

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Funktionelle neuronale Netzwerk-Konnektivität
im Resting State
bei Patienten mit Depression und komorbider Angststörung

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Hanna Gruber
aus Nürnberg
Magdeburg 2023

Bibliographische Beschreibung:

Gruber, Hanna: Funktionelle neuronale Netzwerk-Konnektivität im Resting State bei Patienten mit Depression und komorbider Angststörung. - 2023. - 55 Bl., 3 Abb., 7 Tab., 4 Anh.

Kurzreferat:

Einleitung: Eine Komorbidität (MDD-A) von Depression (MDD) und Angststörung geht im Vergleich zu Depression oder Angststörung mit vermehrter Chronifizierung, Therapieresistenz und Suizidalität einher. Daher wurde im Rahmen dieser Studie besonderer Wert auf diese komorbide Gruppe gelegt mit der Fragestellung, ob sich die neuronale funktionelle Konnektivität (*rsFC*) zwischen den Patientengruppen MDD und MDD-A voneinander und von einer Kontrollgruppe unterscheiden.

Methodik: Es wurden Patienten mit MDD-A (N = 25), MDD (N = 20) und eine Kontrollgruppe (HC, N = 23) rekrutiert und mittels funktioneller MRT auf Konnektivitätsunterschiede untersucht. Durch Zuordnung zu den, in dieser Studie nach Yeo und Kollegen (2011) beschriebenen, funktionellen neuronalen Netzwerken konnten davon Netzwerkunterschiede zwischen den Gruppen abgeleitet werden. Explorativ wurde zudem der Einfluss der Schwere der psychischen Erkrankung, der Erkrankungsdauer oder der Medikation auf die *rsFC* der Patientengruppen untersucht.

Ergebnisse: Es zeigten sich in beiden Patientengruppen zahlreiche Hypokonnektivitäten verglichen zur HC-Gruppe und die Konnektivitätsunterschiede waren in der MDD-A- Gruppe ausgeprägter als in der MDD-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen konnte nicht nachgewiesen werden. Ein Einfluss der Schwere der psychischen Erkrankung, der Erkrankungsdauer oder der Medikation auf die *rsFC*-Veränderungen konnte in dieser Studie außerdem nicht bestätigt werden.

Diskussion: Die Ergebnisse könnten ein Hinweis darauf sein, dass bei Komorbidität neben der dämpfenden Depressionssymptomatik auch die aktivierende Angstsymptomatik neuronal herunterreguliert wird. Der fehlende Unterschied zwischen den Patientengruppen unterstützt zudem die Diskussion, ob es sich bei Depression und Komorbidität um unterschiedliche Ausprägungen einer gemeinsamen akuten Grunderkrankung handeln könnte.

Schlüsselwörter: Depression – komorbide Depression und Angststörung – Resting State – fMRT – neuronale Netzwerke – Seed-Regionen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	8
1 Einleitung.....	9
1.1 Einführung in die Krankheitsbilder Depression und Angststörung.....	9
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie.....	9
1.1.2 Klassifikation und Diagnostik.....	10
1.2 Einführung des Begriffs <i>Resting State Functional Connectivity</i> im funktionellen MRT (fMRT)...	12
1.2.1 Theorie der MRT-Messung und des BOLD-Effekts zur fMRT-Messung.....	12
1.2.2 <i>Resting State Functional Connectivity (rsFC)</i>	13
1.3 Theorie zu den zerebralen Netzwerken.....	14
1.3.1 Visuelles Netzwerk.....	15
1.3.2 Somatomotorisches Netzwerk.....	15
1.3.3 Default Mode Netzwerk.....	15
1.3.4 Frontoparietales Netzwerk.....	16
1.3.5 Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk.....	16
1.3.6 Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk.....	17
1.3.7 Limbisches Netzwerk.....	17
1.4 Veränderung der funktionellen Netzwerk-Konnektivität bei Depression, Angststörung und komorbider Erkrankung.....	18
1.4.1 <i>Resting State</i> Netzwerkstudienlage bei Depression.....	20
1.4.2 Netzwerkstudienlage bei Angststörungen.....	21
1.4.3 Übersicht über relevante <i>rsFC</i> -Studien mit Differenzierung MDD, A und/oder MDD-A.....	22
1.5 Aufstellung der Hypothesen.....	26
2 Material und Methoden.....	27
2.1 Beschreibung der Stichprobe.....	27
2.1.1 Probandenrekrutierung.....	27
2.1.2 Beschreibung der Erhebung demographischer Informationen der Probanden.....	28
2.1.3 Einteilung der Patientengruppen nach dem SKID.....	28
2.1.4 Beschreibung der verwendeten Selbstrating-Skalen.....	29
2.1.5 Beschreibung der deskriptiven Statistik.....	30
2.2 Verarbeitung der <i>Resting State</i> fMRT-Daten und deren Analyse in <i>SPM</i>	30
2.2.1 <i>Resting State</i> fMRT-Messeinstellungen.....	30
2.2.2 fMRT-Daten Vorprozessierung.....	31
2.2.3 Vorstellung der relevanten Seed-Regionen.....	31
2.2.4 Beschreibung der <i>SPM</i> -Analyse.....	32

2.4 Explorative statistische Analysen klinischer Parameter	33
2.4.1 Korrelationsanalysen der Symptomschwere und Erkrankungsdauer auf Konnektivitätsveränderungen	33
2.4.2 Untersuchung des Einflusses der Medikation auf Konnektivitätsveränderungen	33
3 Ergebnisse.....	35
3.1 Ergebnisse der deskriptiven Statistik	35
3.2. Übersicht über F- und t-Kontraste der Netzwerkveränderungen	36
3.2.1 Ungerichtete Varianzanalyse (F-Kontraste)	36
3.2.2 Ergebnisse der t-Kontraste	41
3.3 Ergebnisse der explorativen Untersuchungen	41
4 Diskussion	49
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Netzwerkveränderungen.....	49
4.1.1 Einordnung der Ausgangshypothese 1.....	49
4.1.2 Einordnung der Ausgangshypothese 2.....	50
4.1.3 Einordnung der Ausgangshypothese 3.....	51
4.1.4 Einordnung der Ausgangshypothese 4.....	52
4.1.5 Einordnung der Ausgangshypothese 5.....	53
4.2 Einordnung der explorativen Untersuchungen	54
4.2.1 Einordnung des Zusammenhangs der Schwere der Erkrankung mit <i>rsFC</i> -Veränderung	54
4.2.2 Einordnung des Zusammenhangs der Erkrankungsdauer und <i>rsFC</i> -Veränderung	55
4.2.3 Einordnung des Einflusses der Medikation auf <i>rsFC</i> -Veränderung.....	55
4.3 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse und deren Bewertung	56
4.3.1 Kurzzusammenfassung der Hypothesen	56
4.3.2 Kritische Betrachtung der Ergebnisse	57
4.4 Limitationen der Studie	59
4.5 Zukünftige Forschung und Ausblick.....	61
5 Zusammenfassung.....	64
6 Literaturverzeichnis	65
7 Danksagungen	81
8 Ehrenerklärung.....	82
8.1 Ehrenerklärung.....	82
8.2 Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung.....	83
9 Darstellung des Bildungsweges	84
10 Anlagen.....	85
10.1 Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen	85
10.1.1 MRT-Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung	85

10.1.2 Probandeninformation und Einwilligungserklärung	87
10.2 Ethikvotum	91
10.3 Übersicht über psychopharmakologische Medikation der Patienten.....	92
10.4 Ergänzende Tabellen der explorativen Untersuchungen	93

In der Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Maskulinum verwendet, womit beide Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

Abkürzungsverzeichnis

A	Angststörung
AAL3	automated anatomical labeling Atlas
ADS	anxious distress specifier
ALFF	niederfrequente spontane Fluktuationen
amyg	Amygdala
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
BAI	Beck-Angst-Inventar
BANDA	Boston adolescent neuroimaging of Depression and Anxiety consortium
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar
BOLD-Kontrast	blood oxygen level dependent-Kontrast
dACC	dorsaler Teil des anterioren Cingulums
dalns	dorsoanteriore Insula
DAN	Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk
dIPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMN	Default Mode Netzwerk
dmPFC	dorsomedialer präfrontaler Kortex
DPARSF	data processing assistant for Resting State fMRI
EPI	echo planar imaging
FEF	frontales Augenfeld
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FPN	Frontoparietales Netzwerk
GAD	generalisierte Angststörung
HAMA	Hamilton-Angst-Skala
HC	Kontrollperson
HCP	Human Connectome Project
ICA-Methodik	Unabhängigkeitsanalyse-Methodik
L	linkshemisphärisch
lingG	Gyrus lingualis
LN	Limbisches Netzwerk
MDD	Depression
MDD-A	komorbide Depression und Angststörung
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MNI	Montreal Neurological Institute
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
PCC	posteriorer cingulärer Kortex
PD	Panikstörung
PHQ-15	Gesundheitsfragebogen für Patienten
postcG	postcentraler Gyrus

precG	precentraler Gyrus
PSWQ	Penn state worry questionnaire
R	rechtshemisphärisch
rsFC	funktionelle Konnektivität im Resting State
SAD	soziale Angststörung
SKID (I/II)	Strukturierte klinische Interview für DSM-IV zur Diagnosestellung einer psychischen Erkrankung (I) und/oder Persönlichkeitsstörung (II)
SMN	Somatomotorisches Netzwerk
SPM	statistical parametric mapping
SPSS	statistical Package for Social Sciences
STAI	State-Trate-Angstinventar
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VAN	Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk
VN	Visuelles Netzwerk

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Dreigliedriges Modell von Depression und Angststörung.	11
Abbildung 2: Modifizierte sieben Netzwerke nach Yeo (2011) mit ausgewählten Seed-Regionen, angelehnt an Uddin und Kollegen (2019).	15
Abbildung 3: Inter- und Intranetzwerk-Hypokonnektivitäten in den nach Yeo (2011) definierten Netzwerken im Resting State bei MDD-A- und MDD-Patienten verglichen zu HC-Probanden.	48
Tabelle 1: Übersicht der Netzwerke, deren relevante Hirnregionen und Funktionen, modifiziert und erweitert nach Yun und Kim 2021.	18
Tabelle 2: Übersicht über relevante beschriebene Studien der Einleitung.	24
Tabelle 3: Ausgewählte Seed-Regionen der nach Yeo (2011) definierten Netzwerke.	32
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Probanden.	36
Tabelle 5: Ungerichtete Varianzanalyse der Konnektivitäten mit MDD-A, MDD und HC.	37
Tabelle 6: Signifikante t-Kontraste MDD-A < HC.	42
Tabelle 7: Signifikante t-Kontraste MDD < HC.	47

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Krankheitsbilder Depression und Angststörung

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Depression und Angststörungen zählen weltweit und in Deutschland mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 20 % (Depression) bzw. 20 - 30 % (Angststörungen) zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Kessler et al. 2005; Kessler et al. 2012; Wittchen et al. 2010). Speziell unter den Folgen der COVID-19-Pandemie nahmen in allen Altersspannen und vor allem bei Kindern und Jugendlichen die Prävalenzwerte dieser Erkrankungen deutlich zu (Santomauro 2021; Racine et al. 2021; Ausserhofer et al. 2023). Zwar stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten – häufig überlappend für beide Erkrankungen – vor allem in Form von pharmakotherapeutischen und/oder psychotherapeutischen Ansätzen zur Verfügung (S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen 2014, S3-Leitlinie zur Unipolaren Depression 2017), dennoch kommt es häufig zu Rezidiven und die Suizidraten sind im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht (Harris und Barraclough 1997, S3-Leitlinie zur Behandlung von Angststörungen 2014, S3-Leitlinie zur Unipolaren Depression 2017). Angaben zur Komorbidität beider Erkrankungen schwanken in der Literatur, können jedoch in bis zu 50 % der Fälle angenommen werden. Zudem ist das komorbide Auftreten beider Erkrankungen mit einer höheren Behandlungsresistenz, mit schwereren Verläufen, mit schwereren sozialen wie beruflichen Einschränkungen und einem erneut höherem Suizidrisiko assoziiert (Brown et al. 2010; Tiller 2012; Kessler et al. 2015; Gaspersz et al. 2017; van Tol et al. 2021).

Ätiologisch gesehen liegen Depression und Angststörungen multifaktorielle Erkrankungsursachen zugrunde. Beide Erkrankungen weisen eine genetisch-hereditäre Komponente auf (Kendler et al. 2006; Smoller et al. 2009; Direk et al. 2017; McIntosh et al. 2019; Meier und Deckert 2019). Zudem wurden weitere Einflüsse, wie z.B. frühkindlicher Stress (Kessler et al. 1997; Liu 2017; Schirmer et al. 2023), Inflammation (Dowlati et al. 2010; Beckmann et al. 2022) oder das Geschlecht (Kendler et al. 2006; McHenry et al. 2014) als Faktoren vielfach untersucht. Weitere Forschungsansätze beschäftigten sich mit Veränderungen im, vor allem monoaminergen, Neurotransmitterhaushalt als Mit-Ursache (Bandelow et al. 2016; Aggarwal und Mortensen 2017; Pourhamzeh et al. 2022). Ein weiterer Ansatz ist der, Depression und Angststörung anhand veränderter funktioneller neuronaler Aktivität auf krankheitsspezifische Veränderungen zu untersuchen (Shin und Liberzon 2010; Kaiser et al. 2015; Northoff 2020; van Tol et al. 2021; Yang et al. 2021). Einen eindeutigen Erklärungsansatz zur Ätiologie der Erkrankungen gibt es jedoch bis heute nicht, am ehesten werden sie sowohl durch genetische, psychosoziale als auch neurobiologische Faktoren bedingt (Kendler et al. 1999; Wittchen et al. 2010).

1.1.2 Klassifikation und Diagnostik

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Studie wurde in Deutschland Depression (F32) nach dem Klassifikations- und Kodierungswerk ICD-10 (Internationale Klassifikation psychischer Störungen; Dilling et al. 2015) zu den affektiven Störungen gezählt und durch die Hauptsymptome 1. Gedrückte Stimmung, 2. Interessenverlust, 3. Antriebsmangel und weitere mögliche Zusatzsymptome (Schlafstörung, Suizidgedanken, verminderte Konzentration, verminderter Appetit, etc.) definiert. Sie wird basierend auf dem Schweregrad in leichte (F32.0), mittelgradige (F32.1) oder schwere (F32.3) depressive Episode bzw. rezidivierende depressive Störung (F33) eingeteilt (Dilling et al. 2015, S. 169–181, S3-Leitlinie zur Unipolaren Depression 2017). Phobische Störungen (F40), wozu unter anderem soziale Phobien (SAD) und Agoraphobie zählen und andere Angststörungen (F41) unterteilt in Panikstörung (PD), Generalisierte Angststörung (GAD) und weitere (Dilling et al. 2015, S. 190–199) werden in dieser Arbeit als Angststörungen zusammengefasst. Gemein ist diesen Störungen eine Angst vor objektiv eigentlich ungefährliche Situationen mit Vermeidungsverhalten (vgl. phobische Störungen) bzw. situationsunabhängiger durchgängiger Angst (vgl. andere Angststörungen) (Dilling et al. 2015).

Nach dem amerikanischen Klassifikationswerk DSM-IV/DSM-IV-TR wird für eine Depression der Begriff Major Depression verwendet (Saß und Houben 2003; Saß et al. 1996). Das Diagnoseinstrument ist hierfür das „Strukturierte klinische Interview für DSM-IV zur Diagnosestellung einer psychischen Erkrankung (I) und/oder Persönlichkeitsstörung (II)“ (SKID I und II; Wittchen et al. 1997). Eine Major Depression besteht bei einer depressiven Stimmungslage oder dem Verlust von Interesse bzw. Freude (als die beiden Hauptkriterien) über mindestens zwei Wochen und dem Auftreten von mindestens vier der folgenden Nebenkriterien (bzw. drei bei Vorliegen beider Hauptkriterien): Gewichtsveränderungen, Veränderungen in Schlaf, Gefühle der Wertlosigkeit oder Schuldgefühle, Konzentrationsprobleme oder Entscheidungsunfähigkeit und Gedanken an den Tod bis hin zu konkreten Suizidabsichten. Kodiert wird eine Depression primär mit der Ziffer 296. Bei Vorliegen einer Episode einer Major Depression folgt die Ziffer 2, bei rezidivierenden Episoden die Ziffer 3. Zuletzt folgt eine Ziffer zur Beschreibung der Ausprägung der Major Depression (Saß et al. 1996, S. 400–406). Angststörungen werden ähnlich dem ICD-10 primär unter der Kodierungsziffer 300 klassifiziert (Saß et al. 1996, S. 453–508).

Trotz klarer Klassifikation und differenzierter Diagnosemethodik kann es teilweise erschwert sein, diese beiden psychischen Krankheitsbilder klinisch voneinander zu unterscheiden. Die Erkrankungen können sich in Symptomausprägung vor allem somatisch-vegetativ (Herzrasen, Schwindel, Schwächegefühl, Libidoverlust) und psychisch (Schlafveränderung, Stimmung, Veränderung des Aktivitätsniveaus, etc.) sehr ähneln (vgl. Abbildung 1; Clark und Watson 1991; Tiller 2012) und gleiche Therapieansätze können zu klinischer Besserung führen (Gonçalves und Byrne 2012; Bandelow et al. 2012;

Bauer et al. 2013; Möller et al. 2016). Das Modell nach Clark und Watson (1991) visualisiert Gemeinsamkeiten und Unterschiede von depressiver und Angstsymptomatik.

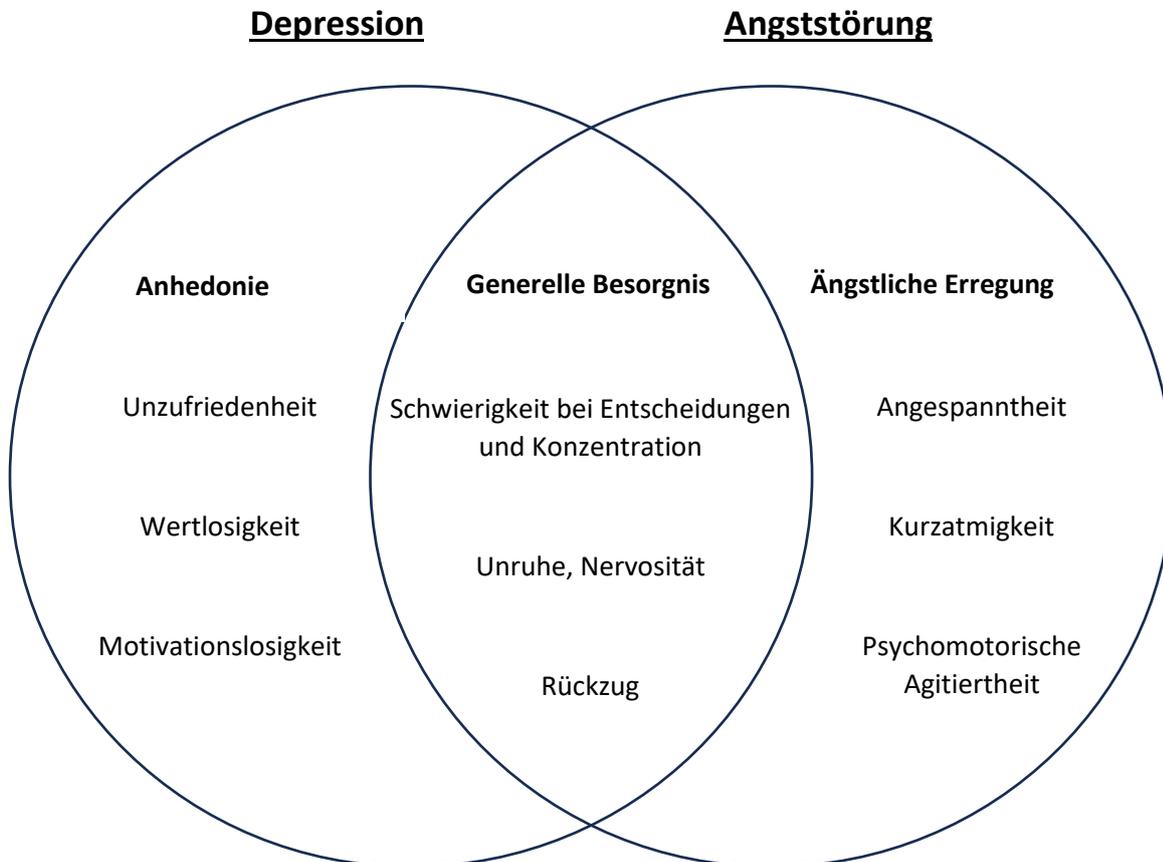


Abbildung 1: Dreigliedriges Modell von Depression und Angststörung.

Anmerkung: modifiziert und aus englischer Originalversion übersetzt nach Kalmbach et al. 2017, Clark und Watson 1991.

Die eingangs beschriebene häufige Komorbidität von Depression und Angststörung ist durch den prognostisch schlechter assoziierten Verlauf vielfacher Bestandteil aktueller Forschung. Neben diesem Modell, welches versucht, die Krankheitsbilder mithilfe von krankheitsspezifischen und überlappenden Symptomen zu beschreiben, gibt es ätiologisch basierte Überlegungen, ob die Komorbidität von Depression und Angststörungen durch ähnliche Risikofaktoren und Mechanismen erklärt werden könnte (vgl. 1.1.1). Ein Ansatz stellt hierbei die Untersuchung auf Unterschiede in der neuronalen funktionellen Konnektivität dar. Neuronale Aktivitätsveränderungen, welche eventuell durch Genetik und Transmitterausschüttung beeinflusst werden, können als Biomarker für krankheitsspezifische oder überlappende Symptomatik interpretiert werden. Bisher existiert wenig Literatur zu einer spezifischen Untersuchung von neuronaler Netzwerkaktivität mit einer kategorial nach ICD und DSM definierten komorbiden Patientengruppe (Sindermann et al. 2021). Daher war es Ziel dieser Studie, explizit eine

komorbide Patientengruppe hinsichtlich neuronaler Netzwerkaktivität verglichen zu unipolarer Depression zu untersuchen und krankheitsspezifische oder gemeinsame Biomarker zu finden, welche zukünftiger Diagnostik und Therapie als Ansatz dienen könnten.

1.2 Einführung des Begriffs *Resting State Functional Connectivity* im funktionellen MRT (fMRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde im medizinischen Kontext erstmalig in den 1970er Jahren beschrieben (Lauterbur 1973) und wird heute als bildgebendes Verfahren vielseitig in medizinischer Diagnostik und Forschung eingesetzt. Der menschliche Körper ist hierbei im Gegensatz zum Röntgen oder der Computertomographie keiner Strahlenbelastung ausgesetzt, es handelt sich also primär um ein nicht-invasives Verfahren. Die unter 1.1 erwähnte Methodik, neben ätiologischen oder symptomatischen Veränderungen, neuronale Aktivitätsveränderung zu messen, ist die der funktionellen Magnetresonanztomographie (=fMRT).

1.2.1 Theorie der MRT-Messung und des BOLD-Effekts zur fMRT-Messung

Die MRT-Messung basiert auf der Eigenschaft des Eigendrehimpulses (Kernspin) und auf magnetischen Dipol-Eigenschaften von Protonen im Kern von Wasserstoffatomen. Durch die positive elektrische Ladung jedes kreisenden Protons wird jeweils ein schwaches Magnetfeld erzeugt. Durch Aufbau eines externen starken statischen Magnetfelds richten sich die Wasserstoffprotonen entlang des magnetischen Felds aus und diese Signale können daraufhin in Bilder umgewandelt werden. Die Stärke des Magnetfelds, die Wahl der Repetitionszeit (TR) und der Echozeit (TE) beeinflussen die Bildkontraste. T1-gewichtete Bilder haben kurze TR und TE und heben Gewebe mit kurzer T1-Relaxationszeit, z.B. Fettgewebe und damit u.a. Hirnsubstanz hervor. T2-gewichtete Bilder haben längere TR- und TE-Zeiten und heben Gewebe mit langer T2-Relaxationszeit, z.B. Flüssigkeiten wie Liquor und Blut, vor (Grover et al. 2015).

Die fMRT-Messung basiert auf dem *Blood Oxygen Level Dependent* (BOLD)-Kontrast (Ogawa et al. 1990). Dieser Effekt kommt dadurch zustande, dass sich der zerebrale Blutfluss abhängig von der neuronalen Aktivität lokal erhöht, um eine ausreichende zerebrale Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. Bei vermehrter neuronaler Aktivität und verbundenem höheren zerebralen Blutfluss zirkuliert dort mehr oxygeniertes, also sauerstoffreiches, Blut (Oxyhämoglobin). Oxyhämoglobin zeigt wie Desoxyhämoglobin (sauerstoffarmes Blut) magnetische Eigenschaften, welche sich jedoch voneinander unterscheiden. Lokal erhöhtes Oxyhämoglobin erzeugt durch seine Eigenschaften ein erhöhtes BOLD-Signal, und beeinflusst die T2-Relaxationszeit. Somit führt eine neuronal aktivere Region mit erhöhtem BOLD-

Signal zu einer Signalzunahme bei T2-gewichteten fMRT-Aufnahmen im Vergleich zu weniger aktiven Regionen mit höherem Anteil an Desoxyhämoglobin (Ogawa et al. 1990; Heeger und Ress 2002).

1.2.2 *Resting State Functional Connectivity (rsFC)*

Mithilfe des fMRTs kann Hirnaktivität gemessen werden. In Abwesenheit von spezifischen Aufgaben, also in ruhendem Zustand, wird diese Methodik *Resting State*-Messung genannt (Biswal et al. 1995). Während des Ruhezustands wird spontane Gehirnaktivität gemessen, wodurch Aktivitätsmuster in verschiedenen Hirnregionen unter Berücksichtigung der Zeit erfasst werden. Davon kann systematische Interaktion verschiedener Hirnregionen abgeleitet werden, woraus sich funktionelle Netzwerke identifiziert haben. Dies wird in der Literatur als *Resting State Functional Connectivity* bezeichnet (= *rsFC*; Biswal et al. 1995; Greicius et al. 2003; Luca et al. 2006). Die Besonderheit einer *Resting State* fMRT-Messung ist, dass die spontane Gehirnaktivität, auch niederfrequente spontane Fluktuationen genannt (*Amplitude of low frequency fluctuations* = ALFF), bedingt durch den Entstehungsmechanismus des BOLD-Signals, als zerebrale Eigen- bzw. Grundaktivität gemessen werden kann. Verschiedene mathematisch-statistische Ansätze ermöglichen es, eine *rsFC* lokal und über das gesamte Gehirn zu berechnen.

1.2.2.1 *Messung der rsFC mithilfe der Seed-Regionen Methodik*

Bei dem Seed-Regionen Ansatz handelt es sich um die Annahme, dass die Aktivität definierter Hirnregionen mit weiteren Regionen anhand statistischer linearer Korrelation der BOLD-Signale berechnet werden kann. Anhand der synchronisierten Aktivität kann auf eine funktionelle Konnektivität dieser Regionen geschlossen werden (Biswal et al. 1995; Cole et al. 2010). Seed-Regionen sind a priori definierte Hirnregionen, welche der darauffolgenden statistischen Analyse als Referenzstruktur dienen. Innerhalb der jeweiligen Hirnregion werden ein bzw. mehrere Voxel als Messpunkt verwendet. Ein Voxel ist ein dreidimensionaler definierter Koordinatenpunkt, äquivalent zu einem Pixel in zweidimensionalen Raum. Mehrere zusammenhängende Voxel werden als (Voxel-)Cluster bezeichnet (Zuo und Xing 2014; Smitha et al. 2017; Lv et al. 2018). Das als Seed-Region einer definierten Hirnregion zugehörige Cluster kann mithilfe von verschiedenen bestehenden Referenz-Atlanten bestimmt werden (vgl. Dosenbach et al. 2007; Yeo et al. 2011; Schaefer et al. 2018). Werden Untersuchungen auf neuronaler Netzwerkebene durchgeführt, sollte es sich bei der a priori bestimmten Seed-Region um eine Struktur handeln, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem jeweilig definierten Netzwerk angehört (vgl. 1.3). Detailliertere Informationen zu den für diese Arbeit relevanten Seed-Regionen finden sich unter Gliederungspunkt 2.2.3.

1.2.2.2 Weitere rsFC-Messmöglichkeiten

Bei der Unabhängigkeitsanalyse (ICA; Bell und Sejnowski 1995; van de Ven et al. 2004) werden ALFF-Anteile der BOLD-Signale aller zerebralen Voxel mithilfe einer nicht-linearen Komponentenanalyse in räumlich und zeitlich unabhängige Komponenten geteilt (Cole et al. 2010; van den Heuvel und Hulshoff Pol 2010). Anhand ähnlicher zeitlicher oder räumlicher BOLD-Aktivität kann je nach Komponente auf ein definiertes Netzwerk rückgeschlossen werden, ohne a priori eine Region des potenziellen Netzwerks zu bestimmen, wie es bei der Seed-Regionen Methodik notwendig ist. Da keine Region a priori festgesetzt ist, können gleichzeitig mehrere interagierende funktionelle Netzwerke identifiziert werden (Zuo und Xing 2014). Bei der ICA-Methodik werden somit verschiedene Komponente auf multiple Konnektivitätsmuster untersucht, wodurch auf vielfache funktionelle Netzwerke rückgeschlossen werden kann (Cole et al. 2010; Smitha et al. 2017).

Beim Graphentheorie-Ansatz, einem theoretischen Computermodell, werden sogenannte Knoten (*nodes* = definierte Hirnregion) und Kanten (*edges* = Verbindungen zwischen Knoten als Konnektivität) vielseitig in Beziehung gesetzt (Bullmore und Sporns 2009). Die funktionelle Verbindung wird durch die Anzahl der Kanten von einem Knoten zum anderen Knoten (Pfadlänge) quantifiziert. Die lokalen und funktionellen Konnektivitäten können somit vielfältig beschrieben werden, z. B. zusätzlich durch Anzahl der Verbindungen eines Knotens (höhere Zahl spricht für eine wichtigere Rolle im neuronalen Informationsfluss = Grad des Knotens) (Bullmore und Sporns 2009; Smitha et al. 2017). So kann neben der Definition zerebraler Netzwerke auch die Stärke dieser Konnektivitäten quantifiziert werden (Wang et al. 2010).

1.3 Theorie zu den zerebralen Netzwerken

Aus *Resting State* fMRT-Messungen einer neuronalen Aktivität können personenübergreifend definierte zerebrale Netzwerke resultieren (vgl. 1.2). Diese Arbeit orientiert sich an den sieben Netzwerken definiert nach Yeo und Kollegen (2011). Basierend auf rsFC-Messungen von 1000 gesunden Probanden zwischen 18 und 35 Jahren bestimmten sie nach qualitativer und quantitativer Standardisierung folgende sieben Netzwerke: Visuelles Netzwerk (VN), Somatomotorisches Netzwerk (SMN), Default Mode Netzwerk (DMN), Frontoparietales Netzwerk (FPN), Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk (VAN), Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk (DAN) und Limbisches Netzwerk (LN) (Yeo et al. 2011). Abbildung 2 zeigt die sieben Netzwerke mit ausgewählten Seed-Regionen, Tabelle 1 fasst die wichtigsten Regionen und Aufgaben der Netzwerke zusammen.

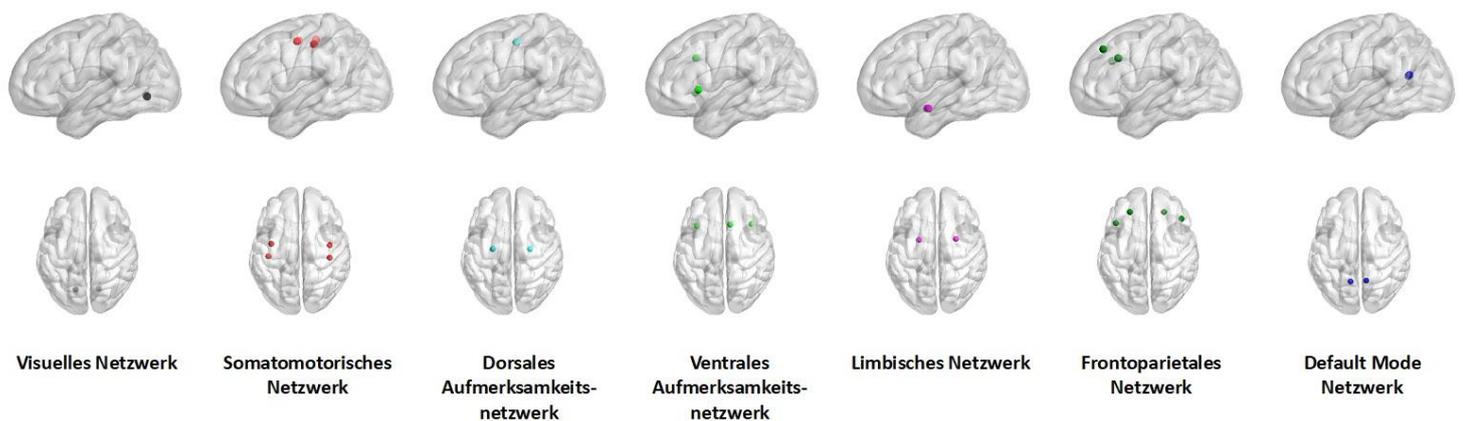


Abbildung 2: Modifizierte sieben Netzwerke nach Yeo und Kollegen (2011) mit ausgewählten Seed-Regionen, angelehnt an Uddin und Kollegen (2019).

