

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

## *Intrinsische funktionelle Konnektivität zerebraler Netzwerke bei rezidivierender Depression*

Felix Michael Brandl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer
2. Priv.-Doz. Dr. J. St. Kirschke
3. apl. Prof. Dr. B. Haslinger

Die Dissertation wurde am 13.03.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2016 angenommen.

Wesentliche Teile der vorliegenden Arbeit wurden publiziert in:

Meng C\*, Brandl F\*, Tahmasian M, Shao J, Manoliu A, Scherr M, Schwerthöffer D, Bäuml J, Förstl H, Zimmer C, Wohlschläger AM, Riedl V, Sorg C (2014).

**Aberrant topology of striatum's connectivity is associated with the number of episodes in depression.**

*Brain*, 137(Pt 2), 598-609.

(\*These authors contributed equally to this work.)

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	4
1.1	Krankheitsbild der Depression .....	4
1.1.1	Epidemiologie.....	4
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese .....	6
1.1.2.1	Neurobiologische Faktoren .....	6
1.1.2.2	Psychosoziale Faktoren .....	7
1.1.2.3	Psychische und somatische Komorbiditäten .....	7
1.1.3	Symptomatik .....	9
1.1.4	Sonderformen der Depression.....	10
1.1.5	Diagnostik.....	10
1.1.5.1	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5 .....	11
1.1.5.2	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)....	13
1.1.5.2.1	Depressive Episode (F32).....	13
1.1.5.2.2	Rezidivierende depressive Störung (F33) .....	14
1.1.6	Therapie .....	15
1.2	Depression in der Bildgebung .....	16
1.2.1	Magnetresonanztomographie in der psychiatrischen Forschung .....	16
1.2.1.1	Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie.....	16
1.2.1.2	MRT-Sequenzen dieser Studie .....	17
1.2.1.2.1	MPRAGE-Sequenz (Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) .....	17
1.2.1.2.2	Echoplanare Sequenz (Echoplanar imaging, EPI) .....	17
1.2.1.2.3	Grundlagen der funktionellen MRT - der BOLD-Effekt.....	18
1.2.2	Intrinsische Konnektivität des Gehirns .....	19
1.2.2.1	Konzepte der Konnektivität .....	19
1.2.2.2	Konnektom .....	20
1.2.3	Depression in der strukturellen Bildgebung .....	22
1.2.3.1	Morphologische Veränderungen .....	22
1.2.3.1.1	Graue Substanz.....	23
1.2.3.1.2	Weißer Substanz .....	25
1.2.3.2	Strukturelle Konnektivität .....	25
1.2.4	Depression in der funktionellen Bildgebung .....	26
1.2.4.1	Dysfunktionales Belohnungssystem.....	26
1.2.4.2	Störung der Emotionsverarbeitung.....	27
1.2.4.3	Regionale Aktivität und Konnektivität .....	28
1.2.4.4	Intrinsische neurokognitive Netzwerke .....	29
1.2.4.5	Funktionelles Konnektom .....	32
<b>2</b>	<b>PROBLEMSTELLUNG UND HYPOTHESE</b> .....	33
<b>3</b>	<b>METHODIK</b> .....	34
3.1	Probanden.....	34
3.2	Datenerhebung .....	36
3.3	Präprozessierung der rs-fMRT Bilder .....	37
3.4	Voxelbasierte Morphometrie (VBM) der T1-gewichteten Bilder .....	38
3.5	Konstruktion der Konnektivitätsmatrix.....	38
3.6	Binarisierung der Netzwerke.....	41

3.7	Netzwerk-Analyse .....	41
3.7.1	Verwendete Messwerte der Netzwerk-Topologie.....	42
3.7.2	Netzwerk-Analyse und Gruppenvergleiche .....	43
3.8	Partielle Korrelation von regionaler Netzwerk-Topologie und Klinik .....	44
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>46</b>
4.1	Globale und regionale Gehirnatrophie bei rezidivierender Depression.....	46
4.2	Veränderte globale funktionelle Integration und Zentralität bei rezidivierender Depression .....	47
4.3	Veränderte nodale Effizienz und Zentralität bei rezidivierender Depression .....	49
4.4	Assoziation zwischen depressiven Symptomen und der regionalen Netzwerk-Topologie von Regionen des Salienz-Netzwerks und Default-Mode-Netzwerks .....	50
4.5	Assoziation zwischen der Anzahl depressiver Episoden und veränderter striataler Netzwerk-Topologie unabhängig von gegenwärtigen Symptomen .....	51
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>53</b>
5.1	Assoziation zwischen veränderter striataler Netzwerk-Topologie und dem Verlauf der rezidivierenden Major Depression.....	53
5.2	Beziehung zwischen veränderter striataler Netzwerk-Topologie und dem Rezidivrisiko bei Major Depression.....	55
5.3	Assoziation zwischen veränderter regionaler Netzwerk-Topologie in Regionen des Salienz-Netzwerks und gegenwärtigen depressiven Symptomen .....	56
5.4	Auswirkung der rezidivierenden Major Depression auf das Rückgrat des globalen funktionellen Netzwerks des Gehirns .....	56
5.5	Methodologische Überlegungen und Limitationen.....	57
5.5.1	Studiendesign.....	57
5.5.2	Medikation .....	59
5.5.3	Verwendung binärer Graphen .....	59
5.5.4	Räumliche Glättung.....	60
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>61</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>70</b>

**Verzeichnis der Abkürzungen**

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
EPI	Echoplanar imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
MDD	Major depressive disorder
MPRAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MRT	Magnetresonanztomographie
N/A	Not applicable (unzutreffend)
PET	Positronenemissionstomographie
rMDD	Recurrent Major depressive disorder
ROI	Region of interest
rs-fMRT	Resting-state funktionelle Magnetresonanztomographie
SD	Standardabweichung (Standard deviation)

# **1 Einleitung**

## **1.1 Krankheitsbild der Depression**

### **1.1.1 Epidemiologie**

Depression ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen weltweit.

Nach der WHO-Studie "Global burden of disease" waren depressive Störungen im Jahr 2000 ursächlich für 4,4 % aller "Disability-adjusted life years (DALYs)" und befanden sich damit auf dem 4. Platz aller Krankheiten. Bezogen auf "Years lived with Disability (YLDs)" nahm die Depression mit 12 % gar den weltweiten Spitzenplatz ein [Ustun et al., 2004].

Die Angaben zur Prävalenz schwanken je nach Publikation: die 12-Monats-Prävalenz wird für Deutschland mit 5 - 11 % [Andrade et al., 2003; Jacobi et al., 2004], für Europa mit 8 % [Wittchen & Jacobi, 2005] und für die USA mit 7 - 8 % [American Psychiatric Association, 2013; Kessler et al., 2010] angegeben. Als Lebenszeitprävalenz wird für Deutschland 17 % [Jacobi et al., 2004] und für die USA 19 % [Kessler et al., 2010] berichtet. Allerdings bestehen große Unterschiede zwischen verschiedenen Ländern und Kulturen: eine weltweite Studie ergab zum Beispiel eine Lebenszeitprävalenz von nur 3 % in Japan verglichen mit 17 % in den USA [Andrade et al., 2003].

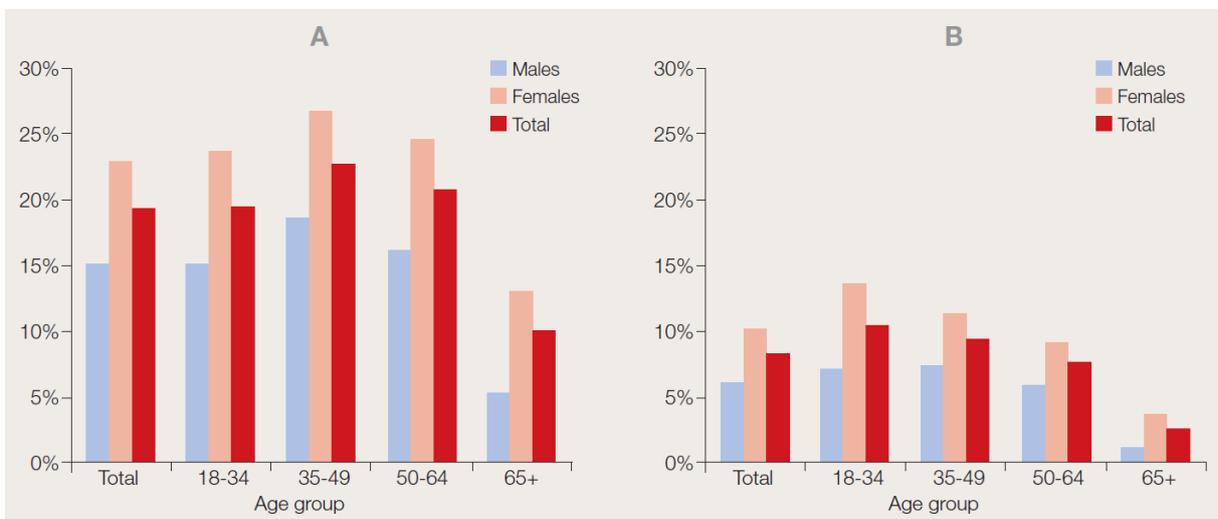
Depression ist die häufigste psychiatrische Erkrankung in Europa: im Jahr 2005 waren noch 18 Millionen [Wittchen & Jacobi, 2005], 2010 bereits 30 Millionen Menschen betroffen, wodurch sozioökonomische Kosten von 92 Milliarden Euro verursacht wurden [Olesen et al., 2012].

Über die letzten Jahrzehnte sind sowohl Inzidenz als auch Prävalenz der Depression gestiegen [Möller et al., 2011b]. Vor allem in jüngeren Altersgruppen hat die Prävalenz zugenommen, zudem zeigt sich ein früherer Beginn der Erkrankung [Wittchen & Uhlmann, 2010]. Allerdings sind auch scheinbare Effekte durch ein gestiegenes Bewusstsein für die Krankheit sowie die häufigere Diagnosestellung der Depression nicht gänzlich auszuschließen. So konnte in der Oberbayerischen Verlaufsstudie keine Veränderung der Prävalenz depressiver Syndrome zwischen 1975 und 2004 festgestellt werden [Fichter et al., 2008].

Eindeutig lässt sich aber ein Geschlechtsunterschied in der Prävalenz der Depression erkennen (Abbildung 1): Frauen haben ein etwa doppelt so hohes Erkrankungsrisiko wie Männer [Möller et al., 2011b]. Der Deutsche Bundes-Gesundheitssurvey berichtete eine Lebenszeitprävalenz bei Frauen von 23,3 %, bei Männern dagegen von 11,1 % [Jacobi et al., 2004]. Auch die europäische 12-Monats-Prävalenz wird bei Frauen mit 11,2 % etwa doppelt so hoch angegeben wie bei Männern mit 5,5 % [Wittchen & Jacobi, 2005]. In den USA zeigt sich mit einer Lebenszeitprävalenz von 22,9 % bei Frauen und 15,1 % bei Männern ebenfalls ein ähnliches Bild [Kessler et al., 2010]. Dieser Geschlechtsunterschied manifestiert sich jedoch erst ab der Pubertät, eventuell ist er durch den stärkeren Effekt belastender Lebensereignisse bei Frauen zu erklären [American Psychiatric Association, 2013; Wittchen & Uhlmann, 2010].

Zudem ändert sich die Erkrankungshäufigkeit mit dem Alter (Abbildung 1). Der Gipfel der Prävalenz liegt zwischen 35 und 49 Jahren, ab 65 Jahren fällt die Prävalenz depressiver Episoden stark ab [Kessler et al., 2010; Wittchen & Uhmann, 2010]. Die erste depressive Episode tritt meist zwischen 20 und 30 Jahren auf [American Psychiatric Association, 2013]: für die USA wird der mittlere Krankheitsbeginn mit 26 Jahren [Kessler et al., 2010], für Deutschland mit 31 Jahren angegeben [Jacobi et al., 2004]. Jüngere Patienten haben häufigere und kürzere Episoden, ältere Patienten dagegen längere Episoden mit höherem Risiko einer Chronifizierung [Wittchen & Uhmann, 2010].

**Abbildung 1: Lebenszeit- (A) und 12-Monats- (B) Prävalenz einer depressiven Episode, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter. Graphik entnommen aus [Wittchen & Uhmann, 2010]**



Die Angaben zur durchschnittlichen Dauer einer depressiven Episode variieren zwischen 3 und 7 Monaten [Kessler et al., 2010; Spijker et al., 2002]. Nach 3 Monaten sind 40 %, nach 12 Monaten 80 % der Patienten gebessert [American Psychiatric Association, 2013].

Das Rezidivrisiko einer depressiven Episode wird im 15-Jahres-Follow-up je nach untersuchter Population mit 35 - 87 % angegeben [Hardeveld et al., 2010; Keller & Boland, 1998]. Die durchschnittliche Anzahl der Episoden bei rezidivierender Depression beträgt 18,6 [Kessler et al., 2010].

Die stärksten Prädiktoren für das Rezidiv einer depressiven Episode sind die Anzahl der bisherigen depressiven Episoden sowie subklinische bzw. leichte depressive Restsymptome nach Remission [American Psychiatric Association, 2013; Hardeveld et al., 2010].

### **1.1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Derzeit wird eine multifaktorielle Ätiopathogenese der Depression im Rahmen des Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modells angenommen [Möller et al., 2011b]. Verschiedene neurobiologische und psychosoziale Faktoren wirken dabei zusammen. Auch psychische und somatische Komorbiditäten sind wichtige Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression.

#### **1.1.2.1 Neurobiologische Faktoren**

Durch Zwillingsstudien konnte eine genetische Komponente und Erbllichkeit der Depression gezeigt werden; die Heritabilität beträgt 40 - 50 % [American Psychiatric Association, 2013; Levinson, 2006]. Ein funktioneller Längenpolymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransportergens (5-HTTLPR) erhöht die depressogenen Effekte belastender Lebensereignisse und gilt daher als genetische Risikovariante [Kendler et al., 2005].

Die neurobiologischen Pathomechanismen umfassen verschiedene Störungen der Neurotransmission. Die Monoaminhypothese postuliert einen Mangel an Serotonin und Noradrenalin. Diese Transmittersysteme stellen auch das Target der meisten antidepressiven Pharmaka dar [Krishnan & Nestler, 2008; Möller et al., 2011b]. Allerdings sind auch Dysfunktionen des dopaminergen [Hamilton et al., 2012], glutamatergen [Serafini et al., 2013] und GABAergen [Monteleone et al., 1990] Systems an der Pathogenese der Depression beteiligt. Neuere Konzepte gehen daher von einer Dysbalance verschiedener Neurotransmitter sowie von gestörter neuronaler Plastizität aus [Möller et al., 2011b].

Chronobiologische Symptome der Depression wie Beeinträchtigungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und der zirkadianen Rhythmik werden auf eine gestörte Melatonin-Sekretion zurückgeführt [Wirz-Justice, 2006]. Dies kommt besonders bei der saisonalen Depression zum Tragen [Möller et al., 2011b; Srinivasan et al., 2006].

Auf der psychoneuroendokrिनologischen Ebene finden sich Funktionsstörungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-Achse, z. B. ein Hyperkortisolismus, und der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen(HPT)-Achse. Daraus entwickelte sich die Stresshormonhypothese der Depression, die von einer stressinduzierten Hypersensitivität der HPA-Achse ausgeht [Holsboer, 2001; Möller et al., 2011b].

Auch psychoneuroimmunologische Faktoren wie eine vermehrte Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine spielen hierbei eine Rolle [Leonard & Myint, 2009]. So wurde beispielsweise eine entzündliche Aktivierung der Mikroglia während depressiver Episoden beobachtet [Setiawan et al., 2015].

### **1.1.2.2 Psychosoziale Faktoren**

Als psychosoziale Stressoren und damit als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression wirken belastende Lebensereignisse wie Trennungen oder der Verlust von Bezugspersonen, aber auch traumatische Kindheitserlebnisse spielen eine wichtige Rolle [Möller et al., 2011b]. Ebenso können Beziehungskonflikte Depressionen auslösen [Möller et al., 2011b]. Zu weiteren psychosozialen Risikofaktoren zählen niedriger sozioökonomischer Status, lediger Familienstand und fehlende soziale Unterstützung [Wittchen & Uhlmann, 2010].

Psychodynamische Konzepte charakterisieren die Persönlichkeit depressiver Patienten als geprägt von Abhängigkeit und Selbstaggressivität sowie einem Mangel an Selbstwertgefühl, der zu hypersozialem Verhalten führt [Möller et al., 2011b]. Auch das Persönlichkeitsmerkmal Neurotizismus ist mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert [Kendler et al., 2006].

Von den kognitiv-behavioralen Modellen sind vor allem die kognitive Theorie und das Konzept der erlernten Hilflosigkeit zu erwähnen. Nach der kognitiven Theorie von Beck stehen dysfunktionale kognitive Schemata mit negativer Wahrnehmung der eigenen Person, der Welt und der Zukunft (kognitive Triade) im Mittelpunkt [Beck et al., 1979]. Hierbei spielen z. B. Übergeneralisierungen und internale Kausalattribution eine wichtige Rolle. Nach dem Konzept der erlernten Hilflosigkeit nach Seligman wird die gefühlte Hilflosigkeit einer subjektiv oder objektiv ausweglosen Situation auf das allgemeine Verhalten übertragen und führt dadurch zu Rückzugsverhalten und fehlenden Bewältigungsstrategien [Seligman, 1975].

Beeinflusst durch die andauernde negative Stimmungslage zeigen depressive Patienten eine gestörte Prozessierung emotionaler Stimuli mit einer erhöhten Salienz negativer Reize gegenüber positiven [Gotlib et al., 2004]. Neben der Verstärkung negativer Reize ("negative potentiation") und verminderter Reaktivität auf positive Stimuli ("positive attenuation") wird jedoch auch eine verminderte emotionale Reaktivität sowohl für positive als auch negative Stimuli beobachtet (emotion context insensitivity, ECI) [Bylsma et al., 2008]. Dieser Ansatz der ECI charakterisiert den affektiven Bias bei Depression möglicherweise am umfassendsten [Rottenberg et al., 2005; Schneider & Fink, 2013].

### **1.1.2.3 Psychische und somatische Komorbiditäten**

Bei den psychischen Komorbiditäten stehen Angst- und Zwangsstörungen, somatoforme Störungen (z.B. Schmerzstörung), Substanzabusus (z.B. Alkoholabhängigkeit), Schizophrenie, Essstörungen (z. B. Anorexia nervosa) und Persönlichkeitsstörungen (z.B. Borderline) im Vordergrund [Möller et al., 2011b; Wittchen & Uhlmann, 2010].

Bei den somatischen Komorbiditäten sind in erster Linie kardiovaskuläre Krankheiten (insbesondere die koronare Herzerkrankung), Diabetes mellitus, zerebrovaskuläre (im Sinne einer "post stroke dep-

ression" nach Schlaganfall) und andere neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Demenzen, Multiple Sklerose, Epilepsie und auch Schädel-Hirn-Trauma zu nennen [Möller et al., 2011b; Rickards, 2006].

Eine Post-Stroke-Depression tritt besonders häufig nach linksfrontalem Apoplex auf [American Psychiatric Association, 2013; Bhogal et al., 2004]. Durch die zerebrale Minderperfusion werden wohl an der Affektregulation beteiligte Areale geschädigt [Möller et al., 2011a]. Auch die Läsionen bei Multipler Sklerose führen wahrscheinlich zu einer Unterbrechung neuronaler Schleifen der Affektregulation. Bislang konnten allerdings noch keine Prädilektionsstellen hierfür identifiziert werden [Möller et al., 2011a].

Auch Erkrankungen weiterer Organsysteme wie Atemwege (Asthma bronchiale, COPD), Gastrointestinaltrakt (Ulcus pepticum, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen), Leber (chronische Hepatitis), Niere (chronische Niereninsuffizienz) und Genitalien (Sterilität) sind mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert [Möller et al., 2011b]. Im Grunde trifft dies auf alle Erkrankungen zu, die mit chronischen Schmerzen oder Behinderungen einhergehen, insbesondere auch bei Krebserkrankungen [Wittchen & Uhlmann, 2010].

In diesem Zusammenhang spricht man auch von der "somatogenen Depression", die sich wiederum in die symptomatische Depression und die organische Depression unterteilen lässt. Die symptomatische Depression ist eine Begleitdepression körperlicher Erkrankungen oder Folge extrazerebraler Erkrankungen (z.B. Hypothyreose). Die organische Depression hingegen ist die Folge struktureller Veränderungen des Gehirns im Rahmen neurologischer Erkrankungen. Dazu werden die Post-Stroke-Depression, die Depression bei Parkinson, die "vaskuläre Depression" im Rahmen der Altersdepression sowie Depressionen bei Epilepsie gezählt [Möller et al., 2011b].

