saron, C. (1983). Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biol Psychiatry*, 18(7), 753-762.
- Schueler, Y. B., Koesters, M., Wieseler, B., Grouven, U., Kromp, M., Kerekes, M. F., Kreis, J., Kaiser, T., Becker, T., & Weinmann, S. (2011). A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand*, 123(4), 247-265. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01599.x
- Seligman, M. E. (1978). Learned helplessness as a model of depression. Comment and integration. *J Abnorm Psychol*, 87(1), 165-179.
- Seligman, M. E., & Beagley, G. (1975). Learned helplessness in the rat. *J Comp Physiol Psychol*, 88(2), 534-541.
- Sepede, G., Corbo, M., Fiori, F., & Martinotti, G. (2012). Reboxetine in clinical practice: a review. *Clin Ter*, 163(4), e255-262.
- Sheppes, G., Scheibe, S., Suri, G., Radu, P., Blechert, J., & Gross, J. J. (2014). Emotion regulation choice: a conceptual framework and supporting evidence. *J Exp Psychol Gen*, 143(1), 163-181. doi:10.1037/a0030831

- Shulman, K. I., Herrmann, N., & Walker, S. E. (2013). Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs*, *27*(10), 789-797. doi:10.1007/s40263-013-0097-3
- Siepmann, T., Mueck-Weymann, M., Oertel, R., Kirch, W., Pittrow, D., & Siepmann, M. (2008). The effects of venlafaxine on cognitive functions and quantitative EEG in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry*, *41*(4), 146-150. doi:10.1055/s-2008-1076724
- Stewart, J. L., Coan, J. A., Towers, D. N., & Allen, J. J. (2011). Frontal EEG asymmetry during emotional challenge differentiates individuals with and without lifetime major depressive disorder. *J Affect Disord*, *129*(1-3), 167-174. doi:10.1016/j.jad.2010.08.029
- Stewart, J. L., Coan, J. A., Towers, D. N., & Allen, J. J. (2014). Resting and task-elicited prefrontal EEG alpha asymmetry in depression: support for the capability model. *Psychophysiology*, *51*(5), 446-455. doi:10.1111/psyp.12191
- Sullivan, P. F., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, *157*(10), 1552-1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
- Surguladze, S. A., Young, A. W., Senior, C., Brebion, G., Travis, M. J., & Phillips, M. L. (2004). Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology*, *18*(2), 212-218. doi:10.1037/0894-4105.18.2.212
- Tenke, C. E., Kayser, J., Manna, C. G., Fekri, S., Kroppmann, C. J., Schaller, J. D., Alschuler, D. M., Stewart, J. W., McGrath, P. J., & Bruder, G. E. (2011). Current source density measures of electroencephalographic alpha predict antidepressant treatment response. *Biol Psychiatry*, *70*(4), 388-394. doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.016
- Ueno, F., Nakajima, S., Suzuki, T., Abe, T., Sato, Y., Mimura, M., & Uchida, H. (2015). Whether to increase or maintain dosage of mirtazapine in early nonimprovers with depression. *J Clin Psychiatry*, *76*(4), 434-439. doi:10.4088/JCP.14m09201
- Ulrich, G., Frick, K., Stieglitz, R. D., & Muller-Oerlinghausen, B. (1987). Interindividual variability of lithium-induced EEG changes in healthy volunteers. *Psychiatry Res*, *20*(2), 117-127.
- Victor, T. A., Furey, M. L., Fromm, S. J., Ohman, A., & Drevets, W. C. (2010). Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *67*(11), 1128-1138. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.144
- Vuga, M., Fox, N. A., Cohn, J. F., George, C. J., Levenstein, R. M., & Kovacs, M. (2006). Long-term stability of frontal electroencephalographic asymmetry in adults with a history of depression and controls. *Int J Psychophysiol*, *59*(2), 107-115. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.02.008
- Wallace, J. (1966). An abilities conception of personality – some implications for personality measurement. *American Psychologist*, *21* 132-138.
- Wellach, I. (2015). *Praxisbuch EEG*: Thieme Verlag.
- Wheeler, R. E., Davidson, R. J., & Tomarken, A. J. (1993). Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: a biological substrate of affective style. *Psychophysiology*, *30*(1), 82-89.
- The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research., (1993).
- WHO. (2016). Global Health Estimates 2015: Burden of disease by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. *Geneva*.
- Wintjen, L., & Petermann, F. (2010). Beck-Depressions-Inventar Revision (BDI–II). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, *58*(3), 243-245. doi:10.1024/1661-4747.a000033
- Wittenborn, A. K., Rahmandad, H., Rick, J., & Hosseinichimeh, N. (2016). Depression as a systemic syndrome: mapping the feedback loops of major depressive disorder. *Psychol Med*, *46*(3), 551-562. doi:10.1017/s0033291715002044
- Zotev, V., Yuan, H., Misaki, M., Phillips, R., Young, K. D., Feldner, M. T., & Bodurka, J. (2016). Correlation between amygdala BOLD activity and frontal EEG asymmetry during real-time fMRI neurofeedback training in patients with depression. *Neuroimage Clin*, *11*, 224-238. doi:10.1016/j.nicl.2016.02.003