1.3.1 Visuelles Netzwerk

Hauptregion dieses Netzwerks ist der Okzipitallappen, funktionell verbunden mit dem subkortikal gelegenen Thalamuskern Corpus geniculatum laterale (Beckmann et al. 2005). Der visuelle Kortex kann in zwei Subnetzwerke unterteilt werden: ein mediales, zentrales und ein laterales, peripheres VN (Yeo et al. 2011; Gordon et al. 2017; Uddin et al. 2019). Dieses Netzwerk ist als funktionelle Einheit weniger über den Kortex verteilt, sondern beschränkt sich primär lokal auf den okzipitalen Sehrindenbereich. Involviert ist das Netzwerk vorrangig in der Verarbeitung von visuellen Reizen (Uddin et al. 2019).

1.3.2 Somatomotorisches Netzwerk

Hauptregionen dieses Netzwerks sind die prä- und postzentralen Gyri als primäre motorische und somatosensorische Rindenareale. Zusätzlich werden das supplementär motorische Areal des Frontallappens und der Gyrus temporalis superior mit Hörrinde als Teil des Netzwerks beschrieben. Das Netzwerk kann nach Somatotopie oder Hemisphäre weiter unterteilt werden. Grundsätzlich besteht auch dieses Netzwerk aus einem zusammenhängenden anatomischen Bereich (Yeo et al. 2011; Uddin et al. 2019). Es ist primär bei Bewegung und Wahrnehmung des Körpers (Motorik und Sensibilität) involviert.

1.3.3 Default Mode Netzwerk

Als hauptsächliche Anteile dieses Netzwerks wurden bereits früh der posteriore Anteil des Gyrus cinguli (PCC), der daran angrenzende Precuneus, weitere Anteile des anterioren cingulären Kortex (ACC) und des medialen präfrontalen Kortex beschrieben (Raichle et al. 2001; Greicius et al. 2003; Buckner

et al. 2008). Weitere beteiligte Areale sind der Lobus parietalis inferior und temporale Regionen wie medialer und lateraler temporaler Gyrus und zum Teil die temporoparietale Windung (Raichle et al. 2001; Buckner et al. 2008; Menon 2011). Das DMN kann ebenfalls weiter in Sub-Netzwerke unterteilt werden, wodurch versucht wird, spezifischere Aktivitätszugehörigkeiten zu erkennen (Andrews-Hanna et al. 2014). Grundsätzlich ist das DMN aktiver, wenn keine Aufgabe durchgeführt wird, sondern sich die Person in einem entspannten, wachen Zustand befindet und ohne besonderen Fokus die Gedanken wandern lässt (Raichle et al. 2001; Andrews-Hanna et al. 2014). Zudem ist das DMN bei selbstbezogenen reflektierenden Gedanken und Grübeln involviert (Cooney et al. 2010; Hamilton et al. 2011; Qin und Northoff 2011). Wird eine zielorientierte, von außen vorgegebene Aufgabe, ausgeführt, wird angenommen, dass das DMN je nach Anforderung durch andere Hirnregionen und Netzwerke unterdrückt wird, weswegen es in der Literatur teilweise als „*Task-negative Network*“ bezeichnet wird (Fox et al. 2005; Singh und Fawcett 2008).

1.3.4 Frontoparietales Netzwerk

Hauptregionen dieses Netzwerks sind der dorsomediale und -laterale präfrontale Kortex (dmPFC, dlPFC) und weitere Strukturen wie z.B. der anteriore Lobulus parietalis inferior bestehend aus Gyrus supramarginalis und Gyrus angularis und Teile des Gyrus cinguli und Precuneus. Das Netzwerk ist vor allem bei zielgerichteten Aufgaben und Aufgabenwechsel aktiv, zur Kontrolle und Koordination von Exekutivfunktionen und dem Arbeitsgedächtnis (Seeley et al. 2007; Vincent et al. 2008; Menon 2011; Uddin et al. 2019). Es wird daher als Gegensatz zum DMN je nach Literatur als Exekutivnetzwerk oder „*Task-positive Network*“ bezeichnet (Fox et al. 2005).

1.3.5 Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk

Eine Differenzierung zwischen dem Cingulo-operkulären Netzwerk (Dosenbach et al. 2007), dem Saliens-Netzwerk (Seeley et al. 2007) und dem VAN (Fox et al. 2006) ist schwierig, da diese Begriffe in der Literatur ähnliche Netzwerkstrukturen beschreiben, jedoch teils Strukturen beinhalten, welche in dieser Arbeit nach Yeo und Kollegen (2011) zu anderen Netzwerken zugehörig beschrieben werden. Das VAN wird je nach Arbeitsgruppe als rechtshemisphärisch gelegen beschrieben, wohingegen das Saliens-Netzwerk als beidseitig aktiv beschrieben wird (Fox et al. 2006; Seeley et al. 2007; Corbetta et al. 2008). Ob das VAN Teil des Saliens-Netzwerks ist oder sie voneinander unabhängige Netzwerke sind, ist in der Literatur nicht eindeutig beschrieben (Uddin 2015). Da die Hauptregionen und Netzwerkeigenschaften jedoch ähnlich beschrieben werden, werden in der vorliegenden Arbeit Merkmale des Saliens- und Cingulo-operkulären Netzwerks auf das VAN übertragen. Hauptregionen sind die (dorso-

)anteriore Insula (al) und der dorsale anteriore cinguläre Kortex (dACC). Außerdem werden der mediale und inferiore frontale Gyrus hinzugezählt (Corbetta et al. 2008). Weniger eindeutig zuzuordnen sind der inferiore parietale Kortex, die temporo-parietale Windung und subkortikale Anteile wie Areale des Hirnstamms, des Hypothalamus und Kerne des Thalamus (Seeley et al. 2007; Menon 2011; Uddin et al. 2019). Das VAN wird durch einen salienten Reiz aktiviert (Seeley et al. 2007). Dies kann sowohl ein visueller, als auch ein taktile oder akustischer Umweltreiz sein. Das VAN ist vor allem aktiviert, wenn die Reize unerwartet auftreten oder sich schnell ändern (Corbetta et al. 2008; Uddin et al. 2019). Ziel ist es, das neuronale Gleichgewicht wiederherzustellen, welches durch den salienten Reiz verändert wurde bzw. sich der neuen Situation anzupassen (Seeley et al. 2007).

1.3.6 Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk

Hauptregionen des DAN sind das Frontale Augenfeld (FEF) und Lobulus parietalis superior (Fox et al. 2006; Vincent et al. 2008; Uddin et al. 2019). Das DAN wurde erstmals unter dem Namen „dorsales frontoparietales Netzwerk“ von Corbetta und Shulman (2002) beschrieben. Die Funktion des Netzwerks wurde bereits damals ähnlich beschrieben wie in späteren Jahren: Aufmerksamkeit von äußeren visuellen Reizen verarbeiten bzw. selektives Auswählen und Richten der Aufmerksamkeit auf visuelle Reize (Corbetta und Shulman 2002; Fox et al. 2006; Uddin et al. 2019), sowie Emotionsregulierung bei Bewusstwerden eines Reizes (Liao et al. 2010a).

1.3.7 Limbisches Netzwerk

Zu dem LN werden vor allem die Amygdala, Teile des orbitofrontalen Kortex und weitere subkortikale Strukturen gezählt (Yeo et al. 2011). Uddin und Kollegen beschrieben das LN und das DMN als gemeinsames Netzwerk (Uddin et al. 2019). Menon beschrieb die Amygdala als Teil des Saliens-Netzwerks (Menon 2011). Dass die Amygdala eine wichtige Region in Angst- und Emotionsverarbeitung darstellt, ist in der Literatur unabhängig der Netzwerkzuordnung eindeutig belegt (Gorman et al. 2000; LeDoux 2003; Shin und Liberzon 2010; Fox und Shackman 2019). Da sich diese Arbeit an den definierten Netzwerken nach Yeo und Kollegen (2011) orientiert, wird das LN hier als eigenständiges Netzwerk beschrieben.

Tabelle 1: Übersicht der Netzwerke, deren relevante Hirnregionen und Funktionen, modifiziert und erweitert nach Yun und Kim 2021.

Netzwerk	Beteiligte Hirnareale	Kognitive Funktion
Visuelles Netzwerk	Gyrus fusiformis, Gyrus lingualis Subkortikale Strukturen	Visuelle Reizverarbeitung
Somatomotorisches Netzwerk	Gyri prä- und postzentrals Gyrus temporalis superior	Motorische und sensible Reizverarbeitung
Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk	Frontales Augenfeld Lobulus parietalis superior	Von v.a. VN und SMN getriggerte Aufmerksamkeitssteuerung Emotionsregulierung
Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk	Anteriore Insula Dorsaler Teil des anterioren cingulären Kortex Temporo-parietale Windung Subkortikale Strukturen	Modulation zwischen reizgesteuerter Aufmerksamkeitsrichtung und interozeptiver Bewusstseinswahrnehmung
Frontoparietales Netzwerk	Dorsolateraler und dorsomedialer präfrontaler Kortex Posteriorer parietaler Kortex	Zielgerichtete Aufmerksamkeitssteuerung Emotionsverarbeitung
Default Mode Netzwerk	Posteriorer cingulärer Kortex Precuneus Medialer präfrontaler Kortex	Innengerichtete Aufmerksamkeit, selbstbezogene Gedanken/Grübeln
Limbisches Netzwerk	Amygdala Subgenualer anteriorer cingulärer Kortex Subkortikale Strukturen	Angstverarbeitung Emotionsverarbeitung

1.4 Veränderung der funktionellen Netzwerk-Konnektivität bei Depression, Angststörung und komorbider Erkrankung

Durch die Annahme, dass bei psychischen Erkrankungen wie u.a. Depression und Angststörungen die neuronale funktionelle Aktivität verändert ist (Pannekoek et al. 2015; Hubbard et al. 2020; van Tol et al. 2021), wurden die unter Punkt 1.3 beschriebenen funktionellen Netzwerke vielseitig mit den fMRT-Messmethoden untersucht. Zahlreiche Studien untersuchten Konnektivitätsunterschiede zwischen entweder depressiven Patienten oder Angstpatienten mit einer Kontrollgruppe im *Resting State* (Liao et al. 2010a; Pannekoek et al. 2013a; Kaiser et al. 2015; Javaheripour et al. 2021). Sindermann und Kollegen veröffentlichten 2021 ein Review von Studien, welche strukturelle und funktionelle MRT-Studien explizit mit den Patientengruppen Depressiven (MDD), Angstpatienten (A) und bzw. oder komorbider Angst und Depression (MDD-A) und Kontrollpersonen (HC) untersuchten (Sindermann et al.

2021). Es wurden 13 strukturelle Studien, 18 Task-fMRT-Studien und lediglich vier Studien im *Resting State* beschrieben (Sindermann et al. 2021).

Briley und Kollegen veröffentlichten 2022 ein Review über 21 Studien hinsichtlich eines möglichen Zusammenhangs einer veränderten *rsFC* bei Depression mit komorbider Angststörung (Briley et al. 2022). Zwei der Studien wurden identisch zu Sindermann (2021) beschrieben. Darin wurde jeweils ein kategorialer Ansatz zur Gruppeneinteilung gewählt, d. h. MDD-A-Patienten wurden neben MDD-Patienten nach ICD/DSM als separate Gruppen auf veränderte *rsFC* untersucht (vgl. Pannekoek et al. 2015; Oathes et al. 2015). Die restlichen Studien untersuchten *rsFC*-Veränderungen nach dimensionalem Ansatz (Peng et al. 2018; Luo et al. 2018; He et al. 2019; Li et al. 2022). Die komorbide Diagnose wurde nicht anhand von ICD/DSM gestellt, sondern depressive Patienten wurden nachträglich anhand verschiedener psychopathologischer Skalen (meist Hamilton-Angst-Skala = HAMA oder Beck-Angst-Inventar = BAI) in Depression oder Depression mit Angstsymptomatik unterteilt und auf *rsFC*-Veränderungen hin untersucht. Da die Ergebnisse sehr heterogen waren und in der hier vorliegenden Studie primär ein kategorialer Ansatz nach ICD und DSM gewählt wurde, werden diese Ergebnisse im Rahmen dieser Arbeit nicht detaillierter beschrieben. Für mehr Information wird das Review von Briley und Kollegen (2022) empfohlen.

Es wird bereits hier ersichtlich, dass in der *Resting State* fMRT-Forschung der Fokus hinsichtlich Konnektivitätsveränderungen bei kategorial diagnostizierter Komorbidität von Angst und Depression bisher gering war (Sindermann et al. 2021; Briley et al. 2022). Da andererseits in den *Resting State* fMRT-Studien bei unipolarer Depression verglichen zu gesunden Kontrollpersonen Angststörung häufig kein explizites Ausschlusskriterium ist (vgl. Manoliu et al. 2013; Demirtaş et al. 2016; Yan et al. 2019; Javaheripour et al. 2021), kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass in einer Vielzahl von Studien ein gewisser Anteil an Probanden nicht auch eine komorbide Angststörung hatten. Daraus folgt, dass die Interpretation aufgrund der sehr heterogenen Depressions-Stichproben uneindeutig sein kann. Deshalb ist es umso wichtiger, untersuchte Stichproben genau zu charakterisieren und zu kontrollieren – besonders hinsichtlich Angststörungen, da Komorbidität so zahlreich auftritt (vgl. 1.1, Snyder 2013). Daher ergab sich für diese Studie das Design einer *Resting State* fMRT-Studie, welche spezifisch eine Depression und eine Komorbidität von Depression und Angststörung auf funktionelle neuronale Unterschiede untersucht.

Im Folgenden werden relevante Studien näher beschrieben, um den aktuellen Forschungsstand nachvollziehen zu können. Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden Details wie Probandenzahl und verwendete Methodik zu den genannten Studien in der separaten Tabelle 2 aufgelistet.

1.4.1 *Resting State* Netzwerkstudienlage bei Depression

Veränderungen im *Resting State* bei Depression wurden bisher vor allem in den Netzwerken DMN, FPN, VAN und SMN beschrieben (Kaiser et al. 2015; Dong et al. 2019; Wang et al. 2020a; Javaheripour et al. 2021). Da das DMN mit Grübeln und selbstbezogenem Denken assoziiert ist (vgl. 1.3.3), wurde dieses Netzwerk bei Patienten mit Depression häufig untersucht. Es wurde einerseits eine Netzwerk-Hyperkonnektivität beschrieben (Li et al. 2013; Kaiser et al. 2015; Mulders et al. 2015), andererseits gibt es neuere Hinweise auf *rsFC*-Hypokonnektivität des DMN bei depressiven Patienten (Yan et al. 2019; Tozzi et al. 2021).

Der „Triple Network“-Ansatz beschreibt die Interaktion zwischen DMN, VAN und FPN (Menon 2011). Das VAN bzw. Salienz-Netzwerk moduliert einen dynamischen Wechsel zwischen dem DMN (entspannter Zustand) und FPN (Aufmerksamkeitszustand) durch einen aufmerksamkeitserregenden, salienten Reiz (Sridharan et al. 2008; Menon 2011; Williams 2017; Marek und Dosenbach 2018). Es wird angenommen, dass bei depressiven Patienten diese zerebrale Netzwerk-Interaktion im *Resting State* verändert ist, jedoch zeigen sich auch hier zahlreiche unterschiedliche Ergebnisse (Manoliu et al. 2013; Dong et al. 2019; Luo et al. 2021; Krug et al. 2022). Durch Veränderungen zwischen dem FPN als Kontrollnetzwerk und dem DMN wird angenommen, dass dies Grundlage für veränderte Kontrolle selbstzweifelnder Gedanken und Informationsverarbeitung bei Depressiven ist bzw. Veränderungen im VAN eine Verschiebung der Aufmerksamkeit hin zu verstärktem Grübeln und Negativ-Gedanken sein kann (Menon 2011; Brakowski et al. 2017; DeMaster et al. 2022).

In einer aktuellen Meta-Analyse wurden alle sieben Netzwerke nach Yeo und Kollegen (2011) im *Resting State* bei über 600 depressiven Patienten verglichen zu einer Kontrollgruppe untersucht (Javaheripour et al. 2021). Die Ergebnisse zeigten bei depressiven Patienten eine Hypokonnektivität v. a. im SMN und VAN und zwischen VN, SMN, VAN und DAN, weniger in den Netzwerken DMN und FPN. Daraus leiteten die Autoren die Hypothese ab, dass Hypokonnektivität in den an sensorischer und motorischer Verarbeitung beteiligten Netzwerken ein stabilerer Biomarker für Depression sein könnte, als bisher angenommen. Da eine SMN-Hypokonnektivität besonders mit einer starken Depression einherging, wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Stärke einer Depression negativ mit der Aktivität des SMN korreliere (Javaheripour et al. 2021). Hinsichtlich des DMN wurde dieser Zusammenhang ebenfalls beschrieben (Luo et al. 2021). Yan und Kollegen (2019) zeigten in ihrer Meta-Analyse mit insgesamt mehr als 1600 Probanden eine *rsFC*-Hypokonnektivität innerhalb des DMN und zwischen den Netzwerken DAN, SMN und VN bei depressiven Patienten, woraus die Autoren auf ein abweichendes Filtern und Verarbeiten visueller Eindrücke und auf psychomotorische Verlangsamung in der Patientengruppe schlossen (Yan et al. 2019). Eine *rsFC*-Hypokonnektivität im VN (Luo et al. 2021) und

außerdem LN und VAN konnte weiterhin unter Ausschluss einer Komorbidität gezeigt werden (Veer et al. 2010).

Hinsichtlich der Amygdala und somit des LN wurde in einer aktuellen Meta-Analyse eine *rsFC*-Hypokonnektivität zwischen LN und SMN und FPN, sowie eine *rsFC*-Hyperkonnektivität zwischen LN und DMN und VAN beschrieben (Wen et al. 2023). Zu und Kollegen beschrieben eine *rsFC*-Hypokonnektivität zwischen LN und VAN (Zu et al. 2019). Diese Dyskonnektivitäten wurden als veränderte kognitive und emotionale Verarbeitung bei Depressiven verglichen zu Kontrollpersonen interpretiert (Baglioni et al. 2014; Zu et al. 2019).

1.4.2 Netzwerkstudienlage bei Angststörungen

Es ist Konsens, dass vor allem die Amygdala eine zentrale Rolle bei Angststörungen (und Angstverarbeitung) hat (LeDoux 2003; Adolphs 2008; LeDoux und Pine 2016). Ein Review-Artikel aufgabenbasierter Studien bei GAD-Patienten zählte neben Hyperkonnektivitäten der Amygdala und des LN die Insula und den ACC als Teile des VAN sowie weitere Areale des präfrontalen Kortex zu den Strukturen, welche Angststimuli verarbeiten und somit eine sympathische Reaktion beeinflussen (Kim und Kim 2021). Weitere Studien belegten diese Ergebnisse (Etkin und Schatzberg 2011; Etkin und Wager 2007; Roy et al. 2013; Lai 2020).

Eine Meta-Analyse zeigte im *Resting State* bei Angstpatienten hingegen eine Hypokonnektivität zwischen LN/FPN und LN/DMN, sowie zwischen FPN/DMN, VAN/SMN und innerhalb des VAN (Xu et al. 2019). Weiterhin gibt es Hinweise auf eine *rsFC*-Hypokonnektivität zwischen LN/VAN (Etkin et al. 2009) bei GAD-Patienten und zwischen LN/DMN (Mizzi et al. 2022) bzw. innerhalb des SMN und VN (Liao et al. 2010a). Es wird davon ausgegangen, dass durch die Hypokonnektivitäten die Emotionsverarbeitung und der Aufmerksamkeitsfokus durch Angst angepasst werden (Geng et al. 2015; Xu et al. 2019), Reaktionen des vegetativen Nervensystems verändert werden (Etkin et al. 2009) und Aufmerksamkeit für innere psychomotorische Empfindung steigt (Liao et al. 2010a; Xu et al. 2019). Im Gegensatz dazu gibt es jedoch auch Hinweise, dass im *Resting State* eine Hyperkonnektivität zwischen LN/FPN und LN/DMN zu veränderter Emotionsregulierung, verstärkter Selbstkritik und stärker selbstbezogenem Denken führen kann (Etkin et al. 2009; Mizzi et al. 2022). Weiterhin zeigten sich signifikante *rsFC*-Unterschiede zwischen den Subtypen GAD und PD (Li et al. 2023) oder es wurde keine signifikante *rsFC*-Veränderung zwischen Angstpatienten und Kontrollprobanden gefunden (Ni et al. 2021).

Viele weitere Studien untersuchten Angstpatienten und Patienten mit Depression im Rahmen von *Resting State* Messungen (Liao et al. 2010b; Jung et al. 2018; Weber-Goericke und Muehlhan 2019; Wang et al. 2022; Briley et al. 2022). Da sich die Methodik und abweichende Schwerpunkte wie

Hemisphärenunterschiede und dimensionale Gruppenzuordnungen stark von dem vorliegenden Studiendesign differierten und die Ergebnisse sehr heterogen waren, gestaltet sich eine Zusammenfassung sehr schwierig und wird im Rahmen dieser Arbeit nicht detaillierter beschrieben.

1.4.3 Übersicht über relevante *rsFC*-Studien mit Differenzierung MDD, A und/oder MDD-A Pannekoek und Kollegen (2015) untersuchten bei 140 Patienten mit MDD, A, MDD-A und HC vier der sieben nach Yeo und Kollegen (2011) definierten Netzwerke (LN, DMN, VAN, SMN) im *Resting State* mit der *ICA*-Methode. Sie beschrieben eine *rsFC*-Hyperkonnektivität im LN mit DMN, VN, SMN und VAN der MDD-A-Gruppe im Vergleich zu HC (Pannekoek et al. 2015). Erklärt wurde die erhöhte Aktivität des LN als Zeichen der Angstsymptomatik bei Patienten, vor allem ausgehend von der Amygdala und eine gestörte Emotionswahrnehmung bei Patienten mit einer komorbiden Angst- und Depressionserkrankung (Pannekoek et al. 2013a; Pannekoek et al. 2015). Neben den Netzwerkanalysen untersuchten sie außerdem den Zusammenhang zwischen der *rsFC*-Hypokonnektivität und der Symptom schwere und -dauer; darin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Pannekoek et al. 2015). Eine weitere Studie untersuchte mit Hilfe der Seed-Regionen-Methodik 90 Patienten mit den vier genannten Gruppenzuweisungen (Oathes et al. 2015). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der *rsFC* der Gruppen, jedoch wurde eine Assoziation einer veränderten *rsFC* des LN zu subkortikalen Strukturen mit den Symptomen „generelle Besorgnis“ und „ängstliche Erregung“ bei Angstpatienten beschrieben. Die Autoren empfahlen, zukünftig neben der kategorialen Diagnose ebenso symptomassoziierte dimensionale Faktoren als Prädiktoren für *rsFC*-Veränderungen heranzuziehen (Oathes et al. 2015).

Ähnlich untersuchten Bijsterbosch und Kollegen (2018) bei insgesamt 71 depressiven Patienten, Patienten mit GAD und gesunden Probanden, ob eine veränderte *rsFC* mit der Schwere der Depression und Angst (gemessen anhand der psychopathologischen Skalen *State-Trait-Anxiety-Fragebogen* = STAI für Angst-, Beck-Depressions-Inventar = BDI-II für Depressionssymptomatik) in Beziehung gebracht werden kann (Bijsterbosch et al. 2018). Komorbidität wurde explizit ausgeschlossen. Als Methodik wurde der Seed-Regionen-Ansatz verwendet. Es fand sich im *Resting State* ein positiver Zusammenhang zwischen *rsFC* im LN der Patienten und Schwere der Depression anhand des BDI-II zwischen den Patientengruppen und Kontrollprobanden. Interpretiert wurde die veränderte *rsFC* als Verzerrung der Aufmerksamkeit bei Bedrohung. Somit zeigte diese Studie nicht primär *rsFC*-Unterschiede zwischen Depressiven und Angstpatienten, sondern eine *rsFC*-Hyperkonnektivität im LN bei hohem BDI-II-Wert unabhängig der kategorialen Diagnose nach DSM. Darauf basierend wurde ebenfalls die Diskussion eröffnet, ob eine Depression oder generalisierte Angststörung ausschließlich anhand kategorialer Diagnosekriterien definiert werden sollte (Bijsterbosch et al. 2018).

Eine weitere Studie korrelierte *rsFC*-Dyskonnektivitäten mit somatischen Beschwerden (z.B. Bauchschmerzen, Tachykardie oder Schwindel) erhoben durch den „*Patient-Health-Fragebogen*“ (PHQ-15) der zuvor kategorial zugeordneten 23 MDD-, 20 GAD-Patienten und 22 Kontrollprobanden (Yu et al. 2023). Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass sich bei Depression und Angststörung keine signifikanten Gruppenunterschiede in *rsFC*-Veränderungen korreliert mit somatischen Beschwerden ergaben, jedoch stärkere Symptomatik bei stärkerer Hypokonnektivität in beiden Patientengruppen vorlag.

Es wird zuletzt die aufgabenbasierte Studie von Carlson und Kollegen (2017) aufgeführt (Carlson et al. 2017). Sie beschrieben eine Hypokonnektivität innerhalb des DMN zwischen den 47 Patienten (17 A, 15 MDD, 15 MDD-A) und der Kontrollgruppe assoziiert mit einer zunehmenden Stärke der Hypokonnektivität beginnend von A, MDD zu MDD-A. So kann diskutiert werden, ob Netzwerk-Dysfunktionen, welche bei Depression oder Angststörung vorkommen, bei Komorbidität kombiniert bzw. verstärkt auftreten können (Hamilton et al. 2015; Carlson et al. 2017). Es handelt sich bei dieser Studie zwar um eine aufgabenbasierte Studie, jedoch wurde mehrfach diskutiert, ob die Annahme von veränderter Netzwerk-Aktivität während einer Aufgabe auf einen *Resting State*-Zustand übertragen werden kann (Fox et al. 2006; Etkin et al. 2009; Yang et al. 2016; Carlson et al. 2017). Für eine Übersicht über aufgabenbasierte Studien wird das Review von Sindermann und Kollegen (2021) empfohlen.

Basierend auf dem jetzigen Kenntnisstand der Forschung zeigten sich kaum Studien zu *rsFC*-Veränderungen mit explizitem Einschluss bzw. Ausschluss einer komorbiden Patientengruppe zusätzlich zu MDD-, A- und HC-Gruppen. Wurde diese Patientengruppe erfasst, wurden ausschließlich ausgewählte Netzwerke untersucht (vgl. Pannekoek et al. 2015; Oathes et al. 2015). Spezifische *rsFC*-Subgruppenunterschiede zwischen MDD-A und MDD konnten bisher primär aus der *Resting State* Forschung bzgl. Depression oder Angst angenommen werden oder müssten von Netzwerkveränderungen im Rahmen aufgabenbezogener Studien abgeleitet werden. Es fanden sich Studien-übergreifend sowohl Hyper- als auch Hypokonnektivitäten bei den Patientengruppen verglichen zu Kontrollgruppen (vgl. Tabelle 2). Zudem wurde teilweise ein klinischer Zusammenhang zwischen den Dyskonnektivitäten und Symptomstärke oder Erkrankungsdauer untersucht.

Tabelle 2: Übersicht über relevante beschriebene Studien der Einleitung.

Studie	Probanden	Methodik	Relevante Ergebnisse
Pannekoek et al. 2015	N = 140 (30 A*, 37 MDD, 25 MDD-A, 48 HC) *A \triangleq GAD	ICA-Methode	MDD-A vgl. HC: <i>rsFC</i> zw. LN \leftrightarrow DMN, LN \leftrightarrow VN, LN \leftrightarrow SMN, LN \leftrightarrow VAN \uparrow Keine signifikanten Unterschiede bei MDD oder A.
Oathes et al. 2015	N = 90 (17 A*, 12 MDD, 23 MDD+A, 38 HC) *A \triangleq GAD	Seed-Regionen oder bereits existierende ICA-Punkte	„generelle Besorgnis und ängstliche Erregung“: in LN \uparrow bei Angstdiagnose, keine signifikanten Gruppenunterschiede nach kategorialer Diagnose
Bijsterbosch et al. 2018	N = 71 (23 A*, 21 MDD, 27 HC) *A \triangleq GAD	Seed-Regionen-Methode	<i>rsFC</i> innerhalb LN \uparrow bei höherem BDI-II-Wert
Yu et al. 2023	N = 65 (20 A*, 23 MDD, 22 HC) *A \triangleq GAD	Seed-Regionen-Methode	<i>rsFC</i> zw. LN \leftrightarrow SMN \downarrow bei höherem PHQ-15-Wert
Kaiser et al. 2015	N = 1074 (556 MDD, 518 HC)	Meta-Analyse	<i>rsFC</i> innerhalb FPN \downarrow <i>rsFC</i> zw. FPN \leftrightarrow DAN, LN \leftrightarrow DMN, VAN \leftrightarrow DMN \downarrow <i>rsFC</i> innerhalb DMN \uparrow <i>rsFC</i> zw. FPN \leftrightarrow DMN \uparrow
Krug et al. 2022	N = 105 (55 MDD, 51 HC)	Seed-Regionen-Methode	<i>rsFC</i> zw. VAN \leftrightarrow ACC DMN \downarrow <i>rsFC</i> zw. DMN \leftrightarrow FPN \downarrow
Luo et al. 2021	N = 81 (27 MDD, 54 HC)	ICA-Methode	<i>rsFC</i> innerhalb VN, DMN \downarrow <i>rsFC</i> zw. FPN \leftrightarrow VAN \uparrow
Dong et al. 2019	N = 158 (92 MDD, 66 HC)	ICA-Methode	<i>rsFC</i> innerhalb FPN \downarrow <i>rsFC</i> zw. DMN \leftrightarrow FPN \downarrow <i>rsFC</i> zw. VAN \leftrightarrow FPN \uparrow
Manoliu et al. 2013	N = 50 (25 MDD, 25 HC)	ICA-Methode	<i>rsFC</i> innerhalb VAN \downarrow <i>rsFC</i> zw. DMN \leftrightarrow VAN \uparrow <i>rsFC</i> zw. DMN \leftrightarrow FPN \downarrow
Javaheripour et al. 2021	N = 1082 (606 MDD, 476 HC)	Meta-Analyse	<i>rsFC</i> in SMN u. VAN \downarrow <i>rsFC</i> zw. VN \leftrightarrow SMN \leftrightarrow DAN \leftrightarrow VAN \downarrow Keine Veränderungen innerhalb DMN, FPN
Yan et al. 2019	N = 1642 (848 MDD, 794 HC)	Meta-Analyse	<i>rsFC</i> innerhalb DMN \downarrow <i>rsFC</i> zw. DAN \leftrightarrow SMN \leftrightarrow VN \downarrow

Studie	Probanden	Methodik	Relevante Ergebnisse
Veer et al. 2010	N = 38 (19 MDD, 19 HC)	ICA-Methode	<i>rsFC</i> innerhalb VN, LN, VAN ↓
Wen et al. 2023	N = 141 (67 MDD, 74 HC)	Seed-Regionen-Methode	<i>rsFC</i> zw. LN ↔ DMN, VAN ↑ <i>rsFC</i> zw. LN ↔ SMN, FPN ↓
Zu et al. 2019	N = 67 (37 MDD, 30 HC)	Seed-Regionen-Methode	<i>rsFC</i> zw. LN ↔ VAN ↓
Xu et al. 2019	N = 1343 (835 A, 508 HC)	Meta-Analyse	<i>rsFC</i> zw. jeweils LN ↔ FPN ↔ DMN ↓, zw. VAN ↔ SMN ↓ <i>rsFC</i> innerhalb VAN ↓
Etkin et al. 2009	N = 64 (1. 16 GAD vs. 17 HC; 2. Reproduzierbarkeit: 16 GAD vs. 31 weitere HC)	Seed-Regionen-Methode	<i>rsFC</i> zw. LN ↔ FPN ↑, <i>rsFC</i> zw. LN ↔ VAN ↓ in 2. Kohortenvergleich
Mizzi et al. 2022	N = 18 SAD-Studien	(Review 35 SAD-Studien); hier relevant: 18 Seed-Regionen-basierte Studien	<i>rsFC</i> zw. LN ↔ FPN je nach Studie ↑ oder ↓ <i>rsFC</i> zw. LN ↔ DMN je nach Studie ↑ oder ↓
Liao et al. 2010a	N = 40 (20 SAD, 20 HC)	ICA-Methode	<i>rsFC</i> innerhalb SMN, VN ↓ <i>rsFC</i> innerhalb DAN, DMN, FPN ↓ und ↑
Li et al. 2023	N = 61 (22 GAD, 18 PD, 21 HC)	ICA-Methode	Spezifische <i>rsFC</i> -Dyskonnektivitäten bei GAD und PD in DMN und FPN
Ni et al. 2021	N = 53 (26 PD, 27 HC)	ICA-Methode	Keine signifikanten <i>rsFC</i> -Unterschiede zw. PD und HC
Carlson et al. 2017	N = 60 (17 A*, 15 MDD, 15 MDD-A, 13 HC) *A ≙ GAD	Emotionale Bewertung eines Films	Bei MDD, A, MDD-A: <i>rsFC</i> innerhalb DMN ↓ (MDD-A < MDD < A < HC)

Abkürzungen: MDD = Patienten mit Depression, A = Patienten mit Angststörung, MDD-A = Patienten mit Komorbidität, HC = Kontrollprobanden; SAD = soziale Phobie, PD = Panikstörung, GAD = Generalisierte Angststörung; *rsFC* = funktionelle Konnektivitätsveränderung im *Resting State*, ↑ = Hyperkonnektivität, ↓ = Hypokonnektivität; BDI-II = Beck Depression Inventar, PHQ-15 = Patient-Health-Questionnaire; LN = Limbisches Netzwerk, FPN = Frontoparietales Netzwerk, VAN = Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk, DMN = Default Mode Netzwerk, SMN = Somatomotorisches Netzwerk, VN = Visuelles Netzwerk.