Ist die depressive Symptomatik allerdings eine direkte pathophysiologische Folge eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors, wird sie im DSM-5 nicht mehr als "Major Depression", sondern als "Depressive Störung aufgrund eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors" klassifiziert [American Psychiatric Association, 2013, 2015]. Im ICD-10 findet sich für depressive Störungen als Folge einer organischen Störung die entsprechende Diagnose "Organische depressive Störung" (F06.32) [Weltgesundheitsorganisation, 2008; World Health Organization, 2015].

Zusammenfassend lässt sich somit folgendes "integrative neurobio-psychosoziale Modell" der Depressionsgenese formulieren [Möller et al., 2011b]: genetische und psychologische Risikofaktoren, die eine erhöhte Vulnerabilität bedingen, führen, ausgelöst durch psychosoziale oder somatische Stressoren, über verschiedene neurobiologische Pathomechanismen zum klinischen Bild der Depression.

### **1.1.3 Symptomatik**

Die Symptomatik der Depression lässt sich in psychische, psychomotorische und physische Symptome unterteilen.

Die psychischen Hauptsymptome sind depressive Stimmung, Verlust von Interesse und Freude (Anhedonie) sowie verminderter Antrieb und erhöhte Ermüdbarkeit.

Weitere häufige psychische Symptome sind vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen (Insuffizienzgefühle), Schuld- und Angstgefühle, negative Zukunftsperspektiven, Hoffnungs- und Hilflosigkeit (im Sinne der kognitiven Triade nach Beck und der erlernten Hilflosigkeit nach Seligman) und Suizidgedanken. Die Depressivität kann sich bis zum "Gefühl der Gefühllosigkeit" steigern. Außerdem treten verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, Denkstörungen (bis zur depressiven Pseudodemenz), Grübeln, Denkeinengung und -hemmung sowie Denkfehler wie dichotomes Denken oder Übergeneralisieren auf. Als psychotische Symptome können ein synthemer Wahn (z. B. Schuldwahn, Verarmungswahn, Versündigungswahn, nihilistischer oder hypochondrischer Wahn) oder ich-syntone Halluzinationen in Form anklagender oder beleidigender Stimmen vorkommen.

Auf der psychomotorischen Ebene kann sich sowohl eine Gehemmtheit/Verlangsamung bis hin zu depressivem Stupor und Mutismus als auch eine Agitiertheit mit Unruhe und Klagen ("Jammerdepression") zeigen.

Die physischen bzw. vegetativ-somatischen Symptome umfassen Kraft- und Energielosigkeit (schon bei geringsten Anstrengungen), Schlafstörungen, Appetitverlust (aber auch eine Zunahme des Appetits ist möglich!), Libidomangel und Verdauungsbeschwerden (z. B. Obstipation). Dabei sind die häufigsten Schlafstörungen Ein- und Durchschlafstörungen und morgendliches Früherwachen, aber auch ein gesteigertes Schlafbedürfnis (Hypersomnie) ist möglich. Weiterhin können auch Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel, Herzbeschwerden (Angina pectoris) oder Atemstörungen auftreten.

Die depressive Symptomatik unterliegt einer ausgeprägten Tagesschwankung mit Morgentief und Besserung gegen Abend [American Psychiatric Association, 2015; Möller et al., 2011b].

Die Depression führt insbesondere zu einem erheblichen Suizidrisiko: Suizidgedanken treten bei 40 - 80 % der Patienten während einer depressiven Episode auf, tatsächliche Suizidversuche werden von 15 - 60 % unternommen, und 4 - 15 % der depressiven Patienten versterben an Suizid. Das Suizidrisiko ist für Männer deutlich erhöht [Bradvik et al., 2008; Möller et al., 2011b].

Depressionen zeigen typischerweise einen rezidivierenden, episodischen Verlauf. Durch die psychosozialen Folgen und körperlichen Symptome führen sie zu teils starken Einschränkungen der Lebensqualität [Möller et al., 2011b].

### **1.1.4 Sonderformen der Depression**

Bei der "larvierten (somatisierten) Depression" werden vom Patienten nur körperliche Beschwerden angegeben, da die psychischen Symptome nicht wahrgenommen oder aus Scheu nicht berichtet werden. Die depressive Symptomatik bleibt daher unterschwellig [Möller et al., 2011b].

Die "atypische Depression" (als Abgrenzung zur klassischen endogenen Depression) ist charakterisiert durch erhaltene affektive Reagibilität (Aufhellbarkeit der Stimmung), gesteigerten Appetit/Gewichtszunahme, Hypersomnie, Gefühl der bleiernen Schwere in Armen und Beinen sowie gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber zwischenmenschlicher Zurückweisung. Sie wird im DSM-5 unter Major Depression mit der Zusatzcodierung "mit atypischen Merkmalen" geführt [American Psychiatric Association, 2015].

Die saisonale Depression (Seasonal affective disorder, SAD) erhält im DSM-5 die Zusatzcodierung "mit saisonalem Muster". Sie ist charakterisiert durch einen regelmäßigem zeitlichem Zusammenhang zwischen dem Auftreten depressiver Episoden und einer bestimmten Jahreszeit (z. B. Herbst oder Winter) sowie einer Remission ebenfalls zu einer bestimmten Jahreszeit (z. B. Frühling). In den letzten 2 Jahren müssen zwei derartige depressive Episoden sowie keine nichtsaisonal gebundenen Episoden aufgetreten sein. Die Prävalenz der saisonalen Depression nimmt mit dem Breitengrad des Wohnortes zu [American Psychiatric Association, 2015].

Bei der Altersdepression stehen Agitiertheit, somatoforme Beschwerden, hypochondrische Befürchtungen, kognitive Störungen, Störungen exekutiver Funktionen, paranoide Symptome und Suizidgedanken im Vordergrund [Möller et al., 2011b]. Dabei ist die Suizidrate erhöht [Möller et al., 2011b]. Aufgrund der Bedeutung zerebrovaskulärer Morbiditätsfaktoren in der Pathogenese der Altersdepression hat sich die Hypothese der "vaskulären Depression" entwickelt [Alexopoulos et al., 1997; Sheline et al., 2010a; Taylor et al., 2013].

### **1.1.5 Diagnostik**

Es gibt bislang keinen Labortest oder Biomarker mit ausreichender Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer Major Depression [American Psychiatric Association, 2013].

Daher wird die Diagnose primär klinisch auf der Basis des psychopathologischen Befundes gestellt [Möller et al., 2011b]. Zur Quantifizierung des Schweregrads der depressiven Symptomatik werden standardisierte Ratingskalen verwendet. Häufig eingesetzte Fremdbeurteilungsskalen sind die Hamilton-Depressionsskala (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D) [Hamilton, 1960] und die Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) [Montgomery & Åsberg, 1979], aber auch Selbstbeurteilungsskalen wie das Beck-Depressionsinventar

(Beck Depression Inventory, BDI) [Beck et al., 1961] finden Anwendung. Zudem wird die Einschränkung der Alltagsaktivitäten ("social functioning") beurteilt [Möller et al., 2011b].

Ein diagnostisches Basisprogramm körperlicher, laborchemischer und apparativer Untersuchungen dient dem Ausschluss einer somatogenen Depression. Zur Abklärung internistischer Grunderkrankungen werden dabei neben der körperlichen Untersuchung (mit Blutdruck und Herzfrequenz) Blutbild, BSG, Elektrolyte, Blutzucker, Leber- und Nierenfunktionsparameter sowie Schilddrüsenparameter (TSH basal, T3, T4) bestimmt. Der neurologische Status umfasst neben der körperlichen Untersuchung eine Blutabnahme zur Bestimmung von Vitamin B12 und die Durchführung eines TPHA-Tests (Syphilis-Suchtest), ein EEG sowie die bildgebende Darstellung mittels CT, MRT, PET oder SPECT. Zur Verlaufsbeobachtung kann auch ein Dexamethason-Test zur Testung der HPA-Achse durchgeführt werden [Möller et al., 2011b].

Außerdem sollten psychiatrische Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden, auch wenn die Abgrenzung zur Depression aufgrund häufiger Komorbidität zum Teil schwerfällt. Hierzu zählen vor allem die Anpassungsstörung, Bipolare Störung, Schizoaffective Störung, Schizophrenie und Demenzen wie Morbus Alzheimer. Auch Angststörungen, Alkoholabhängigkeit, somatoforme Störungen und ADHS müssen bedacht werden [Möller et al., 2011b].

Die Diagnosekriterien des DSM-5 und ICD-10 werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

#### **1.1.5.1 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5**

In der 5. Ausgabe des "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-5) der American Psychiatric Association (APA) wird die Depression im Kapitel "Depressive Störungen" behandelt. Für die Major Depression gelten folgende diagnostische Kriterien:

A. Mindestens 5 der folgenden Symptome über mindestens 2 Wochen; mindestens eines der Symptome ist entweder (1.) depressive Verstimmung oder (2.) Verlust von Interesse oder Freude:

1. Depressive Verstimmung
2. Verlust von Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten
3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme oder verminderter oder gesteigerter Appetit
4. Insomnie oder Hypersomnie
5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
6. Müdigkeit oder Energieverlust
7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle
8. Verminderte Denk- oder Konzentrationsfähigkeit oder verringerte Entscheidungsfähigkeit
9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod, Suizidvorstellungen, Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids

- B. Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen
- C. Ausschluss einer Substanzeinwirkung oder eines medizinischen Krankheitsfaktors
- D. Ausschluss einer Störung aus dem Schizophrenie-Spektrum oder anderer psychotischer Störungen
- E. Ausschluss einer manischen oder hypomanen Episode in der Anamnese

Die Kriterien A bis C definieren die depressive Episode einer Major Depression (Major depressive episode, MDE).

Des Weiteren wird in einzelne und rezidivierende Episoden unterteilt. Bei rezidivierenden Episoden müssen mindestens 2 Monate, in denen die Kriterien einer Major Depression nicht erfüllt sind, zwischen den einzelnen Episoden liegen. Tritt dagegen über einen mindestens 2-jährigen Zeitraum kein symptomfreies Intervall von mindestens 2 Monaten auf, wird eine "Persistierende Depressive Störung (Dysthymie)" diagnostiziert.

Zusatzcodierungen für Schweregrad und Verlauf sind leichtgradig, mittelgradig, schwergradig, mit psychotischen Merkmalen, teilremittiert, vollremittiert, nicht näher bezeichnet. Vollremission bezeichnet die Abwesenheit von depressiven Symptomen während der vergangenen 2 Monate, Teilremission das Vorliegen von depressiven Restsymptomen oder eine Remission von unter 2 Monaten Dauer. Der aktuelle Schweregrad und das Vorhandensein psychotischer Merkmale werden nur codiert, wenn die Kriterien einer depressiven Episode aktuell erfüllt sind, andernfalls wird der Status der Remission beschrieben.

Weitere Zusatzcodierungen sind:

- mit Angst (aktueller Schweregrad: leicht, mittel, mittel bis schwer, schwer)
- mit gemischten Merkmalen (manische/hypomane Symptome)
- mit melancholischen Merkmalen (ähnlich dem somatischen Syndrom im ICD-10)
- mit atypischen Merkmalen
- mit stimmungskongruenten psychotischen Merkmalen
- mit stimmungsinkongruenten psychotischen Merkmalen
- mit Katatonie
- mit peripartalem Beginn (in der Schwangerschaft oder in den ersten 4 Wochen nach der Entbindung)
- mit saisonalem Muster (nur bei rezidivierender Verlaufsform)

[American Psychiatric Association, 2013, 2015]

### **1.1.5.2 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)**

In der 10. Ausgabe der "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems" (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation WHO wird die Depression unter den Psychischen und Verhaltensstörungen in die Gruppe der Affektiven Störungen eingeordnet. Dabei wird zwischen depressiver Episode (F32) und rezidivierender depressiver Störung (F33) unterschieden [Weltgesundheitsorganisation, 2008; World Health Organization, 2015].

#### **1.1.5.2.1 Depressive Episode (F32)**

Typische Symptome einer depressiven Episode sind:

- Gedrückte Stimmung
- Interessenverlust, Freudlosigkeit
- Verminderung des Antriebs, erhöhte Ermüdbarkeit

Andere häufige Symptome sind:

- Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
- Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
- Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit
- Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
- Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen
- Schlafstörungen
- Verminderter Appetit

Die Symptome müssen für mindestens 2 Wochen vorliegen. Bei besonders schweren und sehr rasch auftretenden Symptomen können jedoch auch kürzere Zeiträume berücksichtigt werden.

Typische Merkmale des somatischen Syndroms sind:

- Interessenverlust oder Verlust der Freude an normalerweise angenehmen Aktivitäten
- Mangelnde Fähigkeit, auf eine freundliche Umgebung oder freudige Ereignisse emotional zu reagieren
- Frühmorgendliches Erwachen (zwei oder mehr Stunden vor der gewohnten Zeit)
- Morgentief
- Objektiver Befund einer psychomotorischen Hemmung oder Agitiertheit (festgestellt und berichtet von Personen der Umgebung des Kranken)
- Deutlicher Appetitverlust
- Gewichtsverlust, häufig mehr als 5 % des Körpergewichts im vergangenen Monat
- Deutlicher Libidoverlust

Für die Diagnose des somatischen Syndroms müssen mindestens 4 Symptome vorliegen.

Je nach Ausprägung der Symptome wird in leichte, mittelgradige und schwere depressive Episode unterschieden.

Bei einer leichten depressiven Episode (F32.0) müssen mindestens 2 typische und 2 andere Symptome vorliegen. Zusätzlich kann mit der fünften Stelle das Vorliegen des somatischen Syndroms gekennzeichnet werden: F32.00 ohne somatisches Syndrom, F32.01 mit somatischem Syndrom.

Bei einer mittelgradigen depressiven Episode (F32.1) müssen mindestens 2 typische und 3 (besser 4) andere Symptome vorliegen. Zusätzlich kann mit der fünften Stelle das Vorliegen des somatischen Syndroms gekennzeichnet werden: F32.10 ohne somatisches Syndrom, F32.11 mit somatischem Syndrom.

Bei einer schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome (F32.2) müssen alle 3 typischen und mindestens 4 andere Symptome vorliegen. Ein somatisches Syndrom ist hier praktisch immer vorhanden.

Bei einer schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3) treten zusätzlich Wahnideen, Halluzinationen oder ein depressiver Stupor auf. Zusätzlich können mit der fünften Stelle Wahngedanken oder Halluzinationen als synthym (F32.20) oder parathym (F32.21) näher bezeichnet werden.

Dazu kommen noch sonstige depressive Episoden (F32.8) und die nicht näher bezeichnete depressive Episode (F32.9) [Weltgesundheitsorganisation, 2008; World Health Organization, 2015].

#### **1.1.5.2.2 Rezidivierende depressive Störung (F33)**

Für die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung müssen mindestens 2 depressive Episoden aufgetreten sein ohne eine unabhängige manische Episode. Die depressiven Episoden sollen mindestens 2 Wochen gedauert haben und von mehreren Monaten ohne eindeutige affektive Symptomatik getrennt gewesen sein, andernfalls ist eine andere rezidivierende affektive Störung (F38.1) zu diagnostizieren.

Je nach Schweregrad der gegenwärtigen depressiven Episode (siehe F32) wird weiter unterteilt in rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode (F33.0), rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode (F33.1), rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome (F33.2) sowie rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen (F33.3). Wenn erforderlich, kann auch der vorherrschende Typus der vorangegangenen Episoden (leicht, mittelgradig, schwer, unbestimmt) angegeben werden. Zusätzlich kann mit der fünften Stelle für F33.0 und F33.1 das Vorliegen des somatischen Syndroms gekennzeichnet sowie für F33.3 Wahngedanken oder Halluzinationen als synthym (F33.30) oder parathym (F33.31) näher bezeichnet werden.

Wenn die Kriterien für eine der oben beschriebenen Störungen F33.0 - F33.3 in der Anamnese erfüllt sind, aber in den letzten Monaten keine depressiven Symptome bestanden haben, wird eine rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert (F33.4), diagnostiziert.

Dazu kommen noch sonstige rezidivierende depressive Störungen (F33.8) und die nicht näher bezeichnete rezidivierende depressive Störung (F33.9) [Weltgesundheitsorganisation, 2008; World Health Organization, 2015].

### **1.1.6 Therapie**

Da sich diese Arbeit hauptsächlich mit der Diagnostik der Depression befasst, wird die Therapie hier nur in aller Kürze zusammengefasst.

Zur Therapie der Depression eingesetzte Strategien sind die antidepressive Pharmakotherapie, supportive und störungsspezifische Psychotherapien sowie biologische Therapien. In schweren Fällen ist eine stationäre Behandlung erforderlich.

Die antidepressive Pharmakotherapie umfasst verschiedene Substanzklassen, die hier nicht näher ausgeführt werden sollen.

Gängige störungsspezifische Psychotherapieverfahren sind Verhaltenstherapie und kognitive Verhaltenstherapie, Interpersonelle Psychotherapie, Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy, Psychodynamisch-tiefenpsychologische Psychotherapie sowie die Paar- und Familientherapie.

Biologische Therapiemöglichkeiten sind chronotherapeutische Verfahren (Schlafentzugstherapie, Schlafphasenvorverlagerung), Lichttherapie (v.a. bei saisonaler Depression), Elektrokonvulsionstherapie, Hirnstimulationsverfahren (repetitive transkranielle Magnetstimulation, Magnetkonvulsionstherapie, Vagusnervstimulation, tiefe Hirnstimulation) sowie Sport- und Ernährungstherapie.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten und Begleittherapien sind Soziotherapie, Kunst- und Musiktherapie, Physikalische Therapie, Entspannungsverfahren oder Akupunktur [Möller et al., 2011b].

## **1.2 Depression in der Bildgebung**

### **1.2.1 Magnetresonanztomographie in der psychiatrischen Forschung**

Im Folgenden möchte ich auf die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT) und einige Sequenzen eingehen. Der Fokus liegt dabei auf der funktionellen MRT, wie sie in der psychiatrischen Forschung eingesetzt wird.

#### **1.2.1.1 Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem Spin von Wasserstoffatomen (= Protonen). Im MR-Tomographen wird zunächst ein Magnetfeld  $B_0$  angelegt, das zu einer Ausrichtung der Spins entlang der Z-Achse führt (Längsmagnetisierung). Die Frequenz, mit der die Spins um die Achse der Feldrichtung präzedieren, wird Larmorfrequenz genannt. Daraufhin werden die Spins durch einen Hochfrequenz (HF)-Impuls, dessen Frequenz genau der Larmorfrequenz entspricht, angeregt und um  $90^\circ$  in die x-y-Ebene ausgelenkt (transversale Magnetisierung). Das Kreisen des magnetischen Summenvektors in der x-y-Ebene erzeugt in der Empfangsspule das MR-Signal. Die anschließende Abnahme der transversalen Magnetisierung wird durch zwei Vorgänge bedingt. Die longitudinale Relaxation ( $T_1$ ) beschreibt den Wiederaufbau der Längsmagnetisierung in der Z-Richtung. Die transversale Relaxation beschreibt die Dephasierung der Spins. Die Zeitkonstante der Dephasierung durch reine Spin-Spin-Wechselwirkungen ist  $T_2$ . Inhomogenitäten des äußeren Magnetfelds verursachen allerdings eine zusätzliche Dephasierung, deren Zeitkonstante  $T_2^*$  ist. Die  $T_2^*$ -Relaxationszeit ist daher kürzer als die  $T_2$ -Relaxationszeit.

Der Bildkontrast wird durch die Variation zweier Parameter bestimmt: der Repetitionszeit (TR) und der Echozeit (TE). TR ist die Zeit zwischen zwei Anregungen. Eine kurze TR führt zu einer starken  $T_1$ -Gewichtung, da Unterschiede in der  $T_1$ -Zeit (Wiederaufbau der Längsmagnetisierung) einzelner Gewebe dann stärker ins Gewicht fallen. TE ist die Zeit zwischen Anregung und Messung des MR-Signals. Eine lange TE bedingt eine starke  $T_2$ -Gewichtung, da Unterschiede in der  $T_2$ -Zeit (Dephasierung der Spins) einzelner Gewebe dann stärker ins Gewicht fallen.

Für die Schichtwahl der Anregung wird im Magnetfeld  $B_0$  ein Gradient geschaltet. Dadurch steigt die Larmorfrequenz der Spins entlang der Z-Richtung an. Mit einem HF-Impuls einer bestimmten Frequenz kann somit selektiv eine Schicht angeregt werden. Die weitere Ortskodierung erfolgt durch Gradientenspulen in X- und Y-Richtung mittels Phasen- und Frequenzkodierung. Dabei werden die Phasenverschiebung der Spins gegeneinander respektive die Unterschiede in der Larmorfrequenz erfasst.