7. Anhang

7.1 Tabellen

Tabelle A1: Mittelwert M und Standardabweichung (SD) der Alpha1-Asymmetrien von Gesunden (N=40) und Depressiven (N=45) über den genannten Elektrodenpaaren nach Stimuli getrennt, Wert und Signifikanz p, Freiheitsgrade df=83

Elektrodenpaar	Stimulus	Gruppe	M (SD)	Wert	p
F4/F3	negativ	Gesund	0,1102 (0,28932)	U=664	0,038
		Depressiv	-0,0599 (0,35429)		
	positiv	Gesund	0,0933 (0,32133)	U=668	0,062
		Depressiv	-0,0566 (0,36759)		
P4/P3	negativ	Gesund	-0,1012 (0,35694)	U=782	0,299
		Depressiv	-0,0133 (0,41181)		
	positiv	Gesund	-0,1235 (0,34177)	t= -1,139	0,258
		Depressiv	-0,0319 (0,39326)		

Tabelle A2: Mittelwert M und Standardabweichung SD der Alpha1-Asymmetrien über den genannten Elektrodenpaaren von Respondern (R) und Nonrespondern (N) nach Gesichtsstimuli getrennt. Dargestellt sind die Ergebnisse der EEG-Messungen vor (T0) und eine Woche nach Therapiebeginn (T1) der gesamten Patientengruppe mit $N_R=10$ und $N_N=35$, $df=43$.

^a t und p sind hier aufgrund eines signifikanten Levene's F und somit nicht gleicher Varianzen angepasst

Messung	Elektrodenpaar	Stimulus	Gruppe	M (SD)	Wert	p
T0	F4/F3	negativ	R	-0,0267 (0,39183)	U=171	0,925
			N	-0,0694 (0,3484)		
		positiv	R	-0,1800 (0,40506)	U=131	0,239
			N	-0,0217 (0,35468)		
	P4/P3	negativ	R	-0,1781(0,41259)	t=-1,452	0,154
			N	0,0337 (0,40515)		
positiv		R	-0,3017 (0,35566)	t=-2,619	0,012	
		N	0,0452 (0,373)			
T1	F4/F3	negativ	R	-0,1678 (0,56922)	t=-1,495	0,164 ^a
			N	0,1121 (0,30439)		
		positiv	R	-0,1847 (0,65642)	t=-1,573	0,146 ^a
			N	0,1527 (0,31923)		
	P4/P3	negativ	R	-0,0386 (0,25657)	t=0,302	0,764
			N	-0,0007 (0,36992)		
positiv		R	-0,1254 (0,32342)	t=0,766	0,448	
		N	-0,0337 (0,33643)			

Tabelle A3: Mittelwert *M* und Standardabweichung *SD* der logarithmisch dargestellten Alpha1-Power von Respondern *R* (*N*=10) und Nonrespondern *N* (*N*=35) bei *T0* und *T1* nach Emotionen getrennt, Wert *t* und Signifikanz *p*, *df*=83

^a aufgrund eines signifikanten Levene`s *F* und somit nicht gleicher Varianzen wurden *t* und *p* angepasst

Messung	Elektrode	Stimulus	Gruppe	M (SD)	t	p
T0	F3	positiv	R	3,0331 (0,46207)	0,597	0,554
			N	2,8688(0,83005)		
		negativ	R	2,9212 (0,44447)	0,139	0,890
			N	2,8844 (0,79997)		
	F4	positiv	R	2,8545 (0,49321)	0,031	0,976
			N	2,8471 (0,71326)		
		negativ	R	2,8944 (0,53573)	0,335	0,739
			N	2,815 (0,69148)		
	P3	positiv	R	2,8273 (0,86103)	0,831	0,411
			N	2,5577 (0,91611)		
		negativ	R	2,7928 (0,94021)	0,677	0,502
			N	2,5615 (0,95662)		
P4	positiv	R	2,5256 (0,69046)	-0,248	0,805	
		N	2,6029 (0,91105)			
	negativ	R	2,6147 (0,73988)	0,063	0,950	
		N	2,5952 (0,89905)			
T1	F3	positiv	R	2,9503 (0,48799)	0,753	0,456
			N	2,7688 (0,71291)		
		negativ	R	2,9285 (0,46907)	0,799	0,432 ^a
			N	2,7739 (0,73431)		
	F4	positiv	R	2,7656 (0,59175)	-0,616	0,541
			N	2,9215 (0,73308)		
		negativ	R	2,7606 (0,55939)	-0,512	0,611
			N	2,8859 (0,71185)		
	P3	positiv	R	2,7533 (1,04391)	-0,159	0,875
			N	2,8109 (1,00475)		
		negativ	R	2,6831 (1,06074)	-0,243	0,809
			N	2,7702 (0,98198)		
P4	positiv	R	2,6278 (0,99784)	-0,410	0,684	
		N	2,7772 (1,01992)			
	negativ	R	2,6445 (0,9933)	-0,344	0,732	
		N	2,7695 (1,01665)			