Legende:

Blau: *Resting State*-Studien MDD vs. A vs. MDD-A vs. HC

Grün: *Resting State*-Studien MDD vs. HC

Orange: *Resting State*-Studien A vs. HC

Grau: Aufgabenbasierte Studie MDD vs. A vs. MDD-A vs. H

1.5 Aufstellung der Hypothesen

Dies ist nach dem derzeitigen Kenntnisstand die erste Studie, die eine auf Seed-Regionen basierende *Resting State* Netzwerk-Konnektivitätsanalyse (*rsFC*-Analyse) über alle sieben nach Yeo und Kollegen (2011) definierten Netzwerke mit Untergruppenspezifizierung depressive Patienten mit Angststörung (MDD-A) und unipolar depressive Patienten (MDD) im Vergleich zu gesunden Probanden (HC) durchgeführt hat. Ziel der Studie war es, veränderte Konnektivitäten der Patientengruppen MDD-A und MDD im Vergleich zur Kontrollgruppe zu replizieren und auf den Kontext dieser sieben Netzwerke zu erweitern. Ferner bestand das Ziel, die Subgruppen MDD-A und MDD vergleichend auf grundlegend neuronale *rsFC*-Unterschiede der Netzwerke zu untersuchen.

Es wurden folgende spezifische Hypothesen aufgestellt:

- Hypothese 1: Im LN zeigt sich eine *rsFC*-Hyperkonnektivität in der MDD-A-Gruppe im Vergleich zu MDD und HC.
- Hypothese 2: Visuell beteiligte Netzwerke (VN, DAN) zeigen im *Resting State* Patientengruppen-spezifische Dyskonnektivitäten (MDD-A erhöht, MDD erniedrigt).
- Hypothese 3: Die SMN-Hypokonnektivität als Zeichen für psychomotorische Verlangsamung ist bei MDD-A ausgeprägter als bei MDD und HC.
- Hypothese 4: Es wird eine Intra-Netzwerk DMN-Hypokonnektivität und Inter-Netzwerk-Dyskonnektivität v.a. zwischen DMN, VAN und FPN in den Patientengruppen verglichen zur Kontrollgruppe erwartet.
- Hypothese 5: Die häufig beobachtete *rsFC*-Hypokonnektivität im VAN sowohl bei MDD als auch A kann bei MDD-A-Patienten stärker ausgeprägt sein.

Außerdem wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen in Form von explorativen Untersuchungen untersucht: ein möglicher Einfluss auf veränderte *rsFC* zur Schwere der psychischen Erkrankung (erhoben durch die Fragebögen BDI-II und BAI), ein möglicher Einfluss der Erkrankungsdauer oder medikamentöser Therapie auf *rsFC*-Veränderungen.

2 Material und Methoden

2.1 Beschreibung der Stichprobe

2.1.1 Probandenrekrutierung

Es wurden im Zeitraum 01/2017 bis 07/2021 depressive Patienten während ihres stationären Aufenthalts in der Psychiatrie der Otto-von-Guericke-Universität, aus der Institutsambulanz oder von der angebundenen Tagesklinik rekrutiert. Außerdem wurden einzelne Patienten aus peripheren Praxen hinzugezogen. Gesunde Kontrollprobanden wurden einerseits über eine bereits bestehende Datenbank und zusätzlich über Informationsplakate und Flyer in der Blutbank, auf dem Universitätscampus etc. rekrutiert. Eingeschlossen wurden Personen zwischen 18 - 65 Jahren und Patienten mit dem diagnostizierten Erkrankungsprofil einer unipolaren Depression (MDD) oder Depression mit komorbider Angststörung (MDD-A). Zu den inkludierten Angststörungen zählten Agoraphobie (F40.0), Soziale Phobie (F40.1), Panikstörung (F41.0) sowie Generalisierte Angststörung (F41.1).

Ausschlusskriterien waren eine diagnostizierte Persönlichkeitsstörung oder weitere psychische Erkrankungen, manifeste Substanz-Abhängigkeitserkrankungen, neurologische bzw. andere schwere körperliche Vorerkrankungen zum Messzeitpunkt, schwere Kopfverletzung oder Elektrokonvulsionstherapie in der Vergangenheit. Kontrollprobanden (HC) hatten neben den beschriebenen Ausschlusskriterien keine bisher diagnostizierte psychische Erkrankung und auch weiterhin keine schweren körperlichen Vorerkrankungen wie maligne Erkrankungen oder Erkrankungen, bei denen Auswirkungen auf den Hirnstoffwechsel bekannt sind. Alle Probanden waren MRT tauglich – der hierfür verwendete Aufklärungsbogen der Arbeitsgruppe „Magnetresonanztomographie der Universitätsklinik für Neurologie, Magdeburg“ ist im Anhang unter 10.1.1 zu finden. Jeder Teilnehmer wurde über den Ablauf der Studie und eventuelle Nebenwirkungen aufgeklärt und gab seine schriftliche Einwilligung. Die hierfür relevanten Informationen sind im Anhang unter 10.1.2 zu finden. Zudem erhielt jeder Proband eine finanzielle Vergütung in Höhe von 60 € nach Vollendung der Studienteilnahme.

Die Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität genehmigte die Studie im Vorfeld, die Studiekriterien entsprechen der Deklaration von Helsinki. Die Genehmigung mit der Antragsnummer 52/2016 ist in Anhang 10.2 einzusehen.

Die Messungen erfolgten im Rahmen einer zweitägig angelegten Studie mit mehreren Messsequenzen im MRT und zusätzlicher Blutentnahme, Haar- und Speichelprobe, zahlreichen psychologischen Fragebögen und neuropsychologischen Testungen. Relevant für den hier beschriebenen Teil der Studie waren die Daten der *Resting State* fMRT-Messung, welche am ersten Untersuchungstag zwischen 7:30 und 9 Uhr durchgeführt wurde, sowie psychologische Testungen, welche im Folgenden beschrieben werden.

2.1.2 Beschreibung der Erhebung demographischer Informationen der Probanden

Vor den Messungen gaben alle Probanden demographische Angaben zu Geschlecht, Alter, Familienstand, Bildungsniveau, Größe und Gewicht, Medikamentenstatus und eventuellem Ersterkrankungszeitpunkt in Form eines standardisierten Fragebogens an. Außerdem wurden Nikotin- und Alkoholkonsum erfragt. Schwere neurologische Defizite, wie Demenzen und neurologische Schädigungen, wurden mit Hilfe des Mini-Mental-Status-Tests ausgeschlossen (MMST; Folstein et al. 1975) und das Intelligenzniveau mit Hilfe des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests bestimmt (MWT-B; Lehrl et al. 1971). Der MMST testet neben zeitlicher und örtlicher Orientierung auf Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache, Schreiben und Rechnen. Hiermit kann in keine bzw. leichte/mittelgradige/schwere Demenz eingeteilt werden. Beim MWT-B soll neben vier ähnlich klingenden, aber sinnlosen Buchstabenkomplexen das sinnvolle Wort erkannt werden, wodurch eine IQ-Abschätzung und der Ausschluss einer Intelligenzminderung möglich sind. Insgesamt besteht der Test aus 37 Zeilen und er ist objektiv und schnell auswertbar (Satzger et al. 2002).

2.1.3 Einteilung der Patientengruppen nach dem SKID

Zusätzlich zur klinischen bzw. stationären Diagnosestellung durch ICD-10 wurde bei allen Probanden das SKID I und II nach DSM-IV durchgeführt (Saß et al. 1996; Wittchen et al. 1997; Kübler 2012), um eine doppelte Diagnosesicherung zu erreichen. Mit dem SKID I werden Achse-I Störungen (psychische Störungen) abgefragt, zu denen neben affektiven Störungen und Angststörungen, unter anderem somatoforme Störungen, Essstörungen, Anpassungsstörungen, Abhängigkeiten und psychotische Störungen zählen (Guze 1995). Das SKID I ist ein strukturiertes klinisches Leitfadenterview, welches aus standardisierten Fragen besteht. Diese können mit Ja oder Nein beantwortet und durch den Interviewer je nach Zutreffen (3 Punkte: trifft sicher und kriteriumsgemäß zu, 2 Punkte: trifft sicher, aber nicht kriteriumsgemäß zu, 1 Punkt: trifft nicht zu, 0 Punkte: zu wenig Informationen) eingeschätzt werden. Das SKID II dient äquivalent zum SKID I zur Erfassung von Persönlichkeitsstörungen (Guze 1995). Dem eigentlichen SKID II geht ein Screening-Fragebogen mit 117 Fragen voraus, welche Merkmale der Persönlichkeitsstörungen abfragen. Ausschließlich die mit Ja beantworteten Fragen bezogen auf eine oder multiple Persönlichkeitsstörungen werden durch erneutes Fragen eines Interviewers entsprechend dem Fragenprinzip des SKID I auf ein Zutreffen der jeweiligen Persönlichkeitsstörung hin beurteilt. Das Vorhandensein einer Achse-II-Störung stellte ein Ausschlusskriterium der Studienteilnahme dar.

Das SKID I und II sind der Fremdrating-Methode zuzuordnen. Das SKID I wird trotz möglichem subjektivem Einfluss des Interviewers mit einer Interrater-Reliabilität von rund 0,70 und Test-Retest-

Reliabilität von ca. $r = 0,70$ als gutes Messwerkzeug eingeschätzt, die Interrater-Reliabilität und Test-Retest-Reliabilität des SKID II wird als befriedigend bis gut eingeschätzt (Segal et al. 1994; Suppiger et al. 2008).

2.1.4 Beschreibung der verwendeten Selbstrating-Skalen

Post-hoc wurden die zwei Selbstbeurteilungs-Fragebögen BDI-II (Beck et al. 1996) und BAI (Beck et al. 1988) zur Schweregradbeurteilung Erkrankung der Probandengruppen hinzugezogen, welche die Patienten am Tag der Testung ausfüllten.

Das BDI-II dient der Erfassung des Schweregrads einer depressiven Erkrankung anhand von 21 Fragen bezogen auf die depressive Symptomatik innerhalb der vergangenen zwei Wochen. Jede Frage kann anhand der Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 3 Punkten (trifft stark zu) beantwortet werden. Die Maximalpunktzahl beträgt 63 Punkte, wobei eine höhere Punktzahl mit der zunehmenden Schwere der Depression assoziiert ist: 0 – 13 Punkte minimale Depression, 14 – 19 Punkte leichte Depression, 20 – 28 Punkte mittelschwere Depression, ab 29 Punkten schwere Depression (Beck et al. 1996). Insgesamt kann das BDI-II als zuverlässiges Messinstrument betrachtet werden: Cronbachs Alpha wird mit $\alpha = 0,91$ angegeben, die Test-Retest-Reliabilität mit $r = 0,78$, außerdem wird eine hohe Validität mit Werten von $r = 0,68 - 0,89$ beschrieben (Beck et al. 1996; Hautzinger et al. 2006).

Das BAI dient der Erfassung zum Vorliegen von Angstgefühl und -symptomatik hinsichtlich der letzten sieben Tage. Die 21 Fragen können analog zum BDI-II jeweils auf der Skala 0 (trifft überhaupt nicht zu) – 3 (trifft stark zu) beantwortet werden, sodass die maximal erreichbare Punktzahl ebenfalls 63 beträgt. 0 – 7 Punkte weisen auf minimale Angstsymptomatik hin, 8 – 15 Punkte auf eine milde, 16 – 25 Punkte auf eine moderate Angstsymptomatik, ab 26 Punkten wird von einer klinisch relevanten Angstsymptomatik ausgegangen. Auch bei diesem Test zeigen Messgütekriterien gute Ergebnisse: Cronbachs Alpha wird mit $\alpha = 0,92$ angegeben, die Test-Retest-Reliabilität mit Werten $r = 0,68 - 0,79$ und (konvergente) Validität mit Werten $r = 0,46 - 0,72$ (Beck et al. 1988; Margraf und Ehlers 2007; Geissner und Huetteroth 2018).

Das BAI und das BDI-II sind so konzipiert, dass sie gut in Kombination abgefragt werden können, da sie eine höhere diskriminante Validität hinsichtlich Angst- bzw. Depressionssymptomatik aufweisen als es bei weiteren Angst- und Depressionsfragebögen in Kombination der Fall ist (Beck et al. 1988; Margraf und Ehlers 2007).

2.1.5 Beschreibung der deskriptiven Statistik

Die demographischen und klinischen Parameter wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, Version 29, IBM Corp.®) ausgewertet. Gruppenunterschiede hinsichtlich kategorialer Variablen wie Geschlecht, Medikamentenstatus und Bildungs- und Familienstand wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Die Untersuchung der drei Probandengruppen hinsichtlich der metrischen Variable Alter erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA). Auf Vorliegen einer Normalverteilung wurde nicht geprüft, da sich in Studien zeigte, dass eine ANOVA gegen Verletzung dieser Voraussetzung robust ist (Schmider et al. 2010; Blanca et al. 2017). Die Variablen Erkrankungsdauer, BDI-II- und BAI-Werte der beiden Patientengruppen wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Bei keinem Vorliegen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Gruppenunterschiede wurden bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen.

2.2 Verarbeitung der *Resting State* fMRT-Daten und deren Analyse in SPM

2.2.1 *Resting State* fMRT-Messeinstellungen

Die für diese Arbeit relevante *Resting State* fMRT-Messung fand in einem 3 Tesla MRT der Marke SIEMENS MAGNETOM Prisma syngo MR D13D mit einer 64-Kanal Kopfspule statt. Wegen der starken Geräuschentwicklung der Magnetspulen wurden die Probanden mit schützenden Kopfhörern versorgt. Sie wurden aufgefordert, im wachen Zustand mit geschlossenen Augen so ruhig wie möglich dazuliegen und an möglichst nichts zu denken. Vor der *Resting State* Messung fand keine aufgabenassoziierte Messung statt, es erfolgte lediglich ein zwölf-sekündiger Localizer- und 9:20-minütiger T1-gewichteter MRT-Scan für die strukturellen Daten (Voxelgröße = $1,0 \times 1,0 \times 1,0 \text{ mm}^3$, TR = 2500 ms, TE = 2,82 ms). Für die eigentliche Messung wurde die Sequenz des „*Echo Planar Imagings*“ verwendet, um eine schnelle Bilderfrequenz der T2-gewichteten Hirnaufnahmen zu erreichen (EPI-Faktor 72). Insgesamt betrug die *Resting State*-Messdauer 10:06 Minuten (606 Sekunden) mit 303 Messungen (TR = 2000ms). Die ersten 3 Messungen wurden nicht aufgezeichnet, um Gewöhnungseffekte des Scanners zu verwerfen, sodass sich 300 relevante Messungen zur Weiterverarbeitung ergaben. Weitere EPI-Parameter waren: TE = 30,0 ms, Voxelgröße = $3,0 \times 3,0 \times 3,0 \text{ mm}^3$, *Field of view* (FOV) in *foot to head* (FH-) Richtung = 119 mm, *anterior to posterior* (AP-) Richtung = 216 mm und *right to left* (RL-) Richtung = 216 mm. Die Bilder wurden in 36 transversalen Einzelschichten in jeweiligem Wechsel zwischen gerader und ungerader Schichtzahl aufgenommen.

2.2.2 fMRT-Daten Vorprozessierung

Die Daten der *Resting State* fMRT-Messung wurden mithilfe der in MATLAB (The MathWorks Inc., Version 2019) implementierten Toolbox *DPARSF* (*Data Processing Assistant for Resting State fMRI*; Chao-Gan und Yu-Feng 2010) vorprozessiert. Die zweidimensionalen *DICOM*-Schichtbilder wurden somit in dreidimensionale *NIFTI*-Dateien umgewandelt. Eine Korrektur der Schichtaufnahme (*interleaved slice time correction*) wurde angewendet, um den zeitlichen Versatz jeder der 36 einzeln aufgenommenen MRT-Schichten durch Überspringen jeder zweiten Schicht statistisch weniger ins Gewicht fallen zu lassen (Sladky et al. 2011). Zusätzlich erfolgte eine Korrektur für Kopfbewegungen (*Realignment to temporal mean image*), sodass die abgebildeten Hirnbereiche in ihren Voxeln über die gesamte Messzeit möglichst deckungsgleich abgebildet wurden. Weiterhin wurde eine Normierung der Daten auf ein Template des *Montreal Neurological Institute* (*MNI*) durchgeführt (*Spatial normalization to a standard template MNI*). ALFF+fALFF (*fractional amplitude of low frequency fluctuations*) zwischen 0.01 – 0.1 Hz wurden mit einem Bandpass gefiltert. Zusätzlich wurde eine Regression der folgenden Störsignale (*nuisance parameter regression*) durchgeführt: 24 Kopfbewegungsparameter (*head motion Friston 24-Parameter-Modell*), mittleres globales Hirnsignal (*GBS*), Signal der weißen Substanz (*WM*) und des Liquorflusses (*CSF*). Für die weitere statistisch-mathematische Verarbeitung wurde eine Glättung mit einem 4 mm full-width-at-half-maximum Gauss-Kernel (*Smoothing FWHM 4*) und eine Fischer z-Transformation vorgenommen.

2.2.3 Vorstellung der relevanten Seed-Regionen

In dieser Arbeit wurden mindestens zwei Seed-Regionen (L für linksseitige, R für rechtsseitige Hirnhemisphäre) als relevanter funktioneller Anteil des jeweiligen Netzwerks bestimmt (vgl. Tabelle 3). Es wurden einerseits Seed-Regionen aus Vorarbeiten der Arbeitsgruppe „Bildgebende Verfahren der Psychiatrie der Universitätsklinik Magdeburg“ übernommen (vgl. Beckmann et al. 2022; Schirmer et al. 2023). Weitere Regionen wurden aus der vorhandenen Literatur abgeleitet. Ausgehend von den insgesamt 19 Seed-Regionen konnten die sieben untersuchten Netzwerke auf Intra- und Inter-Netzwerk-Konnektivitäten untersucht werden. Zeigte sich innerhalb der zu einem Netzwerk gehörigen Regionen eine veränderte Aktivität, bedeutete dies veränderte Intra-Netzwerk-Konnektivität. Zeigte sich hingegen zwischen Regionen unterschiedlicher Netzwerke eine veränderte Aktivität, ist es veränderte Inter-Netzwerk-Konnektivität. So konnten Aussagen darüber getroffen werden, wie die Netzwerke miteinander interagieren, also funktionell miteinander verbunden sind (Yan et al. 2019).

Tabelle 3: Ausgewählte Seed-Regionen der nach Yeo (2011) definierten Netzwerke.

Netzwerk	VN	SMN	DMN	FPN	VAN	DAN	LN
Seed-Region	L/RlingG	L/RprecG L/RpostcG	L/RPCC	L/RdmPFC L/RdIPFC	L/RdaIns dACC	L/RFEF	L/Ramyg

Abkürzungen: L = linkshemisphärisch, R = rechtshemisphärisch; VN = Visuelles Netzwerk, SMN = Somatomotorisches Netzwerk, DMN = Default Mode Netzwerk, FPN = Frontoparietales Netzwerk, VAN = Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk, DAN = Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk, LN = Limbisches Netzwerk; lingG = Gyrus lingualis, precG = Gyrus precentralis, postcG = Gyrus postcentralis, PCC = posteriorer cingulärer Kortex, dmPFC = dorsomedialer Präfrontaler Kortex, dIPFC = dorsolateraler Präfrontaler Kortex, daIns = dorsoanteriore Insula, dACC = dorsaler Teil des anterioren Cingulums, FEF = frontales Augenfeld, amyg = Amygdala.

2.2.4 Beschreibung der SPM-Analyse

Die darauffolgende Auswertung der MRT-Daten erfolgte mithilfe der in MATLAB implementierten Toolbox *SPM (Statistical Parametric Mapping, Version 12; The Wellcome Centre for Human Neuroimaging)*. Im ersten Schritt wurde das Gehirn in definierte Voxel-Größen segmentiert. In dieser Studie wurde – wie bereits unter 2.2.1 beschrieben – ein Voxel als ein $3,0 \times 3,0 \times 3,0 \text{ mm}^3$ großer Kubus definiert. Da ein Voxel einen sehr kleinen Bereich darstellt, wurden im Rahmen der vorliegenden Studie ein Cluster von 10 Voxeln als kleinste anatomische Einheit definiert.

Die sieben relevanten Netzwerke wurden mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse (F-Kontrast) pro Seed-Region darauf untersucht, ob ein Unterschied der *rsFC* zwischen den drei Gruppen MDD, MDD-A und HC bestand. Alter und Geschlecht gingen als Kovariaten in das Modell ein. Post hoc t-Tests für zwei Stichproben lieferten Informationen, inwiefern sich eine veränderte *rsFC* zwischen den Gruppen unterschied (MDD-A > MDD, MDD-A < MDD, MDD-A > HC, MDD-A < HC, MDD > HC, MDD < HC). In beiden Betrachtungen wurde ein unkorrigierter Schwellenwert von $p < 0,001$ auf Ganzhirnebene festgelegt und eine *Family Wise Error (FWE)*-Korrektur auf $pFWE < 0,05$ auf Clusterebene durchgeführt. Für die F-Kontraste wurde eine Bonferroni-Korrektur mit dem Faktor 19 (19 untersuchte Seed-Regionen) zur Korrektur für multiple Testung durchgeführt. Für die t-Tests wurde aufgrund der sechs untersuchten Gruppenunterschiede eine Bonferroni-Korrektur um den Faktor sechs durchgeführt.

Im nächsten Schritt wurden die signifikanten Voxel-Cluster aus den t-Testungen den Netzwerken des Yeo Liberal Atlas (Yeo et al. 2011) zugeordnet. So ließen sich daran *rsFC*-Hypo- bzw. Hyperkonnektivitäten des bzw. der Netzwerke im Vergleich zu einer der beiden weiteren untersuchten Gruppen ableiten. Nach diesem methodischen Vorgehen wurden die *rsFC*-Veränderungen für die eingangs

formulierten Hypothesen 1 bis 5 analysiert. Für die Nomenklatur der anatomisch relevanten Hirnregionen wurde der AAL 3 (*Automated Anatomical Labeling Atlas*; Rolls et al. 2020) verwendet.

Die Abbildungen der zerebralen Konnektivitäts-Veränderungen wurden mit Hilfe des *BrainNetViewer* (Xia et al. 2013) erstellt.

2.4 Explorative statistische Analysen klinischer Parameter

2.4.1 Korrelationsanalysen der Symptomschwere und Erkrankungsdauer auf Konnektivitätsveränderungen

Für die weiteren statistischen Analysen wurde das Statistikprogramm *SPSS* verwendet. Es wurde untersucht, ob die Schwere der Depressions- bzw. Angstsymptomatik oder die Erkrankungsdauer der Patienten mit einer veränderten *rsFC* der signifikant gruppenunterschiedlichen Voxel-Cluster (vgl. Tabellen 6 und 7) assoziiert waren. Dafür wurde eine Korrelationsanalyse mit dem BDI-II, dem BAI und der Erkrankungsdauer als jeweilige unabhängige Variable und den Mittelwerten der β -Koeffizienten der signifikant veränderten Cluster der Patientengruppen als jeweilige abhängige Variablen bei den 45 Patienten durchgeführt.

Da in den untersuchten Seed-Regionen des LN und FPN keine *rsFC*-Veränderungen gefunden wurden, wurden die Mittelwerte für die weiteren fünf Netzwerke VN, SMN, DAN, VAN und DMN gebildet. Diese fünf Variablen wurden zusätzlich zu den klinischen Parametern der Symptomschwere und der Erkrankungsdauer mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Bei Vorliegen dieser Kriterien wurde die Korrelation nach Pearson gerechnet, bei fehlender Voraussetzung wurde eine Rangkorrelation nach Spearman gerechnet. Die Ergebnisse wurden auf ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,05$ untersucht bzw. mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur für multiple Testung auf $p_{\text{corr}} < 0,05$ um den Faktor fünf aufgrund der fünf getesteten Netzwerke korrigiert.

2.4.2 Untersuchung des Einflusses der Medikation auf Konnektivitätsveränderungen

Da in den Patientengruppen MDD-A und MDD teilweise Patienten mit einer antidepressiven Medikation einbezogen wurden, wurde zudem untersucht, ob dahingehend ein möglicher Unterschied der *rsFC*-Veränderungen bestehen könnte. Hierfür wurden die Mittelwerte der β -Koeffizienten der oben beschriebenen fünf Netzwerke und die Variable Medikation (ja/nein) der Patienten verglichen. Je nach Erfüllung der Voraussetzung eines normalverteilten metrischen Mittelwerts oder nicht-Erfüllung wurden der t-Test für unabhängige Stichproben oder der Mann-Whitney-u-Test verwendet. Für die

jeweiligen Tests wurde erneut ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,05$ angenommen und für multiple Testung mit dem Faktor fünf auf $p_{\text{corr}} < 0,05$ nach Bonferroni korrigiert.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der deskriptiven Statistik

Es wurden insgesamt 68 Probanden mittels *Resting State*-fMRT untersucht. Die MDD-A-Gruppe setzte sich aus 13 weiblichen ($M = 35,3 \pm 11,8$ Jahre) und 12 männlichen ($M = 31,1 \pm 9,8$ Jahre) Probanden zusammen und die MDD-Gruppe aus 9 weiblichen ($M = 36,8 \pm 16,3$ Jahre) und 11 männlichen ($M = 41,6 \pm 12,9$ Jahre). Die gesunde HC-Gruppe bestand aus 10 weiblichen ($M = 31,6 \pm 12,1$ Jahre) und 13 männlichen Personen ($M = 35,5 \pm 11,6$ Jahre).

Die drei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Hinblick auf Geschlecht ($\chi^2(2, N = 68) = 0,40; p = 0,820$), Alter ($F(2) = 1,64; p = 0,203$), Familienstand ($\chi^2(8, N = 68) = 8,61; p = 0,376$) oder Bildungsniveau ($\chi^2(10, N = 68) = 9,27; p = 0,507$). Hinsichtlich der Erkrankungsdauer konnte zwischen den zwei Patientengruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($z = -0,37; p = 0,715$). Hinsichtlich des Medikamentenstatus zeigte sich ein grenzwertig signifikanter Unterschied zwischen den zwei Patientengruppen ($\chi^2(2, N = 45) = 6,05; p = 0,048$). Mithilfe des MMST und MWT-B konnte eine zu geringe kognitive Fähigkeit der Studienteilnehmer ausgeschlossen werden.

Die Patientengruppe MDD-A und MDD unterschieden sich in den untersuchten psychologischen Fragebögen signifikant von der Kontrollgruppe (BDI-II: $z = -6,48; p < 0,001$; BAI: $z = -5,97; p < 0,001$), zwischen den beiden Gruppen MDD-A und MDD zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (BDI-II: $z = -1,26; p = 0,209$; BAI: $z = -0,889; p = 0,374$).

In der MDD-A Gruppe zeigten 10 Patienten eine Agoraphobie, 6 eine soziale Angststörung, 13 Patienten eine Panikstörung und 7 eine generalisierte Angststörung. Darunter wurde bei 8 Patienten mehr als eine Angststörung diagnostiziert. Tabelle 4 zeigt die relevanten statistischen Parameter. In Anhang 10.3 findet sich die Aufschlüsselung der psychopharmakologischen Medikamente der Patienten.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Probanden.

Charakteristik	MDD-A (n = 25)	MDD (n = 20)	HC (n = 23)	Statistischer Kennwert	df	p
Geschlecht				$\chi^2 = 0,40$	2	0,820
Männlich (%)	12 (48)	11 (55)	13 (56,5)			
Weiblich (%)	13 (52)	9 (45)	10 (43,5)			
Altersdurchschnitt (SD)	33,3 (10,9)	39,40 (14,3)	33,8 (11,7)	$F = 1,64$	2	0,203
Familienstand				$\chi^2 = 8,61$	8	0,376
Single	16	6	10			
in Partnerschaft	4	8	6			
Verheiratet	4	3	5			
Geschieden	1	2	2			
Verwitwet	-	1	-			
Bildungsniveau				$\chi^2 = 9,27$	10	0,507
Promotion/Studium	9	4	9			
Abitur	9	8	10			
Realschulabschluss	5	6	3			
Hauptschulabschluss oder geringer	2	2	1			
Antidepressive Therapie während der Messung ja/nein/keine Angabe	13/9/3	17/3/0	-	$\chi^2 = 6,05$	2	0,048*
Erkrankungsdauer (in Monate (SD))	72,07 (105,68)	38,49 (47,84)	-	$z_2 = - 0,37$		0,715
BDI-II				$z_1 = - 6,48$		< 0,001***
Mittelwert (SD)	25,8 (12,5)	30,8 (11,5)	1,00 (1,4)	$z_2 = - 1,26$		0,209
BAI				$z_1 = - 5,97$		< 0,001***
Mittelwert (SD)	17,8 (10,9)	22,1 (13,7)	3,00 (4,8)	$z_2 = - 0,889$		0,374

Abkürzungen: SD = Standardabweichung, MDD-A = Patienten mit Depression und Angststörung, MDD = Patienten mit Depression, HC = Kontrollgruppe; BDI-II = Beck-Depressions-Inventar, BAI = Beck-Angst-Inventar; z_1 = Berechnung zwischen Patientengruppe und Kontrollgruppe, z_2 = Berechnung zwischen MDD-A- und MDD-Gruppe.

3.2. Übersicht über F- und t-Kontraste der Netzwerkveränderungen

3.2.1 Ungerichtete Varianzanalyse (F-Kontraste)

Mithilfe der ungerichteten Varianzanalyse (F-Kontraste) konnten in den untersuchten Seed-Regionen der Netzwerke VN, SMN, DMN, VAN und DAN signifikante Veränderungen gezeigt werden (vgl. Tabelle 5). Bei den untersuchten Seed-Regionen des LN und FPN und den Regionen LPCC (DMN) und dACC (VAN) wurde kein signifikanter Effekt gefunden, weshalb diese in der fortführenden Analyse nicht mehr berücksichtigt wurden.

Tabelle 5: Ungerichtete Varianzanalyse der Konnektivitäten mit MDD-A, MDD und HC.