Im Folgenden soll kurz auf einige Pulssequenzen eingegangen werden. Bei der Spinecho (SE)-Sequenz wird zuerst ein  $90^\circ$  HF-Impuls ausgesandt. Nach Ablauf der halben TE erfolgt ein  $180^\circ$  HF-Impuls, der zur Rephasierung der Spins und damit zum Echo führt. Inversion-Recovery (IR)-Sequenzen sind SE-

Sequenzen, denen ein 180° HF-Impuls vorausgeht. Nach Ablauf der Inversionszeit (TI) wird dann der initiale 90° HF-Impuls der SE-Sequenz eingestrahlt. IR-Sequenzen werden zur Supprimierung des Fettsignals (STIR-Sequenz) oder des Liquorsignals (FLAIR-Sequenz) verwendet. Gradientenecho (GRE)-Sequenzen schließlich erzeugen nach dem initialen 90° HF-Impuls das Echo lediglich durch Einsatz der Gradientenspulen, die eine Dephasierung und folgende Rephasierung der Spins bewirken. GRE-Sequenzen ermöglichen kurze Bildaufnahmezeiten, durch den fehlenden 180° HF-Impuls (wie bei SE-Sequenzen angewandt) werden allerdings statische Magnetfeldinhomogenitäten nicht ausgeglichen. Daher zerfällt das MR-Signal mit der Zeitkonstante T2\* [Weishaupt et al., 2009].

### **1.2.1.2 MRT-Sequenzen dieser Studie**

#### **1.2.1.2.1 MPRAGE-Sequenz (Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo)**

Die MPRAGE ist eine 3D-Sequenz, die für schnelle, hochauflösende anatomische Aufnahmen (strukturelle MRT) verwendet wird. Es handelt sich um eine Inversion-Recovery (IR)-Sequenz.

Durch einen initialen 180° HF-Impuls wird der Vektor der Längsmagnetisierung zunächst in die negative Z-Richtung geklappt. Anschließend erzeugt nach Ablauf der Inversionszeit TI ein weiterer HF-Impuls eine transversale Magnetisierung. Dieser zweite HF-Impuls hat einen niedrigen Flip-Winkel (<20°). Dadurch wird eine T1-Sättigung verhindert, was wiederum kurze Repetitionszeiten (TR) ermöglicht - daraus ergibt sich die hohe Geschwindigkeit der MPRAGE-Sequenz. Die hohe Auflösung wird durch eine doppelte Phasenkodierung (sowohl in Y- als auch in Z-Richtung) erreicht, die zu einer Verstärkung des MR-Signals und besserer Ortskodierung führt.

Das Ergebnis ist schließlich eine T1-gewichtete Aufnahme, durch die das gesamte Gehirn mit einer Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup> in weniger als 10 min aufgenommen werden kann [Schneider & Fink, 2013; Weishaupt et al., 2009].

#### **1.2.1.2.2 Echoplanare Sequenz (Echoplanar imaging, EPI)**

Es gibt zwei Arten von EPI-Sequenzen: spin-echo (SE-EPI) und gradient-echo (GE-EPI) echoplanar imaging [Logothetis, 2008]. Da in dieser Studie eine Gradientenecho EPI-Sequenz verwendet wurde, wird im Folgenden kurz deren Aufnahmetechnik beschrieben: nach nur einem einzigen 90° HF-Impuls werden durch wiederholtes Umschalten des Frequenzgradienten mehrere Echos erzeugt. Ein solcher "Echozug" kann aus bis zu 128 Echos bestehen. Mit einer einzigen Anregung ("single shot") kann somit eine Schicht mit bis zu 128 x 128 Bildpunkten in unter 100 ms aufgenommen werden. Daraus ergibt sich der große Vorteil der EPI-Sequenz: ihre hohe Geschwindigkeit (16 Bilder pro Sekunde). Diese hohe

zeitliche Auflösung macht sie besonders geeignet für die funktionelle MRT des Gehirns, da die neuronale Aktivität dadurch relativ genau abgebildet werden kann.

Jedoch hat die EPI-Sequenz auch Nachteile. Als GRE-Sequenz kann sie den T2\*-Abfall nicht kompensieren. Aufgrund dieses T2\*-Abfalls nimmt das MR-Signal schnell ab, sodass nur eine eingeschränkte Anzahl von Phasen- und Frequenzkodierungen in dieser Zeit möglich ist. Daher ist die Auflösung relativ gering. Die T2\*-Gewichtung führt außerdem dazu, dass die EPI-Sequenz besonders anfällig für Suszeptibilitätsartefakte (durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten) ist. Diese Suszeptibilitätsunterschiede macht man sich allerdings in der funktionellen MRT zunutze (siehe BOLD-Effekt). Des Weiteren verursacht das schnelle Umschalten der Gradientenspulen eine starke Lärmbelastung für die untersuchte Person [Schneider & Fink, 2013; Weishaupt et al., 2009].

### **1.2.1.2.3 Grundlagen der funktionellen MRT - der BOLD-Effekt**

Für die funktionelle MRT stehen prinzipiell drei verschiedene Methoden zur Verfügung, um neuronale Aktivität zu erfassen: die Applikation von Kontrastmittel, die Quantifizierung der zerebralen Perfusion (z.B. durch "Arterial Spin Labeling") und der BOLD-Kontrast [Schneider & Fink, 2013; Weishaupt et al., 2009]. Letztgenannte Methode ist momentan in der funktionellen MR-Bildgebung am weitesten verbreitet und wurde auch in dieser Studie eingesetzt.

Das BOLD-Signal ("Blood Oxygen Level Dependent") misst indirekt neuronale Aktivität und beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut [Ogawa et al., 1990]. Das beste neurophysiologische Korrelat des BOLD-Kontrasts sind Lokale Feldpotentiale (Local field potentials, LFPs) [Logothetis et al., 2001]. LFPs entstehen vor allem durch postsynaptische Potentiale (daneben spielen auch spannungsabhängige Membranoszillationen und Nachpotentiale eine Rolle) [Logothetis, 2008]. Daher reflektiert das BOLD-Signal am ehesten die synaptische, insbesondere glutamaterge, Aktivität einer Gehirnregion [Logothetis, 2008; Logothetis et al., 2001]. Zu beachten ist, dass das Signal eines durchschnittlichen fMRT-Voxels die Summation der Aktivität von rund 5 Millionen Neuronen und 50 Milliarden Synapsen darstellt [Logothetis, 2008].

Der BOLD-Effekt entsteht durch den Mechanismus der neurovaskulären Kopplung: neuronale Aktivität, z. B. Neurotransmitter-Cycling oder das Fortleiten von Aktionspotentialen, verbraucht Energie in Form von ATP [Shulman et al., 2004]. Diese Energie wird durch oxidative Metabolisierung von Glucose bereitgestellt, wodurch der Sauerstoffbedarf des Neurons steigt [Shulman et al., 2004]. Der vermehrte Sauerstoffbedarf wiederum wird durch eine Zunahme des regionalen Blutflusses (Cerebral blood flow, CBF) gedeckt (der genaue Mechanismus ist noch nicht komplett geklärt, diskutiert werden zum Beispiel die Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) durch Neuronen und eine Beteiligung der Astrozyten) [Lourenco et al., 2014; Petzold & Murthy, 2011]. Der Anstieg des CBF tritt

1 - 2 Sekunden verzögert nach der neuronalen Aktivität auf und erreicht seinen Höhepunkt nach ca. 5 Sekunden; diese Dynamik wird als Hämodynamische Antwortfunktion (Hemodynamic response function, HRF) bezeichnet [Schneider & Fink, 2013]. Das Ergebnis ist die Zufuhr von Sauerstoff, die den Verbrauch deutlich übersteigt; dadurch erhöht sich regional die Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin (Oxyhämoglobin) im Verhältnis zu desoxygeniertem Hämoglobin (Desoxyhämoglobin) [Logothetis, 2008]. Die Hämgruppe des Hämoglobins enthält ein Eisen-Ion ( $\text{Fe}^{2+}$ ), an das der Sauerstoff gebunden wird. Durch Sauerstoffbindung wechselt das  $\text{Fe}^{2+}$  vom paramagnetischen high-spin-Zustand in den diamagnetischen low-spin-Zustand, was die unterschiedliche magnetische Suszeptibilität von Desoxy- und Oxyhämoglobin zur Folge hat [Logothetis, 2008]: Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch und verursacht eine Verkürzung der  $T2^*$ -Relaxationszeit, Oxyhämoglobin dagegen ist diamagnetisch und hat keinen bis minimalen Einfluss auf die  $T2^*$ -Relaxation. Daher führt eine Zunahme der Oxyhämoglobin-Konzentration des Blutes in  $T2^*$ -gewichteten Sequenzen (z.B. EPI) zu einer Verstärkung des MR-Signals [Schneider & Fink, 2013; Weishaupt et al., 2009].

Je nach experimentellem Design kann die funktionelle MRT eingesetzt werden, um eine erhöhte Aktivität von Gehirnregionen während einer Aufgabe oder als Reaktion auf einen externen Stimulus zu detektieren (task-fMRT). Eine weitere Möglichkeit ist die fMRT im Ruhezustand (resting-state fMRT, rs-fMRT). Dabei werden intrinsische, spontane Fluktuationen des BOLD-Signals im Ruhezustand des Gehirns gemessen [Biswal et al., 1995; Fox & Raichle, 2007].

## **1.2.2 Intrinsische Konnektivität des Gehirns**

### **1.2.2.1 Konzepte der Konnektivität**

Der Begriff "Konnektivität" beschreibt die Verbindungen eines Areal mit anderen Arealen eines Netzwerks [Schneider & Fink, 2013].

In der Bildgebung des menschlichen Gehirns unterscheidet man strukturelle Konnektivität, funktionelle Konnektivität und effektive Konnektivität.

Strukturelle Konnektivität beschreibt das Netzwerk anatomischer Verbindungen. Erforscht wird sie üblicherweise mit struktureller MRT (für Netzwerke der Grauen Substanz) oder diffusionsgewichteter MRT (für Netzwerke der Weißen Substanz) [Bullmore & Sporns, 2009].

Funktionelle Konnektivität beschreibt die zeitliche Korrelation zwischen räumlich getrennten neurophysiologischen Ereignissen [Friston, 1994]. Sie wird mittels funktioneller MRT oder elektrophysiologischer Techniken (EEG, MEG) erfasst [Bullmore & Sporns, 2009]. Als intrinsische funktionelle Konnektivität werden dabei spontane Signalfuktuationen mit Frequenzen  $< 0,1$  Hz bezeichnet [Biswal et al., 1995; Cordes et al., 2000]. Die in der gegenwärtigen Forschung populärsten Ansätze zur Analyse der intrinsischen funktionellen Konnektivität sind Saatbasierte Korrelationsanalyse (Seed-based correlation

analysis, SCA), Unabhängige Komponentenanalyse (Independent component analysis, ICA) und Graphen-basierte Netzwerkanalysen [Schneider & Fink, 2013].

Bei der univariaten SCA wird die Korrelation des Signalzeitverlaufs einer definierten ROI mit dem aller Voxel des Gehirns getestet, z. B. mittels Regressionsanalyse (General linear model, GLM) [Biswal et al., 1995; Calhoun et al., 2001; Friston et al., 1995]. Die multivariate, modellfreie (räumliche) ICA hingegen zerlegt den globalen Signalzeitverlauf in statistisch unabhängige räumliche Komponenten. Sie ermöglicht daher die Identifizierung von funktionellen Ruhenetzwerken (Resting-state networks, RSNs) und die Berechnung ihrer Korrelation untereinander [Beckmann et al., 2005; Calhoun et al., 2001]. Graphen-theoretische Ansätze zur Beschreibung des Konnektoms werden im nächsten Abschnitt erläutert. Analysen der funktionellen Konnektivität liefern allerdings keine Aussagen über eine Direktionalität oder Kausalität des Zusammenhangs. Um diese zu bestimmen, bedient man sich der Methoden der effektiven Konnektivität. Effektive Konnektivität beschreibt den Einfluss, den ein neuronales System auf die Aktivität eines anderen neuronalen Systems ausübt [Friston, 1994]. Verbreitete Verfahren zur Bestimmung der effektiven Konnektivität sind z. B. Psychophysiologische Interaktionen (PPI), Granger-Kausalität oder Dynamic causal modelling (DCM) [Schneider & Fink, 2013].

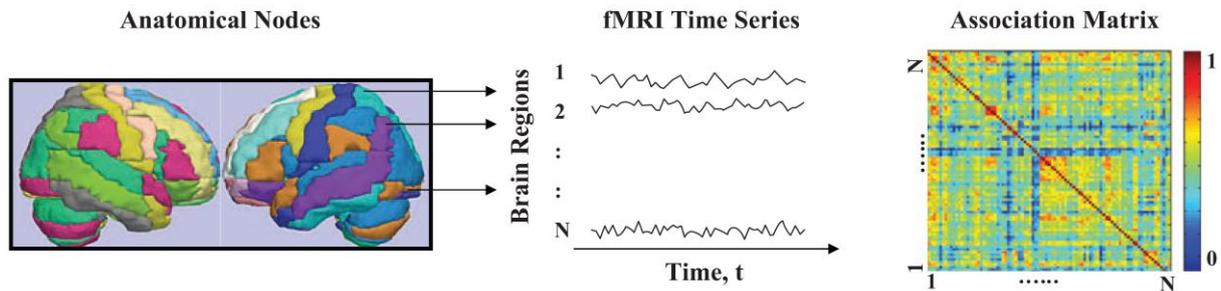
### **1.2.2.2 Konnektom**

Mit dem Begriff "Konnektom" wird eine strukturelle Beschreibung aller neuronalen Verbindungen des menschlichen Gehirns bezeichnet [Sporns et al., 2005]. Dabei wird das Gehirn als Graph, der aus Knoten und Kanten besteht, aufgefasst [Bullmore & Bassett, 2011; Bullmore & Sporns, 2009].

Das Konnektom kann auf drei verschiedenen Ebenen analysiert werden: die Mikroebene umfasst einzelne Neuronen und Synapsen, die Mesoebene lokale neuronale Populationen (z.B. kortikale Kolumnen) und deren Verbindungen, die Makroebene anatomische Gehirnregionen und deren Projektionen [Sporns et al., 2005]. Aufgrund der begrenzten Auflösung beschränkt sich die Forschung mittels Bildgebung derzeit auf die Makroebene [Schneider & Fink, 2013].

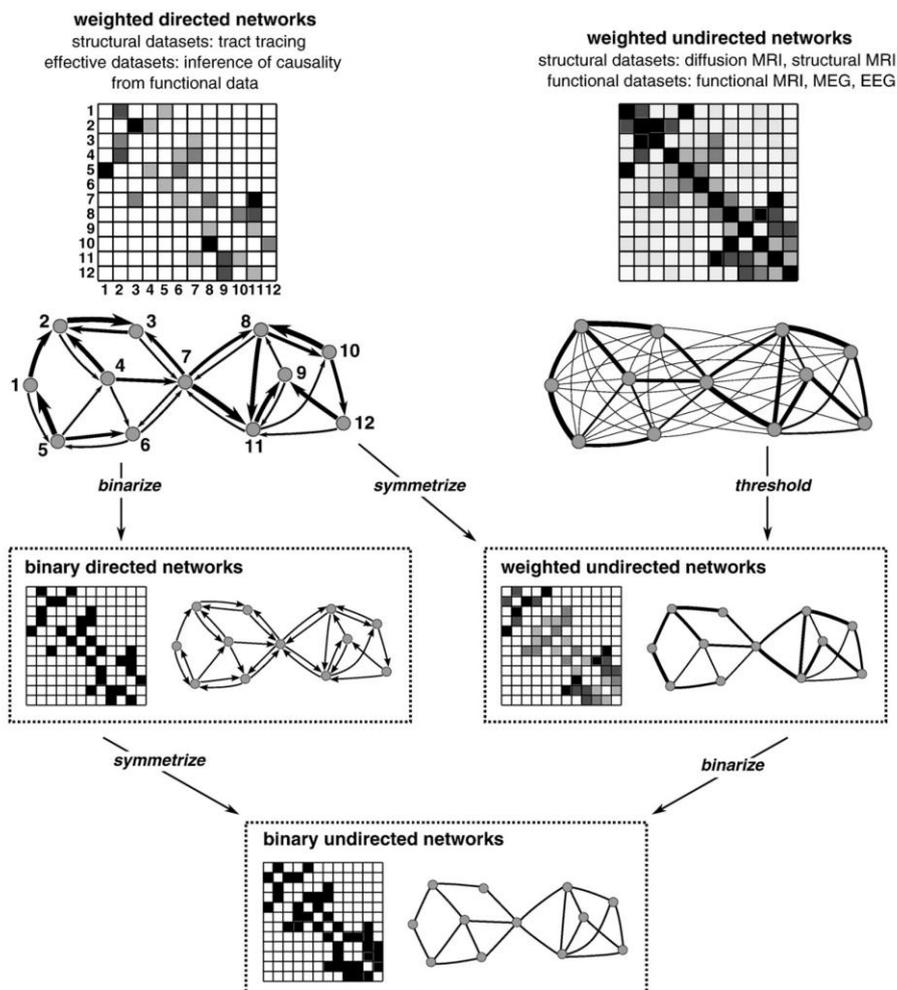
Dabei werden die Knoten des Graphen durch Gehirnregionen (Regions of interest, ROIs) repräsentiert, die Kanten durch anatomische (im Fall des strukturellen Konnektoms) oder funktionelle (im Fall des funktionellen Konnektoms) Verbindungen zwischen jedem Paar von ROIs. Anatomische Verbindungen sind Faserbahnen der Weißen Substanz, die durch DTI (Diffusion tensor imaging) Traktographie quantifiziert werden können - sie entsprechen also der strukturellen Konnektivität. Funktionelle Verbindungen dagegen sind Korrelationen zwischen BOLD- (bei Verwendung von funktioneller MRT) oder EEG-Signalzeitverläufen - sie entsprechen also der funktionellen Konnektivität. Die mathematische Darstellung des Konnektoms erfolgt in Form einer Konnektivitätsmatrix (Assoziationsmatrix), die die paarweisen Assoziationen/Korrelationen aller Gehirnregionen abbildet (Abbildung 2) [Bullmore & Sporns, 2009; Rubinov & Sporns, 2010].

**Abbildung 2: Entstehung der Konnektivitätsmatrix aus fMRT-Zeitserien. Graphik entnommen aus [Bullmore & Bassett, 2011]**



Prinzipiell können die Kanten eines Graphen gerichtet oder ungerichtet sowie gewichtet oder ungewichtet sein (Abbildung 3). Da durch Methoden der funktionellen Konnektivität keine Direktionalität bestimmt werden kann, sind die Kanten des funktionellen Konnektoms ungerichtet. Um die Berechnung topologischer Messwerte zu vereinfachen, werden zudem durch Anwendung eines Schwellenwertes gewichtete Kanten meist in ungewichtete überführt (binarisiert) [Rubinov & Sporns, 2010].

**Abbildung 3: Verschiedene Arten von Netzwerken in der Bildgebung des menschlichen Gehirns. Graphik entnommen aus [Rubinov & Sporns, 2010]**



Anschließend kann die Topologie des neuronalen Netzwerks durch Methoden der mathematischen Graphen-Analyse beschrieben werden, sowohl auf der globalen als auch auf der regionalen Ebene. Zahlreiche Messwerte quantifizieren fundamentale Eigenschaften eines Graphen.

Funktionelle Segregation beschreibt die Unterteilung des Gehirns in spezialisierte, stark in sich vernetzte Untereinheiten. Sie wird durch Cluster-Koeffizient und Modularität charakterisiert. Funktionelle Integration hingegen beschreibt die Fähigkeit des Gehirns, spezialisierte Information von räumlich entfernten Regionen schnell zu kombinieren. Sie wird durch charakteristische Pfadlänge und globale Effizienz charakterisiert (ein Pfad ist eine Folge von Knoten und Kanten) [Rubinov & Sporns, 2010].

Das menschliche Gehirn schafft es, die scheinbar gegensätzlichen Pole Segregation und Integration zu vereinen, d. h. es kombiniert funktionell spezialisierte Module mit einer robusten Anzahl an intermodularen Verbindungen [Tononi et al., 1994]. Diese Eigenschaft wird durch den Messwert der small-worldness beschrieben. Small-world (Kleine-Welt-) Netzwerke sind stärker in Cluster unterteilt als zufällige Netzwerke, haben aber eine vergleichbare charakteristische Pfadlänge [Watts & Strogatz, 1998]. Zentralität schließlich ist eine Eigenschaft von Hubs, d.h. stark vernetzten Knoten. Sie wird z. B. durch Knotengrad und Betweenness-Zentralität beschrieben [Rubinov & Sporns, 2010].