Tabelle A4: Mittelwert *M* und Standardabweichung *SD* der Alpha2-Asymmetrien über den genannten Elektrodenpaaren von Respondern (*R*) und Nonrespondern (*N*) nach Gesichtsstimuli getrennt. Dargestellt sind die Ergebnisse der EEG-Messungen vor Therapiebeginn (*T0*) und eine Woche nach (*T1*) Therapiebeginn der gesamten Patientengruppe mit $N_R=10$ und $N_N=35$, $df= 43$

Messung	Elektrodenpaar	Stimulus	Gruppe	M (SD)	Wert	p
T0	F4/F3	negativ	R	-0,0297 (0,4508)	t=- 0,052	0,959
			N	-0,0208 (0,48531)		
		positiv	R	-0,0601 (0,41759)	t=- 0,196	
			N	-0,0281 (0,46532)		
	P4/P3	negativ	R	-0,1728 (0,29811)	U=85	0,013
			N	0,1196 (0,32837)		
		positiv	R	-0,1676 (0,32844)	t=- 2,251	
			N	0,1063 (0,34223)		
T1	F4/F3	negativ	R	-0,0458 (0,63409)	U=151	0,527
			N	0,1478 (0,54522)		
		positiv	R	-0,0466 (0,67978)	U=151	
			N	0,1234 (0,53023)		
	P4/P3	negativ	R	0,0046 (0,17515)	t=- 0,092	0,927
			N	0,0145 (0,3252)		
		positiv	R	-0,0816 (0,28432)	t=- 0,908	
			N	0,0218 (0,32598)		

Tabelle A5: Mittelwert *M* und Standardabweichung *SD* der logarithmisch dargestellten Alpha2-Power von Respondern *R* (*N*=10) und Nonrespondern *N* (*N*=35) bei *T0* und *T1* nach Emotionen getrennt, Wert *t* und Signifikanz *p*, *df*=83

^a aufgrund eines signifikanten Levene`s *F* und somit nicht gleicher Varianzen wurden *t* und *p* angepasst

Messung	Elektrode	Stimulus	Gruppe	M (SD)	t	p			
T0	F3	positiv	R	2,7455 (0,64064)	-0,064	0,950			
			N	2,7632 (0,80180)					
		negativ	R	2,6971 (0,70786)					
			N	2,7557 (0,81015)					
		F4	positiv	R			2,6854 (0,49629)	-0,212	0,833
			N	2,7351 (0,69062)					
	negativ	R	2,6674 (0,58199)	-0,277	0,783				
		N	2,7348 (0,70336)						
	P3	positiv	R	2,6781 (0,80268)	0,665	0,510			
			N	2,5004 (0,72926)					
		negativ	R	2,6484 (0,81849)			0,596	0,555	
			N	2,4852 (0,74895)					
P4		positiv	R	2,5104 (0,71874)			-0,341	0,735	
			N	2,6067 (0,80416)					
	negativ	R	2,4755 (0,76764)	-0,441	0,661				
		N	2,6048 (0,82991)						
T1	F3	positiv	R	2,7505 (0,40975)	0,436	0,666 ^a			
			N	2,6703 (0,77122)					
		negativ	R	2,7263 (0,3928)			0,251	0,803 ^a	
			N	2,6800 (0,8081)					
		F4	positiv	R			2,7039 (0,53083)	-0,330	0,743
				N			2,7937 (0,80901)		
	negativ		R	2,6806 (0,54592)	-0,565	0,575			
			N	2,8278 (0,76788)					
	P3	positiv	R	2,6487 (0,84261)	-0,312	0,756			
			N	2,7427 (0,83806)					
		negativ	R	2,6324 (0,84293)			-0,406	0,687	
			N						

		N	2,7486 (0,78700)		
P4	positiv	R	2,5671 (0,74478)	-0,643	0,524
		N	2,7644 (0,88359)		
	negativ	R	2,6370 (0,76387)	-0,407	0,686
		N	2,7631 (0,88908)		

7.2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Josefin Weise, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Alpha-Asymmetrie als Responseprädiktor in der antidepressiven Therapie“ 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 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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/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 mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

Unterschrift

7.3 Lebenslauf

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

7.4 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt folgenden Personen, ohne die ich meine Dissertation nicht hätte fertigstellen können.

An erster Stelle danke ich Herrn Dr. med. Johannes Rentzsch für seine unermüdliche Unterstützung durch wissenschaftliche und klinische Erfahrung sowie motivierende und konstruktive Gespräche, durch welche inhaltliche Eingrenzung und Formung der Arbeit ermöglicht wurden. Für seine zielführenden Anregungen danke ich ebenso Herrn Prof. Dr. med. Andreas Ströhle.

Frau Elisabeth Dreyße danke ich für die engagierte Einarbeitung im EEG-Labor, ebenso allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für die allzeit kollegiale Zusammenarbeit und den fachlichen Austausch.

Bei meinen Eltern, welche mich durchs gesamte Studium mit Unterstützung und Rat begleiteten, möchte ich mich besonders bedanken.