Netzwerk mit Seed-Region	Zielnetzwerk	Region nach AAL3	$pFWE_{corr}$	F-Wert	Clustergröße	MNI-Koordinaten
<u>VN - VN</u>						
VN LlingG	VN	Sulcus calcarinus R	< 0,01**	12,51	21	12, -72, 12
	VN	Sulcus calcarinus L	< 0,01**	12,30	18	0, -66, 12
VN RlingG	VN	Sulcus calcarinus R	< 0,001***	14,70	27	12, -72, 9
<u>VN - SMN</u>						
SMN LpostcG	VN	Cuneus R	< 0,001***	14,84	27	15, -87, 36
	VN	Cuneus R	< 0,01**	12,67	18	21, -90, 9
<u>VN - DAN</u>						
DAN RFEF	VN	G. occipitalis sup. R	< 0,001***	15,79	29	24, -72, 21
	VN	G. occipitalis med. L	< 0,01****	14,55	20	-36, -66, 0
	VN	G. occipitalis med. R	< 0,001***	13,50	27	24, -93, 6
	VN	G. occipitalis sup. L	< 0,01**	11,99	18	-15, -90, 12
	VN	G. lingualis R	< 0,01**	11,72	18	15, -54, 6
VN LlingG	DAN	Superiorer Parietallappen R	< 0,001***	14,77	27	12, -78, 51
<u>VN - DMN</u>						
VN RlingG	DMN	Precuneus R	< 0,01**	12,75	18	12, -69, 36
DMN RPCC	VN	G. fusiformis L	< 0,001***	22,02	60	-33, -60, -12
	VN	G. lingualis R	< 0,001***	18,33	54	27, -51, -9
	VN	G. fusiformis R	< 0,001***	17,35	81	33, -54, -12
	VN	G. lingualis L	< 0,001***	17,31	37	-12, -66, 0
	VN	Sulcus calcarinus R	< 0,001***	12,37	34	15, -69, 9

Netzwerk mit Seed-Region	Zielnetzwerk	Region nach AAL3	$pFWE_{corr}$	F-Wert	Clustergröße	MNI-Koordinaten
<u>SMN - SMN</u>						
SMN LprecG	SMN	Lobulus paracentralis L	< 0,001***	21,38	29	0, -33, 60
	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	17,90	34	-36, -36, 60
	SMN	G. postcentralis L	< 0,01**	11,50	17	-51, -15, 45
	SMN	Putamen R	< 0,01**	15,01	17	33, 0, -6
SMN RprecG	SMN	Lobulus paracentralis L	< 0,001***	21,72	70	0, -33, 60
	SMN	G. precentralis R	< 0,01**	17,95	20	39, -21, 51
	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	17,77	32	-36, -36, 60
	SMN	G. postcentralis L	< 0,01**	16,37	17	-60, -15, 21
SMN LpostcG	SMN	G. postcentralis L	< 0,01**	11,79	17	-54, -12, 39
	SMN	G. precentralis R	< 0,01**	19,50	22	45, -15, 66
	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	17,58	27	-36, -36, 60
	SMN	G. precentralis L	< 0,01**	15,90	21	-45, -15, 60
SMN RpostcG	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	18,10	29	-36, -36, 60
	SMN	Putamen R	< 0,05*	13,58	17	33, 0, 9
<u>SMN - DAN</u>						
DAN RFEF	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	14,95	52	-42, -15, 33
	SMN	Lobulus paracentralis R	< 0,001***	14,18	31	0, -33, 60
	SMN	G. postcentralis L	< 0,05**	13,14	16	-60, -15, 24
	SMN	G. postcentralis R	< 0,05*	11,82	16	60, -12, 36
<u>SMN - VAN</u>						
SMN LprecG	VAN	G. cinguli L (medialer Anteil)	< 0,001***	13,90	28	6, -12, 42
<u>SMN - DMN</u>						

Netzwerk mit Seed-Region	Zielnetzwerk	Region nach AAL3	$pFWE_{corr}$	F-Wert	Clustergröße	MNI-Koordinaten
SMN LprecG	DMN	Medialer orbitaler Frotallappen L	< 0,001***	20,17	46	0, 48, -12
	DMN	Pregenualer ACC R	< 0,01**	12,71	21	9, 48, 24
	DMN	Superiorer medialer Frontallappen L	< 0,05*	11,97	16	12, 45, 42
SMN RprecG	DMN	Medialer orbitaler Frotallappen L	< 0,001***	22,46	48	0, 48, -12
	DMN	Pregenualer ACC R	< 0,01**	15,05	21	9, 48, 24
SMN RpostcG	DMN	Medialer orbitaler Frotallappen L	< 0,01**	14,84	21	0, 48, -12
<u>DAN - LN</u>						
DAN RFEF	LN	G. rectus L	< 0,001***	14,84	138	0, 45, -24
<u>DAN - DMN</u>						
DAN LFEF	DMN	Medialer orbitaler Frotallappen L	< 0,001***	16,69	55	-3, 42, -12
<u>VAN - DMN</u>						
VAN LdaIns	DMN	Pregenualer ACC L	< 0,001***	17,16	39	-9, 39, -3
VAN RdaIns	DMN	Pregenualer ACC R	< 0,001***	13,60	54	3, 42, 3
DMN RPCC	VAN	G. cinguli R (medialer Anteil)	< 0,001***	17,81	23	6, -3, 39
VAN dACC		Kein Ergebnis				
LN LAmygd		Kein Ergebnis				
LN RAmygd		Kein Ergebnis				
FPN LdmPFC		Kein Ergebnis				
FPN RdmPFC		Kein Ergebnis				

Netzwerk mit Seed-Region	Zielnetzwerk	Region nach AAL3	$pFWE_{corr}$	F-Wert	Clustergröße	MNI-Koordinaten
FPN LdIPFC		Kein Ergebnis				
FPN RdIPFC		Kein Ergebnis				
<u>DMN - DMN</u>						
DMN RPCC	DMN	Precuneus R	< 0,001***	13,55	26	15, -69, 60
	DMN	Precuneus R	< 0,001***	12,52	25	6, -42, 54
DMN LPCC		Kein Ergebnis				

Anmerkung: Alter und Geschlecht als Kovariaten; $pFWE_{corr}$ = Bonferroni-Korrektur um Faktor 19.

Abkürzungen: MDD-A = Patienten mit Depression und Angststörung, HC = Kontrollgruppe; VN = Visuelles Netzwerk, AAL3 = Automated Anatomical Atlas; SMN = Somatomotorisches Netzwerk, DAN = Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk, VAN = Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk, LN = Limbisches Netzwerk, FPN = Frontoparietales Netzwerk, DMN = Default Mode Netzwerk; L = linkshemisphärisch, R = rechtshemisphärisch; lingG = Gyrus lingualis, precG = Gyrus precentralis, postcG = Gyrus postcentralis, FEF = frontales Augenfeld, PCC = posteriores Cingulum, daIns = dorsoanteriore Insula, amyG = Amygdala, dmPFC = dorsomedialer Präfrontaler Kortex, dlPFC = dorsolateraler Präfrontaler Kortex; G. = Gyrus.

3.2.2 Ergebnisse der t-Kontraste

Es zeigte sich bezogen auf die sieben nach Yeo und Kollegen (2011) definierten Netzwerke in der MDD-A- und MDD-Gruppe ein multidimensionales Bild von Intra- und Inter-Hypokonnektivitäten aller Netzwerke im Vergleich zur HC-Gruppe. Eine direkte *rsFC*-Veränderung der Patientengruppe MDD-A im Vergleich zu MDD konnte in keinem der untersuchten Netzwerke signifikant nachgewiesen werden. Tabelle 6 zeigt die statistisch relevanten Parameter und Hirnregionen für die t-Kontraste MDD-A < HC im Detail. Tabelle 7 stellt die relevanten Parameter und Regionen der Ergebnisse MDD < HC dar. Abbildung 3 visualisiert die hier beschriebenen *rsFC*-Veränderungen.

Im VN zeigten sich multiple Netzwerk-Hypokonnektivitäten der Gruppe MDD-A im Vergleich zu HC. Es zeigten sich sowohl Intra-Netzwerk-Hypokonnektivitäten als auch Inter-Netzwerk-Hypokonnektivitäten zum SMN, DAN, VAN und DMN. Ähnlich zeigten sich im SMN Intra- und Inter-Netzwerk-Hypokonnektivitäten. Die Inter-Netzwerk-Hypokonnektivitäten zeigten sich im SMN zu dem bereits beschriebenen VN ebenfalls zwischen SMN/DAN, SMN/VAN und SMN/DMN. Auch zwischen dem DAN, VAN und DMN zeigten sich jeweils *rsFC*-Hypokonnektivitäten. Zusätzlich zeigte sich eine *rsFC*-Hypokonnektivität zwischen dem DAN/LN und dem VAN/FPN.

In der Gruppe MDD zeigten sich verglichen zur HC-Gruppe signifikante *rsFC*-Hypokonnektivitäten jeweils zwischen den Netzwerken VN und SMN und mehrfach innerhalb des SMN. Außerdem zeigten sich *rsFC*-Hypokonnektivitäten zwischen VN/DMN und SMN/DAN.

3.3 Ergebnisse der explorativen Untersuchungen

Nach Korrektur für multiples Testen zeigte sich in keinem Netzwerk ein Zusammenhang zwischen den signifikanten *rsFC*-Netzwerkveränderungen und der Symptomschwere, gemessen anhand der Fragebögen BDI-II und BAI, oder der Erkrankungsdauer.

Es zeigten sich zudem keine signifikanten Unterschiede zwischen den veränderten *rsFC* der Netzwerke verglichen zum Medikamentenstatus der Patienten.

In Anhang 10.4 stellen die Tabellen 10.4.1, 10.4.2 und 10.4.3 die relevanten statistischen Ergebnisse dar.

Tabelle 6: Signifikante *t*-Kontraste MDD-A < HC.

Netzwerk mit Seed-Region	Zielnetzwerk	Region nach AAL3	<i>p</i>FWE_{corr}	<i>t</i>-Wert	Clustergröße	MNI-Koordinaten
<u>VN - VN</u>						
VN LlingG	VN	G. lingualis L	< 0,001***	5,23	260	-9, -69, 0
VN RlingG	VN	G. lingualis L	< 0,001***	5,64	227	-9, -69, 0
<u>VN - SMN</u>						
VN LlingG	SMN	G. precentralis R	< 0,001***	5,23	64	39, -21, 51
	SMN	Lobulus paracentralis L	< 0,01**	4,88	30	0, -33, 60
VN RlingG	SMN	G. precentralis R	< 0,001***	5,34	36	39, -21, 51
	SMN	Supplementär motorisches Areal R	< 0,001***	4,70	39	3, -21, 66
SMN LprecG	VN	G. occipitalis inf. L	< 0,05*	4,87	20	-33, -78, -12
	VN	G. lingualis L	< 0,001***	4,52	108	-12, -81, -9
	VN	G. fusiformis R	< 0,01**	4,72	26	36, -45, -18
	VN	Cuneus R	< 0,01**	4,40	26	9, -81, 42
SMN RprecG	VN	G. occipitalis inf. L	< 0,01**	5,04	26	-33, -78, -12
	VN	G. fusiformis R	< 0,001***	4,90	39	36, -45, -21
	VN	G. occipitalis sup. L	< 0,05*	4,30	22	-15, -87, 18
	VN	G. lingualis L	< 0,001***	4,78	73	-12, -81, -9
	VN	G. occipitalis sup. R	< 0,01**	4,59	29	21, -87, 36
SMN LpostcG	VN	G. lingualis L	< 0,001***	5,35	33	-15, -63, 0
	VN	Cuneus L	< 0,001***	4,67	71	-9, -87, 36
	VN	G. fusiformis R	< 0,001***	4,58	34	33, -57, -18
	VN	G. occipitalis sup. R	< 0,001***	4,84	40	21, -93, 21
	VN	G. occipitalis med. L	< 0,01**	4,54	26	-39, -81, 15
	VN	G. lingualis R	< 0,001***	4,47	32	15, -60, 0
SMN RpostcG	VN	Cuneus L	< 0,01**	4,32	31	-3, -81, 15
	VN	G. occipitalis inf. L	< 0,05*	5,15	19	-33, -78, -12

Netzwerk mit Seed-Region	Zielnetzwerk	Region nach AAL3	$pFWE_{corr}$	t-Wert	Clustergröße	MNI-Koordinaten
	VN	G. occipitalis sup. L	< 0,001***	4,56	77	-15, -87, 18
	VN	G. occipitalis sup. R	< 0,05*	5,12	22	21, -93, 21
	VN	Cuneus R	< 0,01**	4,58	24	12, -87, 21
	VN	G. lingualis L	< 0,01**	5,05	27	-15, -63, 0
	VN	G. fusiformis R	< 0,01**	4,67	30	36, -45, -21
	VN	G. temporalis med. L	< 0,05*	4,38	22	-48, -72, 9
<u>VN - DAN</u>						
DAN RFEF	VN	G. occipitalis inf. L	< 0,001***	5,16	35	-48, -72, -6
	VN	G. lingualis R	< 0,001***	4,84	36	15, -54, 6
	VN	G. occipitalis med. R	< 0,001***	4,84	46	24, -93, 6
	VN	G. temporalis med. R	< 0,01**	4,82	27	45, -66, -3
	VN	G. lingualis L	< 0,01**	4,66	32	-15, -63, 0
	VN	G. occipitalis sup. L	< 0,001***	4,59	37	-15, -87, 18
	VN	Sulcus calcarinus L	< 0,001***	4,63	95	3, -81, -6
	VN	G. fusiformis R	< 0,05*	4,44	19	39, -75, -18
<u>VN - VAN</u>						
VN LlingG	VAN	G. cinguli L (medialer Anteil)	< 0,01**	4,93	26	0, 0, 42
VN RlingG	VAN	G. cinguli L (medialer Anteil)	< 0,05*	5,05	20	0, 0, 42
<u>VN - DMN</u>						
DMN RPCC	VN	G. lingualis L	< 0,001***	5,86	121	-12, -66, 0
	VN	G. fusiformis L	< 0,001***	5,83	95	-39, -60, -15
	VN	G. lingualis R	< 0,001***	5,65	378	15, -60, -3
<u>SMN - SMN</u>						
SMN LprecG	SMN	Lobulus paracentralis L	< 0,001***	6,24	103	0, -33, 60
	SMN	G. precentralis R	< 0,001***	5,55	77	39, -21, 51

Netzwerk mit Seed-Region	Zielnetzwerk	Region nach AAL3	$pFWE_{corr}$	t-Wert	Clustergröße	MNI-Koordinaten
	SMN	G. postcentralis L	< 0,05*	5,35	20	-60, -15, 21
	SMN	Frontaloperculum L	< 0,05*	4,78	22	-42, -24, 15
	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	4,31	35	-51, -15, 45
SMN RprecG	SMN	Lobulus paracentralis L	< 0,001***	6,30	128	0, -33, 60
	SMN	G. precentralis R	< 0,001***	5,96	112	39, -21, 51
	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	5,48	39	-60, -15, 21
SMN LpostcG	SMN	G. postcentralis L	< 0,05*	5,77	20	-60, -15, 21
	SMN	Lobulus paracentralis L	< 0,01**	5,76	29	0, -33, 60
	SMN	G. precentralis R	< 0,001***	5,66	139	42, -15, 63
	SMN	G. precentralis L	< 0,05*	5,25	21	-54, -6, 27
	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	4,28	40	-51, -21, 51
SMN RpostcG	SMN	G. precentralis R	< 0,05*	6,39	22	42, -15, 63
	SMN	Lobulus paracentralis L	< 0,001***	5,42	37	0, -33, 60
	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	5,65	70	-60, -15, 21
	SMN	G. precentralis R	< 0,001***	5,59	37	39, -21, 51
	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	4,98	43	-36, -36, 60
<u>SMN - DAN</u>						
DAN LFEF	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	4,63	55	-60, -15, 24
DAN RFEF	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	5,16	217	-51, -9, 24
	SMN	G. precentralis R	< 0,001***	4,95	167	39, -21, 54
<u>SMN - VAN</u>						
SMN RprecG	VAN	G. cinguli R (medialer Anteil)	< 0,001***	5,43	36	6, -12, 42
SMN LpostcG	VAN	G. cinguli R (medialer Anteil)	< 0,01**	4,89	25	6, -12, 42
SMN RpostcG	VAN	G. cinguli R (medialer Anteil)	< 0,05*	5,66	22	6, -12, 42
<u>SMN - DMN</u>						

Netzwerk mit Seed-Region	Zielnetzwerk	Region nach AAL3	$pFWE_{corr}$	t-Wert	Clustergröße	MNI-Koordinaten
SMN RprecG	DMN	Pregenualer ACC R	< 0,05*	5,16	61	9, 48, 24
	DMN	G. cinguli R (posteriorer Anteil)	< 0,001***	4,90	23	3, -54, 30
SMN LpostcG	DMN	Superiorer medialer Frontallappen L	< 0,001***	4,60	33	0, 45, 33
SMN RpostcG	DMN	Medialer orbitaler Frontallappen L	< 0,01**	4,79	30	0, 45, -12
DMN RPCC	SMN	G. postcentralis L	< 0,01**	4,60	24	-60, -3, 27
	SMN	G. precentralis R	< 0,001***	4,23	32	30, -24, 51
<u>DAN - VAN</u>						
DAN LFEF	VAN	Lobulus paracentralis R	< 0,001***	5,01	47	3, 6, 42
<u>DAN - LN</u>						
DAN LFEF	LN	G. rectus L	< 0,001***	5,36	51	0, 45, -24
DAN RFEF	LN	G. rectus L	< 0,001***	5,45	75	0, 45, -24
<u>DAN - DMN</u>						
DAN LFEF	DMN	Medialer orbitaler Frontallappen L	< 0,001***	5,78	78	-3, 42, -12
DAN RFEF	DMN	G. temporalis med. R	< 0,05*	5,58	21	57, 3, -27
	DMN	Medialer orbitaler Frontallappen L	< 0,001***	5,36	273	-6, 48, -15
	DMN	G. temporalis med. L	< 0,001***	4,58	40	-57, -12, -12
	DMN	G. temporalis med. L	< 0,01**	4,34	26	-48, -54, 21
	DMN	Precuneus R	< 0,001***	4,56	52	9, -54, 27
DMN RPCC	DAN	Precuneus R	< 0,001***	5,18	107	15, -69, 60
	DAN	Superiorer Parietallappen R	< 0,01**	4,71	27	33, -54, 57
<u>VAN - FPN</u>						
VAN Ldains	FPN	Superiorer Frontallappen R	< 0,05*	4,36	21	27, 54, 15
<u>VAN - DMN</u>						

Netzwerk mit Seed-Region	Zielnetzwerk	Region nach AAL3	$pFWE_{corr}$	t-Wert	Clustergröße	MNI-Koordinaten
VAN LdaIns	DMN	Pregenualer ACC L	< 0,001***	5,80	89	-9, 39, -3
VAN RdaIns	DMN	Pregenualer ACC R	< 0,001***	5,21	150	3, 42, 3
DMN RPCC	VAN	G. cinguli R (medialer Anteil)	< 0,05*	5,86	23	6, -3, 39
	VAN	G. cinguli R (medialer Anteil)	< 0,05*	4,64	22	9, -36, 48

Anmerkung: Alter und Geschlecht als Kovariaten; $pFWE_{corr}$ = Bonferroni-Korrektur um Faktor 6.

Abkürzungen: MDD-A = Patienten mit Depression und Angststörung, HC = Kontrollgruppe; VN = Visuelles Netzwerk, AAL3 = Automated Anatomical Atlas; SMN = Somatomotorisches Netzwerk, DAN = Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk, VAN = Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk, LN = Limbisches Netzwerk, FPN = Frontoparietales Netzwerk, DMN = Default Mode Netzwerk; L = linkshemisphärisch, R = rechtshemisphärisch; lingG = Gyrus lingualis, precG = Gyrus precentralis, postcG = Gyrus postcentralis, FEF = frontales Augenfeld, PCC = posteriores Cingulum, daIns = dorsoanteriore Insula, Amyg = amygdala, dmPFC = dorsomedialer Präfrontaler Kortex, dlPFC = dorsolateraler Präfrontaler Kortex; G. = Gyrus.

Tabelle 7: Signifikante *t*-Kontraste MDD < HC.

Netzwerk mit Seed-Region	Ziel-Netzwerk	Region nach AAL3	<i>pFWE_{corr}</i>	<i>t</i>-Wert	Clustergröße	MNI-Koordinaten
<u>VN - SMN</u>						
SMN LpostcG	VN	Cuneus R	< 0,001***	4,89	34	15, -87, 36
<u>VN - DMN</u>						
DMN RPCC	VN	G. fusiformis R	< 0,05*	4,91	19	33, -54, -12
	VN	G. lingualis R	< 0,05*	4,31	21	12, -54, 0
<u>SMN - SMN</u>						
SMN LprecG	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	5,70	40	-36, -36, 60
	SMN	G. postcentralis L	< 0,01**	4,47	25	-51, -12, 51
SMN RprecG	SMN	G. postcentralis L	< 0,001***	5,65	37	-36, -36, 60
	SMN	G. postcentralis L	< 0,01**	4,41	27	-51, -15, 39
SMN LpostcG	SMN	G. precentralis R	< 0,05*	4,85	20	42, -15, 66
	SMN	G. precentralis L	< 0,01**	5,44	26	-45, -15, 60
SMN RpostcG	SMN	G. postcentralis	< 0,01**	5,52	25	-36, -36, 60
<u>SMN - DAN</u>						
DAN RFEF	SMN	G. postcentralis	< 0,05*	4,65	20	-45, -33, 60

Anmerkung: Alter und Geschlecht als Kovariaten; *pFWE_{corr}* = Bonferroni-Korrektur um Faktor 6;

Abkürzungen: MDD-A = Patienten mit Depression und Angststörung, HC = Kontrollgruppe; VN = Visuelles Netzwerk, AAL3 = Automated Anatomical Atlas; SMN = Somatomotorisches Netzwerk, DAN = Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk, VAN = Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk, LN = Limbisches Netzwerk, FPN = Frontoparietales Netzwerk, DMN = Default Mode Netzwerk; L = linkshemisphärisch, R = rechtshemisphärisch; lingG = Gyrus lingualis, precG = Gyrus precentralis, postcG = Gyrus postcentralis, FEF = frontales Augenfeld, PCC = posteriores Cingulum, dalns = dorsoanteriore Insula, amygd = Amygdala, dmPFC = dorsomedialer Präfrontaler Kortex, dlPFC = dorsolateraler Präfrontaler Kortex; G. = Gyrus.

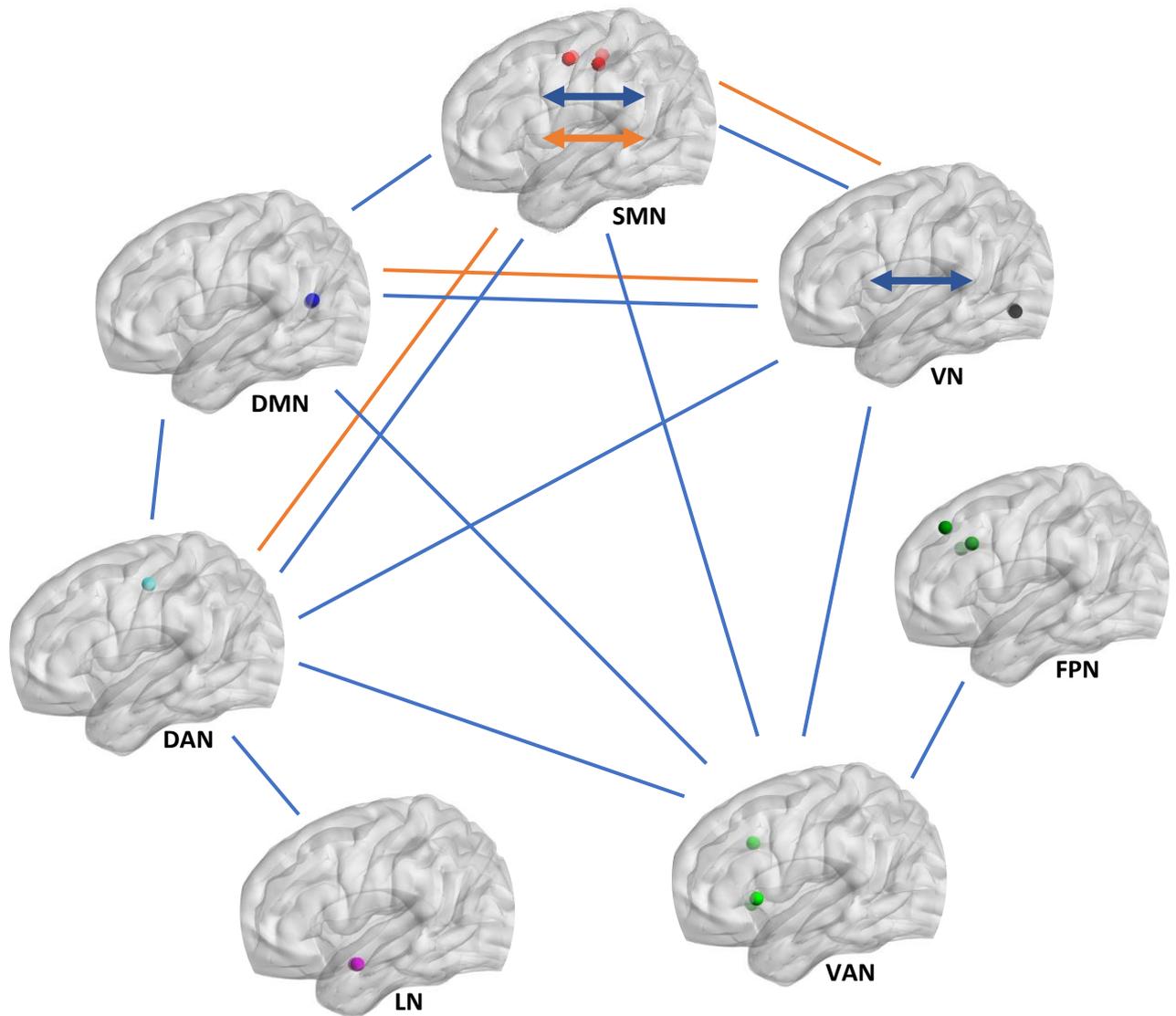


Abbildung 3: Inter- und Intranetzwerk-Hypokonnektivitäten in den nach Yeo (2011) definierten Netzwerken im Resting State bei MDD-A- und MDD verglichen zu HC.

Abkürzungen: MDD-A = Patienten mit Depression und Angststörung, MDD = Patienten mit Depression, HC = Kontrollgruppe; VN = Visuelles Netzwerk, SMN = Somatomotorisches Netzwerk, DMN = Default Mode Netzwerk, DAN = Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk, VAN = Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk, FPN = Frontoparietales Netzwerk, LN = Limbisches Netzwerk; Abbildung angelehnt an Yan und Kollegen (2019).

Legende:

blaue Linien: Internetzwerk-Hypokonnektivität bei MDD-A < HC

orange Linien: Internetzwerk-Hypokonnektivität bei MDD < HC

blaue Pfeile: Intranetzwerk-Hypokonnektivität bei MDD-A < HC

orange Pfeile: Intranetzwerk-Hypokonnektivität bei MDD < HC

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der Netzwerkveränderungen

Die vorliegende Studie untersuchte depressive Patienten und Patienten mit komorbider Depression und Angststörung vergleichend zu Kontrollprobanden auf Netzwerkveränderungen in der *rsFC* im Rahmen einer fMRT-Studie. Die Ergebnisse zeigten innerhalb und zwischen allen nach Yeo und Kollegen (2011) definierten Netzwerken zahlreiche *rsFC*-Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen. In der MDD-A-Gruppe fanden sich verglichen zur HC-Gruppe *rsFC*-Hypokonnektivitäten zwischen allen sieben Netzwerken. In der MDD-Gruppe fanden sich diese ausschließlich zwischen den Netzwerken VN, SMN, DAN und DMN. Dahingehend vergleichend zeigte sich ein stark unterschiedliches Ergebnismuster zwischen den Gruppen MDD-A und MDD, auch wenn sich keine signifikanten *rsFC*-Unterschiede im Voxelvergleich zwischen den beiden Patientengruppen zeigten.

4.1.1 Einordnung der Ausgangshypothese 1

Hypothese 1: Im LN zeigt sich eine *rsFC*-Hyperkonnektivität in der MDD-A-Gruppe im Vergleich zu MDD und HC.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diese Hypothese nicht. Innerhalb des LN ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der *rsFC*. Zwischen dem LN und dem DAN zeigte sich in der Gruppe MDD-A verglichen zu HC eine *rsFC*-Hypokonnektivität.

Da, wie unter 1.3.7 beschrieben, vor allem die Amygdala eine wichtige Struktur in der Verarbeitung von Furcht und ängstlichem Zustand darstellt, wurde eine veränderte *rsFC* des LN der MDD-A-Gruppe gegenüber der MDD-Gruppe und HC-Gruppe erwartet. Pannekoek und Kollegen (2015) interpretierten eine *rsFC*-Hyperkonnektivität des LN mit dem Precuneus (Teil des DMN) in der MDD-A-Gruppe als angstassoziierte Auffälligkeit, beispielsweise im Rahmen von Panikattacken (Pannekoek et al. 2013a), wodurch sich eine komorbide Patientengruppe von rein depressiven Patienten in der neuronalen Verarbeitung deutlich unterschied. Es wurde in weiterer Forschung vermutet, dass eine *rsFC*-Hypokonnektivität der Amygdala eine Beeinträchtigung der Regulierung negativen Affekts aufzeigt (Veer et al. 2010). Eine aktuellere Studie verglich im *Resting State* 38 Depressive, 35 Patienten mit GAD und 35 gesunde Kontrollprobanden (Xu et al. 2021). Sowohl die MDD- als auch die GAD-Gruppe zeigten *rsFC*-Hypokonnektivität zwischen der Amygdala und DMN verglichen zur Kontrollgruppe. In weiterem Schritt wurde der Zusammenhang zwischen Stärke der Depression/Angst, gemessen an BDI-II und PSWQ, mit dieser veränderten Konnektivität untersucht. Hier beschrieben die Autoren eine signifikante Assoziation zwischen *rsFC*-Hypokonnektivität im LN/DMN und Angstsymptomatik, wohingegen

Konnektivitätsveränderungen in eher frontalen Regionen als Assoziation zu depressiver Symptomatik beschrieben wurden (Xu et al. 2021). Zwar wurde keine komorbide Patientengruppe untersucht, dennoch bestätigt die Studie eine *rsFC*-Hypokonnektivität des LN speziell bei Angststörungen, wie sie in der vorliegenden Studie bei der komorbiden Patientengruppe gefunden wurde. In einer weiteren Studie wurden 22 SAD-Patienten und 21 Kontrollprobanden hinsichtlich *rsFC*-Veränderung untersucht (Liao et al. 2010b). Eine *rsFC*-Hypokonnektivität in der Amygdala wurde bei Angstpatienten mit SAD als Symptom der Vermeidung im sozialen Umgang interpretiert. Zusätzlich wurden Konnektivitätsveränderungen zum VN gefunden, welche als Zeichen für dysfunktionale Emotionsverarbeitung interpretiert wurden (Liao et al. 2010b). Beim DAN wird angenommen, dass es – wie das VN – vor allem in der Verarbeitung von visuell ausgelösten Reizen und die Emotionsregulierung involviert ist (vgl. 1.3.6). Somit könnte die hier gefundene Konnektivitätsveränderung zwischen DAN und LN am ehesten bestätigen, dass dortige *rsFC*-Veränderungen speziell bei Angstkomponenten zu sehen sind, bzw. durch die Angstkomponente neuronale visuelle Reizverarbeitung, Emotionsregulierung und Vermeidungsverhalten stärker beeinflusst werden als bei reiner Depression.

4.1.2 Einordnung der Ausgangshypothese 2

Hypothese 2: Visuell beteiligte Netzwerke (VN, DAN) zeigen im *Resting State* Patientengruppen-spezifische Dyskonnektivitäten (MDD-A erhöht, MDD erniedrigt).

Die Hypothese konnte nicht vollständig bestätigt werden. Verglichen zu der Kontrollgruppe zeigten jedoch beide Patientengruppen *rsFC*-Hypokonnektivitäten in den visuell beteiligten Netzwerken.

Sowohl beim VN als auch DAN wurden in der MDD-Gruppe verglichen zur HC-Gruppen *rsFC*-Hypokonnektivitäten mit dem SMN gefunden, zusätzlich zwischen VN und DMN. Yan und Kollegen (2019) fanden sehr ähnliche Ergebnisse in ihrer Meta-Analyse mit über 1600 inkludierten MDD-Patienten und Kontrollprobanden und interpretierten die *rsFC*-Hypokonnektivitäten zwischen VN, SMN, DMN und DAN als „neuronale Grundlage für den Einfluss von psychomotorischer Retardierung auf Aufmerksamkeitsprozesse“ (Yan et al. 2019). Lu und Kollegen (2020) fanden *rsFC*-Hypokonnektivitäten im VN in ihrer Studie mit 95 depressiven Patienten, durchgeführt mit der *ICA*-Methode. Sie beschrieben diese als eine verminderte visuelle Verarbeitung bei Depression. Dies deutet erneut auf eine Interpretation als neuronale Grundlage einer visuellen, zusätzlich zu einer psychomotorischen, Verlangsamung bei Depression hin (Lu et al. 2020; Javaheripour et al. 2021; Yang et al. 2021).

Das VN und DAN wurden in funktionellen Netzwerkanalysen bzgl. Depression und Angst bisher weniger explizit untersucht, als die weiteren Netzwerke (Kaiser et al. 2015; Yan et al. 2019; Xiong et al. 2020; Ma et al. 2021). *RsFC*-Veränderungen assoziiert zu VN und DAN zeigten sich teilweise in *rsFC*-Studien

mit Bezug auf Angststörung und Depression (Veer et al. 2010; Pannekoek et al. 2015; Lu et al. 2020) und wie bereits unter 4.1.1 beschrieben, zeigte sich im DAN als einziges Netzwerk eine Konnektivitätsveränderung zum LN in der MDD-A-Gruppe verglichen zur HC-Gruppe. Hinzukommend traten die Konnektivitätsveränderungen bei MDD-A-Patienten verglichen zu MDD-Patienten in der hier durchgeführten Studie vermehrt auf. Dies weist somit auf mögliche zusätzliche Veränderung der visuellen Verarbeitung, damit verbundene Aufmerksamkeitsrichtung und Emotionsregulierung bei Komorbidität hin. Die sich unterscheidende neuronale Dysfunktion der Patientengruppen könnte zudem eventueller Hinweis auf stärkere Symptomatik bei Komorbidität sein (vgl. Carlson et al. 2017).