Die genauen Definitionen der verschiedenen Messwerte werden im Methodenteil dargelegt.

Das Konzept des Konnektoms hat seit der Begriffsbildung 2005 einen enormen Bedeutungszuwachs in der neuroradiologisch-psychiatrischen Forschung erfahren. Zahlreiche psychiatrische Krankheiten wie Schizophrenie [Lynall et al., 2010], Morbus Alzheimer [He et al., 2008] oder ADHS [Wang et al., 2009b] werden durch ein verändertes Konnektom charakterisiert. Seit einigen Jahren werden Graphen-analytische Methoden auch zur Erforschung der Depression angewandt [Zhang et al., 2011].

Ein weiterer Beleg für die steigende Relevanz des Themas Konnektom ist das "Human Connectome Project", das von den US-amerikanischen National Institutes of Health (NIH) unterstützt wird. Dieses Projekt hat die Kartierung des menschlichen Konnektoms zum Ziel, der Schwerpunkt liegt dabei auf diffusionsgewichteter MRT und resting-state fMRT. Start des Projekts war im September 2010, die Laufzeit ist bis Sommer 2015 ausgelegt ([www.humanconnectome.org](http://www.humanconnectome.org)).

### **1.2.3 Depression in der strukturellen Bildgebung**

#### **1.2.3.1 Morphologische Veränderungen**

In der psychiatrischen Diagnostik wird die radiologische Bildgebung bislang hauptsächlich zum Ausschluss organischer Ursachen von psychischen Störungen eingesetzt. Dabei stehen vor allem intrakranielle Raumforderungen, Hydrocephalus, vaskuläre Prozesse (Ischämie, Blutung, Gefäß-Malformationen) sowie verschiedene entzündliche, traumatische oder nutritiv-toxische Erkrankungen

im Vordergrund. Insbesondere bei älteren Patienten müssen stets auch degenerative Prozesse wie Demenzen bedacht werden [Möller et al., 2011a].

Da Depressionen mit keinen spezifischen strukturellen Veränderungen assoziiert sind, ist die Bildgebung somit ein Bestandteil der Ausschlussdiagnostik [Möller et al., 2011a]. Allerdings wird z. B. in der aktuellen Forschung an einer Diagnostik der Depression anhand struktureller MRT mittels Methoden des Maschinellen Lernens gearbeitet [Kipli et al., 2013]. Zudem sind in der Forschung einige strukturelle Korrelate der Depression identifiziert worden - diese beschränken sich nicht nur auf die Graue Substanz, sondern betreffen auch die Weiße Substanz.

#### **1.2.3.1.1 Graue Substanz**

Am häufigsten wird ein reduziertes Volumen von Hippocampus, präfrontalem Kortex, anteriorem Gyrius cinguli und Basalganglien berichtet. Dabei sind die Volumenänderungen mit zunehmender Anzahl depressiver Episoden und längerer Krankheitsdauer stärker ausgeprägt [Lorenzetti et al., 2009].

Zuerst soll allerdings auf die Amygdala eingegangen werden. Die Amygdala ist eine integrative Schaltstelle in der Verarbeitung von Emotionen, besonders Furcht und Trauer. Daher ist sie auch an der Pathophysiologie der Depression beteiligt. Bezüglich einer Volumenänderung bei depressiven Patienten werden variable Ergebnisse berichtet [Savitz & Drevets, 2009]. Zu Beginn der Erkrankung scheint die Amygdala eher vergrößert, mit zunehmender Anzahl depressiver Episoden eher verkleinert zu sein [Lorenzetti et al., 2009].

Der Hippocampus ist in Interaktion mit der Amygdala eine Schlüsselregion des Lernens von Emotionen und deren Enkodierung im Gedächtnis. Darin wird er auch durch die HPA-Achse beeinflusst, was seine Involvierung bei depressiven Störungen erklärt [Savitz & Drevets, 2009]. Zudem können langfristig erhöhte Glucocorticoid-Konzentrationen, wie sie bei der Depression auftreten, den Hippocampus schädigen [Sapolsky et al., 1990]. Eine volumetrische Abnahme des Hippocampus (am stärksten im posterioren Teil) ist charakteristisch für die Major Depression, vor allem bei alten und chronischen Patienten sowie mit zunehmender Krankheitsdauer und Anzahl depressiver Episoden [Savitz & Drevets, 2009; Sheline et al., 1996; Videbeck & Ravnkilde, 2004]. Interessanterweise ist ein kleines Hippocampus-Volumen mit schlechterer klinischer Prognose (erhöhtem Rezidivrisiko) und Therapieresistenz assoziiert [Frodl et al., 2004; Kronmüller et al., 2008]. Im Besonderen ist das Volumen des Hippocampus von Patienten in einer depressiven Episode vermindert verglichen mit Patienten in Remission [Kempton et al., 2011]. Unter antidepressiver Therapie kann sich das Volumen des Hippocampus allerdings wieder normalisieren [Fossati et al., 2004; Sheline et al., 2003]

Auch präfrontale Areale wie der orbitofrontale Kortex (OFC) und der dorsolaterale präfrontale Kortex (dlPFC) zeigen ein erniedrigtes Volumen. Als Bestandteile fronto-limbischer Netzwerke sind sie an der Regulation und Modulation von Affekten beteiligt [Möller et al., 2011a].

Der orbitofrontale Kortex erhält dopaminergen Input aus dem ventralen Tegmentum (mesokortikales System) und steht mit limbischen Arealen wie dem Hippocampus und der Amygdala in enger Verbindung. Als Teil des Belohnungssystems ist er somit an der Emotionsregulation und Steuerung affektiven Verhaltens beteiligt. Bei Depression tritt eine Volumenreduktion des OFC auf, die mit dem Schweregrad der Symptome korreliert [Savitz & Drevets, 2009].

Der dorsolaterale präfrontale Kortex vermittelt das "affektive Arbeitsgedächtnis": er bewertet emotionale Stimuli aus dem limbischen System, die über die Basalganglien in den dlPFC weitergeleitet werden. Diese Top-down-Kontrolle führt dann zu zielgerichtetem Verhalten [Hamilton et al., 2012; Savitz & Drevets, 2009]. Die Volumenminderung des dlPFC bei Depression ist insbesondere auf der linken Seite ausgeprägt und korreliert mit dem Schweregrad der Symptome. Dementsprechend sind bei depressiven Patienten häufig Defizite in exekutiven Funktionen festzustellen [Savitz & Drevets, 2009].

Des Weiteren findet sich eine Volumenabnahme des subgenualen anterioren Gyrus cinguli (sgACC) [Lorenzetti et al., 2009; Savitz & Drevets, 2009]. Insbesondere haben Patienten ohne antidepressive Therapie ein signifikant kleineres Volumen des sgACC (wie auch des OFC) als Patienten mit antidepressiver Therapie [Bora et al., 2012]; zudem geht ein größeres Volumen des ACC mit einer schnelleren Verbesserung der depressiven Symptome einher [Chen et al., 2007]. Der sgACC ist eine Schnittstelle zwischen emotionalen Stimuli und Verhalten [Savitz & Drevets, 2009].

Die Basalganglien, z. B. Nucleus caudatus, Putamen und Pallidum, zeigen ebenfalls ein reduziertes Volumen [Kim et al., 2008; Lorenzetti et al., 2009; Savitz & Drevets, 2009]. Das Striatum spielt eine wichtige Rolle im Belohnungslernen und der emotionalen Bewertung externer und interner Stimuli mittels kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikaler Schleifen. Daher ist es auch entscheidend an der Pathogenese und Pathophysiologie der Depression beteiligt [Admon et al., 2014; Price & Drevets, 2012; Robinson et al., 2012; Robinson et al., 2013]. Wie bereits dargelegt, sind im Grunde alle Bestandteile dieser kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Schleifen, also limbische, präfrontale, zinguläre und subkortikale Areale, bei der Major Depression von volumetrischen Veränderungen betroffen [Bora et al., 2012].

Die Hypophyse ist bei depressiven Patienten vergrößert, was ein weiterer Beleg für eine Dysfunktion der HPA-Achse mit erhöhten Glucocorticoid-Konzentrationen ist [Kempton et al., 2011].

Schließlich ist das Ventrikelsystem, vor allem die Seitenventrikel und der dritte Ventrikel, bei Depression erweitert. Diese Befunde werden vor allem bei älteren und chronisch-kranken Patienten erhoben [Kempton et al., 2011; Savitz & Drevets, 2009].

### **1.2.3.1.2 Weiße Substanz**

Bei älteren depressiven Patienten finden sich gehäuft White-matter-hyperintensities (WMH), auch Leukoaraiosen genannt [Möller et al., 2011a]. Sie sind charakteristisch für die Altersdepression und treten besonders häufig bei einem Krankheitsbeginn im hohen Lebensalter auf [Herrmann et al., 2008; Savitz & Drevets, 2009]. WMH stellen sich im CT hypodens und in der MRT (T2-gewichtet oder FLAIR-Sequenz) hyperintens dar [O'Sullivan, 2008]. Bei Depression sind WMH vor allem periventrikulär, im tiefen frontalen Marklager sowie subkortikal in den Basalganglien festzustellen [Möller et al., 2011a; Savitz & Drevets, 2009]. Leukoaraiose bezeichnet eine abnehmende Dichte der Weißen Substanz durch Demyelinisierung, Atrophie des Neuropil (der Bereich der Grauen Substanz zwischen den Nervenzellkörpern, der vor allem nichtmyelinisierte Axone, Dendriten, Synapsen und Gliazellfortsätze enthält [Swanson, 2012]) und ischämische Mikroangiopathie [Ovbiagele & Saver, 2006]. Störungen der Blut-Hirn-Schranke und Amyloidablagerungen werden ebenfalls diskutiert [O'Sullivan, 2008]. Neuerdings wird auch eine Insuffizienz oder Ischämie der "Deep medullary veins (DMVs)" als pathogenetischer Faktor vorgeschlagen [Yan et al., 2014].

Obwohl die Inzidenz von WMH in depressiven Patienten höher ist als in der Normalbevölkerung, sind sie nicht spezifisch für eine Depression, sondern im Allgemeinen prävalent bei älteren Menschen [Savitz & Drevets, 2009]. Besonders bei Diabetes mellitus, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Rauchen oder Hyperhomocysteinämie treten sie gehäuft auf [Möller et al., 2011a]. Generell sind WMH mit zerebrovaskulären Pathologien, besonders mit lakunären Infarkten und vaskulärer Demenz, aber auch mit der Alzheimer-Demenz, assoziiert [O'Sullivan, 2008].

Die Bedeutung vaskulärer Faktoren für die Ätiopathogenese der Depression hat unter anderem zur vaskulären Hypothese der Altersdepression geführt [Alexopoulos et al., 1997; Sheline et al., 2010a]. Als Mechanismen werden eine verstärkte Atherosklerose und verminderte Vasoreagibilität bei Depression diskutiert [de Castro et al., 2008; Savitz & Drevets, 2009]. Gefäßschäden und Läsionen der Weißen Substanz könnten dann zur Diskonnektion neuronaler Verbindungen führen [Taylor et al., 2013].

### **1.2.3.2 Strukturelle Konnektivität**

Auf der Ebene der strukturellen Konnektivität zeigt sich bei depressiven Patienten eine Diskonnektion zwischen frontalen und subkortikalen Arealen. Die globale Anisotropie ist reduziert, mit Betonung auf den dlPFC und ACC [Schneider & Fink, 2013].

Emotionale Information wird von limbisch-kortikalen Arealen über subkortikale Regionen in höhere kortikale Areale (wie dlPFC) propagiert und verarbeitet, weshalb man auch von kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Schleifen spricht [Hamilton et al., 2012]. Daher führen Störungen der strukturellen

Konnektivität in diesen Bereichen zu einer Beeinträchtigung des emotionalen Erlebens [Schneider & Fink, 2013].

Graphen-basierte Analysen haben außerdem ein verändertes strukturelles Konnektom identifiziert; dabei ist die Netzwerk-Organisation sowohl der Grauen als auch der Weißen Substanz gestört [Gong & He, 2015].

Die Netzwerke der Grauen Substanz zeigen eine gestörte Konnektivität vor allem in präfrontalen und limbischen Arealen sowie in Regionen des Default-Mode-Netzwerks [Ajilore et al., 2014; Singh et al., 2013].

Auch globale Eigenschaften der Netzwerke der Weißen Substanz sind von der Major Depression betroffen, z. B. ist die strukturelle Integration reduziert [Bai et al., 2012; Korgaonkar et al., 2014]. Das Default-Mode-Netzwerk und ein frontal-subkortikales Netzwerk (inklusive Nucleus caudatus) zeigen eine Störung der strukturellen Konnektivität [Korgaonkar et al., 2014]. Eine weitere Studie berichtete über eine veränderte Topologie kognitiv-emotionaler und fronto-parietaler Schleifen. Interessanterweise waren veränderte Messwerte der Netzwerk-Zentralität im Frontallappen mit der Krankheitsdauer und dem Schweregrad der depressiven Symptome assoziiert [Qin et al., 2014].

#### **1.2.4 Depression in der funktionellen Bildgebung**

Die funktionelle Bildgebung mittels funktioneller MRT sowie die Darstellung des Metabolismus durch PET haben zu mehreren für die Depression typischen Befunden geführt. Zunehmend lässt sich durch die fMRT auch das Ansprechen auf eine antidepressive Therapie darstellen.

##### **1.2.4.1 Dysfunktionales Belohnungssystem**

Bei Depression liegt ein dysfunktionales Belohnungssystem vor, was mit dem Symptom der Anhedonie in Verbindung gebracht wird [Robinson et al., 2012]. Zentrale Komponenten des Belohnungssystems sind ventrales Tegmentum (ventral tegmental area, VTA) und Nucleus accumbens, aber auch Regionen wie Amygdala, OFC, PFC, Hippocampus, Hypothalamus oder ACC sind beteiligt [Der-Avakian & Markou, 2012; Schneider & Fink, 2013]. Dabei umfasst das mesolimbische System die dopaminergen Projektionen vom ventralen Tegmentum zum Nucleus accumbens (ventrales Striatum) [Schneider & Fink, 2013]. Zum besseren Verständnis der nachfolgenden Befunde möchte ich kurz die Grundzüge des Belohnungslernens erläutern.

Beim Belohnungslernen wird ein Stimulus oder eine Verhaltensweise mit einer positiven Konsequenz (Belohnung) assoziiert (positive Verstärkung). Dadurch erhält der Stimulus oder die Verhaltensweise motivationale Salienz, die bei der künftigen Vorhersage einer Belohnung (Antizipation) zu einem Annäherungsverhalten ("wanting") führt [Berridge, 1996; Schneider & Fink, 2013]. Die Basis für das Erlern-

nen von Stimulus-Belohnungs-Assoziationen stellt der Vorhersagefehler ("prediction error") dar [Rescorla & Wagner, 1972]. Ein positiver Vorhersagefehler bedeutet, dass die Verhaltenskonsequenz die Erwartung übertrifft; ein negativer, dass sie schlechter ausfällt als erwartet. Ein positiver Vorhersagefehler führt zur Verstärkung und damit zum Erlernen des Verhaltens, ein negativer zur Löschung (Extinktion) [Schneider & Fink, 2013]. Antizipation und Vorhersagefehler werden durch phasisches Feuern dopaminergener Neurone im Mittelhirn kodiert [Schultz et al., 1997]. Diese dopaminerge Aktivität spielt damit eine kausale Rolle für Konditionierungsprozesse des Verhaltens [Tsai et al., 2009].

Bei der Präsentation belohnender Stimuli werden vor allem das ventrale Tegmentum, Nucleus accumbens, OFC, ACC und Amygdala aktiviert, was mittels fMRT detektiert werden kann [Liu et al., 2011; Schneider & Fink, 2013]. Die Antizipation (Erwartung) einer Belohnung führt zu einer Aktivierung des ventralen Striatums (Nucleus accumbens) [Schneider & Fink, 2013].

In depressiven Patienten besteht eine verminderte Reaktivität des mesolimbischen Belohnungssystems auf belohnende Reize [Schneider & Fink, 2013]. Zum Beispiel wird bei positiven Stimuli eine geringere Aktivierung des ventralen Striatums und anderer Regionen des Belohnungssystems (z. B. OFC) beobachtet [Epstein et al., 2006; Keedwell et al., 2005]. Auch beim Belohnungslernen ist die Reaktion des ventralen Striatums reduziert, dabei korreliert die Aktivität von Nucleus accumbens, Nucleus caudatus und Mittelhirn mit der Schwere der depressiven Symptome [Gradin et al., 2011]. Während der Antizipation treten geringere Aktivierungen im Striatum sowie in Bestandteilen des Salienz-Netzwerks (ACC und Gyrus frontalis medius) auf [Smoski et al., 2009]. Dies bessert sich durch antidepressive Pharmakotherapie [Stoy et al., 2012]. Zudem sind der Nucleus accumbens und die Verbindungen zwischen ACC und ventralem Striatum Zielregionen der tiefen Hirnstimulation bei Depression [Möller et al., 2011a].

#### **1.2.4.2 Störung der Emotionsverarbeitung**

Neben dem Belohnungslernen steht die Verarbeitung von Emotionen im Fokus funktioneller Bildgebungsstudien der Depression. Dabei wird externen und internen Stimuli zunächst vom Salienz-Netzwerk eine emotionale Salienz zugeteilt. Anschließend wird die Information mittels kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikaler Schleifen über subkortikale Areale in dorsale kortikale Regionen wie den dorsolateralen präfrontalen Kortex weitergeleitet, wo sie bewertet und in Kontext zu anderen Emotionen gesetzt wird. Dieser Informationsfluss wird entscheidend durch dopaminerge nigrostriatale Projektionen (von der Substantia nigra in das Striatum) moduliert [Hamilton et al., 2012].

Bei Depression zeigen mit Amygdala, dorsalem ACC und Insula alle wichtigen Regionen des Salienz-Netzwerks eine erhöhte Aktivierung als Antwort auf negative Stimuli, möglicherweise aufgrund einer verminderten Baseline-Aktivität des Pulvinar. Das Pulvinar ist ein Kerngebiet des Thalamus, das eine

Schlüsselrolle bei emotionaler Aufmerksamkeit einnimmt und in enger Verbindung mit sämtlichen Regionen des Salienz-Netzwerks steht. Diese gesteigerte Salienz negativer Stimuli könnte dem negativen affektiven Bias depressiver Patienten zugrunde liegen [Hamilton et al., 2012].

Auf der anderen Seite finden sich bei depressiven Patienten im dorsalen Striatum (Nucleus caudatus und Putamen) und dlPFC geringere Aktivierungen als Reaktion auf negative Stimuli. Die verminderte Aktivität des Striatums ist dabei mit dem Schweregrad der depressiven Symptome assoziiert [Savitz & Drevets, 2009]. Deshalb wird vermutet, dass aufgrund geringerer striataler Dopaminspiegel kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikale Schleifen gestört sind und somit keine kontextuale Einordnung der negativen emotionalen Information erfolgen kann [Hamilton et al., 2012]. Folglich liegt bei Depression eine Dysfunktion frontal-subkortikaler Schleifen vor [Tekin & Cummings, 2002].

Zusammenfassend wird also neben einer gestörten Aktivität des präfrontalen Kortex eine Dysfunktion sowohl des ventralen Striatums (als Teil des mesolimbischen dopaminergen Systems) als auch des dorsalen Striatums (als Teil des nigrostriatalen dopaminergen Systems) mit dem Symptom der Anhedonie in Verbindung gebracht [Der-Avakian & Markou, 2012].

### **1.2.4.3 Regionale Aktivität und Konnektivität**

Bei den veränderten regionalen Aktivierungs- und Konnektivitätsmustern depressiver Patienten stehen limbische und präfrontale Areale im Vordergrund.

Wie bereits erläutert, sind funktionelle Veränderungen des limbischen Systems aufgrund seiner Beteiligung an emotionalen Prozessen von besonderem Interesse. Das emotionale Erleben beruht auf limbisch-kortikalen und limbisch-subkortikalen Netzwerken, in denen Amygdala und Hippocampus essentielle Bestandteile sind. Die Amygdala ist eine integrative Schaltstelle für emotionale Prozesse (besonders Furcht und Trauer), die Bedeutung des Hippocampus liegt im emotionalen Lernen und Gedächtnis [Schneider & Fink, 2013].

Bei depressiven Patienten zeigt die Amygdala sowohl einen erhöhten Ruhemetabolismus [Savitz & Drevets, 2009; Videbech, 2000] als auch eine verstärkte Aktivierung bei der Verarbeitung negativer Stimuli [Anand et al., 2005; Hamilton et al., 2012]. Diese Hyperaktivität normalisiert sich bei erfolgreicher Therapie [Sheline et al., 2001] und hat einen prädiktiven Wert für das Ansprechen auf eine kognitiv-behaviorale Therapie [Siegle et al., 2006].