4.1.3 Einordnung der Ausgangshypothese 3

Hypothese 3: Die SMN-Hypokonnektivität als Zeichen für psychomotorische Verlangsamung ist bei MDD-A ausgeprägter als bei MDD und HC.

Diese Hypothese konnte bestätigt werden. Es fanden sich sowohl bei der MDD- als auch der MDD-A-Gruppe im Vergleich zur HC-Gruppe *rsFC*-Hypokonnektivitäten in allen untersuchten Seed-Regionen. Bei der MDD-Gruppe zeigte das SMN als einziges Netzwerk eine Intra-Netzwerk-Hypokonnektivität, welche sich auch bei der MDD-A-Gruppe präsentierte. Die *rsFC*-Hypokonnektivitäten bei den MDD-Patienten zeigten sich primär in Form von Intra-Netzwerk-Hypokonnektivitäten, ähnlich den Ergebnissen der Meta-Analyse nach Javaheripour und Kollegen (2021). *RsFC*-Inter-Netzwerk-Hypokonnektivitäten waren fast ausschließlich in der MDD-A-Gruppe zu sehen, dort zu fast allen weiteren untersuchten Netzwerken ausgenommen zu dem LN und dem FPN. Die Hypothese, wie auch unter 4.1.2 und 4.1.4 beschrieben, dass bei Komorbidität der MDD-A-Gruppe ausgeprägtere *rsFC*-Veränderungen hervorgerufen werden als bei unipolar Depressiven, konnte durch die Ergebnisse demnach bestätigt werden.

Die zahlreich gefundenen Ergebnisse verdeutlichen die Relevanz dieses Netzwerks bezogen auf Angst- und Depressionserkrankungen. Dies adressierte ebenfalls eine Meta-Analyse mit insgesamt 606 depressiven Patienten. Darin wurde unter anderem postuliert, dass das SMN einen stabileren Marker für Depression darstellen könnte, als bisher angenommen (Javaheripour et al. 2021). Weitere Studien unterstützen diese Annahme (Yan et al. 2019; Yang et al. 2021). Symptomatisch wird eine SMN-Hypokonnektivität als neuronales Korrelat einer psychomotorischen Verlangsamung bei psychischer Erkrankung diskutiert (Snyder 2013; Xu et al. 2019; Javaheripour et al. 2021; Yang et al. 2021).

Andererseits wurde im Rahmen von Angststörungen eine *rsFC*-Hyperkonnektivität des SMN beschrieben, welche beispielsweise als neurokardiale Kopplung zwischen erhöhter Herzfrequenz und Angststörungen erklärt wurde oder auf eine gesteigerte Körperwahrnehmung hindeuten könnte (Northoff

2020). Die hier beobachteten *rsFC*-Hypokonnektivitäten in beiden Patientengruppen verglichen zur Kontrollgruppe könnten daher darauf hinweisen, dass bei Komorbidität zusätzlich zu der eher dämpfenden Wirkung von Depression (vermehrte Introspektion, psychomotorische Verlangsamung) versucht wird, ein Dämpfen der Angstsymptomatik – neuronal sichtbar durch vermehrte *rsFC*-Hypokonnektivitäten in der MDD-A-Gruppe – zu erreichen.

4.1.4 Einordnung der Ausgangshypothese 4

Hypothese 4: Es wird eine Intra-Netzwerk DMN-Hypokonnektivität und Inter-Netzwerk-Dyskonnektivität v.a. zwischen DMN, VAN und FPN in den Patientengruppen verglichen zur Kontrollgruppe erwartet.

Diese Hypothese kann größtenteils bestätigt werden. Im DMN zeigten sich keine *rsFC*-Intra-Netzwerk-Hypokonnektivitäten, jedoch zahlreiche Inter-Netzwerk-Hypokonnektivitäten sowohl der MDD-A- als auch MDD-Gruppe im Vergleich zur HC-Gruppe. In beiden Patientengruppen präsentierten sich diese zwischen dem DMN und VN, in der MDD-A-Gruppe zusätzlich zwischen DMN/SMN, DMN/VAN, und DMN/DAN. Bzgl. des FPN zeigte sich eine *rsFC*-Hypokonnektivität zum VAN in der MDD-A-Gruppe verglichen zur HC-Gruppe. Signifikante Konnektivitätsveränderungen von FPN und VAN bei der MDD-Gruppe wurden nicht gefunden.

Das DMN wurde, wie eingangs unter 1.3.3 beschrieben, vielseitig hinsichtlich Grübelns, negativer Attribution oder sozialer Dysfunktion als neuronale Symptomkorrelate der Depression untersucht (Kaiser et al. 2015; Saris et al. 2020; Zhou et al. 2020). Die *rsFC*-Hypokonnektivität-Ergebnisse zu VN und SMN könnten – in Einklang mit weiteren Studien – für psychomotorische und visuelle Verlangsamung sprechen (Yan et al. 2019; Javaheripour et al. 2021). Da jedoch vor allem veränderte Konnektivitäten in der Gruppe MDD-A gefunden wurden, kann dies ein erneuter Hinweis dafür sein, dass eine zusätzliche Angststörung diese beschriebene Symptomatik erhöhen könnte.

Die veränderten funktionellen Konnektivitäten des DMN, FPN und VAN, werden hier unter dem Aspekt der „Triple Network“-Theorie nach Menon (2011) betrachtet. Besonders bei depressiven Erkrankungen besteht diese Theorie. Sie besagt, dass das VAN einen dynamischen Wechsel zwischen dem DMN (entspannter Zustand) zum FPN (Aufmerksamkeitszustand) durch einen aufmerksamkeitsregenden Reiz moduliert (Sridharan et al. 2008; Menon 2011). Sowohl bei Depression als auch bei Angststörung wurden Dyskonnektivitäten zwischen diesen Netzwerken beschrieben (vgl. Brakowski et al. 2017). Bei Depression wurde diskutiert, ob *rsFC*-Dyskonnektivitäten und eine vermindert modulierende Funktion des VAN Ungleichgewichte zwischen eher interner Emotionsverarbeitung wie z.B. verstärktes Grübeln und Negativgedanken des DMN und verminderter externer Aufmerksamkeitsrichtung des FPN erklären

könnten (Manoliu et al. 2013; Mulders et al. 2015; Li et al. 2021), sodass eine depressive Stimmung bei Patienten aufrechterhalten wird. In dem Zusammenhang mit Angststörungen wurde vermutet, dass veränderte Konnektivitäten ähnlich wie bei Depression zu gestörter bewusster und unbewusster Verarbeitung relevanter und nicht relevanter Reize führen könnten, wodurch Emotionsverarbeitung, aber auch Gedächtnis und Konzentration gestört seien (Williams 2016; Zhu et al. 2022). Weitere Studien belegten, dass Veränderungen in präfrontalen Hirnregionen bei affektiven Störungen als Mechanismus für eine gestörte Emotionsverarbeitung und als Defizite in der kognitiven Kontrolle und Emotionsregulierung beschrieben werden können (Jenkins et al. 2018; Horato et al. 2022).

Die in der vorliegenden Studie beschriebenen *rsFC*-Hypokonnektivitäten könnten dementsprechend darauf hinweisen, dass bei Komorbidität sowohl die depressive Stimmung aufrechterhalten wird, als auch die Konzentration und die kontrollierte Emotionsverarbeitung beeinträchtigt sind.

4.1.5 Einordnung der Ausgangshypothese 5

Hypothese 5: Die häufig beobachtete *rsFC*-Hypokonnektivität im VAN sowohl bei MDD als auch A kann bei MDD-A-Patienten stärker ausgeprägt sein.

Diese Hypothese kann für die MDD-A-Patientengruppe als bestätigt angenommen werden. Dort zeigten sich verglichen zur HC-Gruppe *rsFC*-Hypokonnektivitäten zwischen dem VAN und den Netzwerken VN, SMN, DAN, FPN und DMN. Es bestätigten sich keine signifikanten *rsFC*-Veränderungen der MDD-Gruppe verglichen zu den anderen beiden Gruppen.

Veränderungen von VAN-*rsFC* zu DMN und FPN wurden im Rahmen der „*Triple Network*“-Theorie nach Menon (2011) unter dem Gliederungspunkt 4.1.4 diskutiert. *RsFC*-Hypokonnektivitäten zwischen VAN und VN, SMN oder DAN bei Depressiven wurden in der Vergangenheit ebenfalls beschrieben (Hilland et al. 2018; Javaheripour et al. 2021). Es wurde vermutet, dass Patienten dadurch ihre Aufmerksamkeit schlechter von negativen Reizen ablenken können und es zu psychomotorischer Verlangsamung komme (Disner et al. 2011; Northoff et al. 2021; Javaheripour et al. 2021). Bezogen auf Angststörungen ist die Insula (dorsaler Anteil zugehörig zum VAN, wie unter 1.4.2 beschrieben) zusätzlich zur Amygdala von großer Bedeutung, im *Resting State* häufig in Form von Hypokonnektivitäten. Interpretiert wurde diese *rsFC*-Hypokonnektivität hinsichtlich des VAN ähnlich der Interpretation bei Depression (Geng et al. 2015; Xu et al. 2019).

Dass die Insula bei Angststörungen eine bedeutsame Region ist, konnte somit im Rahmen dieser Arbeit in Form der zahlreichen *rsFC*-Hypokonnektivitäten zu fast allen untersuchten Netzwerken der MDD-A-Gruppe verglichen zur HC-Gruppe bestätigt werden, wohingegen in der MDD-Gruppe keine

signifikanten Konnektivitätsveränderungen gefunden wurden. Somit könnten *rsFC*-Veränderungen im VAN besonders geeignet sein, um zukünftig als spezifischer Biomarker für Komorbidität untersucht zu werden.

4.2 Einordnung der explorativen Untersuchungen

4.2.1 Einordnung des Zusammenhangs der Schwere der Erkrankung mit *rsFC*-Veränderung
Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Schwere der Depression bzw. Angststörung gemessen an den Selbstbeurteilungsfragebögen BDI-II und BAI und veränderter *rsFC* der Netzwerke gefunden. Weitere Studien fanden unter Verwendung vergleichbarer Skalen (Montgomery–Åsberg Depressions-Ratingskala, Inventar depressiver Symptome, Hamilton Depressionsskala) ebenfalls keinen Zusammenhang (Pannekoek et al. 2015; Yan et al. 2019; Oudega et al. 2019). In weiteren Studien hingegen zeigte sich ein Zusammenhang. So wurde neben sowohl beschriebenen positiven als auch negativen Zusammenhängen kürzlich ein positiver Zusammenhang zwischen zunehmender Angstsymptomatik gemessen anhand der HAMA-Skala und *rsFC* in der Amygdala bei GAD-Patienten beschrieben (Liao et al. 2010a; Du et al. 2021). Die HAMA ist eine fremdbeurteilende Skala zur Abschätzung der Schwere von sowohl psychischer als auch körperlicher Angstsymptomatik (Hamilton 1959; Strauß 2005). Das Ergebnis der vorliegenden Studie könnte somit einerseits darauf hinweisen, dass tatsächlich kein Zusammenhang zwischen Schwere der pathologischen Symptomatik und *rsFC*-Veränderungen besteht – ein Zusammenhang könnte andererseits durch verschiedene Ursachen maskiert worden sein.

Das BAI lässt sich je nach Literatur nochmals in eher somatische (z.B. Herzschlag) und eher kognitive Fragekategorien (z.B. Angst vor dem Schlimmsten) unterteilen (Beck et al. 1988; Duivis et al. 2013), wohingegen das BDI-II teils zusätzlich in eine dritte emotionale Kategorie (z.B. Traurigkeit) unterteilt wird (García-Batista et al. 2018). Es könnte somit untersucht werden, ob *rsFC*-Veränderungen eventuell weniger mit einem übergreifenden Allgemeinzustand als mit einzelnen Symptomen zusammenhängen (Pannekoek et al. 2015). So könnte es sein, dass es innerhalb der Patienten Subgruppen gibt, die eine unterschiedlich Schwerpunktsymptomatik zeigen, aber im Summenscore der Tests sehr ähnlich sind. Mit diesem Ansatz hätte man eventuell bezogen auf ausgewählte Schwerpunkte in BDI-II oder BAI signifikante *rsFC*-Unterschiede zwischen der Schwere der Erkrankung bei MDD-A- und MDD-Patienten finden können. Zudem sind die verwendeten Instrumente anfällig für beispielsweise Verzerrungen, Antworttendenzen oder sozialer Erwünschtheit (Kuncel und Tellegen 2009; Weijters et al. 2013). Um dem entgegenzuwirken, hätten neben den Selbstbeurteilungsfragebögen BDI-II und BAI fremdbeurteilte Fragebögen, wie z.B. die HAMA-Skala herangezogen werden können.

4.2.2 Einordnung des Zusammenhangs der Erkrankungsdauer und *rsFC*-Veränderung

Eine Korrelation bezüglich durchschnittlicher Erkrankungsdauer und veränderter *rsFC* zeigte sich in dieser Studie in beiden Patientengruppen nicht. Yan und Kollegen (2019) oder van Tol und Kollegen (2021) beschrieben in Untersuchungen mit depressiven Patienten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang. Andere Studien, welche Depression oder Angststörung hinsichtlich *rsFC* untersuchten, fanden dagegen Zusammenhänge zwischen Erkrankungsdauer und Konnektivitätsveränderungen in den Netzwerken. Am ehesten korrelierte eine längere Erkrankungsdauer positiv mit Hypokonnektivitäten der jeweils untersuchten Netzwerke bei Depression (Andreescu et al. 2014; Brakowski et al. 2017; Lu et al. 2020; Guo et al. 2023), bei Angststörung zudem abhängig vom Ersterkrankungszeitpunkt (Pannekoek et al. 2013b).

Es wird weiterhin diskutiert, ob eine erstmalige depressive Episode verglichen zu rezidivierender Depression Einfluss auf die *rsFC* haben könnte (Yang et al. 2018; Dong et al. 2019; Wang et al. 2020b). Dies wurde im Rahmen dieser Studie aufgrund der geringen Probandenanzahl nicht differenziert, könnte jedoch zu weiteren Erkenntnissen führen.

4.2.3 Einordnung des Einflusses der Medikation auf *rsFC*-Veränderung

Es bestand in dieser Studie kein Unterschied zwischen dem Medikamentenstatus der Patienten und *rsFC*-Netzwerkveränderung. Zwei Meta-Analysen mit je > 500 eingeschlossenen Probanden untersuchten heterogene Patientengruppen unter Einnahme von Antidepressiva und auch hierbei konnte ein Einfluss primär ausgeschlossen werden (Yan et al. 2019; Javaheripour et al. 2021). Es kann jedoch nicht davon abgeleitet werden, dass der Medikamentenstatus keinen Einfluss auf die *rsFC* hätte (Pannekoek et al. 2013a; Kaiser et al. 2015). Es gibt Hinweise, dass *rsFC*-Netzwerkaktivität durch die Medikamenteneinnahme verändert werden kann. Wang und Kollegen (2015) untersuchten 20 medikationsfreie depressive Patienten auf *rsFC*-Aktivität vor und 8 Wochen nach Escitalopram-Einnahme. Im dmPFC zeigten sich signifikante Veränderungen unter antidepressiver Medikation (Wang et al. 2015). Es zeigten sich zudem Veränderungen im Rahmen von einer Untersuchung gesunder Probanden: McCabe und Mishor (2011) untersuchten 40 gesunde Probanden, welche entweder das Antidepressivum Citalopram, Reboxetin oder ein Placebo für 7 Tage einnahmen. Bei den Probanden, welche antidepressive Medikamente einnahmen, zeigten sich anschließend signifikante *rsFC*-Hypokonnektivitäten zwischen der Amygdala und Teilen des präfrontalen Cortex (McCabe und Mishor 2011).

Um zukünftig möglichst gering beeinflusste Ergebnisse zu erreichen, sollte versucht werden, homogene medikamenten-naive Patientengruppen zu untersuchen. Ethisch ist es jedoch nicht vertretbar,

Medikation zu Forschungszwecken abzusetzen, sodass auch die Ergebnisse heterogener Patientengruppen wie aus dieser Studie berücksichtigt werden sollten.

4.3 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse und deren Bewertung

Diese Studie ist eine der wenigen, die neben depressiven Patienten auch eine komorbide Patientengruppe nach kategorialen Kriterien gemäß ICD und DSM auf *rsFC*-Veränderungen untersucht hat (Sindermann et al. 2021; Briley et al. 2022). Zudem ist es nach aktuellem Wissensstand die erste Studie, welche alle sieben nach Yeo und Kollegen (2011) definierten Netzwerke hinsichtlich dieser Patientengruppierungen untersuchte. Die Ergebnisse zeigten sowohl zahlreiche *rsFC*-Hypokonnektivitäten bei MDD-A-Patienten verglichen zu HC als auch bei MDD-Patienten verglichen zu HC. Obwohl kein direkter signifikanter Konnektivitäts-Unterschied zwischen den Patientengruppen gefunden wurde, liefern die Ergebnisse wichtige Erkenntnisse.

4.3.1 Kurzzusammenfassung der Hypothesen

1. Die gefundene *rsFC*-Hypokonnektivität zwischen LN und DAN bei MDD-A-Patienten verglichen zu Kontrollprobanden kann für deutlich veränderte visuelle Reizverarbeitung und Emotionsregulierung bei Komorbidität bzw. Angstkomponente verglichen zu rein Depressiven sprechen.

2. Die Ergebnisse verminderter *rsFC* des VN und DAN bestärken die Annahme, dass eine Veränderung der visuellen Verarbeitung, damit verbundene Aufmerksamkeitsrichtung und Emotionsregulierung bei Angstkomponente, bzw. möglicherweise eine verstärkte Symptomwirkung bei Komorbidität verglichen zu unipolarer Depression, besteht.

3. Das SMN kann neben den zahlreich untersuchten Netzwerken DMN, FPN und VAN als wichtiges Netzwerk hinsichtlich *rsFC*-Veränderung bei Depression und Angststörung interpretiert werden. Am ehesten ist eine neuronale Hypokonnektivität mit verlangsamter Psychomotorik und dämpfender Wirkung depressiver Symptomatik in Verbindung zu setzen, welche sich bei Komorbidität durch zusätzliche Herunterregulierung einer aktivierenden Angstsymptomatik verstärkt darstellt.

4. Bezogen auf veränderte *rsFC* im DMN, VAN und FPN konnte gezeigt werden, dass bei Komorbidität ähnlich wie bei Depression oder Angststörung separat sowohl die depressive Symptomatik aufrechterhalten wird, als auch die Konzentration und die Emotionsverarbeitung beeinträchtigt sein können. Bezüglich des DMN wurden für beide Patientengruppen ausgeprägtere Konnektivitätsveränderungen erwartet, was die bestehende Literatur bestätigt, dass neben dem DMN zukünftig auch die anderen hier untersuchten Netzwerke im Fokus stehen sollten.

5. Die zahlreichen *rsFC*-Hypokonnektivitäten zu fast allen untersuchten Netzwerken in der MDD-A-Gruppe verglichen zur HC-Gruppe zeigen eine starke neuronale Integration bei Komorbidität verglichen zu reiner Depression und bestätigen somit die Insula und das VAN als wichtige Elemente bei der Angstverarbeitung. Konnektivitätsveränderungen des VAN könnten als ein spezifischer Biomarker zur Differenzierung von Komorbidität und Depression dienen.

6. In den Patientengruppen wurde kein Einfluss von Stärke der Erkrankung, Dauer der Erkrankung oder Medikamentenstatus auf *rsFC*-Netzwerkveränderungen gefunden. Aufgrund heterogener Literaturergebnisse gestalten sich die Ergebnisse aller hier vorgenommenen explorativen Untersuchungen hinsichtlich der Interpretation schwierig und es kann davon nicht abgeleitet werden, dass diese Faktoren grundsätzlich keinen Einfluss auf *rsFC*-Veränderungen bei den Patientengruppen haben.

Durch die Ergebnisse dieser Studie kann bezogen auf alle Netzwerke darauf geschlossen werden, dass Komorbidität von Depression und Angststörung grundsätzlich zu mehr neuronaler Dysfunktion führt als unipolare Depression. Ebenso ist die Schlussfolgerung möglich, dass die ausschließlich gefundenen *rsFC*-Hypokonnektivitäten in beiden Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe neben veränderter Emotionsregulierung und visueller und emotionaler Reizverarbeitung das Korrelat einer dämpfenden Symptomatik der Depression darstellen. Die quantitativ häufigeren *rsFC*-Hypokonnektivitäten in der MDD-A-Gruppe im Vergleich zur HC-Gruppe lassen vermuten, dass die eher aktivierende Angstsymptomatik wie Hyperarousal und Agitiertheit bei Komorbidität die Aktivität auf neuronaler Netzwerkebene zusätzlich herunterreguliert.

4.3.2 Kritische Betrachtung der Ergebnisse

Diese Studie zeigt eine große Anzahl an Ergebnissen, welche in den aktuellen Forschungsrahmen eingeordnet und interpretiert werden können. Da sich keine signifikanten *rsFC*-Veränderungen zwischen den Patientengruppen zeigten, ist es schwierig, eine direkte Zuordnung bzw. Identifizierung von Biomarkern für entweder Komorbidität oder unipolare Depression zu treffen.

Da sich die Patientengruppen nicht signifikant in ihrer *rsFC* voneinander unterscheiden, stellt sich die Frage, ob die beschriebenen und interpretierten *rsFC*-Hypokonnektivitäten tatsächlich auf Unterschiede zwischen den nach ICD und DSM klassifizierten psychischen Erkrankungen unipolarer Depression und komorbider Angststörung hinweisen, oder für neuronale Ausprägungen spezifischer Symptome stehen, welche bei beiden Krankheitsbildern ähnlich ausgeprägt sein können (Brakowski et al. 2017; Bijsterbosch et al. 2018).

Wie bereits unter 1.4 beschrieben untersuchten bisherige Studien Ängstlichkeit häufig nach dimensionalem Ansatz als Symptom begleitend zur Depression, was dann mit schwererer Depression assoziiert wurde (Gaspersz et al. 2017). Die hier untersuchten Patientengruppen zeigten, gemessen am BDI-II und BAI, keinen Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung bei veränderter *rsFC*, sie zeigten aber auch deskriptiv keinen signifikanten Unterschied in der Depressions- und Angstsymptomatik. Das Patientenkollektiv zeigte jedoch grundsätzlich eine hohe durchschnittliche Depressions- und Angstschwere gemessen an BDI-II und BAI, was zu erwarten war, nachdem primär stationäre Patienten und Patienten der angebotenen Tagesklinik gemessen wurden. Somit zeigen die Ergebnisse dieser Studie weniger, dass sich die Patientengruppen in dimensional gemessenen Depressions- und/oder Angstsymptomaten unterscheiden, sondern vielmehr, dass die Komorbidität von Depression und Angststörung, diagnostiziert nach ICD/DSM, zu mehr neuronaler Dyskonnektivität in multiplen Netzwerken führt, als die unipolare Depression.

Eine holländische Forschungsgruppe beschäftigt sich als eine der wenigen ausführlich mit einer kategorial definierten komorbiden Patientengruppe. Sie gaben kürzlich einen Überblick über die Ergebnisse ihrer bisherigen 15-jährigen Forschung zu Depression, Angststörung und deren Komorbidität (van Tol et al. 2021). Außer in der *Resting State*-Studie von Pannekoek und Kollegen (2015) fanden sich bei kategorial definierter Komorbidität weder bei aufgabenbasierten Studien noch bei strukturellen Studien signifikante Unterschiede hinsichtlich neuronaler funktioneller Konnektivität verglichen zu unipolarer Depression, jedoch die Assoziation zu längerer Krankheitsdauer und Schwere der Depression bei Komorbidität. Somit gingen sie davon aus, dass funktionelle Dyskonnektivität bei Komorbidität durch keinen linear additiven Effekt erklärt werden kann, wie beispielsweise die Krankheitsdauer oder Schwere der Angst- und depressiven Symptomatik. Sie schlussfolgerten zudem, dass eine Komorbidität am ehesten dem akuten Stadium einer unipolaren Depression zuzuordnen ist (van Tol et al. 2021).

Van Tol und Kollegen (2021) schlussfolgerten jedoch hauptsächlich aufgrund von aufgabenbasierten und strukturellen Studien. Nach Pannekoek und Kollegen (2015), die Patientengruppen-spezifische Veränderungen der *rsFC* beschrieben haben, welche ebenfalls nicht mit der Krankheitsdauer oder der Symptomschwere korrelierten, ist dies die zweite Studie, welche, nach kategorialen Ansatz auf Komorbidität fokussiert, ähnliche Ergebnisse zeigt. Man kann in dieser Studie patientengruppen-spezifische *rsFC*-Netzwerkveränderungen sehen, es kann jedoch nicht geschlussfolgert werden, ob diese für eine spezifische Zuordnung von Depression oder zusätzlicher Angststörung stehen oder grundsätzlich eine gewisse neuronale Sensibilität und Dysfunktionalität bei (komorbider) Depression und Angststörung unterstreichen (van Tol et al. 2021).

4.4 Limitationen der Studie

Die Studienteilnehmerzahl in dieser Studie betrug 68 Probanden bzw. 25 MDD-A- und 20 MDD-Patienten und 23 Kontrollpersonen. Trotz überschaubarer Teilnehmer Zahl untersuchten Studien mit etwaiger Berücksichtigung von Komorbidität ähnlich große Kollektive (Pannekoek (2015): 140 / 37 MDD, 30 A, 25 MDD-A, 48 HC; Oathes (2015): 90 / 17 GAD, 12 MDD, 23 MDD+GAD, 38 HC). Auch Studien, welche *rsFC*-Veränderungen bei Patienten mit entweder Depression oder Angststörung untersuchten, zeigten ähnliche Anzahlen an Probanden (vgl. Tabelle 2). Ergebnisse von Meta-Analysen zeigten weiterhin heterogene Resultate trotz hoher eingeschlossener Teilnehmerzahl (Kaiser et al. 2015; Xu et al. 2019; Yan et al. 2019; Javaheripour et al. 2021).

Weiterhin ist zu beachten, dass keine Patientengruppe „Angststörung ohne Depression (A)“ rekrutiert wurde. Es zeigten sich durchaus funktionelle Netzwerk-Unterschiede der Gruppen MDD-A und MDD im Vergleich zu HC, diese Unterschiede jedoch pauschal auf die zusätzliche Angstkomponente der Patienten zu beziehen, lässt das Studiendesign so nicht zu. Pannekoek und Kollegen (2015) untersuchten im Rahmen ihrer Studie eine A-Gruppe, fanden jedoch lediglich die beschriebenen Konnektivitätsveränderungen in der MDD-A-Gruppe, keine Veränderungen in der MDD- oder A-Gruppe. Darüber hinaus wird angenommen, dass sich Angststörungen häufig bereits in der Adoleszenz manifestieren und sich im weiteren Verlauf eine Depression entwickeln kann, sodass Angststörungen ein kausaler Risikofaktor für die Progression einer (komorbiden) Depression sein können (Kessler et al. 2015). Da im Rahmen dieser Studie Probanden ab 18 Jahren an der Psychiatrie der Universitätsklinik rekrutiert wurden, könnte dies ein Grund sein, dass Probanden in einem bereits fortgeschrittenerem Stadium gemessen wurden. So bestand keine Möglichkeit, eine ähnlich große A-Gruppe wie MDD-A- und MDD-Gruppe zu bilden.

Hinzukommend kann bei einer Angststörung, wie bereits unter Punkt 1.1 beschrieben, nochmals weiter differenziert werden. Eine Untergruppen-Spezifizierung der Angststörung in einer MDD-A und/oder A-Gruppe könnte zu interessanten Erkenntnissen führen und sollte in zukünftiger Forschung berücksichtigt werden. Aufgrund der geringen Probandenzahl wurde in dieser Studie auf eine solche Untergruppen-Spezifizierung verzichtet und auch Pannekoek und Kollegen (2015) verzichteten auf diese. Zudem zeigte sich kein signifikanter Unterschied des mittels BAI gemessenen Schweregrads der Angstsymptomatik zwischen den Patientengruppen. Wie bereits unter 4.2.1 erwähnt, kann die Aussagekraft von Selbstbeurteilungsbögen durch Faktoren wie soziale Erwünschtheit oder Antworttendenzen vermindert werden, sodass für zukünftige Forschung ein zusätzlicher Fremdbeurteilungsbogen, wie z.B. die HAMA-Skala empfohlen wird.

Die Taxonomie der Netzwerke und Hirnareale ist in der Literatur sehr uneinheitlich. Uddin und Kollegen (2019) zählten beispielsweise das LN als Subnetzwerk zum sog. Medialen Frontoparietalen

Netzwerk, welches hauptsächlich dem hier beschriebenen DMN entspricht (Uddin et al. 2019). Menon (2011) und Mulders und Kollegen (2015) beschrieben die Amygdala als Teil des Saliens-Netzwerks (vgl. 1.3.7), welches in dieser Studie hauptsächlich durch das VAN und davon getrennt durch das LN nach Yeo und Kollegen (2011) betrachtet wurde. Hinzu kommt, dass für die Voxel-basierte Benennung von Hirnarealen unterschiedliche Vorlagen verwendet werden können. Der hier verwendete Hirnatlas *AAL3* ist ein aktueller und vielfach verwendeter Atlas (Rolls et al. 2020), daneben wurden jedoch weitere Atlanten wie z.B. nach Dosenbach oder Schäfer in Forschungsgruppen als Grundlage verwendet (Dosenbach et al. 2010; Schaefer et al. 2018). Diese Aspekte erschweren eine studienübergreifende Übereinstimmung von Ergebnissen und Interpretation der Ergebnisse nicht nur in dieser Studie (Müller et al. 2017). Wie Uddin und Kollegen (2019) oder Williams (2016) diesbezüglich an eine Vereinheitlichung der Taxonomien appellieren, zeigte ebenso der Prozess dieser Arbeit, dass zukünftige Forschung von eindeutiger Netzwerk-Zuordnung und Benennung der Hirnareale profitieren würde.

Es bestehen außerdem Vor- und Nachteile bei der hier angewendeten Seed-Regionen-Methodik im Vergleich zu weiteren Methoden in der fMRT-Forschung. Die für diese Studie ausgewählten Seed-Regionen wurden in der Literatur bereits vielfach als wichtige Teile der jeweiligen Netzwerke beschrieben. Dennoch waren die Ergebnisse abhängig von der a priori-Bestimmung und man beschränkte sich dadurch auf *rsFC*-Veränderungen ausgehend dieser Regionen und betrachtete nicht die gesamten zerebralen *rsFC*-Veränderungen, wie es mittels *JCA* oder Graphentheorie möglich wäre (Cole et al. 2010; Smitha et al. 2017). Im Gegensatz zu den anderen Methoden ist der Vorteil der Seed-Regionen-Methodik, dass die Konnektivitäten dank des linearen Zusammenhangs eindeutig in Verbindung gestellt werden konnten (Cole et al. 2010). Die Retest-Reliabilität der Seed-Regionen-Methodik wurde zudem mit moderaten bis hohen Ergebnissen beschrieben (Shehzad et al. 2009).

Es wurden sowohl Patienten mit Ersterkrankung als auch nach Remission getestet, sodass kein homogenes Patientenkollektiv getestet wurde. Zudem konnten Effekte der Medikation nicht vollständig ausgeschlossen werden, obwohl sich keine signifikanten *rsFC*-Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Antidepressiva-Einnahme zeigten (vgl. 3.4, 4.2.3).

Es zeigte sich in kürzlich erschienenen Arbeiten, dass sowohl frühkindlicher Stress (Schirmer et al. 2023) als auch unvorhergesehene Lebensereignisse, wie z.B. die COVID-19-Pandemie (Zhu et al. 2022) Einfluss auf Manifestation von Depression und/oder Angststörung und damit einen Einfluss auf *rsFC* haben können. Der Messzeitraum für diese Studie erstreckte sich bis 07/2021 und nach Beginn der COVID-19-Pandemie (hier datiert auf 03/2020 in Deutschland) wurden aufgrund der lange andauernden Kontaktbeschränkungen lediglich 8 der 68 Probanden gemessen. Dennoch kann ein Einfluss auf die Ergebnisse diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden.

4.5 Zukünftige Forschung und Ausblick

Zukünftig könnten einerseits hier untersuchte Netzwerke wie das DMN oder VAN im Rahmen der bereits existierenden Subnetzwerke detaillierter auf Konnektivitätsveränderungen bei MDD-A, MDD- und A-Patienten untersucht werden (Andrews-Hanna et al. 2014; Liang et al. 2020). Zudem sollten Netzwerke wie das SMN und DAN zukünftig speziell untersucht werden, da durch die vielseitigen Ergebnisse dieser Studie die Relevanz dieser Netzwerke gezeigt werden konnte und sich in bisheriger Forschung eher weniger auf diese konzentriert wurde. Außerdem könnte Forschung zu einer komorbiden Patientengruppe dahingehend profitieren, mithilfe von Methoden zu messen, welche veränderte *rsFC*-Konnektivitäten des gesamten Gehirns berechnen (*ICA*-, Graphentheorie-Methode) und nicht abhängig sind von der a priori-Bestimmung der Seed-Regionen.

Daran anknüpfend kann ergänzt werden, dass in dieser Studie ausschließlich kortikale Interaktionen innerhalb der nach Yeo und Kollegen (2011) definierten Netzwerke beachtet wurden. In Zukunft sollten subkortikal gelegene Strukturen berücksichtigt werden, welche als relevant betrachtet werden können, wie z.B. das Cerebellum, Thalamuskern oder Anteile der Basalganglien. Dort zeigten sich in Studien mit depressiven Probanden beispielsweise mit dem SMN oder zu weiteren subkortikal gelegenen Arealen signifikant veränderte Konnektivitäten, welche mit Verlust von Freude, Erinnerungsbeeinträchtigung und einer veränderten Emotionsverarbeitung assoziiert wurden (Kang et al. 2018; Jung et al. 2022).

Ein Punkt, der ebenfalls bereits erwähnt wurde ist die fehlende Patientengruppe mit „Angststörung ohne Depression“ und eine Subgruppenunterteilung der Angstpatienten in beispielsweise GAD, SAD und PD. Um statistische Aussagekraft zu erreichen, wäre für weitere spezifischere Gruppenunterteilung in dieser Studie eine größere Probandenanzahl benötigt worden, was beispielsweise mithilfe Kollaborationen oder durch frei zugängliche Datensätze erleichtert werden könnte. Das *Human Connectome Project* (= *HCP*) beispielsweise sammelte 1200 *Resting State* fMRT-Datensätze von gesunden Probanden und stellte diese der Wissenschaft frei zugänglich zur Verfügung (Smith et al. 2013). Ein weiteres Projekt der *HCP*-Institution ist das *BANDA*-Projekt (*Boston Adolescent Neuroimaging of Depression and Anxiety*). Darunter wurden bis zum aktuellen Zeitpunkt 225 Jugendliche mit Depression oder Angststörung im fMRT gemessen. Veröffentlicht wurden bisher lediglich Studien zu Task-Messungen und nicht im *Resting State* (Hubbard et al. 2020; Auerbach et al. 2022). Komorbidität von Depression und Angststörung wurde beim *BANDA*-Projekt zu der Depressionsgruppe gezählt, wie auch von van Tol und Kollegen (2021) im Rahmen ihrer 15-jährigen Forschung zu Angst- und Depressionsforschung empfohlen (vgl. 4.3.2, van Tol et al. 2021). Zudem können Follow-Up-Studien zu mehrfach gemessenen Zeitpunkten, wie ebenfalls von van Tol und Kollegen (2021) beschrieben, interessante Erkenntnisse zu

dem Verlauf und zu spezifischen Unterschieden oder Gemeinsamkeiten der jeweiligen Erkrankungen hervorbringen.

Wie eingangs unter 1.4 beschrieben, untersuchten bisher viele Studien Ängstlichkeit als Symptom einer Depression beispielsweise mithilfe des BAI oder des HAMA. Ein daraus resultierender verkürzter Fragebogen mit fünf Fragen ist der *Anxious distress specifier (ADS)*, welcher im aktuellen DSM-V-Klassifikationswerk zur Diagnostik für Depression eingesetzt werden kann (American Psychiatric Association 2013). Im Rahmen einer zweijährigen longitudinalen Studie wurde herausgefunden, dass der ADS ein valideres Prognosekriterium hinsichtlich Vorhersage des Verlaufs und der Behandlungsergebnisse von Depression darstellte, als eine nach DSM-IV existierende Diagnose einer komorbiden Angststörung und Depression. Somit appellierten die Autoren daran, Komorbidität bei Depression als Diagnose zu streichen und eine etwaige ängstliche Symptomatik bei Depression als Subtyp bei akuter Depression zu berücksichtigen (Gaspersz et al. 2017). Dies muss zukünftig weiter kritisch beobachtet werden (Thase et al. 2017; Nawijn et al. 2022). Der Konflikt, mithilfe welcher Kriterien eine komorbide Depression und Angststörung gestellt werden kann, bzw. wie die Diagnose(n) zugeteilt werden, wird hierdurch erneut klar deutlich.

Zukünftige Forschung ist nicht nur für besseres neuronales Verständnis, sondern vor allem für Therapieansätze bei Depressionen und Angststörungen von großer Bedeutung. Dabei sollten neben der medikamentösen Therapie auch die Psychotherapie, Neurofeedbacktraining und Neuromodulation als Ansätze untersucht werden (Lewis et al. 2016; Brakowski et al. 2017; Al Zoubi et al. 2021). Wie diese Therapie-Ansätze Einfluss auf zerebrale *rsFC* haben können, muss weiterhin untersucht werden. Es wird vermutet, dass Patienten bei verschiedenen Netzwerk-Dysfunktionen von jeweils unterschiedlichen Therapie-Ansätzen spezifisch profitieren könnten (Williams 2016). Daher sollte besonders der Zusammenhang zwischen funktionell veränderter *rsFC* und klinischer Ausprägung weiter untersucht werden, um zukünftig einem individuellen Therapie-Ansatz beizutragen.

Die in dieser Studie beschriebene ausgeprägtere neuronale Dyskonnektivität bei Komorbidität von Depression und Angststörung verglichen zu Depression unterstreicht die Vulnerabilität dieser Patientengruppe. Es kann zudem davon ausgegangen werden, dass – je nach kategorialer bzw. dimensionaler Definition – Depression mit einer komorbiden Angststörung bzw. starken Angstsymptomatik eher die Regel als die Ausnahme ist (Thase et al. 2017) und schlechtere Prognosen hinsichtlich Remission, Ansprechen auf Medikation und Suizidalität aufweist (Kessler et al. 2015). Daher muss eine internationale Vereinheitlichung der Krankheitsdefinitionen und Diagnosekriterien erfolgen, um darauf aufbauend Forschung und Klinik spezifisch und individuell nutzen und anwenden zu können. Aktuell geht diese

Vereinheitlichung in die Richtung, dass Komorbidität von Depression und Angststörung am ehesten als Subtyp im Rahmen einer gemeinsamen akuten Grunderkrankung eingeordnet werden kann, bzw. Angststörung in diesem Rahmen nicht als eigene psychische Erkrankung aufgeführt wird, sondern zusätzlich – prognoseverschlechternd – Aufmerksamkeit auf diesen Faktor bei akuter Depression legen kann, was besonders in der medikamentösen Therapiewahl berücksichtigt werden sollte (Gaspersz et al. 2017; van Tol et al. 2021; BANDA-Projekt 2023). Ebenso sollte Vereinheitlichung bei der Taxonomie der neuronalen Netzwerke erfolgen, wie unter anderem Uddin und Kollegen (2019) appellierten, um forschungsgruppenübergreifend Erkenntnisse zu krankheitsspezifischer funktioneller Dyskonnektivität interpretieren zu können.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Depressionen und Angststörungen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen in Deutschland und weltweit. Eine Komorbidität ist häufig und geht mit erhöhter Suizidalität, vermehrter Chronifizierung und Therapieresistenz einher. Anhand definierter neuronaler Netzwerke kann die zerebrale Konnektivität, die sog. *Resting State Functional Connectivity (rsFC)* im funktionellen MRT (fMRT) im Ruhezustand gemessen werden. Im Rahmen dieser Studie wurden depressive Patienten (MDD), komorbide Patienten (MDD-A) und Kontrollprobanden (HC) hinsichtlich ihrer Konnektivität in sieben definierten neuronalen Netzwerken (VN, SMN, DMN, FPN, VAN, DAN, LN) verglichen. Ziel dieser Studie war es, subgruppenspezifische Veränderungen für mögliche diagnostische Biomarker und Therapieansätze zu finden. Explorativ wurde zudem der Einfluss der Schwere der psychischen Erkrankung, der Erkrankungsdauer oder der Medikation auf die *rsFC* der Patientengruppen untersucht.

Methoden: 20 MDD-, 25 MDD-A- und 23 HC-Probanden wurden im 3T-MRT mittels fMRT gemessen. Mit Hilfe des Seed-Regionen-Ansatzes konnten signifikante Netzwerkveränderungen der *rsFC* basierend auf Mittelwertvergleichen, FWE- und Bonferroni-Korrekturen berechnet und zusätzlich mit den klinischen Parametern korreliert und verglichen werden.

Ergebnisse: *RsFC*-Veränderungen in den sieben zerebralen Netzwerken nach Yeo (2011) traten in der MDD-A- verglichen zur HC-Gruppe quantitativ häufiger auf als in der MDD- verglichen zur HC-Gruppe, und zwar ausschließlich in Form von *rsFC*-Hypokonnektivitäten. Diese zeigten sich besonders häufig mit SMN, VN, VAN und DMN. Ein signifikanter *rsFC*-Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen konnte nicht nachgewiesen werden. Ein Einfluss der Schwere der psychischen Erkrankung, der Erkrankungsdauer oder der Medikation auf die *rsFC*-Veränderungen konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Diskussion: Diese Studie zeigte netzwerkübergreifend vermehrte neuronale *rsFC*-Veränderungen in allen Netzwerken bei Komorbidität als bei Depression. Für jedes Netzwerk zeigten sich spezifische Hypokonnektivitätsmuster, die zukünftig in detaillierteren Fragestellungen und Studiendesigns untersucht werden sollten. Insgesamt könnten sie ein Hinweis darauf sein, dass bei Komorbidität neben der dämpfenden Depressionssymptomatik auch die aktivierende Angstsymptomatik neuronal herunterreguliert wird. Der fehlende Unterschied zwischen den Patientengruppen unterstützt zudem die Diskussion, ob es sich bei Depression und Komorbidität um unterschiedliche Ausprägungen einer zugrundeliegenden akuten Grunderkrankung handeln könnte. Dass kein Zusammenhang zwischen veränderter *rsFC* der Netzwerke und den klinischen Parametern Symptomschwere, Krankheitsdauer und Medikamentenstatus gefunden wurde, bestätigt die Ergebnisse vergleichbarer Studien.

6 Literaturverzeichnis

1. Adolphs, Ralph (2008): Fear, faces, and the human amygdala. In: *Current opinion in neurobiology* 18 (2), S. 166–172. DOI: 10.1016/j.conb.2008.06.006.
2. Aggarwal, Shaili; Mortensen, Ole V. (2017): Overview of Monoamine Transporters. In: *Current protocols in pharmacology* 79, 12.16.1-12.16.17. DOI: 10.1002/cpph.32.
3. Al Zoubi, Obada; Misaki, Masaya; Bodurka, Jerzy; Kuplicki, Rayus; Wohlrab, Colleen; Schoenhals, William A. et al. (2021): Taking the body off the mind: Decreased functional connectivity between somatomotor and default-mode networks following Floatation-REST. In: *Human brain mapping* 42 (10), S. 3216–3227. DOI: 10.1002/hbm.25429.
4. American Psychiatric Association (2013): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th edition). DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596.
5. Andreescu, Carmen; Sheu, Lei K.; Tudorascu, Dana; Walker, Sarah; Aizenstein, Howard (2014): The ages of anxiety--differences across the lifespan in the default mode network functional connectivity in generalized anxiety disorder. In: *International journal of geriatric psychiatry* 29 (7), S. 704–712. DOI: 10.1002/gps.4051.
6. Andrews-Hanna, Jessica R.; Smallwood, Jonathan; Spreng, R. Nathan (2014): The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1316 (1), S. 29–52. DOI: 10.1111/nyas.12360.
7. Auerbach, Randy P.; Pagliaccio, David; Hubbard, Nicholas A.; Frosch, Isabelle; Kremens, Rebecca; Cosby, Elizabeth et al. (2022): Reward-Related Neural Circuitry in Depressed and Anxious Adolescents: A Human Connectome Project. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 61 (2), S. 308–320. DOI: 10.1016/j.jaac.2021.04.014.
8. Ausserhofer, Dietmar; Mahlke, Angelika; Engl, Adolf; Piccoliori, Giuliano; Pfitscher, Gernot; Silbernagl, Philipp et al. (2023): Relationship between depression, anxiety, stress, and SARS-CoV-2 infection: a longitudinal study. In: *Frontiers in psychology* 14, S. 1116566. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1116566.
9. Baglioni, Chiara; Spiegelhalder, Kai; Regen, Wolfram; Feige, Bernd; Nissen, Christoph; Lombardo, Caterina et al. (2014): Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli. In: *Sleep* 37 (12), S. 1907–1917. DOI: 10.5665/sleep.4240.
10. Bandelow, Borwin (2014): S3-Leitlinie - Behandlung von Angststörungen. Unter Mitarbeit von J. Wiltink, G. W. Alpers, C. Benecke, J. Deckert, A. Eckhardt-Henn, Ehrig, C., Engel, E. und P. Falkai. Online verfügbar unter www.awmf.org/leitlinien.html, zuletzt geprüft am 05.09.2023.
11. Bandelow, Borwin; Baldwin, David; Abelli, Marianna; Altamura, Carlo; Dell'Osso, Bernardo; Domschke, Katharina et al. (2016): Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD - a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. In: *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 17 (5), S. 321–365. DOI: 10.1080/15622975.2016.1181783.
12. Bandelow, Borwin; Sher, Leo; Bunevicius, Robertas; Hollander, Eric; Kasper, Siegfried; Zohar, Joseph; Möller, Hans-Jürgen (2012): Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. In: *International journal of psychiatry in clinical practice* 16 (2), S. 77–84. DOI: 10.3109/13651501.2012.667114.

13. Bauer, Michael; Pfennig, Andrea; Severus, Emanuel; Whybrow, Peter C.; Angst, Jules; Möller, Hans-Jürgen (2013): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. In: *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 14 (5), S. 334–385. DOI: 10.3109/15622975.2013.804195.
14. Beck, Aaron T.; Epstein, Norman; Brown, Gary; Steer, Robert A. (1988): An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 56 (6), S. 893–897. DOI: 10.1037//0022-006x.56.6.893.
15. Beck, Aaron T.; Steer, Robert A.; Brown, Gary (1996): Beck Depression Inventory–II (BDI-II), PsycTESTS Dataset.
16. Beckmann, Christian F.; DeLuca, Marilena; Devlin, Joseph T.; Smith, Stephen M. (2005): Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 360 (1457), S. 1001–1013. DOI: 10.1098/rstb.2005.1634.
17. Beckmann, Fienne-Elisa; Seidenbecher, Stephanie; Metzger, Coraline D.; Gescher, Dorothee M.; Carballedo, Angela; Tozzi, Leonardo et al. (2022): C-reactive protein is related to a distinct set of alterations in resting-state functional connectivity contributing to a differential pathophysiology of major depressive disorder. In: *Psychiatry research. Neuroimaging* 321, S. 111440. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2022.111440.
18. Bell, Anthony J.; Sejnowski, Terrence J. (1995): An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. In: *Neural computation* 7 (6), S. 1129–1159. DOI: 10.1162/neco.1995.7.6.1129.
19. Bijsterbosch, Janine D.; Ansari, Tahereh L.; Smith, Stephen; Gauld, Oliver; Zika, Ondrej; Boesenkool, Sirius et al. (2018): Stratification of MDD and GAD patients by resting state brain connectivity predicts cognitive bias. In: *NeuroImage. Clinical* 19, S. 425–433. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.04.033.
20. Biswal, Bharat; Yetkin, F. Zerrin; Haughton, Victor M.; Hyde, James S. (1995): Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. In: *Magnetic resonance in medicine* 34 (4), S. 537–541. DOI: 10.1002/mrm.1910340409.
21. Blanca, María J.; Alarcón, Rafael; Arnau, Jaume; Bono, Roser; Bendayan, Rebecca (2017): Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? In: *Psicothema* 29 (4), S. 552–557. DOI: 10.7334/psicothema2016.383.
22. Boston Adolescent Neuroimaging of Depression and Anxiety consortium (2023): BANDA: Connectomes Related to Anxiety & Depression. Online verfügbar unter <https://www.humanconnectome.org/study/connectomes-related-anxiety-depression>, zuletzt geprüft am 20.10.2023.
23. Brakowski, Janis; Spinelli, Simona; Dörig, Nadja; Bosch, Oliver Gero; Manoliu, Andrei; Holtforth, Martin Grosse; Seifritz, Erich (2017): Resting state brain network function in major depression - Depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research. In: *Journal of psychiatric research* 92, S. 147–159. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.04.007.
24. Briley, Paul M.; Webster, Lucy; Boutry, Clement; Cottam, William J.; Auer, Dorothee P.; Liddle, Peter F.; Morriss, Richard (2022): Resting-state functional connectivity correlates of anxiety comorbidity in major depressive disorder. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 138, S. 104701. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104701.

25. Brown, Lily A.; Gaudiano, Brandon A.; Miller, Ivan W. (2010): The impact of panic-agoraphobic comorbidity on suicidality in hospitalized patients with major depression. In: *Depression and anxiety* 27 (3), S. 310–315. DOI: 10.1002/da.20609.
26. Buckner, Randy L.; Andrews-Hanna, Jessica R.; Schacter, Daniel L. (2008): The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124, S. 1–38. DOI: 10.1196/annals.1440.011.
27. Bullmore, Ed; Sporns, Olaf (2009): Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (3), S. 186–198. DOI: 10.1038/nrn2575.
28. Carlson, Joshua M.; Rubin, Denis; Mujica-Parodi, Lilianne R. (2017): Lost emotion: Disrupted brain-based tracking of dynamic affective episodes in anxiety and depression. In: *Psychiatry research. Neuroimaging* 260, S. 37–48. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2016.12.002.
29. Chao-Gan, Yan; Yu-Feng, Zang (2010): DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI. In: *Frontiers in systems neuroscience* 4, S. 13. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00013.
30. Clark, Lee A.; Watson, David (1991): Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. In: *Journal of abnormal psychology* 100 (3), S. 316–336. DOI: 10.1037/0021-843X.100.3.316.
31. Cole, David M.; Smith, Stephen M.; Beckmann, Christian F. (2010): Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. In: *Frontiers in systems neuroscience* 4, S. 8. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00008.
32. Cooney, Rebecca E.; Joormann, Jutta; Eugène, Fanny; Dennis, Emily L.; Gotlib, Ian H. (2010): Neural correlates of rumination in depression. In: *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 10 (4), S. 470–478. DOI: 10.3758/CABN.10.4.470.
33. Corbetta, Maurizio; Patel, Gaurav; Shulman, Gordon L. (2008): The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. In: *Neuron* 58 (3), S. 306–324. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.04.017.
34. Corbetta, Maurizio; Shulman, Gordon L. (2002): Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. In: *Nature reviews. Neuroscience* 3 (3), S. 201–215. DOI: 10.1038/nrn755.
35. DeMaster, Dana; Godlewska, Beata R.; Liang, Mingrui; Vannucci, Marina; Bockmann, Taya; Cao, Bo; Selvaraj, Sudhakar (2022): Effective connectivity between resting-state networks in depression. In: *Journal of affective disorders* 307, S. 79–86. DOI: 10.1016/j.jad.2022.03.041.
36. Demirtaş, Murat; Tornador, Cristian; Falcón, Carles; López-Solà, Marina; Hernández-Ribas, Rosa; Pujol, Jesús et al. (2016): Dynamic functional connectivity reveals altered variability in functional connectivity among patients with major depressive disorder. In: *Human brain mapping* 37 (8), S. 2918–2930. DOI: 10.1002/hbm.23215.
37. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (2017): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression* - Kurzfassung, 2. Auflage, Version 1: (*Organisationen, die in der Leitliniengruppe kooperierten: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, ACKPA, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, BDk, BDP, BPM, BVDN, BVDP, BVVP, CPKA, DÄVT, DFT, DGGPP, DGPT, DGVT, DPG, DPV, DPtV, DVT, GwG, Stiftung Deutsche Depressionshilfe). Online verfügbar unter www.depression.versorgungsleitlinien.de, zuletzt geprüft am 30.09.2023.

38. Dilling, Horst; Mombour, Werner; Schmidt, Martin H. (Hg.) (2015): Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) klinisch-diagnostische Leitlinien. Weltgesundheitsorganisation. 10. Auflage, unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015. Bern: Hogrefe Verlag.
39. Direk, Nese; Williams, Stephanie; Smith, Jennifer A.; Ripke, Stephan; Air, Tracy; Amare, Azmeraw T. et al. (2017): An Analysis of Two Genome-wide Association Meta-analyses Identifies a New Locus for Broad Depression Phenotype. In: *Biological psychiatry* 82 (5), S. 322–329. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.11.013.
40. Disner, Seth G.; Beevers, Christopher G.; Haigh, Emily A. P.; Beck, Aaron T. (2011): Neural mechanisms of the cognitive model of depression. In: *Nature reviews. Neuroscience* 12 (8), S. 467–477. DOI: 10.1038/nrn3027.
41. Dong, Daifeng; Ming, Qingsen; Zhong, Xue; Pu, Weidan; Zhang, Xiaocui; Jiang, Yali et al. (2019): State-independent alterations of intrinsic brain network in current and remitted depression. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 89, S. 475–480. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.031.
42. Dosenbach, Nico U. F.; Fair, Damien A.; Miezin, Francis M.; Cohen, Alexander L.; Wenger, Kristin K.; Dosenbach, Ronny A. T. et al. (2007): Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (26), S. 11073–11078. DOI: 10.1073/pnas.0704320104.
43. Dosenbach, Nico U. F.; Nardos, Binyam; Cohen, Alexander L.; Fair, Damien A.; Power, Jonathan D.; Church, Jessica A. et al. (2010): Prediction of individual brain maturity using fMRI. In: *Science (New York, N.Y.)* 329 (5997), S. 1358–1361. DOI: 10.1126/science.1194144.
44. Dowlati, Yekta; Herrmann, Nathan; Swardfager, Walter; Liu, Helena; Sham, Lauren; Reim, Elyse K.; Lanctôt, Krista L. (2010): A meta-analysis of cytokines in major depression. In: *Biological psychiatry* 67 (5), S. 446–457. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
45. Du, Yang; Li, Hailong; Xiao, Hongqi; Wang, Mei; Zhang, Wei; Gong, Qiyong et al. (2021): Illness Severity Moderated Association Between Trait Anxiety and Amygdala-Based Functional Connectivity in Generalized Anxiety Disorder. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 15, S. 637426. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.637426.
46. Duivis, Hester E.; Vogelzangs, Nicole; Kupper, Nina; Jonge, Peter de; Penninx, Brenda W. J. H. (2013): Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). In: *Psychoneuroendocrinology* 38 (9), S. 1573–1585. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.01.002.
47. Etkin, Amit; Prater, Katherine E.; Schatzberg, Alan F.; Menon, Vinod; Greicius, Michael D. (2009): Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. In: *Archives of general psychiatry* 66 (12), S. 1361–1372. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.104.
48. Etkin, Amit; Schatzberg, Alan F. (2011): Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. In: *The American journal of psychiatry* 168 (9), S. 968–978. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10091290.
49. Etkin, Amit; Wager, Tor D. (2007): Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. In: *The American journal of psychiatry* 164 (10), S. 1476–1488. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07030504.

50. Folstein, Marshal F.; Folstein, Susan E.; McHugh, Paul R. (1975): Mini-Mental State Examination (MMS, MMSE) [Database record]. APA PsycTests. DOI: 10.1037/t07757-000.
51. Fox, Andrew S.; Shackman, Alexander J. (2019): The central extended amygdala in fear and anxiety: Closing the gap between mechanistic and neuroimaging research. In: *Neuroscience letters* 693, S. 58–67. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.11.056.
52. Fox, Michael D.; Corbetta, Maurizio; Snyder, Abraham Z.; Vincent, Justin L.; Raichle, Marcus E. (2006): Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (26), S. 10046–10051. DOI: 10.1073/pnas.0604187103.
53. Fox, Michael D.; Snyder, Abraham Z.; Vincent, Justin L.; Corbetta, Maurizio; van Essen, David C.; Raichle, Marcus E. (2005): The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (27), S. 9673–9678. DOI: 10.1073/pnas.0504136102.
54. García-Batista, Zoilo Emilio; Guerra-Peña, Kiero; Cano-Vindel, Antonio; Herrera-Martínez, Solmary Xiomara; Medrano, Leonardo Adrián (2018): Validity and reliability of the Beck Depression Inventory (BDI-II) in general and hospital population of Dominican Republic. In: *PloS one* 13 (6), e0199750. DOI: 10.1371/journal.pone.0199750.
55. Gaspersz, Roxanne; Lamers, Femke; Kent, Justine M.; Beekman, Aartjan T. F.; Smit, Johannes H.; van Hemert, Albert M. et al. (2017): Longitudinal Predictive Validity of the DSM-5 Anxious Distress Specifier for Clinical Outcomes in a Large Cohort of Patients With Major Depressive Disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 78 (2), S. 207–213. DOI: 10.4088/JCP.15m10221.
56. Geissner, Edgar; Huetteroth, Anne (2018): Beck Anxiety Inventory deutsch – Ein reliables, valides und praxisgeeignetes Instrument zur Messung klinischer Angst. In: *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 68 (3-4), S. 118–125. DOI: 10.1055/s-0043-122941.
57. Geng, Haiyang; Li, Xuebing; Chen, Jie; Li, Xinying; Gu, Ruolei (2015): Decreased Intra- and Inter-Salience Network Functional Connectivity is Related to Trait Anxiety in Adolescents. In: *Frontiers in behavioral neuroscience* 9, S. 350. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00350.
58. Gonçalves, Daniela C.; Byrne, Gerard J. (2012): Interventions for generalized anxiety disorder in older adults: systematic review and meta-analysis. In: *Journal of anxiety disorders* 26 (1), S. 1–11. DOI: 10.1016/j.janxdis.2011.08.010.
59. Gordon, Evan M.; Laumann, Timothy O.; Gilmore, Adrian W.; Newbold, Dillan J.; Greene, Deanna J.; Berg, Jeffrey J. et al. (2017): Precision Functional Mapping of Individual Human Brains. In: *Neuron* 95 (4), 791-807.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.07.011.
60. Gorman, Jack M.; Kent, Justine M.; Sullivan, Gregory M.; Coplan, Jeremy D. (2000): Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. In: *The American journal of psychiatry* 157 (4), S. 493–505. DOI: 10.1176/appi.ajp.157.4.493.
61. Greicius, Michael D.; Krasnow, Ben; Reiss, Allan L.; Menon, Vinod (2003): Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (1), S. 253–258. DOI: 10.1073/pnas.0135058100.
62. Grover, Vijay P. B.; Tognarelli, Joshua M.; Crossey, Mary M. E.; Cox, I. Jane; Taylor-Robinson, Simon D.; McPhail, Mark J. W. (2015): Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. In: *Journal of clinical and experimental hepatology* 5 (3), S. 246–255. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.08.001.

63. Guo, Zhi-Peng; Chen, Lei; Tang, Li-Rong; Gao, Yue; Chand, Tara; Sen, Zümürüt Duygu et al. (2023): Association between decreased interhemispheric functional connectivity of the insula and duration of illness in recurrent depression. In: *Journal of affective disorders* 329, S. 88–95. DOI: 10.1016/j.jad.2023.02.083.
64. Guze, Samuel B. (1995): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). In: *The American journal of psychiatry* 152 (8), S. 1228. DOI: 10.1176/ajp.152.8.1228.
65. Hamilton, J. Paul; Chen, Michael C.; Waugh, Christian E.; Joormann, Jutta; Gotlib, Ian H. (2015): Distinctive and common neural underpinnings of major depression, social anxiety, and their comorbidity. In: *Social cognitive and affective neuroscience* 10 (4), S. 552–560. DOI: 10.1093/scan/nsu084.
66. Hamilton, J. Paul; Furman, Daniella J.; Chang, Catie; Thomason, Moriah E.; Dennis, Emily; Gotlib, Ian H. (2011): Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. In: *Biological psychiatry* 70 (4), S. 327–333. DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.02.003.
67. Hamilton, Max (1959): The assessment of anxiety states by rating. In: *The British journal of medical psychology* 32 (1), S. 50–55. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
68. Harris, E. Clare; Barraclough, Brian (1997): Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 170, S. 205–228. DOI: 10.1192/bjp.170.3.205.
69. Hautzinger, Martin; Keller, Ferdinand; Kühner, Christine (2006): BDI-II. Beck Depressions-Inventar. Revision. Manual. Frankfurt am Main: Harcourt Test Services GmbH.
70. He, Cancan; Gong, Liang; Yin, Yingying; Yuan, Yonggui; Zhang, Haisan; Lv, Luxian et al. (2019): Amygdala connectivity mediates the association between anxiety and depression in patients with major depressive disorder. In: *Brain imaging and behavior* 13 (4), S. 1146–1159. DOI: 10.1007/s11682-018-9923-z.
71. Heeger, David J.; Ress, David (2002): What does fMRI tell us about neuronal activity? In: *Nature reviews. Neuroscience* 3 (2), S. 142–151. DOI: 10.1038/nrn730.
72. Hilland, Eva; Landrø, Nils I.; Harmer, Catherine J.; Maglanoc, Luigi A.; Jonassen, Rune (2018): Within-Network Connectivity in the Salience Network After Attention Bias Modification Training in Residual Depression: Report From a Preregistered Clinical Trial. In: *Frontiers in human neuroscience* 12, S. 508. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00508.
73. Horato, Natia; Quagliato, Laiana A.; Nardi, Antonio E. (2022): The relationship between emotional regulation and hemispheric lateralization in depression: a systematic review and a meta-analysis. In: *Translational psychiatry* 12 (1), S. 162. DOI: 10.1038/s41398-022-01927-9.
74. Hubbard, N. A.; Siless, Viviana; Frosch, Isabelle R.; Goncalves, M.; Lo, N.; Wang, J. et al. (2020): Brain function and clinical characterization in the Boston adolescent neuroimaging of depression and anxiety study. In: *NeuroImage. Clinical* 27, S. 102240. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102240.
75. Javaheripour, Nooshin; Li, Meng; Chand, Tara; Krug, Axel; Kircher, Tilo; Dannlowski, Udo et al. (2021): Altered resting-state functional connectome in major depressive disorder: a mega-analysis from the PsyMRI consortium. In: *Translational psychiatry* 11 (1), S. 511. DOI: 10.1038/s41398-021-01619-w.
76. Jenkins, Lianne M.; Stange, Jonathan P.; Bessette, Katie L.; Chang, Yi-Shin; Corwin, Samantha D.; Skerrett, Kristy A. et al. (2018): Differential engagement of cognitive control regions and

- subgenual cingulate based upon presence or absence of comorbid anxiety with depression. In: *Journal of affective disorders* 241, S. 371–380. DOI: 10.1016/j.jad.2018.07.082.
77. Jung, Ju-Yeon; Cho, Seo-Eun; Kim, Nambeom; Kang, Chang-Ki; Kang, Seung-Gul (2022): Decreased resting-state functional connectivity of the habenula-cerebellar in a major depressive disorder. In: *Frontiers in psychiatry* 13, S. 925823. DOI: 10.3389/fpsy.2022.925823.
 78. Jung, Ye-Ha; Shin, Jung E.; Lee, Yoonji I.; Jang, Joon H.; Jo, Hang J.; Choi, Soo-Hee (2018): Altered Amygdala Resting-State Functional Connectivity and Hemispheric Asymmetry in Patients With Social Anxiety Disorder. In: *Frontiers in psychiatry* 9, S. 164. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00164.
 79. Kaiser, Roselinde H.; Andrews-Hanna, Jessica R.; Wager, Tor D.; Pizzagalli, Diego A. (2015): Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. In: *JAMA psychiatry* 72 (6), S. 603–611. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0071.
 80. Kalmbach, David A.; Arnedt, J. Todd; Swanson, Leslie M.; Rapier, Jessica L.; Ciesla, Jeffrey A. (2017): Reciprocal dynamics between self-rated sleep and symptoms of depression and anxiety in young adult women: a 14-day diary study. In: *Sleep medicine* 33, S. 6–12. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.03.014.
 81. Kang, Lijun; Zhang, Aixia; Sun, Ning; Liu, Penghong; Yang, Chunxia; Li, Gaizhi et al. (2018): Functional connectivity between the thalamus and the primary somatosensory cortex in major depressive disorder: a resting-state fMRI study. In: *BMC psychiatry* 18 (1), S. 339. DOI: 10.1186/s12888-018-1913-6.
 82. Kendler, Kenneth S.; Gatz, Margaret; Gardner, Charles O.; Pedersen, Nancy L. (2006): A Swedish national twin study of lifetime major depression. In: *AJP* 163 (1), S. 109–114. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.109.
 83. Kendler, Kenneth S.; Karkowski, Laura M.; Prescott, Carol A. (1999): Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. In: *The American journal of psychiatry* 156 (6), S. 837–841. DOI: 10.1176/ajp.156.6.837.
 84. Kessler, Ronald C.; Berglund, Patricia; Demler, Olga; Jin, Robert; Merikangas, Kathleen R.; Walters, Ellen E. (2005): Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. In: *Archives of general psychiatry* 62 (6), S. 593–602. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593.
 85. Kessler, Ronald C.; Davis, Christopher G.; Kendler, Kenneth S. (1997): Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. In: *Psychological medicine* 27 (5), S. 1101–1119. DOI: 10.1017/s0033291797005588.
 86. Kessler, Ronald C.; Petukhova, Maria; Sampson, Nancy A.; Zaslavsky, Alan M.; Wittchen, Hans-Ullrich (2012): Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. In: *International journal of methods in psychiatric research* 21 (3), S. 169–184. DOI: 10.1002/mpr.1359.
 87. Kessler, Ronald C.; Sampson, Nancy A.; Berglund, Patricia; Gruber, Michael J.; Al-Hamzawi, Ali; Andrade-Bunting, Brendan et al. (2015): Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. In: *Epidemiology and psychiatric sciences* 24 (3), S. 210–226. DOI: 10.1017/S2045796015000189.
 88. Kim, Nayoung; Kim, M. Justin (2021): Altered Task-Evoked Corticolimbic Responsivity in Generalized Anxiety Disorder. In: *International journal of molecular sciences* 22 (7). DOI: 10.3390/ijms22073630.