Eine wichtige kortikale Region ist der subgenuale ACC (sgACC), der mit der Vermittlung negativer Emotionen, z.B. Trauer, assoziiert ist. Für den sgACC wird konsistent eine Hyperaktivität bei Depression berichtet [Schneider & Fink, 2013]; dabei ist die Aktivität während einer depressiven Episode höher als in einer Remissionsphase [Savitz & Drevets, 2009]. Die Aktivitätsveränderungen des sgACC sind prädiktiv für den Therapieerfolg sowohl von kognitiver Verhaltenstherapie als auch von antidepressiver

Pharmakotherapie [Keedwell et al., 2010; Pizzagalli, 2011; Siegle et al., 2006]. Deshalb ist der sgACC bei Depression eine der Zielregionen der tiefen Hirnstimulation, deren Behandlungserfolg in einer Aktivierungssenkung besteht [Kennedy et al., 2011; Möller et al., 2011a; Schneider & Fink, 2013]. Auch über Neurofeedback kann die Aktivität des sgACC moduliert werden [Hamilton et al., 2011b; Schneider & Fink, 2013].

Der orbitofrontale Kortex mit seinen engen Verbindungen zu limbischen Arealen weist einen Hypermetabolismus im Ruhezustand auf [Savitz & Drevets, 2009; Schneider & Fink, 2013].

Mediale präfrontale Areale sind ebenfalls hyperaktiv [Schneider & Fink, 2013]; diese erhöhte Aktivität ist mit einem depressiven Rezidiv assoziiert [Farb et al., 2011; Schneider & Fink, 2013]. Aufgrund der Bedeutung von Netzwerken, die den medialen PFC und seine Verbindungen mit limbischen und subkortikalen Strukturen umfassen, für das Erleben von Emotionen und Affekt werden Dysfunktionen dieser Netzwerke mit dem Symptom der Anhedonie in Verbindung gebracht [Price & Drevets, 2012].

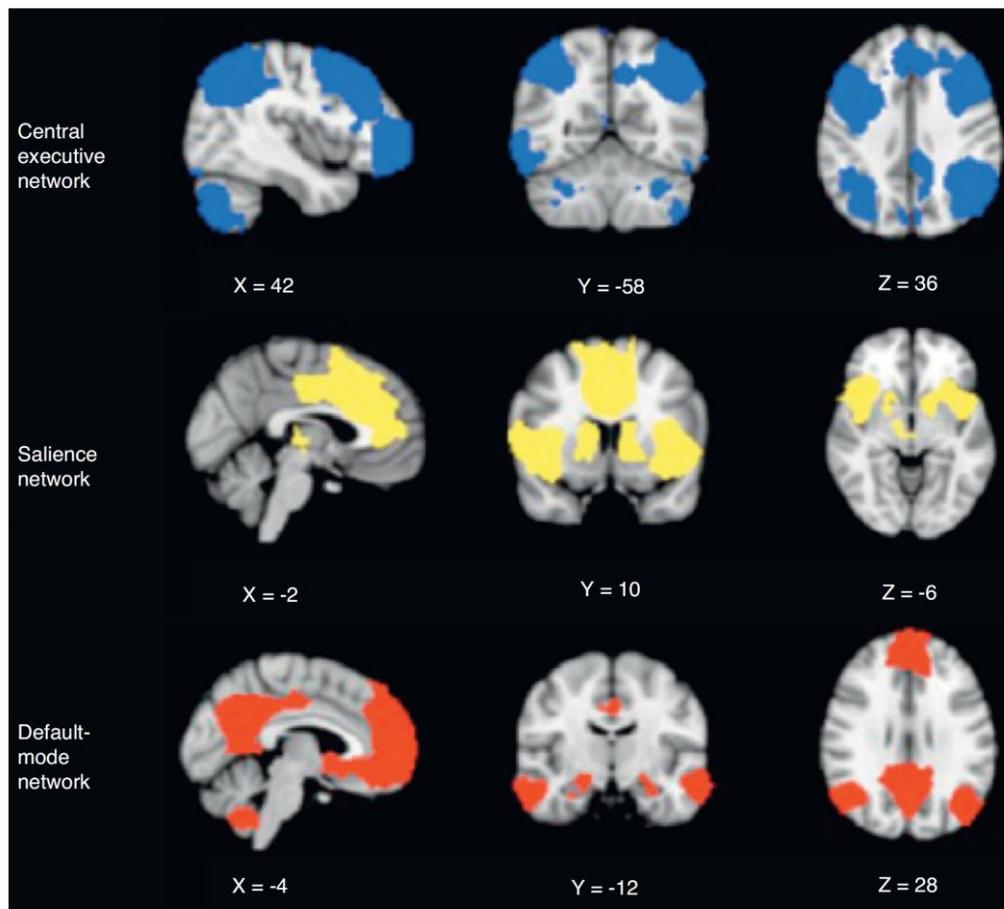
Dagegen zeigt der dorsolaterale PFC eine verminderte funktionelle Konnektivität und Responsivität auf negative emotionale Stimuli sowie einen erniedrigten Ruhemetabolismus [Savitz & Drevets, 2009; Schneider & Fink, 2013]. Diese Veränderungen werden für die kognitive Symptomatik der Depression verantwortlich gemacht. Hypoaktivität und Hypometabolismus normalisieren sich unter erfolgreicher Therapie [Fitzgerald et al., 2008; Savitz & Drevets, 2009]. Der dlPFC ist die Zielregion der transkraniellen Magnetstimulation bei Depression [Möller et al., 2011a]; dadurch kann die Aktivität des dlPFC modulatorisch beeinflusst werden [Schneider & Fink, 2013].

Generell wird bei der Depression also von einer kortiko-limbischen Dysregulation mit Hyperaktivität phylogenetisch älterer Areale (z.B. Amygdala) und Hypoaktivität phylogenetisch jüngerer Areale (z.B. dorsolateraler präfrontaler Kortex) ausgegangen [Mayberg, 1997; Möller et al., 2011a]. Durch eine erfolgreiche Therapie kann die Balance der kortiko-limbischen Netzwerke wiederhergestellt werden. Dabei dämpfen Antidepressiva die Hyperaktivität der Amygdala, während kognitive Verhaltenstherapie die Hypoaktivität des dlPFC steigert und dadurch wiederum die Reaktivität der Amygdala abschwächt [DeRubeis et al., 2008; Schneider & Fink, 2013].

#### **1.2.4.4 Intrinsic neurocognitive networks**

Auf der Makroebene ist das menschliche Gehirn in intrinsischen, dynamisch interagierenden neurokognitiven Netzwerken (Resting-state networks, RSNs) organisiert; diese Netzwerke sind durch kohärente Fluktuationen der spontanen neuronalen Aktivität ihrer Bestandteile charakterisiert [Fox et al., 2005]. Mittels funktioneller Bildgebung des Gehirns sind drei neurokognitive Haupt-Netzwerke identifiziert worden: das Default-Mode-Netzwerk (DMN), das Zentrale Exekutive Netzwerk (CEN) und das Salienz-Netzwerk (SN) (Abbildung 4) [Menon, 2011].

**Abbildung 4: Drei neurokognitive Haupt-Netzwerke. Graphik entnommen aus [Menon, 2011]**



Das DMN umfasst hauptsächlich den ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC), den posterioren Gyrus cinguli (PCC), den inferioren parietalen Kortex (IPC) und den mittleren Temporallappen (MTL). Es ist an selbstbezogenen und introspektiven Prozessen beteiligt und wird bei extern orientierten Aufgaben deaktiviert [Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001].

Das CEN umfasst in erster Linie den dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) und posterioren parietalen Kortex (PPC). Es wird bei zielgerichteten/extern orientierten Aufgaben aktiviert und spielt eine wichtige Rolle im Arbeitsgedächtnis und bei der Entscheidungsfindung [Fox & Raichle, 2007; Menon, 2011].

Das SN umfasst hauptsächlich den frontoinsulären Kortex (FIC) und den dorsalen ACC (dACC), darüber hinaus aber auch zwei subkortikale Regionen: Amygdala und Substantia nigra/ventrales Tegmentum. Das SN detektiert und filtert relevante Informationen aus externen und internen Stimuli [Seeley et al., 2007]. Die rechte anteriore Insula (AI) ist ein besonders wichtiger Teil des SN: sie ist maßgeblich an der Integration von interozeptiver Wahrnehmung und dem Erleben von Emotionen beteiligt [Menon & Uddin, 2010; Sliz & Hayley, 2012]. Außerdem spielt sie eine wichtige Rolle im Wechsel zwischen DMN- und CEN-Aktivierung (network switching) [Sridharan et al., 2008]: bei kognitiv anspruchsvollen Aufgaben wird das DMN deaktiviert und das CEN aktiviert [Greicius et al., 2003].

In der aktuellen Forschung wird die Pathophysiologie der Major Depression zunehmend von einer Netzwerk-Perspektive her betrachtet: das "Triple Network Model" postuliert, dass eine gestörte Interaktion zwischen SN, DMN und CEN zur Psychopathologie führt [Hamilton et al., 2013; Menon, 2011].

Bei Depression weist das DMN eine verstärkte Konnektivität im Ruhezustand auf [Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012], z. B. mit dem subgenualen ACC [Greicius et al., 2007] und dorsalen medialen PFC [Sheline et al., 2010b]. Diese Hyperkonnektivität des DMN spiegelt den verstärkten selbstbezogenen Fokus der Patienten wider und wird als neuronale Grundlage des Grübelns (Rumination) diskutiert [Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012]. In Zukunft könnte die veränderte funktionelle Konnektivität des DMN zur Diagnostik der Depression und zum Therapie-Monitoring genutzt werden: sie dient zur Identifikation depressiver Patienten durch Algorithmen des Maschinellen Lernens [Zeng et al., 2012] und normalisiert sich teilweise nach antidepressiver Therapie [Li et al., 2013].

Bezüglich des CEN zeigt sich bei Depression eine verminderte Aktivierung des dlPFC bei negativen Stimuli [Hamilton et al., 2013].

Dagegen zeigen alle wichtigen Regionen des Salienz-Netzwerks eine verstärkte Aktivierung, besonders als Antwort auf negative Reize [Hamilton et al., 2013]. Bei depressiven Patienten trägt das hyperreaktive SN zu einer erhöhten Salienz negativer Stimuli bei [Hamilton et al., 2012]. Hierbei ist zu beachten, dass Amygdala und Substantia nigra/ventrales Tegmentum (die beide ins Striatum projizieren) Komponenten des SN sind; diese Regionen sind entscheidend an der Verarbeitung von Emotionen und Belohnungen beteiligt [Menon, 2011]. Dies unterstreicht die Bedeutung der Dopamin-abhängigen Aktivität des Striatums für die Pathophysiologie der Depression [Hamilton et al., 2012].

In der Zusammenfassung zeigt sich bei Major Depression also eine veränderte Organisation aller drei intrinsischen Haupt-Netzwerke des Gehirns, die zur depressiven Symptomatik beiträgt. Im Speziellen sind dabei Rumination (DMN), emotionale Hyperreaktivität (SN) und emotionale Disinhibition (CEN) hervorzuheben [Hamilton et al., 2013].

Die gestörte Konnektivität ist allerdings nicht auf einzelne Netzwerke begrenzt, sondern betrifft auch die Interaktionen zwischen den Netzwerken. Dabei ragt besonders die rechte anteriore Insula heraus, die einen maßgeblichen Einfluss auf das Netzwerk-Switching zwischen DMN und CEN hat [Sridharan et al., 2008]. Im Allgemeinen weist die anteriore Insula depressiver Patienten bei Aufgaben eine verminderte Aktivierung auf, was mit einem negativen affektiven Bias in der Informationsverarbeitung assoziiert ist [Diener et al., 2012]. Allerdings führen negative Stimuli zu einer gesteigerten Aktivität der Insula, was möglicherweise der erhöhten Salienz negativer emotionaler Stimuli bei Depression zugrunde liegt [Surguladze et al., 2010]. Denn die gestörte Konnektivität der rechten anterioren Insula führt zu einer Dysfunktion des SN, die in einer gestörten Detektion und Einordnung salienter externer und interner Stimuli resultiert [Menon, 2011]. Darüber hinaus ist die Dysfunktion der rechten anterioren Insula bei Major Depression sowohl mit einer verminderten Konnektivität zwischen DMN und CEN als auch mit dem Schweregrad der Symptome assoziiert [Manoliu et al., 2013]. Daher könnte ein gestörtes

Netzwerk-Switching zwischen DMN und CEN aufgrund einer Dysfunktion der rechten anterioren Insula zur Pathophysiologie der Depression beitragen [Manoliu et al., 2013].

#### **1.2.4.5 Funktionelles Konnektom**

Die Veränderungen des funktionellen Konnektoms bei Depression werden erst seit wenigen Jahren erforscht. Dabei wurden in Studien drei verschiedene Eigenschaften des Konnektoms untersucht: globale Netzwerk-Topologie, Gemeinschaftsstruktur (community structure) und regionale Netzwerk-Topologie [Gong & He, 2015].

Bezüglich der globalen Netzwerk-Topologie haben sich noch keine klaren Ergebnisse herauskristallisiert: manche Studien berichten über eine reduzierte globale Effizienz, andere dagegen nicht [Gong & He, 2015].

Die Gemeinschaftsstruktur ist bei Depression signifikant verändert [Lord et al., 2012]. Beispielsweise ist die sogenannte "Hass-Schleife" (hate circuit: ein Cluster, das Gyrus frontalis superior, Insula und Putamen beinhaltet) entkoppelt, und auch Emotions- und Belohnungs-assoziierte Schleifen sind betroffen. Zudem unterscheidet sich die modulare Struktur des Gehirns signifikant zwischen Patienten in der ersten depressiven Episode und Patienten mit rezidivierender Depression [Tao et al., 2013].

Die interessantesten Funde aber betreffen die gestörte regionale Netzwerk-Topologie bei Depression. Auf der kortikalen Ebene konzentrieren sich die Veränderungen auf Regionen des Default-Mode- und Salienz-Netzwerks sowie präfrontale und limbische Areale: veränderte Zentralitäten wurden unter anderem für Amygdala, Hippocampus, ACC, Insula und PFC beschrieben [Jin et al., 2011; Wang et al., 2014; Zhang et al., 2011]. Bei Patienten in der ersten depressiven Episode korreliert der Knotengrad der Amygdala positiv mit der Krankheitsdauer [Jin et al., 2011], die Zentralität des Hippocampus hingegen korreliert negativ sowohl mit der Krankheitsdauer als auch mit dem Schweregrad der Symptome [Zhang et al., 2011]. Frühkindliche Vernachlässigung bewirkt eine verminderte funktionelle Konnektivität präfrontal-limbischer Schleifen [Wang et al., 2014].

Auf der subkortikalen Ebene ist besonders die regionale Netzwerk-Topologie des Striatums hervorzuheben. Bei der Altersdepression ist der Nucleus caudatus enger mit Kernregionen des Default-Mode-Netzwerks verbunden [Bohr et al., 2012]. Bei Patienten in der ersten depressiven Episode ist die nodale Zentralität von Nucleus caudatus und Putamen erhöht; die Zentralität des Nucleus caudatus korreliert dabei positiv mit dem Schweregrad der Symptome [Zhang et al., 2011].

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass die wichtigsten kortikalen und subkortikalen Regionen, die bei Depression eine veränderte Morphologie und Aktivierung aufweisen, auch bei Konnektom-Analysen Auffälligkeiten zeigen.

## **2 Problemstellung und Hypothese**

Depressive Episoden gehen mit ausgeprägten strukturellen und funktionellen Veränderungen des Gehirns einher [Gong & He, 2015; Hamilton et al., 2013; Hamilton et al., 2012; Savitz & Drevets, 2009; Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012]. Mittels resting-state funktioneller MRT und Graphen-basierter Netzwerkanalyse wurde ein verändertes strukturelles und funktionelles Konnektom festgestellt [Gong & He, 2015]. Patienten, die an der ersten depressiven Episode leiden, zeigen eine abnorme Topologie der funktionellen Konnektivität [Zhang et al., 2011]. Die Modularität unterscheidet sich zwischen der ersten Episode und rezidivierender Depression [Tao et al., 2013]. Die Anzahl der depressiven Episoden übt einen starken Einfluss auf den Verlauf der Krankheit aus [Kendler et al., 2001; Moylan et al., 2013]. Insbesondere stellt die Anzahl der bisherigen depressiven Episoden neben subklinischen Residuen den besten Prädiktor für ein depressives Rezidiv dar, wie kürzlich in einer Meta-Analyse gezeigt [Hardeveld et al., 2010]. Die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen sind allerdings noch weitgehend unbekannt [Robinson & Sahakian, 2008].

Bisher hat noch keine Studie den Zusammenhang zwischen verändertem funktionellen Konnektom und klinischem Verlauf bei rezidivierend-depressiven Patienten hergestellt.

Daher lautete die Hypothese dieser Arbeit, dass spezifische Veränderungen in der Topologie der intrinsischen funktionellen Konnektivität des Gehirns mit der Anzahl depressiver Episoden in rezidivierend-depressiven Patienten assoziiert sind, unabhängig von gegenwärtigen Symptomen und Krankheitsdauer.

Dazu wurde bei 25 Patienten mit rezidivierender Major Depression (2 bis 10 Episoden) und 25 gesunden Kontrollpersonen (angepasst nach Alter und Geschlecht) eine resting-state funktionelle MRT durchgeführt. Zur Konstruktion individueller Konnektivitätsmatrizen wurden mit dem Harvard-Oxford Gehirnatlas 112 ROIs definiert, deren regionale Zeitserien extrahiert sowie Wavelet-transformiert und -korreliert wurden. Daraufhin wurden mittels Graphen-Analyse Messwerte der globalen und regionalen Netzwerk-Topologie berechnet und einem Gruppenvergleich unterzogen. In der Patientengruppe wurden die Messwerte der regionalen Netzwerk-Topologie schließlich durch eine partielle Korrelationsanalyse mit der Anzahl depressiver Episoden und dem Schweregrad der gegenwärtigen Symptome in Bezug gesetzt. Die Korrelationsanalysen wurden bezüglich Alter, Geschlecht, struktureller Veränderungen, Medikation, Krankheitsdauer und akkumuliertem Stress statistisch kontrolliert.

### 3 Methodik

#### 3.1 Probanden

In die vorliegende Studie wurden 25 Patienten mit rezidivierender Major Depression (Major depressive disorder, MDD) und 25 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 48,8 Jahre (SD 14,8), das der gesunden Kontrollpersonen 44,1 Jahre (SD 14,8). Unter den Patienten befanden sich 13 weibliche und 12 männliche Probanden, unter den gesunden Kontrollpersonen 14 weibliche und 11 männliche Probanden (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Demographische, klinische und psychometrische Daten**

	Patienten mit MDD	Gesunde Kontrollen	p-Wert
Probanden [Anzahl]	25	25	
Alter [Jahre]	48,76 (14,83)	44,08 (14,78)	> 0,05
Geschlecht	13 w, 12 m	14 w, 11 m	> 0,05
Krankheitsbeginn [Jahre]	32 (8)	N/A	
Krankheitsdauer [Jahre]	16,7 (10,2)	N/A	
Anzahl depressiver Episoden - davon ausgelöst durch belastende Lebensereignisse	5,6 (2,5) 1,7 (1,1)	N/A N/A	
<b>Gegenwärtige depressive Episode</b>			
Dauer [Wochen]	16,6 (6,6)	N/A	
HAM-D	22 (7,1)	0	< 0,001
GAF	50 (10,5)	99,5 (1,1)	< 0,001

Gruppenvergleiche: Zweistichproben-t-Test für Alter, HAM-D und GAF;  $\chi^2$ -Test für Geschlecht. Die Ergebnisse sind angegeben als arithmetisches Mittel (Standardabweichung in Klammern). HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression, GAF = Global Assessment of Functioning.

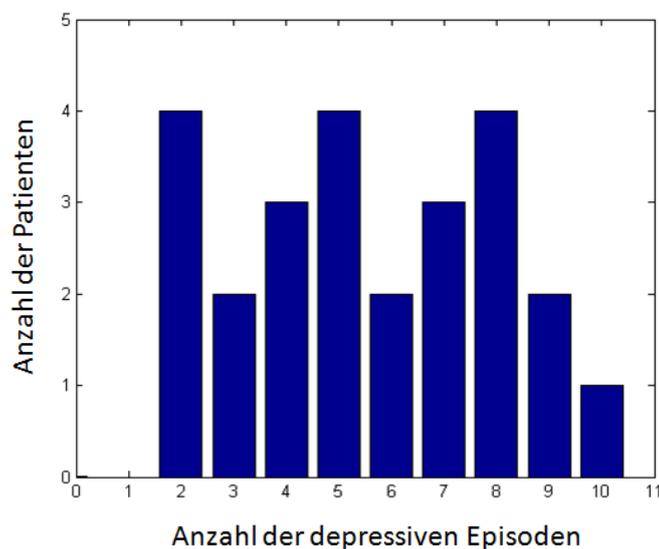
Alle Teilnehmer gaben ihr Einverständnis gemäß den Leitlinien der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München. Die Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München rekrutiert, die gesunden Kontrollpersonen aus dem Großraum München durch mündliche Werbung. Alle Teilnehmer wurden vor Durchführung der Studie untersucht, einschließlich Krankengeschichte, psychiatrischem Interview und Psychometrie. Die psychiatrischen Diagnosen erfolgten gemäß dem "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)" [American Psychiatric Association, 2000], dabei wurde das "Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID)" angewandt [First et al., 2002]. Der Schweregrad der depressiven Symptome wurde mit der "Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)" [Hamilton, 1960], das allgemeine psychische, berufliche und soziale Funktionsniveau mit der "Global Assessment of Functioning (GAF)"-Skala [American Psychiatric Association, 2000] quantifiziert.

Die Hauptdiagnose aller Patienten war eine rezidivierende Major Depression. Aufgrund der allgemeinen Heterogenität des rezidivierend-depressiven Patientenguts (Krankheitsbeginn, Krankheitsdauer, Anzahl depressiver Episoden, Schwere der Symptome, Komorbiditäten, Medikation etc.) wurden die Einschlusskriterien von [Hennings et al., 2009] übernommen, um eine klinisch-repräsentative Patientengruppe zu gewährleisten.

Gemäß der Definition der rezidivierenden Major Depression muss zwischen zwei depressiven Episoden eine komplette Remission erfolgen. Wegen möglicher Erinnerungslücken der Patienten wurde die Anzahl depressiver Episoden aus den Patientenakten bestimmt.

Alle Patienten erfüllten die Kriterien einer gegenwärtigen depressiven Episode (MDE) mit einer durchschnittlichen Episodendauer von 16,6 Wochen (SD 6,6) und einem durchschnittlichen HAM-D Score von 22 (SD 7,1). Der durchschnittliche Krankheitsbeginn war mit 32 Jahren (SD 8) erfolgt, wobei die erste depressive Episode bei allen Patienten in einem Lebensalter unter 45 Jahren stattgefunden hatte. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 16,7 Jahre (SD 10,2). Die Anzahl depressiver Episoden reichte von 2 bis 10 mit einem Mittelwert von 5,6 (SD 2,5) (Abbildung 5). Im Durchschnitt waren 1,7 Episoden (SD 1,1) durch belastende Lebensereignisse (stressful life events) ausgelöst worden; diese Episoden waren dadurch definiert, dass sie innerhalb von 1 Monat nach einem belastenden Lebensereignis begonnen hatten.

**Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Anzahl depressiver Episoden in der Patientengruppe**



4 Patienten hatten eine positive Familienanamnese bezüglich Depression. 14 Patienten wiesen psychiatrische Komorbiditäten auf: 6 Patienten hatten eine generalisierte Angststörung, 3 eine Somatisierungsstörung und 5 eine ängstlich-vermeidende oder abhängige Persönlichkeitsstörung. Patienten mit psychotischen Symptomen, Schizophrenie, Schizoaffektiver Störung, Bipolarer Störung oder Substanzmissbrauch waren von vornherein von der Studie ausgeschlossen worden. Außerdem dienten Schwan-

gerschaft, neurologische oder schwere internistische Systemerkrankungen sowie allgemeine Kontraindikationen für eine MRT als weitere Ausschlusskriterien.

Bezüglich der Medikation der Patienten bot sich während der MRT-Bildgebung folgendes Bild: 1 Patient erhielt keinerlei psychotrope Substanzen. 7 Patienten wurden mit antidepressiver Monotherapie behandelt (3 Patienten Citalopram 30 mg/d, 3 Patienten Sertralin 200 mg/d, 1 Patient Mirtazapin 30 mg/d). 12 Patienten erhielten eine zweifache antidepressive Therapie (5 Patienten Citalopram 37,5 mg/d + Mirtazapin 30 mg/d, 3 Patienten Venlafaxin 225 mg/d + Mirtazapin 30 mg/d, 2 Patienten Citalopram 40 mg/d + Venlafaxin 225 mg/d, 1 Patient Citalopram 30 mg/d + Quetiapin 200 mg/d, 1 Patient Sertralin 200 mg/d + Mirtazapin 30 mg/d). 5 Patienten wurden mit einer antidepressiven Dreifachtherapie behandelt (2 Patienten Citalopram 30 mg/d + Venlafaxin 187,5 mg/d + Amisulprid 200 mg/d, 2 Patienten Citalopram 30 mg/d + Mirtazapin 30 mg/d + Quetiapin 200 mg/d, 1 Patient Venlafaxin 22 mg/d + Mirtazapin 30 mg/d + Quetiapin 200 mg/d).

Alle gesunden Kontrollpersonen hatten keinerlei psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, eine Einnahme von psychotropen Substanzen lag in keinem Fall vor.

### **3.2 Datenerhebung**

Alle Studienteilnehmer erhielten eine kraniale Magnetresonanztomographie (MRT), die in einem 3 Tesla MR-Tomographen (Achieva, Philips) mit 8-Kanal-Phased-Array-Spule durchgeführt wurde.

Die resting-state funktionelle MRT dauerte 10 min. Während dieser Zeit wurden die Probanden aufgefordert, ihre Augen geschlossen zu halten und nicht einzuschlafen. Durch Befragung der Probanden über das Intercom-System unmittelbar nach Aufnahme der Sequenz wurde sichergestellt, dass alle Probanden wachgeblieben waren. Kein Proband musste diesbezüglich ausgeschlossen werden. Für die rs-fMRT wurde eine Gradientenecho EPI-Sequenz mit folgenden Parametern genutzt: Echozeit (TE) = 35 ms, Repetitionszeit (TR) = 2000 ms, Flip-Winkel = 82°, Field of View (FOV) = 220 x 220 mm<sup>2</sup>, Matrix = 80 x 80, 32 Schichten, Schichtdicke = 4 mm (Schichtlücke 0 mm), Voxelgröße = 2.75 x 2.75 x 4 mm<sup>3</sup>. Durch die Repetitionszeit von 2 s und die Akquisitionszeit von 10 min ergaben sich also 300 Bildvolumina pro Proband. Das Ergebnis war für jeden Probanden ein 4-dimensionaler Datensatz (3 räumliche Dimensionen und 1 zeitliche Dimension).

Zur volumetrischen Analyse wurde eine strukturelle T1-gewichtete MRT durch eine MPRAGE-Sequenz mit folgenden Parametern angefertigt: Echozeit (TE) = 4 ms, Repetitionszeit (TR) = 9 ms, Inversionszeit (TI) = 100 ms, Flip-Winkel = 5°, Field of View (FOV) = 240 x 240 mm<sup>2</sup>, Matrix = 240 x 240, 170 Schichten, Schichtdicke = 1 mm (Schichtlücke 0 mm), Voxelgröße = 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>.

### **3.3 Präprozessierung der rs-fMRT Bilder**

Die ersten 3 rs-fMRT-Bilder eines jeden Probanden wurden aufgrund von T1-Äquilibrierungseffekten verworfen. Die verbleibenden rs-fMRT-Daten wurden mit der Software SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)) präprozessiert.

Um Kopfbewegungen der Probanden während der 10 min dauernden Akquisition der EPI-Daten zu kompensieren, wurde zuerst eine Bewegungskorrektur (realignment) durchgeführt. Dabei wurde jedes der 300 Einzelbilder mittels "Rigid body"-Transformation mit 6 Bewegungsparametern (Translation in den 3 Raumrichtungen und Rotation um die 3 Raumachsen) auf das erste Bild der Zeitserie reorientiert [Friston et al., 1996]. Für jeden Probanden wurde die kumulative Translation und Rotation (über alle 300 Volumina) sowie die point-to-point Translation und Rotation (von jedem Volumen zum nächsten) berechnet, um den Einfluss von Bewegungsartefakten zu minimieren. Als Grenzwerte wurden eine kumulative Translation von 3 mm und Rotation von 3° sowie eine durchschnittliche point-to-point Translation von 0,15 mm und Rotation von 0,1° festgelegt. Kein Proband musste wegen Überschreitung dieser Grenzwerte ausgeschlossen werden. Ein Zweistichproben-t-Test ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der durchschnittlichen point-to-point Translation oder Rotation jeglicher Richtung ( $p > 0,10$ ). Die Parameter der Bewegungskorrektur wurden außerdem als Störvariablen im folgenden Schritt der Netzwerk-Konstruktion berücksichtigt.

Um der interindividuell variablen Anatomie des Gehirns Rechnung zu tragen und eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien zu gewährleisten, wurde anschließend eine räumliche Normalisierung in den stereotaktischen Standardraum des Montreal Neurological Institute (MNI) durchgeführt. Dabei wurde die Voxelgröße auf  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$  angepasst. Der MNI-Standardraum beruht auf den anatomischen MRT-Aufnahmen von 305 gesunden, jungen Probanden [Evans et al., 1993].

Zuletzt wurden die fMRT-Bilder räumlich geglättet (smoothing), wobei das Signal jedes Voxels mit dem der benachbarten Voxel verrechnet wird. In dieser Studie wurde dafür eine dreidimensionale Gauß-Funktion mit einer Halbwertsbreite (Full width at half maximum, FWHM) von 6 mm eingesetzt. Der Vorteil des räumlichen Glättens ist eine Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses (Signal-to-noise ratio, SNR) und damit der Sensitivität durch das Herausmitteln zufälliger Effekte [Schneider & Fink, 2013]. Zur Sicherstellung der Datenqualität wurde für jeden Probanden das zeitliche SNR (temporal SNR, tSNR) berechnet [Murphy et al., 2007; Van Dijk et al., 2012]. Ein Zweistichproben-t-Test ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich des tSNR ( $p > 0,50$ ).

### **3.4 Voxelbasierte Morphometrie (VBM) der T1-gewichteten Bilder**

Intrinsische funktionelle Konnektivität beruht auf der strukturellen Integrität polysynaptischer Verbindungen [Lu et al., 2011]. Da für depressive Patienten verschiedene strukturelle Veränderungen des Gehirns berichtet wurden, wurde das globale Volumen der Grauen Substanz (Grey matter, GM) als Störvariable/Kontrollvariable in die Netzwerk-Analysen eingeschlossen. Dafür wurde das GM-Volumen mittels der VBM8-Toolbox (Universität Jena, [dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/](http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/)) aus den strukturellen T1-gewichteten Bildern ermittelt [Sorg et al., 2013]. Nach Korrektur von Feldinhomogenitäten und räumlicher Normalisierung per linearer (12-Parameter affin) und nicht-linearer Transformation wurde das Gehirngewebe in die Kompartimente Graue Substanz (GM), Weiße Substanz (White matter, WM) und Liquor cerebrospinalis (Cerebrospinal fluid, CSF) segmentiert. Anschließend wurden eine räumliche Normalisierung und eine räumliche Glättung (FWHM 8 mm) durchgeführt. Das globale GM-Volumen aus dem Segmentationsprozess wurde zwischen beiden Gruppen mittels Zweistichproben-t-Test ( $p < 0,05$ ) verglichen. Zum Gruppenvergleich des Volumens der einzelnen ROIs wurde ein Zweistichproben-t-Test ( $p < 0,001$ ; minimale Cluster-Größe 50; Kontrollvariablen Alter und Geschlecht) durchgeführt.

Falls nicht anders spezifiziert, wurden die folgenden Analysen und Berechnungen mit der Software Matlab (MathWorks) durchgeführt.

### **3.5 Konstruktion der Konnektivitätsmatrix**

Ausgehend von den präprozessierten rs-fMRT-Daten wurde für jeden Probanden das globale Netzwerk der funktionellen Konnektivität konstruiert.

Durch Anwendung des Harvard-Oxford Gehirnatlas in der Software FSL (Oxford University, [fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/](http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/)) wurde das Gehirn jedes Probanden in 112 ROIs eingeteilt (Tabelle 2).

Dann wurde die BOLD-Zeitreihe jedes Voxels extrahiert. Anschließend wurde für jede ROI eine regionale Zeitreihe gebildet, indem die Zeitsreihen aller Voxel, die Teil dieser ROI sind, gemittelt wurden. Per Regressionsanalyse wurden 9 Confounder-Zeitsreihen statistisch kontrolliert: 6 Zeitsreihen der Kopfbewegung (3 Richtungen der Translation und 3 Achsen der Rotation) sowie 3 Zeitsreihen von Grauer Substanz, Weißer Substanz und Liquor cerebrospinalis (aus Standard Probability Maps, die in SPM implementiert sind). Somit ergab sich für jede ROI eine residuelle regionale Zeitreihe.

**Tabelle 2: Regions of interest (ROIs) des Harvard-Oxford Gehirnatlas**

Index	ROI	Index	ROI
1	Polus frontalis	29	Gyrus cinguli, pars anterior
2	Cortex insularis	30	Gyrus cinguli, pars posterior
3	Gyrus frontalis superior	31	Praecuneus
4	Gyrus frontalis medius	32	Cuneus
5	Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	33	Cortex orbitofrontalis
6	Gyrus frontalis inferior, pars opercularis	34	Gyrus parahippocampalis, pars anterior
7	Gyrus praecentralis	35	Gyrus parahippocampalis, pars posterior
8	Polus temporalis	36	Gyrus lingualis
9	Gyrus temporalis superior, pars anterior	37	Gyrus fusiformis temporalis, pars anterior
10	Gyrus temporalis superior, pars posterior	38	Gyrus fusiformis temporalis, pars posterior
11	Gyrus temporalis medius, pars anterior	39	Gyrus fusiformis temporooccipitalis
12	Gyrus temporalis medius, pars posterior	40	Gyrus fusiformis occipitalis
13	Gyrus temporalis medius, pars temporooccipitalis	41	Operculum frontale
14	Gyrus temporalis inferior, pars anterior	42	Operculum centrale
15	Gyrus temporalis inferior, pars posterior	43	Operculum parietale
16	Gyrus temporalis inferior, pars temporooccipitalis	44	Planum polare
17	Gyrus postcentralis	45	Heschl'scher Gyrus (H1 und H2)
18	Lobulus parietalis superior	46	Planum Temporale
19	Gyrus supramarginalis, pars anterior	47	Cortex supracalcarinus
20	Gyrus supramarginalis, pars posterior	48	Polus occipitalis
21	Gyrus angularis	49	Amygdala
22	Cortex occipitalis lateralis, pars superior	50	Hippocampus
23	Cortex occipitalis lateralis, pars inferior	51	Nucleus caudatus
24	Cortex intracalcarinus	52	Putamen
25	Cortex frontalis medialis	53	Pallidum
26	Cortex lobuli juxtapositionalis (ehemals Supplementär-motorischer Cortex)	54	Thalamus
27	Cortex subcallosus	55	Nucleus accumbens
28	Gyrus paracingularis	56	Hirnstamm

Die Reihenfolge der ROIs entspricht den Indizes des Harvard-Oxford Gehirnatlas. Die subkortikalen ROIs sind am Ende ergänzt. Jede ROI ist für die rechte und linke Hemisphäre definiert. Damit ergeben sich insgesamt 112 ROIs.

Die folgende Wavelet-Transformation und -Korrelation wurde im R-basierten Softwarepaket Brainwaver ([cran.r-project.org/web/packages/brainwaver/index.html](http://cran.r-project.org/web/packages/brainwaver/index.html)) ausgeführt.

Durch Wavelet-Transformation (Maximal overlap discrete wavelet transform, MODWT) wurden die residuellen regionalen Zeitserien in 4 Frequenzskalen zerlegt [Percival & Walden, 2000]. Die der Wavelet-Transformation zugrundeliegenden Wavelet-Funktionen sind frequenzskaliert und zeitlokalisiert [Achard et al., 2006]. Daher können nicht-stationäre Aspekte der Daten teilweise feiner erfasst werden als durch die Fourier-Transformation [Bullmore et al., 2004]. Als Ergebnis der MODWT ergibt sich für jede Wavelet-Frequenzskala eine Zeitserie des Wavelet-Koeffizienten; ein Wavelet-Koeffizient ist ein Vektor mit 2 Dimensionen (Frequenz und Zeit).

Gemäß dem Nyquist-Shannon-Abtasttheorem dürfen in einem Signal keine höheren Frequenzen als die halbe Abtastfrequenz (Nyquist-Frequenz) vorhanden sein, damit das abgetastete Signal ohne Alias-Effekte rekonstruiert werden kann [Schneider & Fink, 2013]. Zur Lösung dieses Problems wird üblicherweise eine Bandpass-Filterung des Signals oder eine Zerlegung in Frequenzspektren durchgeführt. Im vorliegenden Fall entspricht die Abtastfrequenz dem Kehrwert der Repetitionszeit ( $TR = 2$  s), also 0,5 Hz. Damit liegt die Nyquist-Frequenz bei 0,25 Hz. Dementsprechend wurden die regionalen Zeitserien in folgende 4 Frequenzskalen zerlegt: Skala 1 (0,125 – 0,250 Hz), Skala 2 (0,060 – 0,125 Hz), Skala 3 (0,030 – 0,060 Hz) und Skala 4 (0,015 – 0,030 Hz). Dem Ansatz früherer Studien folgend wurde ausschließlich die Frequenzskala 2 (0,060 – 0,125 Hz) weiter analysiert [Alexander-Bloch et al., 2012; Lynall et al., 2010]. Dies entspricht auch der Lokalisation der spontanen Fluktuationen des BOLD-Signals im Ruhezustand des Gehirns in einem Frequenzbereich  $< 0,1$  Hz [Biswal et al., 1995; Cordes et al., 2000].

Schließlich wurde für jedes Paar von ROIs durch paarweise Pearson-Korrelation der Wavelet-Koeffizienten der Wavelet-Korrelationskoeffizient berechnet. Alle Wavelet-Korrelationskoeffizienten wurden in Absolutwerte (Betrag) überführt, denn auch negative Korrelationen stellen eine Form der Korrelation (nämlich Inhibition) dar und sind nicht notwendigerweise schwächer als positive Korrelationen. Zudem wird durch die Absolutwerte die nachfolgende Binarisierung erleichtert.

Dadurch ergab sich für jeden Probanden eine  $112 \times 112$  Korrelationsmatrix (auch Konnektivitätsmatrix genannt), die das globale Netzwerk der funktionellen Konnektivität, also das funktionelle Konnektom, repräsentierte. Die Elemente der Matrix waren die absoluten Wavelet-Korrelationskoeffizienten.

Da die vorliegende Methode der funktionellen Konnektivität allerdings keine Richtung der Interaktionen abbilden kann, mussten die Konnektivitätsmatrizen symmetrisiert werden. Dazu wurden die Hauptdiagonale (welche Autokorrelationen repräsentiert) und das obere Dreieck der Matrix entfernt und daraufhin das untere Dreieck nach oben gespiegelt. Dadurch entstand eine  $111 \times 112$  symmetrische Konnektivitätsmatrix für jeden Probanden.

### **3.6 Binarisierung der Netzwerke**

Als Vorbereitung für die nachfolgende Graphen-Analyse wurden die Konnektivitätsmatrizen binarisiert. Dafür wurde das Kriterium der Kantendichte (connection density) herangezogen. Die Kantendichte entspricht der Anzahl an Kanten in einem Graph mit  $n$  Knoten geteilt durch die maximal mögliche Anzahl an Kanten  $(n^2 - n)/2$ . Ein Graph mit einer Kantendichte von z. B. 0,05 enthält daher 5 % aller möglichen Kanten. Die Kantendichte dient als ökonomische Beschränkung eines Netzwerks, da durch eine sehr hohe Anzahl an Kanten die "Kosten" zu hoch wären [Bullmore & Sporns, 2012].

Um die Diskonnektion einzelner Knoten zu verhindern, wurde zunächst der minimale Spannbaum (Minimum Spanning Tree, MST) konstruiert. Ein MST ist ein Sub-Graph, der alle Knoten eines Netzwerks mit der minimal möglichen Anzahl an Kanten ( $n-1$  bei einem Graph mit  $n$  Knoten) und minimal möglichem Gewicht (in diesem Fall 1 - Wavelet-Korrelationskoeffizient) verbindet. Damit enthält der MST nur die stärksten Verbindungen [Alexander-Bloch et al., 2010]. Für die Konstruktion des MST wurde der Prim-Algorithmus verwendet [Prim, 1957]. Für die 112 ROIs dieser Studie entstand ein MST mit einer Kantendichte von  $(n - 1) / [(n^2 - n)/2] = 0,018$ .