89. Krug, Susann; Müller, Thomas J.; Kayali, Özelem; Leichter, Eerik; Peschel, Stephanie K. V.; Jahn, Niklas et al. (2022): Altered functional connectivity in common resting-state networks in patients with major depressive disorder: A resting-state functional connectivity study. In: *Journal of psychiatric research* 155, S. 33–41. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.07.040.
90. Kübler, Ulrike (2012): Encyclopedia of behavioral medicine. pp. 1919 - 1920. New York, NY: Springer.
91. Kuncel, Nathan R.; Tellegen, Auke (2009): A conceptual and empirical reexamination of the measurement of the social desirability of items: Implications for detecting desirable response style and scale development. In: *Personnel Psychology* 62 (2), S. 201–228. DOI: 10.1111/j.1744-6570.2009.01136.x.
92. Lai, Chien-Han (2020): Task MRI-Based Functional Brain Network of Anxiety. In: *Advances in experimental medicine and biology* 1191, S. 3–20. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0_1.
93. Lauterbur, Paul Christian (1973): Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. In: *Nature* 242 (5394), S. 190–191. DOI: 10.1038/242190a0.
94. LeDoux, Joseph E. (2003): The emotional brain, fear, and the amygdala. In: *Cellular and molecular neurobiology* 23 (4-5), S. 727–738. DOI: 10.1023/a:1025048802629.
95. LeDoux, Joseph E.; Pine, Daniel S. (2016): Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety: A Two-System Framework. In: *AJP* 173 (11), S. 1083–1093. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16030353.
96. Lehrl, Siegfried; Daun, H.; Schmidt, R. (1971): Eine Abwandlung des HAWIE-Wortschatztests als Kurztest zur Messung der Intelligenz Erwachsener. In: *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* (214(4)), S. 353–364.
97. Lewis, Philip M.; Thomson, Richard H.; Rosenfeld, Jeffrey V.; Fitzgerald, Paul B. (2016): Brain Neuromodulation Techniques: A Review. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 22 (4), S. 406–421. DOI: 10.1177/1073858416646707.
98. Li, Baojuan; Liu, Li; Friston, Karl J.; Shen, Hui; Wang, Lubin; Zeng, Ling-Li; Hu, Dewen (2013): A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression. In: *Biological psychiatry* 74 (1), S. 48–54. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.11.007.
99. Li, Gai-Zhi; Liu, Peng-Hong; Zhang, Ai-Xia; Andari, Elissar; Zhang, Ke-Rang (2022): A resting state fMRI study of major depressive disorder with and without anxiety. In: *Psychiatry research* 315, S. 114697. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114697.
100. Li, Wei; Cui, Huiru; Li, Hui; Colcombe, Stan; Smith, Robert C.; Cao, Xinyi et al. (2023): Specific and common functional connectivity deficits in drug-free generalized anxiety disorder and panic disorder: A data-driven analysis. In: *Psychiatry research* 319, S. 114971. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114971.
101. Li, Yanling; Dai, Xin; Wu, Huawang; Wang, Lijie (2021): Establishment of Effective Biomarkers for Depression Diagnosis With Fusion of Multiple Resting-State Connectivity Measures. In: *Frontiers in neuroscience* 15, S. 729958. DOI: 10.3389/fnins.2021.729958.
102. Liang, Sugai; Deng, Wei; Li, Xiaojing; Greenshaw, Andrew J.; Wang, Qiang; Li, Mingli et al. (2020): Biotypes of major depressive disorder: Neuroimaging evidence from resting-state default mode network patterns. In: *NeuroImage. Clinical* 28, S. 102514. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102514.

103. Liao, Wei; Chen, Huafu; Feng, Yuan; Mantini, Dante; Gentili, Claudio; Pan, Zhengyong et al. (2010a): Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder. In: *NeuroImage* 52 (4), S. 1549–1558. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.05.010.
104. Liao, Wei; Qiu, Changjian; Gentili, Claudio; Walter, Martin; Pan, Zhengyong; Ding, Jurong et al. (2010b): Altered effective connectivity network of the amygdala in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. In: *PloS one* 5 (12), e15238. DOI: 10.1371/journal.pone.0015238.
105. Liu, Richard T. (2017): Childhood Adversities and Depression in Adulthood: Current Findings and Future Directions. In: *Clinical psychology : a publication of the Division of Clinical Psychology of the American Psychological Association* 24 (2), S. 140–153. DOI: 10.1111/cpsp.12190.
106. Lu, Fengmei; Cui, Qian; Huang, Xinju; Li, Liyuan; Duan, Xujun; Chen, Heng et al. (2020): Anomalous intrinsic connectivity within and between visual and auditory networks in major depressive disorder. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 100, S. 109889. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109889.
107. Luca, Medana de; Beckmann, Christian F.; Stefano, Nicola de; Matthews, Paul M.; Smith, Stephen M. (2006): fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. In: *NeuroImage* 29 (4), S. 1359–1367. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.035.
108. Luo, Liang; Wu, Huawang; Xu, Jinping; Chen, Fangfang; Wu, Fengchun; Wang, Chao; Wang, Jiaojian (2021): Abnormal large-scale resting-state functional networks in drug-free major depressive disorder. In: *Brain imaging and behavior* 15 (1), S. 96–106. DOI: 10.1007/s11682-019-00236-y.
109. Luo, Lizhu; Wu, Kunhua; Lu, Yi; Gao, Shan; Kong, Xiangchao; Lu, Fengmei et al. (2018): Increased Functional Connectivity Between Medulla and Inferior Parietal Cortex in Medication-Free Major Depressive Disorder. In: *Frontiers in neuroscience* 12, S. 926. DOI: 10.3389/fnins.2018.00926.
110. Lv, Han; Zeineh, Michael; Goldstein-Piekarski, Andrea; Williams, Leanne M.; Wang, Z.; Zaharchuk, G. et al. (2018): Resting-State Functional MRI: Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know. In: *AJNR. American journal of neuroradiology* 39 (8), S. 1390–1399. DOI: 10.3174/ajnr.A5527.
111. Ma, Liangshuo; Hettema, John M.; Cousijn, Janna; Bjork, James M.; Steinberg, Joel L.; Keyser-Marcus, Lori et al. (2021): Resting-State Directional Connectivity and Anxiety and Depression Symptoms in Adult Cannabis Users. In: *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging* 6 (5), S. 545–555. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.09.015.
112. Manoliu, Andrei; Meng, Chun; Brandl, Felix; Doll, Anselm; Tahmasian, Masoud; Scherr, Martin et al. (2013): Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. In: *Frontiers in human neuroscience* 7, S. 930. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00930.
113. Marek, Scott; Dosenbach, Nico U. F. (2018): The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. In: *Dialogues in clinical neuroscience* 20 (2), S. 133–140. DOI: 10.31887/DCNS.2018.20.2/smarek.
114. Margraf, Jürgen; Ehlers, Anke (2007): Beck Angst-Inventar – deutsche Bearbeitung. Manual. Frankfurt a. Main: Harcourt Test Services.
115. McCabe, Ciara; Mishor, Zevic (2011): Antidepressant medications reduce subcortical-cortical resting-state functional connectivity in healthy volunteers. In: *NeuroImage* 57 (4), S. 1317–1323. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.051.

116. McHenry, Jenna; Carrier, Nicole; Hull, Elaine; Kabbaj, Mohamed (2014): Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 35 (1), S. 42–57. DOI: 10.1016/j.yfrne.2013.09.001.
117. McIntosh, Andrew M.; Sullivan, Patrick F.; Lewis, Cathryn M. (2019): Uncovering the Genetic Architecture of Major Depression. In: *Neuron* 102 (1), S. 91–103. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.03.022.
118. Meier, Sandra M.; Deckert, Jürgen (2019): Genetics of Anxiety Disorders. In: *Current psychiatry reports* 21 (3), S. 16. DOI: 10.1007/s11920-019-1002-7.
119. Menon, Vinod (2011): Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. In: *Trends in cognitive sciences* 15 (10), S. 483–506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
120. Mizzi, Simone; Pedersen, Mangor; Lorenzetti, Valentina; Heinrichs, Markus; Labuschagne, Izelle (2022): Resting-state neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review. In: *Molecular psychiatry* 27 (1), S. 164–179. DOI: 10.1038/s41380-021-01154-6.
121. Möller, Hans-Jürgen; Bandelow, Borwin; Volz, Hans-Peter; Barnikol, Utako Birgit; Seifritz, Erich; Kasper, Siegfried (2016): The relevance of 'mixed anxiety and depression' as a diagnostic category in clinical practice. In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 266 (8), S. 725–736. DOI: 10.1007/s00406-016-0684-7.
122. Mulders, Peter C.; van Eijndhoven, Philip F.; Schene, Aart H.; Beckmann, Christian F.; Tendolkar, Indira (2015): Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 56, S. 330–344. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.07.014.
123. Müller, Veronika I.; Cieslik, Edna C.; Serbanescu, Ilinca; Laird, Angela R.; Fox, Peter T.; Eickhoff, Simon B. (2017): Altered Brain Activity in Unipolar Depression Revisited: Meta-analyses of Neuroimaging Studies. In: *JAMA psychiatry* 74 (1), S. 47–55. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2783.
124. Nawijn, Laura; Dinga, Richard; Aghajani, Moji; van Tol, Marie-José; van der Wee, Nic J. A.; Wunder, Andreas et al. (2022): Neural correlates of anxious distress in depression: A neuroimaging study of reactivity to emotional faces and resting-state functional connectivity. In: *Depression and anxiety* 39 (7), S. 573–585. DOI: 10.1002/da.23264.
125. Ni, Ming-Fei; Zhang, Bing-Wei; Chang, Yi; Huang, Xiao-Feng; Wang, Xiao-Ming (2021): Altered resting-state network connectivity in panic disorder: an independent ComponentAnalysis. In: *Brain imaging and behavior* 15 (3), S. 1313–1322. DOI: 10.1007/s11682-020-00329-z.
126. Northoff, Georg (2020): Anxiety Disorders and the Brain's Resting State Networks: From Altered Spatiotemporal Synchronization to Psychopathological Symptoms. In: *Advances in experimental medicine and biology* 1191, S. 71–90. DOI: 10.1007/978-981-32-9705-0_5.
127. Northoff, Georg; Hirjak, Dusan; Wolf, Robert C.; Magioncalda, Paola; Martino, Matteo (2021): All roads lead to the motor cortex: psychomotor mechanisms and their biochemical modulation in psychiatric disorders. In: *Molecular psychiatry* 26 (1), S. 92–102. DOI: 10.1038/s41380-020-0814-5.
128. Oathes, Desmond J.; Patenaude, Brian; Schatzberg, Alan F.; Etkin, Amit (2015): Neurobiological signatures of anxiety and depression in resting-state functional magnetic resonance imaging. In: *Biological psychiatry* 77 (4), S. 385–393. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.08.006.
129. Ogawa, Seiji; Lee, T. M.; Kay, A. R.; Tank, D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87 (24), S. 9868–9872. DOI: 10.1073/pnas.87.24.9868.

130. Oudega, Mardien L.; van der Werf, Ysbrand D.; Dols, Annemieke; Wattjes, Mike P.; Barkhof, Frederik; Bouckaert, Filip et al. (2019): Exploring resting state connectivity in patients with psychotic depression. In: *PLoS one* 14 (1), e0209908. DOI: 10.1371/journal.pone.0209908.
131. Pannekoek, Justine N.; van der Werff, Steven J. A.; van Tol, Marie-José J.; Veltman, Dick J.; Aleman, André; Zitman, Frans G. et al. (2015): Investigating distinct and common abnormalities of resting-state functional connectivity in depression, anxiety, and their comorbid states. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 25 (11), S. 1933–1942. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.002.
132. Pannekoek, Justine N.; Veer, Ilya M.; van Tol, Marie-José; van der Werff, Steven J. A.; Demenescu, Liliana R.; Aleman, André et al. (2013a): Aberrant limbic and salience network resting-state functional connectivity in panic disorder without comorbidity. In: *Journal of affective disorders* 145 (1), S. 29–35. DOI: 10.1016/j.jad.2012.07.006.
133. Pannekoek, Justine N.; Veer, Ilya M.; van Tol, Marie-José; van der Werff, Steven J. A.; Demenescu, Liliana R.; Aleman, André et al. (2013b): Resting-state functional connectivity abnormalities in limbic and salience networks in social anxiety disorder without comorbidity. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 23 (3), S. 186–195. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.018.
134. Peng, Xiaolong; Lin, Pan; Wu, Xiaoping; Gong, Ruxue; Yang, Rui; Wang, Jue (2018): Insular subdivisions functional connectivity dysfunction within major depressive disorder. In: *Journal of affective disorders* 227, S. 280–288. DOI: 10.1016/j.jad.2017.11.018.
135. Pourhamzeh, Mahsa; Moravej, Fahimeh Ghasemi; Arabi, Mehrnoosh; Shahriari, Elahe; Mehrabi, Soraya; Ward, Richard et al. (2022): The Roles of Serotonin in Neuropsychiatric Disorders. In: *Cellular and molecular neurobiology* 42 (6), S. 1671–1692. DOI: 10.1007/s10571-021-01064-9.
136. Qin, Pengmin; Northoff, Georg (2011): How is our self related to midline regions and the default-mode network? In: *NeuroImage* 57 (3), S. 1221–1233. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.028.
137. Racine, Nicole; McArthur, Brae Anne; Cooke, Jessica E.; Eirich, Rachel; Zhu, Jenney; Madigan, Sheri (2021): Global Prevalence of Depressive and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents During COVID-19: A Meta-analysis. In: *JAMA pediatrics* 175 (11), S. 1142–1150. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.2482.
138. Raichle, Marus E.; MacLeod, Ann Mary; Snyder, Abraham Z.; Powers, William J.; Gusnard, Debra A.; Shulman, Gordon L. (2001): A default mode of brain function. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (2), S. 676–682. DOI: 10.1073/pnas.98.2.676.
139. Rolls, Edmund T.; Huang, Chu-Chung; Lin, Ching-Po; Feng, Jianfeng; Joliot, Marc (2020): Automated anatomical labelling atlas 3. In: *NeuroImage* 206, S. 116189. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116189.
140. Roy, Amy K.; Fudge, Julie L.; Kelly, Clare; Perry, Justin S. A.; Daniele, Teresa; Carlisi, Christina et al. (2013): Intrinsic functional connectivity of amygdala-based networks in adolescent generalized anxiety disorder. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 52 (3), 290–299.e2. DOI: 10.1016/j.jaac.2012.12.010.
141. Santomauro, Damian (2021): Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. In: *Lancet (London, England)* 398 (10312), S. 1700–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7.

142. Saris, Ilja M. J.; Penninx, Brenda W. J. H.; Dinga, Richard; van Tol, Marie-Jose; Veltman, Dick J.; van der Wee, Nic J. A.; Aghajani, Moji (2020): Default Mode Network Connectivity and Social Dysfunction in Major Depressive Disorder. In: *Scientific reports* 10 (1), S. 194. DOI: 10.1038/s41598-019-57033-2.
143. Saß, Henning; Houben, Isabel (2003): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. Textrevision ; DSM-IV-TR ; übersetzt nach der Textrevision der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association. Göttingen, Bern: Hogrefe.
144. Saß, Henning; Wittchen, Hans-Ulrich; Zaudig, Michael (Hg.) (1996): Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen. DSM-IV ; übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association. Unter Mitarbeit von Isabel Houben. American Psychiatric Association. Göttingen: Hogrefe Verl. für Psychologie.
145. Satzger, Wolfgang; Fessmann, Herbert; Engel, Rolf R. (2002): Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? In: *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 23 (2), S. 159–170. DOI: 10.1024//0170-1789.23.2.159.
146. Schaefer, Alexander; Kong, Ru; Gordon, Evan M.; Laumann, Timothy O.; Zuo, Xi-Nian; Holmes, Avram J. et al. (2018): Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 28 (9), S. 3095–3114. DOI: 10.1093/cercor/bhx179.
147. Schirmer, Saskia Thérèse; Beckmann, Fienne-Elisa; Gruber, Hanna; Schlaaff, Konstantin; Scheermann, Denise; Seidenbecher, Stephanie et al. (2023): Decreased functional connectivity in patients with major depressive disorder and a history of childhood traumatization through experiences of abuse. In: *Behavioural brain research* 437, S. 114098. DOI: 10.1016/j.bbr.2022.114098.
148. Schmider, Emanuel; Ziegler, Matthias; Danay, Erik; Beyer, Luzi; Bühner, Markus (2010): Is It Really Robust? In: *Methodology* 6 (4), S. 147–151. DOI: 10.1027/1614-2241/a000016.
149. Seeley, William W.; Menon, Vinod; Schatzberg, Alan F.; Keller, Jennifer; Glover, Gary H.; Kenna, Heather et al. (2007): Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (9), S. 2349–2356. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.
150. Segal, Daniel L.; Hersen, Michel; van Hasselt, Vincent B. (1994): Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-III-R: an evaluative review. In: *Comprehensive psychiatry* 35 (4), S. 316–327. DOI: 10.1016/0010-440x(94)90025-6.
151. Shehzad, Zarrar; Kelly, A. M. Clare; Reiss, Philip T.; Gee, Dylan G.; Gotimer, Kristin; Uddin, Lucina Q. et al. (2009): The resting brain: unconstrained yet reliable. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 19 (10), S. 2209–2229. DOI: 10.1093/cercor/bhn256.
152. Shin, Lisa M.; Liberzon, Israel (2010): The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. In: *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 35 (1), S. 169–191. DOI: 10.1038/npp.2009.83.
153. Sindermann, Lisa; Redlich, Ronny; Opel, Nils; Böhnlein, Joscha; Dannlowski, Udo; Leehr, Elisabeth Johanna (2021): Systematic transdiagnostic review of magnetic-resonance imaging results: Depression, anxiety disorders and their co-occurrence. In: *Journal of psychiatric research* 142, S. 226–239. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.07.022.

154. Singh, Krish D.; Fawcett, I. P. (2008): Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. In: *NeuroImage* 41 (1), S. 100–112. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.051.
155. Sladky, Ronald; Friston, Karl J.; Tröstl, Jasmin; Cunnington, Ross; Moser, Ewald; Windischberger, Christian (2011): Slice-timing effects and their correction in functional MRI. In: *NeuroImage* 58 (2), S. 588–594. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.078.
156. Smith, Stephen M.; Beckmann, Christian F.; Andersson, Jesper; Auerbach, Edward J.; Bijsterbosch, Janine; Douaud, Gwenaëlle et al. (2013): Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. In: *NeuroImage* 80, S. 144–168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.039.
157. Smitha, Karavallil A.; Manattu, Arun K.; Thomas, Bejoy; Kapilamoorthy, Tirur R.; Kesavadas, Chandrasekharan; Akhil Raja, K.; Rajesh, P. G. (2017): Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. In: *The neuroradiology journal* 30 (4), S. 305–317. DOI: 10.1177/1971400917697342.
158. Smoller, Jordan W.; Block, Stefanie R.; Young, Mirella M. (2009): Genetics of anxiety disorders: the complex road from DSM to DNA. In: *Depression and anxiety* 26 (11), S. 965–975. DOI: 10.1002/da.20623.
159. Snyder, Hannah R. (2013): Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. In: *Psychological bulletin* 139 (1), S. 81–132. DOI: 10.1037/a0028727.
160. Sridharan, Devarajan; Levitin, Daniel J.; Menon, Vinod (2008): A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (34), S. 12569–12574. DOI: 10.1073/pnas.0800005105.
161. Strauß, Bernhard (2005): Klinische Interviews und Ratingskalen. Göttingen: Hogrefe (Diagnostik für Klinik und Praxis 3). Online verfügbar unter <http://elibrary.hogrefe.de/9783840918605/1>.
162. Suppiger, Andrea; In-Albon, Tina; Herren, Chantal; Bader, Klaus; Schneider, Silvia; Margraf, Jürgen (2008): Reliabilität des Diagnostischen Interviews bei Psychischen Störungen (DIPS für DSM-IV-TR) unter klinischen Routinebedingungen. In: *Verhaltenstherapie* 18 (4), S. 237–244. DOI: 10.1159/000169699.
163. Thase, Michael E.; Weisler, Richard H.; Manning, J. Sloan; Trivedi, Madhukar H. (2017): Utilizing the DSM-5 Anxious Distress Specifier to Develop Treatment Strategies for Patients With Major Depressive Disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 78 (9), S. 1351–1362. DOI: 10.4088/JCP.ot17015ah1.
164. Tiller, John W. G. (2012): Depression and anxiety. In: *Med J Aust* 1 (4), S. 28–31. DOI: 10.5694/mjao12.10628.
165. Tozzi, Leonardo; Zhang, Xue; Chesnut, Megan; Holt-Gosselin, Bailey; Ramirez, Carolina A.; Williams, Leanne M. (2021): Reduced functional connectivity of default mode network subsystems in depression: Meta-analytic evidence and relationship with trait rumination. In: *NeuroImage. Clinical* 30, S. 102570. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102570.
166. Uddin, Lucina Q. (2015): Salience processing and insular cortical function and dysfunction. In: *Nature reviews. Neuroscience* 16 (1), S. 55–61. DOI: 10.1038/nrn3857.

167. Uddin, Lucina Q.; Yeo, B. T. Thomas; Spreng, R. Nathan (2019): Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. In: *Brain topography* 32 (6), S. 926–942. DOI: 10.1007/s10548-019-00744-6.
168. van de Ven, Vincent G.; Formisano, Elia; Prvulovic, David; Roeder, Christian H.; Linden, David E. J. (2004): Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. In: *Human brain mapping* 22 (3), S. 165–178. DOI: 10.1002/hbm.20022.
169. van den Heuvel, Martijn P.; Hulshoff Pol, Hilleke E. (2010): Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 20 (8), S. 519–534. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008.
170. van Tol, Marie-José; van der Wee, Nic J. A.; Veltman, Dick J. (2021): Fifteen years of NESDA Neuroimaging: An overview of results related to clinical profile and bio-social risk factors of major depressive disorder and common anxiety disorders. In: *Journal of affective disorders* 289, S. 31–45. DOI: 10.1016/j.jad.2021.04.009.
171. Veer, Ilya M.; Beckmann, Christian F.; van Tol, Marie-José; Ferrarini, Luca; Milles, Julien; Veltman, Dick J. et al. (2010): Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. In: *Frontiers in systems neuroscience* 4. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00041.
172. Vincent, Justin L.; Kahn, Itamar; Snyder, Abraham Z.; Raichle, Marcus E.; Buckner, Randy L. (2008): Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. In: *Journal of neurophysiology* 100 (6), S. 3328–3342. DOI: 10.1152/jn.90355.2008.
173. Wang, Jinhui; Zuo, Xinian; He, Yong (2010): Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. In: *Frontiers in systems neuroscience* 4, S. 16. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00016.
174. Wang, Junjing; Wang, Ying; Huang, Huiyuan; Jia, Yanbin; Zheng, Senning; Zhong, Shuming et al. (2020a): Abnormal dynamic functional network connectivity in unmedicated bipolar and major depressive disorders based on the triple-network model. In: *Psychological medicine* 50 (3), S. 465–474. DOI: 10.1017/S003329171900028X.
175. Wang, Li; Li, Feng; Mitchell, Philip B.; Wang, Chuan-Yue; Si, Tian-Mei (2020b): Striatal Resting-State Connectivity Abnormalities Associated With Different Clinical Stages of Major Depressive Disorder. In: *The Journal of clinical psychiatry* 81 (2). DOI: 10.4088/JCP.19m12790.
176. Wang, Li; Xia, Mingrui; Li, Ke; Zeng, Yawei; Su, Yunai; Dai, Wenji et al. (2015): The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder. In: *Human brain mapping* 36 (2), S. 768–778. DOI: 10.1002/hbm.22663.
177. Wang, Qianqian; Wang, Chunjie; Deng, Qiuyue; Zhan, Linlin; Tang, Yingying; Li, Huayun et al. (2022): Alterations of regional spontaneous brain activities in anxiety disorders: A meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 296, S. 233–240. DOI: 10.1016/j.jad.2021.09.062.
178. Weber-Goericke, Fanny; Muehlhan, Markus (2019): A quantitative meta-analysis of fMRI studies investigating emotional processing in excessive worriers: Application of activation likelihood estimation analysis. In: *Journal of affective disorders* 243, S. 348–359. DOI: 10.1016/j.jad.2018.09.049.
179. Weijters, Bert; Baumgartner, Hans; Schillewaert, Niels (2013): Reversed item bias: an integrative model. In: *Psychological methods* 18 (3), S. 320–334. DOI: 10.1037/a0032121.

180. Wen, Xiaotong; Han, Bukui; Li, Huanhuan; Dou, Fengyu; Wei, Guodong; Hou, Gangqiang; Wu, Xia (2023): Unbalanced amygdala communication in major depressive disorder. In: *Journal of affective disorders* 329, S. 192–206. DOI: 10.1016/j.jad.2023.02.091.
181. Williams, Leanne M. (2016): Precision psychiatry: a neural circuit taxonomy for depression and anxiety. In: *The lancet. Psychiatry* 3 (5), S. 472–480. DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00579-9.
182. Williams, Leanne M. (2017): Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. In: *Depression and anxiety* 34 (1), S. 9–24. DOI: 10.1002/da.22556.
183. Wittchen, Hans-Ullrich; Zaudig, Michael; Fydrich, Thomas (1997): SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
184. Wittchen, Hans-Ulrich; Jacobi, Frank; Klose, Michael; Ryl, Livia (Hg.) (2010): Depressive Erkrankungen - Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut. Berlin: Robert-Koch-Institut (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 51).
185. Xia, Mingrui; Wang, Jinhui; He, Yong (2013): BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. In: *PloS one* 8 (7), e68910. DOI: 10.1371/journal.pone.0068910.
186. Xiong, Hang; Guo, Rong-Juan; Shi, Hua-Wei (2020): Altered Default Mode Network and Salience Network Functional Connectivity in Patients with Generalized Anxiety Disorders: An ICA-Based Resting-State fMRI Study. In: *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2020, S. 4048916. DOI: 10.1155/2020/4048916.
187. Xu, Jie; van Dam, Nicholas T.; Feng, Chunliang; Luo, Yuejia; Ai, Hui; Gu, Ruolei; Xu, Pengfei (2019): Anxious brain networks: A coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of resting-state functional connectivity studies in anxiety. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 96, S. 21–30. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.11.005.
188. Xu, Xiaolei; Dai, Jing; Chen, Yuanshu; Liu, Congcong; Xin, Fei; Zhou, Xinqi et al. (2021): Intrinsic connectivity of the prefrontal cortex and striato-limbic system respectively differentiate major depressive from generalized anxiety disorder. In: *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 46 (4), S. 791–798. DOI: 10.1038/s41386-020-00868-5.
189. Yan, Chao-Gan; Chen, Xiao; Le Li; Castellanos, Francisco Xavier; Bai, Tong-Jian; Bo, Qi-Jing et al. (2019): Reduced default mode network functional connectivity in patients with recurrent major depressive disorder. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116 (18), S. 9078–9083. DOI: 10.1073/pnas.1900390116.
190. Yang, Chunxia; Zhang, Aixia; Jia, Aixiang; Ma, Jack X.; Sun, Ning; Wang, Yanfang et al. (2018): Identify abnormalities in resting-state brain function between first-episode, drug-naive major depressive disorder and remitted individuals: a 3-year retrospective study. In: *Neuroreport* 29 (11), S. 907–916. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001054.
191. Yang, Hong; Chen, Xiao; Chen, Zuo-Bing; Le Li; Li, Xue-Ying; Castellanos, Francisco Xavier et al. (2021): Disrupted intrinsic functional brain topology in patients with major depressive disorder. In: *Molecular psychiatry* 26 (12), S. 7363–7371. DOI: 10.1038/s41380-021-01247-2.
192. Yang, Yang; Zhong, Ning; Imamura, Kazuyuki; Lu, Shengfu; Li, Mi; Zhou, Haiyan et al. (2016): Task and Resting-State fMRI Reveal Altered Salience Responses to Positive Stimuli in Patients with Major Depressive Disorder. In: *PloS one* 11 (5), e0155092. DOI: 10.1371/journal.pone.0155092.

193. Yeo, B. T. Thomas; Krienen, Fenna M.; Sepulcre, Jorge; Sabuncu, Mert R.; Lashkari, Danial; Hol-linshead, Marisa et al. (2011): The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. In: *Journal of neurophysiology* 106 (3), S. 1125–1165. DOI: 10.1152/jn.00338.2011.
194. Yu, Yue; Chen, Yue; Wu, Yue; Bai, Tongjian; Wei, Qiang; Ji, Yang et al. (2023): The Common Neural Mechanism of Somatic Symptoms of Depression and Anxiety Disorders: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. In: *Neuropsychobiology* 82 (1), S. 51–60. DOI: 10.1159/000527276.
195. Yun, Je-Yeon; Kim, Yong-Ku (2021): Graph theory approach for the structural-functional brain connectome of depression. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 111, S. 110401. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110401.
196. Zhou, Hui-Xia; Chen, Xiao; Shen, Yang-Qian; Le Li; Chen, Ning-Xuan; Zhu, Zhi-Chen et al. (2020): Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. In: *NeuroImage* 206, S. 116287. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116287.
197. Zhu, Chunyan; Zhang, Ting; Li, Qianqian; Chen, Xingui; Wang, Kai (2022): Depression and Anxiety During the COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Mechanism, and Treatment. In: *Neuroscience bulletin*, S. 1–10. DOI: 10.1007/s12264-022-00970-2.
198. Zu, Meidan; Wang, Anzhen; Bai, Tongjian; Xie, Wen; Guan, Jianjun; Tian, Yanghua; Wang, Kai (2019): Resting-State Functional Connectivity Between Centromedial Amygdala and Insula as Related to Somatic Symptoms in Depressed Patients: A Preliminary Study. In: *Psychosomatic medicine* 81 (5), S. 434–440. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000697.
199. Zuo, Xi-Nian; Xing, Xiu-Xia (2014): Test-retest reliabilities of resting-state fMRI measurements in human brain functional connectomics: a systems neuroscience perspective. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 45, S. 100–118. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.009.

7 Danksagungen

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

8 Ehrenerklärung

8.1 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Funktionelle neuronale Netzwerk-Konnektivität
im Resting State
bei Patienten mit Depression und komorbider Angststörung**

in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Frodl und seine Arbeitsgruppe „Bildgebende Verfahren der Psychiatrie der Universitätsklinik Magdeburg“ ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 27.11.2023

Hanna Gruber

8.2 Erklärung zur strafrechtlichen Verurteilung

Ich erkläre hiermit, nicht wegen einer Straftat verurteilt worden zu sein, die Wissenschaftsbezug hat.

Magdeburg, den 27.11.2023

Hanna Gruber

9 Darstellung des Bildungsweges

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

10 Anlagen

10.1 Patienteninformationen und Einwilligungserklärungen

10.1.1 MRT-Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung

Fragebogen für Teilnehmer/innen an Magnetresonanztomographie-untersuchungen an der Klinik für Neurologie der OvG-Universität Magdeburg

Name:.....
 Vorname:..... Geschlecht:.....Gewicht:.....
 Geburtsdatum:.....Größe :.....
 Straße und Hausnummer:.....
 Wohnort:.....
 Telefon/eMail:.....
 Beruf:.....