Jedoch ist der MST allein nicht repräsentativ genug für biologische Netzwerke, da er z. B. keine Cluster oder Schleifen enthält [Alexander-Bloch et al., 2010]. Daher wurden zum MST die stärksten Kanten hinzugefügt, bis eine bestimmte Kantendichte erreicht war [Hagmann et al., 2008]. Diese Prozedur wurde für Kantendichten von 0,05 bis 0,50 (mit einem Intervall von 0,01) durchgeführt. Die Spannbreite 0,05 - 0,50 wurde gewählt, da Netzwerke mit einer Kantendichte  $< 0,05$  keine stabile Topologie aufweisen und Netzwerke mit einer Kantendichte  $> 0,50$  eine progredient zufällige Topologie haben und die für das menschliche Gehirn charakteristische small-world Eigenschaft verlieren [Humphries et al., 2006; Lynall et al., 2010]. Um den Einfluss der Kantendichte auf die Netzwerk-Topologie zu untersuchen, wurden 4 Unterteilungen der Spannbreite (sub-ranges) definiert: 0,05 - 0,14; 0,15 - 0,24; 0,25 - 0,34; 0,35 - 0,50.

Als Ergebnis dieser Schritte war also für jeden Probanden eine binäre, ungerichtete Konnektivitätsmatrix entstanden. Die Elemente der Matrix waren entweder 1 (Verbindung vorhanden) oder 0 (Verbindung nicht vorhanden).

### **3.7 Netzwerk-Analyse**

Die folgenden Graphen-Analysen wurden mit der Brain Connectivity Toolbox in Matlab durchgeführt [Rubinov & Sporns, 2010].

### 3.7.1 Verwendete Messwerte der Netzwerk-Topologie

Alle im Folgenden genannten Messwerte und Formeln der Netzwerk-Topologie sind den Definitionen für binäre und ungerichtete Netzwerke in [Rubinov & Sporns, 2010] entnommen.

Der Knotengrad  $k$  eines Knotens  $i$  ist definiert als die Anzahl der mit diesem Knoten verbundenen Kanten  $a$  ( $N$  ist die Menge aller Knoten eines Graphen).

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij}$$

Der nodale Cluster-Koeffizient  $C_{\text{nodal}}$  eines Knotens  $i$  ist der Quotient aus der tatsächlichen Anzahl der den Knoten enthaltenden Dreiecke und der Anzahl der maximal möglichen Dreiecke, die den Knoten beinhalten.

Die Anzahl der den Knoten  $i$  enthaltenden Dreiecke  $t$  wird wie folgt berechnet:

$$t_i = \frac{1}{2} \sum_{j, h \in N} a_{ij} a_{ih} a_{jh}$$

Der globale Cluster-Koeffizient  $C$  eines Graphen mit  $n$  Knoten ist der durchschnittliche nodale Cluster-Koeffizient aller Knoten.

$$C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} C_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}$$

Die kürzeste Pfadlänge  $d$  zwischen zwei Knoten  $i$  und  $j$  ist die Anzahl von Kanten  $a$ , die im kürzesten Pfad  $g$  zwischen beiden Knoten enthalten sind.

$$d_{ij} = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}} a_{uv}$$

Die charakteristische Pfadlänge  $L$  eines Graphen mit  $n$  Knoten ist die durchschnittliche kürzeste Pfadlänge zwischen allen Paaren von Knoten.

$$L = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} L_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n - 1}$$

Die nodale Effizienz  $E_{\text{nodal}}$  eines Knotens  $i$  ist definiert als der Kehrwert der durchschnittlichen kürzesten Pfadlänge von diesem Knoten zu allen anderen Knoten eines Graphen.

Die globale Effizienz  $E$  eines Graphen mit  $n$  Knoten ist der Kehrwert der durchschnittlichen kürzesten Pfadlänge zwischen allen Paaren von Knoten.

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n - 1}$$

Damit ist die globale Effizienz der Kehrwert der charakteristischen Pfadlänge. Die globale Effizienz wird vor allem durch kurze Pfade beeinflusst, die charakteristische Pfadlänge hingegen vornehmlich durch lange Pfade [Rubinov & Sporns, 2010].

Die small-worldness  $S$  eines Graphen ist wie folgt definiert:

$$S = \frac{C / C_{\text{rand}}}{L / L_{\text{rand}}}$$

( $C_{\text{rand}}$  ist der globale Cluster-Koeffizient,  $L_{\text{rand}}$  die charakteristische Pfadlänge eines zufälligen Netzwerks.)

Small-world Netzwerke sind charakterisiert durch  $S > 1$  [Rubinov & Sporns, 2010].

Die nodale Betweenness-Zentralität  $BZ_{\text{nodal}}$  (in der nachfolgenden Formel  $b_i$  genannt) eines Knotens  $i$  ist der Anteil aller kürzesten Pfade eines Graphen mit  $n$  Knoten, die durch  $i$  verlaufen.

$$b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{\substack{h,j \in N \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}$$

( $\rho_{hj}$  ist die Anzahl der kürzesten Pfade zwischen den Knoten  $h$  und  $j$ ,  $\rho_{hj}(i)$  die Anzahl der kürzesten Pfade zwischen den Knoten  $h$  und  $j$ , die durch  $i$  verlaufen.)

Die globale Betweenness-Zentralität  $BZ$  eines Graphen mit  $n$  Knoten ist die durchschnittliche nodale Betweenness-Zentralität aller Knoten.

### 3.7.2 Netzwerk-Analyse und Gruppenvergleiche

Zunächst wurden verschiedene Messwerte der globalen Netzwerk-Topologie berechnet.

Die funktionelle Segregation wurde durch den globalen Cluster-Koeffizienten quantifiziert, die funktionelle Integration durch die charakteristische Pfadlänge und globale Effizienz, small-world Eigenschaften durch die small-worldness und die Zentralität durch die globale Betweenness-Zentralität. Für jede Spannweite der Kantendichte wurde der Wert gemittelt und ein Gruppenvergleich mittels Permutations-Test (100 000 Iterationen;  $p < 0,05$ ; Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und globales GM-Volumen) durchgeführt. Der Permutations-Test wurde gewählt, da die Annahme einer Normalverteilung der Daten nicht möglich war. Der Permutations-Test ist ein Resampling-Verfahren, bei dem die Daten neu zusammengesetzt werden (Permutation). Der  $p$ -Wert entspricht dann demjenigen Anteil der Permutationen, die einen größeren Gruppenunterschied ergeben als die tatsächliche Gruppenzusammensetzung.

Anschließend wurden verschiedene Messwerte der regionalen/nodalen Netzwerk-Topologie berechnet. Aufgrund der Ergebnisse der globalen Topologie wurde diese und alle nachfolgenden Analysen auf die Spannbreite der Kantendichte 0,05 - 0,14 beschränkt.

Die Zentralität wurde durch den Knotengrad und die nodale Betweenness-Zentralität quantifiziert, die funktionelle Integration durch die nodale Effizienz. Die beiden Probandengruppen wurden mittels Permutations-Tests (100 000 Iterationen;  $p < 0,009$ ; Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und globales GM-Volumen) verglichen. Um falsch-positive Effekte der multiplen Testung zu korrigieren, wurde eine bereits publizierte Methode angewandt: als Signifikanzniveau wurde  $p = 1/(\text{Anzahl der ROIs}) = 1/112 = 0,009$  festgelegt [Lynall et al., 2010].

### **3.8 Partielle Korrelation von regionaler Netzwerk-Topologie und Klinik**

Um die Beziehung zwischen regionaler Netzwerk-Topologie auf der einen sowie dem Verlauf der rezidivierenden Depression und den gegenwärtigen depressiven Symptomen auf der anderen Seite unabhängig voneinander zu analysieren, wurde eine partielle Korrelationsanalyse durchgeführt. Es wurde der partielle Korrelationskoeffizient  $\rho$  jeweils zwischen den drei nodalen topologischen Messwerten und sowohl der Anzahl depressiver Episoden als auch dem HAM-D Score durchgeführt ( $p < 0,009$  zur Korrektur der multiplen Testung).

Die partielle Korrelation ist ein Verfahren, bei dem die Korrelation zwischen zwei Zufallsvariablen  $X$  und  $Y$  bestimmt wird, während der Effekt der Kovariablen  $Z$  entfernt wird. Der partielle Korrelationskoeffizient  $\rho$  von  $X$  und  $Y$  unter  $Z$  ist die Korrelation der Residuen  $R(X)$  und  $R(Y)$ . Die Residuen sind das Ergebnis einer linearen Regression von  $X$  mit  $Z$  bzw.  $Y$  mit  $Z$ .

In die Kovariable  $Z$  wurden Alter, Geschlecht, globales GM-Volumen, Medikation, akkumulierter Stress und Krankheitsdauer eingeschlossen.

Der Effekt des globalen GM-Volumens wurde ausgeschlossen, da funktionelle Konnektivität von der strukturellen Integrität polysynaptischer Verbindungen abhängig ist [Lu et al., 2011]. Der Fokus dieser Studie waren Änderungen der globalen funktionellen Integration unabhängig von strukturellen Veränderungen, wie sie für die Depression beschrieben wurden [Lorenzetti et al., 2009; Savitz & Drevets, 2009].

Darüber hinaus war die Medikation der eingeschlossenen Patienten heterogen. Antidepressiva beeinflussen die funktionelle Konnektivität [Delaveau et al., 2011]. Im Gegensatz zu Antipsychotika (Chlorpromazin-Äquivalente) ist für Antidepressiva noch kein weithin akzeptierter statistischer Kontrollansatz verbreitet. Deshalb wurde für diese Studie folgender Ansatz gewählt: die Medikamente wurden in 4 Klassen eingeteilt: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)

sowie atypische Antipsychotika. Die Medikations-Kovariablen wurden definiert als die Anzahl der Medikamentenklassen, die ein Patient einnahm. In einer Validierungsanalyse wurden zusätzlich 4 Medikations-Kovariablen (eine für jede Medikamentenklasse) definiert. Je nachdem, ob der Patient ein Medikament aus dieser Klasse erhielt oder nicht, wurde als Wert der Kovariablen 1 oder 0 festgelegt.

Schließlich wurden noch die Krankheitsdauer und die Anzahl depressiver Episoden ausgelöst durch belastende Lebensereignisse (die akkumulierten Stress reflektieren) als Kovariablen aufgenommen. Da der Fokus der Studie auf dem Zusammenhang zwischen funktioneller Netzwerk-Topologie und der Anzahl depressiver Episoden unabhängig von Krankheitsdauer und akkumuliertem Stress lag, konnten dadurch die Effekte dieser beiden Kovariablen ausgeschlossen werden.

Zusammengefasst wurden also zwei partielle Korrelationsanalysen durchgeführt:

Erstens zwischen den drei Messwerten der nodalen Netzwerk-Topologie (Knotengrad, nodale Betweenness-Zentralität und nodale Effizienz) und der Anzahl depressiver Episoden unter Kontrolle der Kovariablen Z (HAM-D Score, Alter, Geschlecht, globales GM-Volumen, Medikation, akkumulierter Stress, Krankheitsdauer).

Zweitens zwischen den drei Messwerten der nodalen Netzwerk-Topologie (Knotengrad, nodale Betweenness-Zentralität und nodale Effizienz) und dem HAM-D Score unter Kontrolle der Kovariablen Z (Anzahl depressiver Episoden, Alter, Geschlecht, globales GM-Volumen, Medikation, akkumulierter Stress, Krankheitsdauer).

Dadurch wurde die Analyse des Zusammenhangs zwischen funktioneller Netzwerk-Topologie und der Anzahl depressiver Episoden unter Kontrolle der gegenwärtigen Symptome und umgekehrt ermöglicht.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Globale und regionale Gehirnatrophie bei rezidivierender Depression

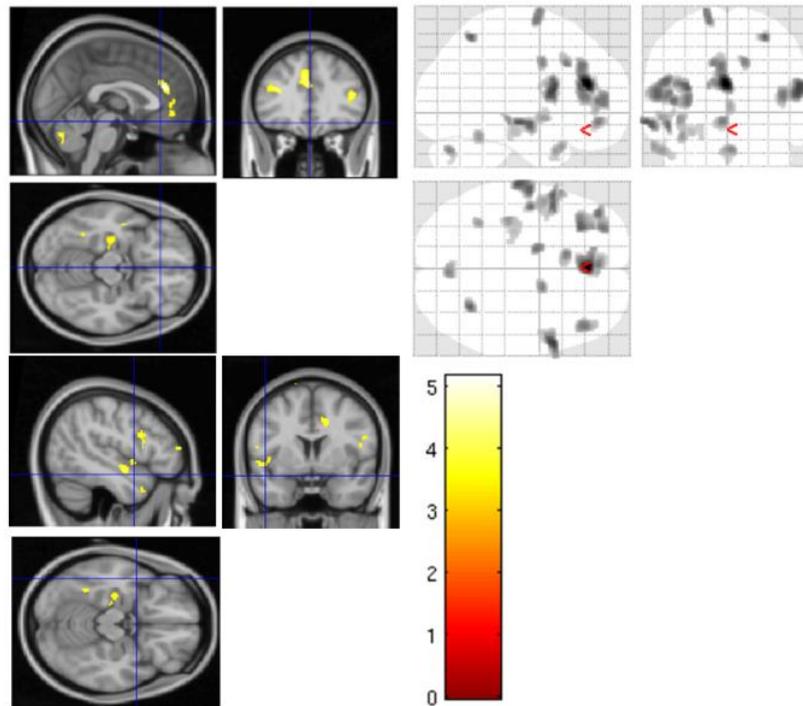
Aus der VBM-Analyse ergab sich ein reduziertes globales Volumen der Grauen Substanz in der Patientengruppe. Eine regionale Volumenminderung fand sich unter anderem im anterioren Gyrus cinguli, im dorsalen präfrontalen Kortex und im Hippocampus (Abbildung 6 und Tabelle 3). Dieses Ergebnis ist konsistent mit Resultaten der bisherigen Forschung [Savitz & Drevets, 2009].

**Tabelle 3: Regionale Volumenminderung der Grauen Substanz bei rezidivierender Depression**

Lappen	L/R	Region	Cluster-Größe (Voxel)	MNI-Koordinaten (mm)			t-Wert
				x	y	z	
Frontal	L	Gyrus frontalis superior	110	-15	-1,5	73,5	4,124
	L	Gyrus frontalis medius	781	-31,5	33	19,5	4,321
	L	Gyrus frontalis inferior, pars triangularis					
	L	Gyrus frontalis inferior, pars opercularis	430	-55,5	10,5	15	4,292
	L	Gyrus frontalis inferior, pars triangularis					
	R	Gyrus frontalis inferior, pars opercularis	548	57	10,5	18	4,561
	R	Gyrus praecentralis					
	R	Rolandi-Operculum					
	R	Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	286	43,5	34,5	13,5	4,134
	R	Gyrus frontalis medius					
	L	Gyrus frontalis medialis	663	-1,5	37,5	22,5	5,169
	L	Gyrus cinguli, pars anterior					
	R	Gyrus cinguli, pars anterior					
	R	Gyrus cinguli, pars media	100	13,5	1,5	39	4,03
	L	Gyrus frontalis medialis	137	-10,5	21	37,5	4,057
L	Gyrus cinguli, pars media						
L	Supplementär-motorischer Kortex						
L	Gyrus orbitofrontalis medialis	277	-3	46,5	-7,5	4,102	
R	Gyrus cinguli, pars anterior						
L	Gyrus cinguli, pars anterior						
Temporal	L	Gyrus temporalis superior	278	-48	-7,5	-10,5	4,177
	L	Insula					
	L	Gyrus temporalis medius	279	-64,5	-16,5	-7,5	4,38
	L	Polus temporalis medius	176	-58,5	18	-27	3,826
	L	Gyrus fusiformis	75	-36	-49,5	-18	3,82
L	Hippocampus	222	-37,5	-25,5	-6	3,858	
Parietal	R	Lobulus parietalis superior	96	30	-55,5	58,5	4,286
Cerebellum	L/R	Vermis	128	3	-72	-28,5	4,001

Gruppenvergleiche: Zweistichproben-t-Test;  $p < 0,001$ ; minimale Cluster-Größe 50.

**Abbildung 6: Regionale Volumenminderung der Grauen Substanz bei rezidivierender Depression**



Die eingefärbten Regionen zeigen ein signifikant reduziertes Volumen bei Patienten mit rezidivierender Depression (Zweistichproben-t-Test;  $p < 0,001$ ; minimale Cluster-Größe 50).

#### **4.2 *Veränderte globale funktionelle Integration und Zentralität bei rezidivierender Depression***

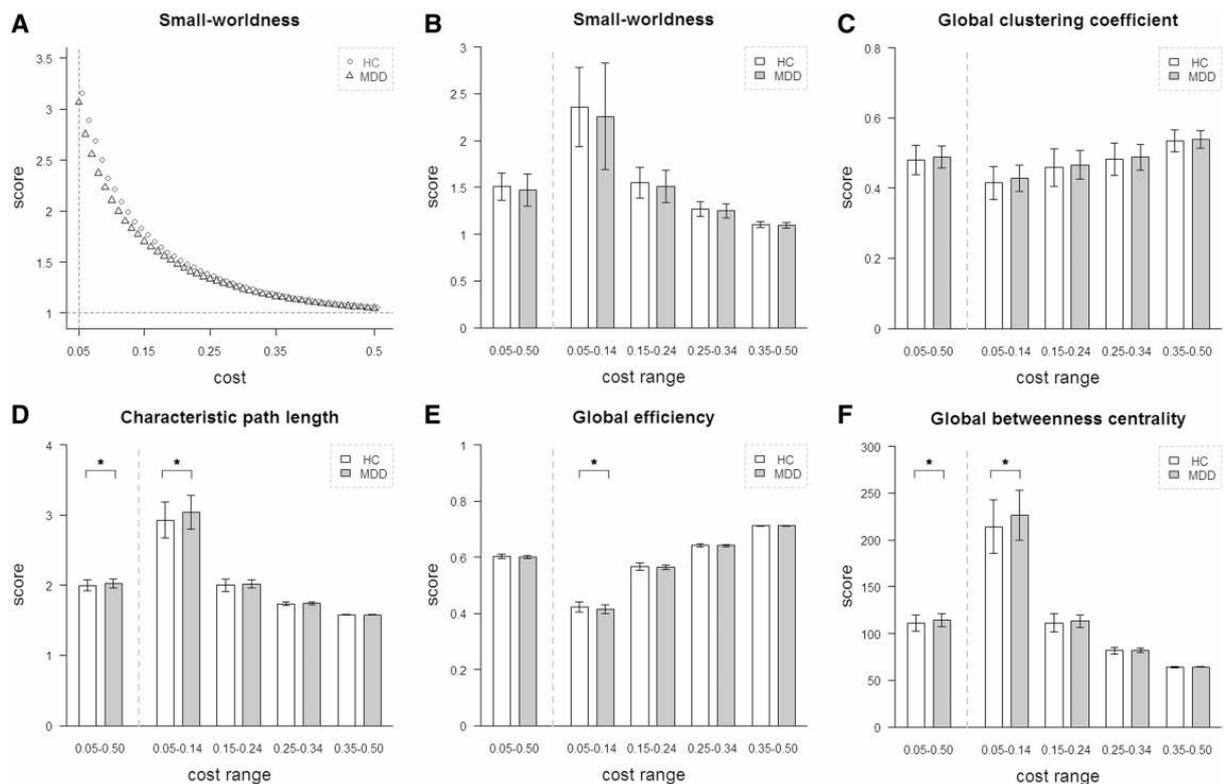
Die globalen Netzwerke der intrinsischen funktionellen Konnektivität sowohl der Patienten als auch der gesunden Kontrollpersonen wiesen über die gesamte Spannbreite der Kantendichte (0,05 - 0,50) eine small-world Architektur ( $S > 1$ ) auf. In der Spannbreite der Kantendichte von 0,05 bis 0,14 hatten alle Probanden der Studie eine small-worldness  $> 1,22$ ; mit zunehmender Kantendichte nahmen die small-world Eigenschaften ab (Abbildung 7 und Tabelle 4).

**Tabelle 4: Spannbreite der small-worldness bezogen auf verschiedene Kantendichten**

Spannbreite der Kantendichte	0,05 - 0,50	0,05 - 0,14
Gesunde Kontrollen	1,03 - 4,70	1,38 - 4,70
Patienten mit rezidivierender MDD	1,03 - 5,79	1,22 - 5,79

Small-worldness und globaler Cluster-Koeffizient zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede (Abbildung 7 und Tabelle 5). In der Patientengruppe war die globale Effizienz reduziert, globale Betweenness-Zentralität und charakteristische Pfadlänge waren erhöht (Abbildung 7 und Tabelle 5). Die Analyse der unterschiedlichen Spannbreiten der Kantendichte ergab, dass die Gruppenunterschiede hauptsächlich von der niedrigsten Spannweite 0,05 - 0,14 ausgingen, d. h. von den Verbindungen mit der stärksten funktionellen Konnektivität (Abbildung 7).