Beantworten Sie bitte folgende Fragen zu möglichen Gegenanzeigen für Ihre Teilnahme an den Untersuchungen (Zutreffendes unterstreichen bzw. ausfüllen):

Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers oder anderer elektrischer Geräte ? ja weiß nicht nein
 Tragen Sie metallische Implantate (zum Beispiel Zahnschrauben, Zahndraht, künstliche Gelenke, Knochennägel oder metallische mechanische Verhütungsmittel)? ja weiß nicht nein
 Wurden bei Ihnen in der Vergangenheit Operationen durchgeführt? ja weiß nicht nein
 Wenn ja, wann und welche:

.....
 Befinden sich an oder in Ihrem Körper andere metallische Fremdkörper (z.B. Piercing, Metallsplitter) ? ja weiß nicht nein
 Tragen Sie ein medizinisches Pflaster ? ja weiß nicht nein
 Haben Sie Tattoos (inklusive Permanent MakeUp) ? ja weiß nicht nein
 Haben oder hatten Sie einen Tinnitus? ja weiß nicht nein
 Haben Sie ein Anfallsleiden (Fallsucht, Epilepsie)? ja weiß nicht nein
 Leiden Sie unter Platzangst? ja weiß nicht nein
 Besteht die Möglichkeit, dass Sie schwanger sind? ja weiß nicht nein

Beantworten Sie bitte folgende für unsere Untersuchungen wichtigen Fragen:

Sind Sie Brillenträger/in? ja weiß nicht nein
 Tragen Sie Kontaktlinsen? ja weiß nicht nein
 Haben Sie Hörprobleme? ja weiß nicht nein
 Sind Sie linkshändig oder rechtshändig? links weiß nicht rechts

Ich habe alle Fragen auf dieser Seite wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen beantwortet.

Ort Datum Unterschrift der Probandin/des Probanden

Informationsblatt

Sehr geehrte Probandin! Sehr geehrter Proband!

Wenn Sie Ihr Einverständnis erklären, nehmen Sie an Untersuchungen teil, bei denen die Methode der Magnetresonanztomographie (MRT) angewandt wird. Im folgenden erhalten Sie einige Informationen zu derartigen Messungen. Selbstverständlich können Sie sich mit allen Fragen zu diesem Thema jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchungen, an die Mitarbeiter des Labors für Magnetresonanztomographie wenden.

Allgemeine Informationen

Vor Beginn einer Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter ausführlich über die für den Tag geplanten Messungen und deren Zielstellung informiert. Sie haben das Recht, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Messung abzulehnen. Auch während der gesamten Untersuchung werden Sie vom Untersuchungsleiter jederzeit gehört und können ohne Angabe von Gründen den Abbruch der Untersuchung verlangen.

Die Untersuchungen dürfen erst beginnen, wenn Sie den Probandenfragebogen und die Einwilligungserklärung ausgefüllt und unterschrieben haben.

Die bei den Untersuchungen mit Ihnen gewonnenen Daten werden mit Computern weiterverarbeitet und sollen eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Die Verarbeitung und Veröffentlichung erfolgt in anonymisierter Form, damit ist eine Zuordnung zu Ihrer Person nicht möglich.

Für Ihren Weg zur und von der Untersuchung besteht kein Unfallversicherungsschutz.

Ablauf einer Untersuchung

Für die Untersuchungen müssen Sie sich auf eine Liege legen. Bei einigen Messungen wird in der Nähe des zu untersuchenden Körperteils eine Spule angebracht. Auf der Liege werden Sie dann langsam in die Röhre des Magnetresonanztomographen geschoben oder gefahren. Dort befinden Sie sich während der gesamten Untersuchung, die normalerweise 60 bis 90 Minuten dauert, in einem starken Magnetfeld, das für die Untersuchung benötigt wird. Während der eigentlichen Messung werden zusätzliche Hochfrequenzfelder, die Sie weder spüren noch hören können, und sogenannte Magnetfeldgradienten, die sich als klopfendes oder piepsendes Geräusch bemerkbar machen, eingeschaltet. Während der gesamten Untersuchungen sollten Sie versuchen, möglichst ruhig liegen zu bleiben. Bei Untersuchungen mit der funktionellen Magnetresonanztomographie müssen Sie zusätzlich einige Aufgaben erfüllen, die Ihnen zuvor vom Untersuchungsleiter erklärt werden. Auch bei diesen Untersuchungen ist es von großer Bedeutung, daß Sie sich wenig bewegen. Um dies zu erleichtern, wird Ihr Kopf während einer funktionellen Magnetresonanztomographieuntersuchung mit Polstern und anderen Hilfsmitteln schmerzfrei fixiert.

Methode der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT ist ein weitverbreitetes Standardverfahren der bildgebenden Diagnostik, welches bei Einhaltung der Sicherheitsvorschriften nach heutigem Wissensstand keine schädigenden Nebenwirkungen verursacht. Sie nutzt den Effekt, daß die Atomkerne des Wasserstoffs, aus dem wir zu einem ganz großen Teil bestehen, magnetisch sind. Bildlich kann man sich diese als winzig kleine Kompaßnadeln vorstellen. In einem starken Magnetfeld orientieren sich die Atomkerne des Wasserstoffs nun so, wie sich eine Kompaßnadel im Erdmagnetfeld ausrichtet. Mittels geeigneter Antennen, die hier Spulen genannt werden, strahlt man für Bruchteile von Sekunden Radiowellen mit geeigneter Frequenz, der sogenannten Resonanzfrequenz, aus, die den Orientierungszustand der

Wasserstoffatomkerne stören. Veranschaulicht drehe man mit dem Finger die Kompaßnadel in Ost-West-Richtung. So wie beim Loslassen der Kompaßnadel diese sich wieder in Nord-Süd-Richtung zurückdreht so drehen sich die Atomkerne des Wasserstoffs nach Abschalten der Radiowellen zurück in ihre ursprüngliche Richtung. Dabei senden sie nun ihrerseits Radiowellen zurück, deren Stärke und zeitliches Verhalten vom Gewebetyp abhängt. Zudem kann man durch das zusätzliche Schalten von sogenannten Magnetfeldgradienten den räumlichen Ursprung der Radiowellen eindeutig festlegen. Ein Computer errechnet schließlich aus den aufgezeichneten Radiowellen die Schnittbilder, welche man fachlich auch als *Tomogramme* bezeichnet.

Ziele der Untersuchungen

Mit einer Magnetresonanztomographie können verschiedene Ziele verfolgt werden. Beispielsweise kann ein Bild aufgenommen werden, mit dem Abstände und Volumina von unterschiedlichen Strukturen vermessen werden sollen. Eine andere Variante, nämlich die sogenannte funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), mißt die Vorgänge im Gehirn begleitenden Durchblutungsänderungen mit hoher räumlicher Auflösung. Sie werden vor jeder Untersuchung ausführlich über das konkrete Ziel der Messung informiert.

Mögliche Risiken der Methode

Der Magnetresonanztomograph hält alle für die Sicherheit des Betriebes und insbesondere die Sicherheit der Probanden oder Patienten erforderlichen Grenzwerte ein. Es wurde vom TÜV einer Sicherheitsprüfung unterzogen und wird darüber hinaus in den vorgeschriebenen Intervallen überprüft. Dennoch müssen die nachfolgenden Punkte beachtet werden:

- (a) Herzschrittmacher können im Magnetfeld ihre Funktionsfähigkeit verlieren. Deshalb dürfen Personen mit Herzschrittmachern nicht an den Untersuchungen teilnehmen.
- (b) Personen mit Cochlea-Implantaten, Neurostimulatoren, Defibrillatoren oder Pumpensystemen sollten nicht einem hohen Magnetfeld ausgesetzt werden, da es auch in diesen Fällen zu Risiken durch magnetische Kräfte oder Felder kommen kann.
- (c) Metallische Implantate und andere Fremdkörper wie Geschossteile können ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen.
- (d) Auf ferromagnetische Gegenstände (z. B. Gegenstände, die Eisen oder Nickel enthalten) im Bereich des Magneten (z. B. Messer, Schraubenzieher, Münzen, Haarspangen, ...) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Die Gegenstände werden mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Versuchspersonen erheblich verletzen.
- (e) Kleine Metallsplitter im Auge können durch magnetische Kräfte bewegt oder gedreht werden und das Auge verletzen.
- (f) Bei einer Messung mit der Magnetresonanztomographie kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z. B. bei Radiosendern und Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen, aber nicht spürbaren Erwärmung des untersuchten Gewebes führen.
- (g) Bei großflächigen Tattoos kann es zu starken Erwärmungen kommen.
- (h) Das Schalten der Magnetfeldgradienten erzeugt als unerwünschten Nebeneffekt Lärm, der Schallpegel von über 100 dB(A) erreichen kann. Deshalb müssen Sie bei allen Messungen entweder schallabsorbierende Kopfhörer oder Lärmschutzohrenstopfen tragen, die von uns zur Verfügung gestellt werden. Bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßnahme kann eine Schädigung des Hörsystems ausgeschlossen werden.

Einwilligungserklärung

Name der Probandin/des Probanden _____

Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der geplanten Untersuchungen mit der Magnetresonanztomographie eingehend unterrichtet worden. Dazu lag mir ein entsprechender Fragebogen zu Kontraindikationen sowie ein Informationsblatt vor. Zu dem Ablauf und den möglichen Risiken konnte ich Fragen stellen; die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich willige hiermit in die Teilnahme an den Untersuchungen ein. Mir ist bekannt, daß ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, daß die bei Untersuchungen mit mir gewonnenen Daten mit Computern weiterverarbeitet und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Hiermit bin ich einverstanden, wenn die Verarbeitung und Veröffentlichung in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich weiß, dass die Erstellung einer individuellen Diagnostik nicht das Ziel der hier durchgeführten Messungen ist und dass die aufgenommenen Bilder nicht systematisch auf Auffälligkeiten untersucht werden. Sollten dennoch zufällig in den erhobenen Daten Besonderheiten bemerkt werden, bin ich damit einverstanden, dass die Bilder zur Beurteilung an einen Arzt weitergeleitet werden. Erscheint es nach dieser ersten Beurteilung sinnvoll und notwendig, werde ich über den Befund informiert und beraten.

Mir ist bekannt, dass für meine Wege zur und von der Untersuchung kein Unfallversicherungsschutz besteht.

Ort Datum Unterschrift der Probandin/des Probanden

Ort Datum Unterschrift der Mitarbeiterin/des Mitarbeiters,
die/der das Informationsgespräch geführt hat

10.1.2 Probandeninformation und Einwilligungserklärung



**MEDIZINISCHE
FAKULTÄT**

Universitätsklinik für
Psychiatrie und
Psychotherapie

Direktor :
Prof. Dr. med. Thomas Frodl

Universitätsklinikum Magdeburg A.O.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Chefsekretariat
Telefon: +49 391 67-15029
Telefax: +49 391 67-15223

Ansprechpartner
Prof. T. Frodl
Telefon 0391 / 6715029

PROBANDENINFORMATION zum Ablauf der Untersuchung

„Beeinflusst Missbrauch in der Kindheit die funktionelle Konnektivität¹ und die MR-spektroskopisch messbaren Metaboliten² im Gehirn von Personen mit komorbiden³ Depressionen und Angststörungen?“

Sehr geehrte Studienteilnehmerin,
sehr geehrter Studienteilnehmer,

Bitte lesen Sie dieses Informationsschreiben aufmerksam durch und fragen Sie die/den Ansprechpartner/in, wenn Sie etwas nicht verstehen. Wenn Sie der Teilnahme an der Studie zustimmen, möchten wir Sie bitten, die Einverständniserklärung zu unterschreiben. Ein Exemplar dieser Erklärung wird Ihnen dann ausgehändigt. In dem folgenden Text werden mit der Bezeichnung Probanden sowohl Gesunde Vergleichsprobanden wie auch Patienten gemeint.

Ziele der Untersuchungen

Depressionen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Die Verläufe der Depression sind individuell sehr unterschiedlich, auch je nachdem ob eine zusätzliche Angststörung vorliegt. Eine zusätzliche Angststörung scheint ungünstige Einflüsse auf den Genesungsprozess zu haben. Da das gemeinsame Auftreten von depressiver Störung und Angststörung sehr häufig ist, wird postuliert, dass eine gemeinsame Ursache vorliegt. Wahrscheinliche Ursachen können in Stressfaktoren und auch genetischen Faktoren liegen.

Forschungsergebnisse der letzten Jahre weisen darauf hin, dass Veränderungen in der Hirnfunktion, im Immunsystem und im Hormonsystem eine wichtige Rolle in der Entstehung und beim Fortschreiten sowohl der Depressionen und der Angststörungen spielen.

¹ Funktionelle Konnektivität ist ein Maß, dass Aufschluss darüber gibt wie stark verschiedene Hirnregion miteinander gekoppelt sind bzw. gleichermaßen aktiviert werden

² Maß für die Konzentration von Neurotransmittern wie Glutamat und verschiedenen chemischen Substanzen, die in Nervenzellen vorkommen und die mit der MRT gemessen werden können

³ gemeinsam auftretenden

Ziel dieser Studie ist es, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Diffusion-MRT-Untersuchung die zugrundeliegenden Ursachen und Mechanismen von Depressionen und im speziellen von gemeinsam auftretender Depression und Angststörung zu erforschen. Außerdem soll der Zusammenhang zwischen Stressfaktoren, genetischen Faktoren und den funktionellen Veränderungen untersucht werden, wobei hier sowohl die Stressfaktoren erfragt werden sollen, als auch der Zustand des Stresshormonsystems und von entzündlichen Faktoren im Blut sowie des Stresshormons Kortisol im Speichel und Urin gemessen werden soll.

Daher werden in Magdeburg und Essen insgesamt 50 Patienten mit Depression, 50 Patienten mit Depression plus Angststörung und 50 gesunde Vergleichsprobanden untersucht werden. Die Patienten sollen zu einem Zeitpunkt untersucht werden, zu dem sie noch keine Antidepressiva eingenommen haben. Das Studienteam wird daher in Absprache mit den behandelnden Ärzten schnellst möglichst die MRT Untersuchungstermine vereinbaren, damit sich der Beginn der Behandlung mit Antidepressiva, falls diese vorgesehen ist, nicht unnötig verzögert.

Es ist zu beachten, dass schwangere Frauen oder Personen mit Vor- bzw. Begleiterkrankungen nicht in diese Studie eingeschlossen werden können.

VERSUCHSABLAUF

Zu Beginn der Untersuchungen werden sie von einem Arzt psychiatrisch klinisch und mittels Fragebögen sowie allgemein körperlich untersucht. Bei Frauen wird mittels Urinprobe eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen. Danach werden wir einige Fragebögen zu ihrer aktuellen Befindlichkeit mit Ihnen durchführen. Hierbei werden auch potentielle Kontraindikationen für MRT Untersuchungen erörtert. Diese Untersuchungen werden ca. 2 Stunden inklusive Pausen in Anspruch nehmen.

An zwei aufeinander folgenden Tagen findet je eine MRT Untersuchung an dem 3 Tesla MRT im Universitätsklinikum statt. Der Beginn erfolgt nach individueller Absprache. Die Dauer pro Messung beträgt ca. 1,0 Stunde. Außerdem wird eine neuropsychologische Untersuchung, die auf Konzentrationsvermögen, Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistungen, und Emotionsregulierung abzielt, durchgeführt. Mit Pausen dauert diese Untersuchung ebenfalls ca. 3 Stunden.

Die Untersuchung des Gehirns beim Menschen ist mit der Magnetresonanztomographie (MRT) möglich. Der Magnetresonanztomograph ist eine Röhre, die Schichtaufnahmen des Körpers ohne Röntgenstrahlen erzeugt. Wasser als Hauptbestandteil des menschlichen Körpers wird durch ein Magnetfeld und Radioimpulse angeregt, anschließend werden aus der Kernspin-Antwort die Schichtbilder berechnet. Diese Methode eröffnet die Möglichkeit in die Funktionsweise des Gehirns einen Einblick zu erhalten. Diese Untersuchungsmethode wird hier angewendet, da sie bei Einhaltung der Kontraindikationen (Herzschrittmacher, Herzklappen, Medikamentenpumpen, Klaustrophobie) risikolos ist und ohne invasive Maßnahmen, d.h. ohne die Notwendigkeit eines Eingriffes, einen Einblick in die Gehirnfunktion erlaubt. Es ist nicht nötig Kontrastmittel zu geben und es ist keine Belastung durch radioaktive Strahlung oder Röntgenstrahlung vorhanden. In der aktuellen Studie nutzen wir diese Messmethode, um mehr Wissen über Gehirnfunktionen zu erhalten, die für die Entstehung und Behandlung von Angststörungen und Depressionen wichtig sind.

Bei der Messung liegen Sie in der ca. 50 cm großen Röhre des MRT. Während dieser Messzeit sind sehr laute Klopfgeräusche zu hören, die völlig normal sind und von elektromagnetischen Schaltungen herrühren. Ein ausreichender Gehörschutz mittels Kopfhörer ist gewährleistet. Eine Verständigung mit dem Untersucher ist jederzeit möglich. Es wird darauf hingewiesen, dass sich aufgrund des starken Magnetfelds im MRT keinerlei metallhaltige Objekte am oder im Körper der untersuchten Person befinden dürfen. Zur Bestimmung der Entzündungsfaktoren sowie der Genetik, ist die Entnahme von 3 Blutproben (ca. 30ml) aus einer peripheren Vene erforderlich. Die Blutentnahme erfolgt durch einen Arzt oder eine Arzthelferin /Krankeschwester mit entsprechender Ausbildung. Außerdem bitten wir Sie um die Abgabe einer Urinprobe und einer Speichelprobe zur Bestimmung der Stresshormone.

Wir weisen Sie darauf hin, dass im Rahmen von Qualitätsprüfungen hinsichtlich der Probandeninstruktionen und Gesprächsführung durch das Studienpersonal die Gespräche im Scannerraum aufgezeichnet werden (nur Audioaufzeichnungen). Diese Aufzeichnungen werden (wie alle anderen Studiendaten auch) in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form (also ohne Namensnennung) archiviert (siehe auch Abschnitt zu Vertraulichkeit der Daten).

POTENZIELLER NUTZEN DER UNTERSUCHUNGEN

Diese Untersuchungen werden Aufschluss geben, welche Hirnregionen an der Entstehung und Unterhaltung von Depressionen beteiligt sind. Dabei sollen spezifische Netzwerkveränderungen und solche die charakteristisch für überlappende depressive und Angstsyndrome sind identifiziert werden.

WELCHEN NUTZEN KANN ICH AUS DIESER UNTERSUCHUNG GEWINNEN?

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ergibt sich aus dem Ergebnis noch keine direkte therapeutische oder sonstige Konsequenz, wir hoffen aber auf einen Erkenntnisgewinn, der langfristig dazu beiträgt, dass Betroffene mit Depressionen und Angsterkrankungen besser diagnostiziert und behandelt werden können.

Zufallsbefunde

Im Falle eines auffälligen Befundes wird Ihnen dies mitgeteilt, auf Wunsch auch dem behandelnden Arzt. Es besteht die wenig wahrscheinliche Möglichkeit, dass sich in den kernspintomographischen Aufnahmen des Gehirns als Zufallsbefund krankhafte Veränderungen finden. In diesem Fall wird Ihnen ein Vorschlag für eine fachärztliche Abklärung gemacht. Die Kosten für eine weiterführende Abklärung sind von Ihnen bzw. Ihrer Krankenkasse zu tragen. Möglicher Vorteil ist, dass Veränderungen früh erkannt und behandelt werden können. Auf der anderen Seite können Befunde aufgedeckt werden, die nicht oder nur bedingt behandelbar sind. Es können sich mögliche nachteilige Konsequenzen in der Arbeitswelt und bei zukünftigen Versicherungen ergeben. Eine Probandenversicherung, die diese möglichen nachteiligen Folgen für Sie abdeckt, besteht nicht. Auf der anderen Seite ersetzt die kernspintomographische Untersuchung eine diagnostische kernspintomographische Untersuchung nicht. Viele Veränderungen des Gehirns können im Rahmen der Untersuchung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

- o Ich wünsche, dass Zufallsbefunde an folgende Ärzte übermittelt werden:

3

AUFWANDSENTERSCHÄDIGUNG

Die Aufwandsentschädigung für die Studienteilnehmer gliedert sich in €30 für das 1. MRT und die klinische Untersuchung sowie in €30 für das 2. MRT und die neuropsychologische Testung). Bei vorzeitiger Beendigung der Versuchsteilnahme durch die Patienten wird die Aufwandsentschädigung für die bereits durchgeführten Teile der Untersuchung in jedem Fall gezahlt.

MIT WELCHEN RISIKEN IST DIESE UNTERSUCHUNG VERBUNDEN, WELCHE NEBENWIRKUNGEN KÖNNEN AUFTRETEN?

a) MRT

Sollten Sie metallhaltige Körperimplantate (z.B. Herzschrittmacher, Defibrillatoren, elektrisch aktive Hörgeräte, Gehörimplantate, Medikamentenpumpen oder andere elektrisch aktive Metallimplantate) tragen, dürfen Sie an der Untersuchung nicht teilnehmen. *Alle metallhaltigen Stoffe bzw. Gegenstände (z.B. Schlüsse, Münzen, Magnetkarten, Uhren) sind vor der Untersuchung abzulegen.* Bitte teilen Sie den untersuchenden Ärzten bzw. Wissenschaftlern mit, ob Sie eine metallhaltige Herzklappe haben, Metallimplantate aus der Orthopädie (z.B. Hüftgelenksprothesen), Gefäßclips oder metallhaltige Tätowierungen haben. Es muss dann im Einzelfall nach Rücksprache mit den Radiologen geklärt werden, ob die Untersuchung durchgeführt werden kann.

Bei Beachtung dieser Ausschlusskriterien bzw. dieser möglichen Kontraindikationen für die MRT bestehen keine bekannten Risiken der Untersuchung:

- Auf ferromagnetische Gegenstände (z.B. Gegenstände, die Eisen oder Nickel enthalten) im Bereich des Magneten (z.B. Messer, Schraubenzieher, Kugelschreiber, Münzen, Haarspangen usw.) wird eine starke Anziehungskraft ausgeübt. Dadurch werden die Gegenstände mit großer Geschwindigkeit in den Magneten gezogen und können Personen erheblich verletzen.
- Falls Sie metallische Implantate oder andere Fremdkörper, wie etwa Geschossteile im Körper tragen, könnten diese ebenfalls ferromagnetisch sein, durch magnetische Kräfte ihre Position im Körper verändern und dadurch innere Verletzungen hervorrufen.
- Kleine Metallsplitter im Auge können durch magnetische Kräfte bewegt oder gedreht werden und das Auge verletzen.
- Personen mit Gehörimplantaten, Defibrillatoren oder Pumpensystemen sollten nicht einem starken Magnetfeld ausgesetzt werden, da es auch in diesen Fällen zu Risiken durch magnetische Kräfte kommen kann.
- Herzschrittmacher können im Magnetfeld ihre Funktionsfähigkeit verlieren. Deshalb dürfen Personen mit Herzschrittmacher nicht an den Untersuchungen teilnehmen.
- Bei einer Messung mit der Kernspintomographie kommt es zur Abstrahlung von hochfrequenter elektromagnetischer Strahlung, wie sie z.B. bei Radiosendern und Funktelefonen auftritt. Dies kann zu einer geringfügigen Erwärmung des untersuchten Gewebes führen.

Insbesondere bei Auftreten von klaustrophobischen Ängsten (Angst bei engen Räumen) kann die Untersuchung sofort beendet werden. Wenn bei Ihnen eine Angst vor engen Räumen bekannt ist, bitten wir Sie dies den Studienärzten zu sagen und sich über eine evtl. Teilnahme/Nichtteilnahme diesbezüglich besonders beraten zu lassen.

4

Störend könnten eventuell die Klopfgeräusche des Gerätes sein. Um Sie davor zu schützen, geben wir Ihnen für die Dauer der Untersuchung Ohrstöpsel. Übelkeit und Erbrechen könnten auftreten, wenn ihr Kopf schnell im Magnetfeld bewegt werden würde. Es besteht ein Risiko, dass es zur Erwärmung von der Bildgebungsspule oder den Kabeln zur Bildgebungsspule oder zu den Aufzeichnungsgeräten kommt. Sie werden deshalb aufgefordert eine derartige Empfindung sofort mitzuteilen. Die Untersuchung kann zu jeder Zeit abgebrochen werden. Während der Untersuchung haben sie ein Alarmsystem, das sie jederzeit betätigen können, so dass die Untersuchung gestoppt wird.

b) Neuropsychologische und klinische Untersuchungen

Im Rahmen der neuropsychologischen und klinischen Untersuchung sind keine Nebenwirkungen zu erwarten. Jeder Test wird Ihnen ausführlich zuvor erklärt und es besteht jederzeit die Möglichkeit Pausen zwischen den einzelnen Tests zu machen. Wenn Sie sich im Rahmen der Tests gestresst fühlen, bitten wir Sie uns dies mitzuteilen, damit wir weitere Pausen einrichten können.

c) Blutentnahme, Speichel-, Urinprobe zur Bestimmung des Entzündungsfaktoren und Stresshormone

Für die genannten Analysen sind eine Blutentnahme von etwa 20 ml geplant sowie eine Speichelprobe und eine Urinprobe zur Messung des Kortisols und seiner Abbauprodukte notwendig. Die Menge des Blutes ist vergleichbar mit der Menge, die bei einer Routineblutuntersuchung abgenommen wird.

d) Blutentnahme für genetische Untersuchungen

Die für die genetische Analyse erforderliche DNA, den Träger der Erbsubstanz, wird aus Blutzellen gewonnen. Ziel ist es hierbei, einzelne Gene zu isolieren, um damit indirekt Rückschlüsse über Proteine zu erhalten, deren Eigenschaften durch diese Gene festgelegt werden. Dazu ist die Entnahme einer Blutprobe (ca. 10ml) aus einer peripheren Vene erforderlich. Die Blutentnahme erfolgt durch einen Arzt und wird zugleich durchgeführt wie die Abnahme der Stresshormone, so dass keine zusätzliche Blutabnahme notwendig ist.

Untersucht werden häufige, individuelle Unterschiede an Genen, so genannte Gen-Polymorphismen sowie deren Modifikationen (Epigenetik):

- Neurotrophe⁴ Faktoren (BDNF)
- Bindungshormone wie Oxytocin⁵ und Vasopressin⁶
- Kortisol(rezeptor)
- Neurotransmitter⁷-Systeme (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin)

⁴ Nervliche Wachstumsfaktoren

⁵ Diese ist z.B. auch bekannt als Stillhormon

⁶ Hat u.a. eine Bedeutung bei der Blutgefäßregulation

⁷ Überträgerstoffe

Es ist geplant weitere Gene, die sich während der Studienzeit als relevante Gene herausstellen sollten noch in die Untersuchung aufzunehmen und bei entsprechender Förderung auch eine Genomweite Analyse durchzuführen. Die gewonnene DNA sowie die Analyseergebnisse werden in einer vollständig anonymisierten Form aufbewahrt.

Wichtiger Hinweis bezüglich des Versicherungsschutzes:

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass *keine* spezielle Probandenversicherung besteht, die Leistungen gewähren würde, wenn kein anderer für den Schaden haftet. Eine Betriebshaftpflicht wird vom Universitätsklinikum selbstverständlich vorgehalten. Des Weiteren wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass *kein* Versicherungsschutz besteht für Unfälle, die sich auf dem Weg zu und von durch die Studie veranlassten Untersuchungen ereignen.

ETHISCHE VORAUSSETZUNGEN:

Dieses Projekt wurde der zuständigen, unabhängigen Ethik-Kommission zur Beurteilung vorgelegt und zustimmend bewertet.

FREIWILLIGE STUDIENTEILNAHME UND Austritt AUS DER STUDIE:

Eine Teilnahme an dieser Studie erfolgt auf rein freiwilliger Basis. Die Untersuchung kann von Ihrer Seite jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile abgebrochen werden.

VERTRAULICHKEIT DER DATEN:

Sämtliche persönlichen Angaben und die individuellen Untersuchungsergebnisse werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Alle Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes. Die im Rahmen der o.a. Untersuchung erhobenen Daten werden in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form, also ohne Namensnennung, von den Universitäten Magdeburg (Herr Prof. Dr. T. Frodl, Prof. Dr. J. Steiner) und Essen (PD. Dr. Müller, Prof. Dr. Tendolkar) gesammelt und ausgewertet. Gespeicherte Daten werden nur im Zusammenhang mit der genannten Untersuchung verwendet.

Die Studienergebnisse können publiziert werden, wobei ein Rückschluss auf die Identität der teilnehmenden Personen nicht möglich sein wird. Da die Daten und Ergebnisse der Blut-, Urin, und Speicheluntersuchungen auch weiteren wissenschaftlichen Wert nach Beendigung haben können, bitten wir jetzt schon um ihr Einverständnis, diese für zukünftige weiterführende Projekte in internationalen Kooperationen weiter verwenden zu können.

Sollten diese Ausführungen noch Fragen unbeantwortet lassen, können Sie jederzeit die an der Untersuchung beteiligten Ärzte und Wissenschaftler um weitere Informationen bitten. Nach dieser Information bitten wir Sie, die Einverständniserklärung sorgfältig zu lesen und zu unterschreiben.

Abschließend möchten wir Ihnen für Ihre Mitarbeit herzlich danken.

Bei Fragen zögern Sie bitte nicht anzurufen:

Prof. Dr. Thomas Frodl

Email: Thomas.Frodl@med.ovgu.de

Tel.: 0391/67-15029

10.2 Ethikvotum

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Ethik-Kommission der
Otto-von-Guericke-
Universität an der
Medizinischen Fakultät un
am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.

Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. Frodl, Prof. Dr. Steiner
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr.Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Datum
13.05.2016

Unser Zeichen: **52/16**

Beeinflusst Missbrauch in der Kindheit die funktionelle Konnektivität und die MR-spektroskopisch messbaren Metaboliten im Gehirn von Personen mit komorbiden Depressionen und Angststörungen?

Sehr geehrter Herr Prof. Frodl, sehr geehrter Herr Prof. Steiner,
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.

Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

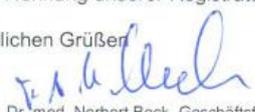
Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.

Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen


(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

10.3 Übersicht über psychopharmakologische Medikation der Patienten

Tabelle 10.3: Übersichtstabelle über psychopharmakologische Medikation der Patienten.

Psychopharmakologische Medikation	MDD+AD	MDD
Ja	13/25	17/20
Mehr als ein Psychopharmakon	3/13	6/17
Wirkstoffgruppen:		
SSRI	5	7
SSNRI	3	4
Trizyklisches oder Tetrazyklisches Antidepressivum / NaSSA	5	8
Melatonin-Agonist	3	0
Antipsychotikum	2	4
Benzodiazepin	1	2
Andere (Lithium, Bupropion)	0	2

10.4 Ergänzende Tabellen der explorativen Untersuchungen

Tabelle 10.4.1: Korrelationen der rsFC-Veränderungen mit der Schwere der Symptomatik gemessen an BDI-II und BAI.

Netzwerk- Mittelwerte	BDI-II		BAI	
	<i>r</i>	<i>p_{corr}</i>	<i>r</i>	<i>p_{corr}</i>
VN	0,363	0,075	0,157	1,540
SMN	0,262	0,430	0,013	4,675
DAN	0,120	2,185	-0,040	3,985
VAN	0,020	4,490	0,018	4,540
DMN	0,149	1,670	0,167	1,385

Tabelle 10.4.2: Korrelationen der rsFC-Veränderungen mit der Erkrankungsdauer

Netzwerk- Mittelwerte	Erkrankungsdauer	
	<i>r</i>	<i>p_{corr}</i>
VN	-0,143	1,750
SMN	-0,061	3,450
DAN	-0,116	2,235
VAN	-0,016	4,585
DMN	-0,071	3,220

Tabelle 10.4.3: Mittelwertvergleiche zwischen rsFC-Veränderungen und Medikamentenstatus

Netzwerk- Mittelwerte	Medikation ja/nein	
	Statistische Kennwerte	<i>p_{corr}</i>
VN	<i>z</i> = -1,31	0,191
SMN	<i>z</i> = -1,03	0,303
DAN	<i>t</i> = -1,66; <i>df</i> = 40	0,105
VAN	<i>z</i> = -1,17	0,242
DMN	<i>z</i> = -0,95	0,344

Abkürzungen: Orange = normalverteilte Variable; Abkürzungen: BDI-II = Beck-Depressions-Inventar, BAI = Beck-Angst-Inventar, *p_{corr}* = mit Faktor 5 korrigierte Bonferroni-Werte, *r* = Korrelationskoeffizient; VN = Visuelles Netzwerk, SMN = Somatomotorisches Netzwerk, DAN = Dorsales Aufmerksamkeitsnetzwerk, VAN = Ventrales Aufmerksamkeitsnetzwerk, DMN = Default Mode Netzwerk.