**Abbildung 7: Globale Netzwerk-Topologie bei rezidivierender Depression**



Die Gruppenunterschiede basieren auf Permutations-Tests (Kontrollvariablen Alter, Geschlecht, GM-Volumen;  $p < 0,05$ ; 100 000 Iterationen). (A) Die globalen Netzwerke der intrinsischen funktionellen Konnektivität sowohl der Patienten als auch der gesunden Kontrollpersonen weisen über die gesamte Spannweite der Kantendichte (0,05 - 0,50) eine small-world Architektur ( $S > 1$ ) auf. Die small-world Eigenschaften nehmen mit zunehmender Kantendichte ab. (B und C) Small-worldness und globaler Cluster-Koeffizient zeigen keine signifikanten Gruppenunterschiede. (D - F) Signifikante Gruppenunterschiede für charakteristische Pfadlänge ( $p = 0,029$ ), globale Effizienz ( $p = 0,029$ ) und globale Betweenness-Zentralität ( $p = 0,029$ ) in der Spannweite der Kantendichte von 0,05 bis 0,14 (d. h. in Netzwerken mit wenigen aber starken Verbindungen). \* = signifikanter Gruppenunterschied, HC = gesunde Kontrollpersonen, MDD = major depressive disorder, cost range = Spannweite der Kantendichte.

**Tabelle 5: Globale Netzwerk-Eigenschaften bei rezidivierender Depression**

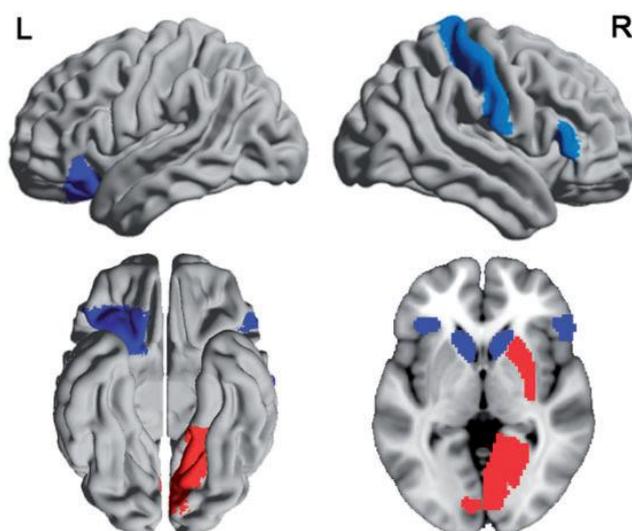
	Gesunde Kontrollen	Patienten mit MDD	p-Wert
<b>Small-worldness</b>	2,344 ± 0,407	2,271 ± 0,570	0,300
<b>Globaler Cluster-Koeffizient</b>	0,412 ± 0,044	0,431 ± 0,037	0,055
<b>Charakteristische Pfadlänge</b>	2,923 ± 0,244	3,049 ± 0,215	0,029*
<b>Globale Effizienz</b>	0,423 ± 0,018	0,414 ± 0,014	0,029*
<b>Globale Betweenness-Zentralität</b>	213,492 ± 27,086	227,438 ± 23,841	0,029*

Gruppenvergleiche: Permutations-Test (Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und globales GM-Volumen;  $p < 0,05$ ; 100 000 Iterationen). Messwerte werden als arithmetisches Mittel ± Standardabweichung angegeben. \* = signifikanter Gruppenunterschied; MDD = major depressive disorder.

### 4.3 *Veränderte nodale Effizienz und Zentralität bei rezidivierender Depression*

In der Patientengruppe wurde in mehreren Regionen eine veränderte nodale Zentralität und Effizienz der regionalen Netzwerk-Topologie gefunden (Abbildung 8 und Tabelle 6). Im Striatum zeigten die Patienten eine erhöhte nodale Betweenness-Zentralität im rechten Putamen, jedoch einen erniedrigten Knotengrad und eine verringerte nodale Effizienz im Nucleus caudatus. Im Frontallappen zeigten die Patienten einen erniedrigten Knotengrad im Gyrus frontalis inferior, pars triangularis, und eine verminderte nodale Effizienz im orbitofrontalen Kortex. Darüber hinaus zeigten die Patienten eine erniedrigte nodale Betweenness-Zentralität im Gyrus postcentralis sowie einen erhöhten Knotengrad im Cortex intracalcarinus und Gyrus lingualis (beide Areale sind Teil des Okzipitallappens).

**Abbildung 8: Gehirnregionen mit signifikant veränderter nodaler Effizienz und Zentralität bei rezidivierender Depression**



Die eingefärbten Regionen zeigen eine signifikant veränderte Netzwerk-Topologie (nodale Effizienz oder Zentralität) in der Patientengruppe. Blau steht für Verminderung, rot für Erhöhung eines Messwerts der nodalen Netzwerk-Topologie. Die Gruppenunterschiede basieren auf Permutations-Tests (Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und globales GM-Volumen;  $p < 0,009$  zur Korrektur der multiplen Testung; 100 000 Iterationen). Die Graphik wurde mithilfe der Software BrainNet Viewer (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>) erstellt.

**Tabelle 6: Regionale Netzwerk-Topologie bei rezidivierender Depression**

Lappen	ROI	Seite	Messwert	Gesunde Kontrollen	Patienten mit MDD	p-Wert
<b>Patienten mit MDD &gt; Gesunde Kontrollen</b>						
<b>Subkortikal</b>	Putamen	R	BZ <sub>nodal</sub>	175,898 ± 126,037	346,133 ± 230,110	< 0,001
<b>Okzipital</b>	Cortex intracalcarinus	R	k	7,672 ± 4,071	11,031 ± 4,838	0,006
		L	k	7,615 ± 4,095	12,446 ± 5,376	< 0,001
	Gyrus lingualis	R	k	8,649 ± 4,593	12,801 ± 6,334	0,005
<b>Patienten mit MDD &lt; Gesunde Kontrollen</b>						
<b>Subkortikal</b>	Nucleus caudatus	R	E <sub>nodal</sub>	0,390 ± 0,071	0,319 ± 0,088	0,002
		L	k	9,162 ± 5,632	5,071 ± 4,237	0,002
			E <sub>nodal</sub>	0,402 ± 0,074	0,325 ± 0,081	0,001
<b>Frontal</b>	Cortex orbitofrontalis	L	E <sub>nodal</sub>	0,462 ± 0,048	0,417 ± 0,059	0,003
	Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	R	k	10,010 ± 5,859	6,158 ± 3,543	0,003
<b>Parietal</b>	Gyrus postcentralis	R	BZ <sub>nodal</sub>	234,044 ± 154,870	138,132 ± 78,231	0,004

Gruppenvergleiche: Permutations-Test (Kontrollvariablen Alter, Geschlecht und globales GM-Volumen;  $p < 0,009$ ; 100 000 Iterationen). Die Messwerte werden für die Spannweite der Kantendichte 0,05 - 0,14 als arithmetisches Mittel ± Standardabweichung angegeben. MDD = major depressive disorder; R = rechts; L = links; BZ<sub>nodal</sub> = nodale Betweenness-Zentralität; k = Knotengrad; E<sub>nodal</sub> = nodale Effizienz.

#### **4.4 Assoziation zwischen depressiven Symptomen und der regionalen Netzwerk-Topologie von Regionen des Salienz-Netzwerks und Default-Mode-Netzwerks**

Um die Beziehung zwischen regionaler Netzwerk-Topologie, Krankheitsverlauf und depressiven Symptomen zu untersuchen, wurde eine partielle Korrelationsanalyse der betreffenden Messwerte durchgeführt (mit Alter, Geschlecht, GM-Volumen, Medikation, akkumuliertem Stress und Krankheitsdauer als zusätzlichen Kovariablen). Der Einfluss der Medikation wurde auf zwei verschiedene Arten statistisch kontrolliert. Da sich die Ergebnisse der beiden Modelle nur marginal unterschieden, werden hier nur die Ergebnisse des ersten Modells berichtet. Bei diesem Modell bestand die Medikations-Kovariable aus der Anzahl der Medikamentenklassen, die ein Patient erhielt.

Um die Interpretation der partiellen Korrelationsanalyse zu erleichtern, wurden zunächst die Beziehungen der Variablen untereinander per Pearson-Korrelation getestet: der HAM-D Score und die Anzahl depressiver Episoden waren nicht korreliert ( $r = 0,041$ ,  $p = 0,844$ ). Die Anzahl depressiver Episoden korrelierte mit der Krankheitsdauer ( $r = 0,784$ ,  $p < 0,001$ ), und der HAM-D Score korrelierte mit der Anzahl der Medikamentenklassen, die ein Patient erhielt ( $r = 0,569$ ,  $p = 0,003$ ). Keine andere Kovariable zeigte eine signifikante Korrelation mit der Anzahl depressiver Episoden oder dem HAM-D Score ( $p > 0,05$ ). Allerdings war das globale GM-Volumen signifikant mit dem Alter korreliert ( $r = -0,649$ ,  $p = 0,0004$ ), ebenso die Krankheitsdauer mit dem Alter ( $r = 0,459$ ,  $p = 0,021$ ).

In der partiellen Korrelationsanalyse bezüglich regionaler Netzwerk-Topologie waren die HAM-D Scores negativ mit dem Knotengrad des Gyrus frontalis inferior, pars triangularis, und positiv mit der nodalen Betweenness-Zentralität des Gyrus supramarginalis, pars posterior, korreliert (Tabelle 7). Der Gyrus frontalis inferior ist ein Hub (Knotenpunkt) des Salienz-Netzwerks, der Gyrus supramarginalis dagegen ein Hub des Default-Mode-Netzwerks.

#### **4.5 Assoziation zwischen der Anzahl depressiver Episoden und veränderter striataler Netzwerk-Topologie unabhängig von gegenwärtigen Symptomen**

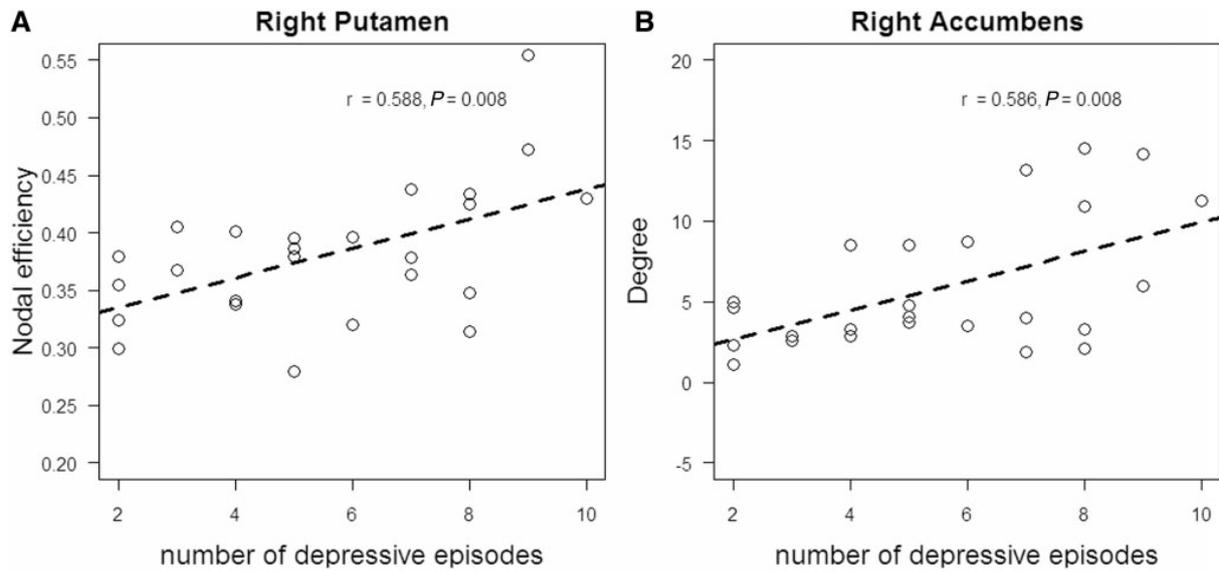
In der Patientengruppe war die Anzahl depressiver Episoden positiv mit der nodalen Effizienz des rechten Putamens korreliert. Diese Korrelation war unabhängig von gegenwärtigen Symptomen, Medikation, Krankheitsdauer und weiteren oben genannten Kovariablen (Abbildung 9 und Tabelle 7). Zusätzlich bestand auch eine positive Korrelation zwischen dem Knotengrad des Nucleus accumbens und der Anzahl depressiver Episoden (Abbildung 9 und Tabelle 7).

**Tabelle 7: Regionale Netzwerk-Topologie: partielle Korrelation jeweils mit depressiven Symptomen (HAM-D Score) und der Anzahl depressiver Episoden**

Lappen	ROI	Seite	Messwert	r-Wert	p-Wert
<b>Assoziation zwischen regionaler Netzwerk-Topologie und depressiven Symptomen</b>					
<b>Frontal</b>	Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	R	k	-0,614	0,005
<b>Parietal</b>	Gyrus supramarginalis, pars posterior	R	BZ <sub>nodal</sub>	0,688	0,001
<b>Assoziation zwischen regionaler Netzwerk-Topologie und der Anzahl depressiver Episoden</b>					
<b>Subkortikal</b>	Putamen	R	E <sub>nodal</sub>	0,588	0,008
	Nucleus accumbens	R	k	0,586	0,008

Die partiellen Korrelationsanalysen enthalten als zusätzliche Kovariablen Alter, Geschlecht, globales GM-Volumen, Medikation, akkumulierten Stress und Krankheitsdauer. Die aufgeführten Ergebnisse sind signifikant für  $p < 0,009$  zur Korrektur der multiplen Testung. Die Messwerte der regionalen Netzwerk-Topologie basieren auf der Kantendichte 0,05 - 0,14. HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; MDD = major depressive disorder; R = rechts; L = links; k = Knotengrad; BZ<sub>nodal</sub> = nodale Betweenness-Zentralität; E<sub>nodal</sub> = nodale Effizienz.

**Abbildung 9: Assoziation zwischen striataler Netzwerk-Topologie und der Anzahl depressiver Episoden bei rezidivierender Depression**



Partielle Korrelationsanalyse von Messwerten der regionalen Netzwerk-Topologie und der Anzahl depressiver Episoden mit den zusätzlichen Kovariablen Alter, Geschlecht, globales GM-Volumen, Medikation, akkumulierter Stress und Krankheitsdauer. Die gezeigten Korrelationen sind signifikant für  $p < 0,009$  (Korrektur der multiplen Testung).

## 5 *Diskussion*

Um die Beziehung zwischen der Netzwerk-Topologie der intrinsischen funktionellen Konnektivität des Gehirns und dem Verlauf depressiver Episoden bei rezidivierender Major Depression zu analysieren, wurden 25 Patienten und 25 gesunde Kontrollpersonen mit resting-state funktioneller MRT und Graphen-basierter Netzwerk-Analyse untersucht. Dabei zeigte sich in der Patientengruppe eine selektive Assoziation zwischen der Topologie der Konnektivität des rechten Putamens und der Anzahl depressiver Episoden, unabhängig von gegenwärtigen depressiven Symptomen, Medikation, akkumuliertem Stress und Krankheitsdauer.

Durch dieses Ergebnis ergeben sich erste Hinweise darauf, dass die intrinsische funktionelle Netzwerk-Organisation mit dem Krankheitsverlauf der Major Depression in Verbindung steht, insbesondere ist die Topologie der striatalen Konnektivität mit der Anzahl depressiver Episoden assoziiert. Daher legen die Daten nahe, dass die Konnektivität des Striatums mit dem Verlauf depressiver Episoden interagiert und möglicherweise zum Risiko eines depressiven Rezidivs beiträgt.

### 5.1 *Assoziation zwischen veränderter striataler Netzwerk-Topologie und dem Verlauf der rezidivierenden Major Depression*

In dieser Studie wurde eine Assoziation zwischen der Topologie der striatalen Konnektivität und dem Verlauf depressiver Episoden in Patienten mit rezidivierender Major Depression festgestellt (Abbildung 9, Tabellen 6 und 7). Insbesondere zeigte sich in der Patientengruppe eine positive Korrelation zwischen der Anzahl depressiver Episoden und der nodalen Effizienz der intrinsischen Konnektivität des rechten Putamens (Abbildung 9 und Tabelle 7). Die Zentralität des rechten Putamens war in der Patientengruppe signifikant erhöht (Abbildung 8 und Tabelle 6), d. h. je mehr depressive Episoden, desto ausgeprägter sind die Hub-Eigenschaften des Putamens. Sowohl Effizienz als auch Zentralität (quantifiziert durch Knotengrad und Betweenness-Zentralität) reflektieren die funktionelle Integration des Gehirns, also die Fähigkeit, Informationen räumlich distinkter Gehirnregionen zu kombinieren [Bullmore & Sporns, 2009; Rubinov & Sporns, 2010].

Darüber hinaus ergab sich ein korrespondierendes Ergebnis für das ventrale Striatum (Abbildung 9 und Tabelle 7), da die Zentralität des Nucleus accumbens positiv mit der Anzahl depressiver Episoden korreliert war. Dieses Resultat legt eine Assoziation zwischen der Topologie der Konnektivität des gesamten Striatums und dem Verlauf der Episoden der rezidivierenden Major Depression nahe. Die Einflüsse von Alter, Geschlecht, Medikation und globalem GM-Volumen waren statistisch kontrolliert worden und deshalb nicht verantwortlich für die Ergebnisse. Dasselbe gilt für die Krankheitsdauer und die Anzahl depressiver Episoden ausgelöst durch belastende Lebensereignisse. Dies legt nahe, dass speziell die Anzahl dep-

ressiver Episoden und nicht die Krankheitsdauer oder akkumulierter Stress mit der Topologie der striatalen Konnektivität in Verbindung steht. Außerdem ist es wichtig zu betonen, dass auch der Schweregrad der gegenwärtigen Symptome (quantifiziert durch den HAM-D Score) statistisch kontrolliert worden war. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die Topologie der striatalen Konnektivität eher den Verlauf der Major Depression als ihre gegenwärtige Symptomatik reflektiert.

Zu den Gehirnarealen, in denen sich die regionale Netzwerk-Topologie beider Gruppen unterschied, gehörten der bilaterale Nucleus caudatus und das rechte Putamen (Abbildung 8 und Tabelle 6). Das Muster der intrinsischen funktionellen Konnektivität des Putamens ist besonders stark mit der Insula und dem anterioren Gyrus cinguli, also mit Kernregionen des Saliensnetzwerks, verbunden. Dagegen ist der Nucleus caudatus eher mit Regionen des Default-Mode-Netzwerks, z. B. mit dem medialen präfrontalen Kortex und posterioren Gyrus cinguli, verbunden [Di Martino et al., 2008]. Sowohl das Saliensnetzwerk als auch das Default-Mode-Netzwerk spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Major Depression [Greicius et al., 2007; Hamilton et al., 2013; Hamilton et al., 2011a; Sheline et al., 2010b; Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012].

Eine frühere Studie berichtete über eine erhöhte Zentralität und Effizienz von Putamen und Nucleus caudatus bei Patienten, die an der ersten Episode einer Major Depression litten [Zhang et al., 2011]. Bezüglich des Putamens ergab die vorliegende Arbeit gleichartige Ergebnisse bei Patienten mit rezidivierender Major Depression, bezüglich des Nucleus caudatus jedoch eine verminderte Zentralität und Effizienz. Eine mögliche Erklärung wäre, dass sich die Netzwerk-Topologie von verschiedenen Sub-Regionen innerhalb des dorsalen Striatums (wie Putamen und Nucleus caudatus) aufgrund spezifischer intrinsischer Konnektivitätsmuster im Verlauf einer rezidivierenden Depression unterschiedlich entwickelt. Allerdings können mögliche Einflüsse methodologischer Unterschiede zwischen den beiden Studien nicht gänzlich ausgeschlossen werden: z. B. verwendeten Zhang et al. einen anderen Gehirnatlas zur Einteilung der ROIs, was die Ergebnisse der Netzwerk-Topologie verändern kann [Wang et al., 2009a]. Zukünftige Studien sollten daher die Veränderungen der Netzwerk-Topologie zwischen der ersten depressiven Episode und rezidivierender Depression mit derselben Methodik untersuchen.

Die Bedeutung des Striatums (insbesondere des rechten Putamens) in der Pathophysiologie der Major Depression wird von zwei Forschungsansätzen hervorgehoben: erstens hinsichtlich einer gestörten Emotionsverarbeitung und zweitens mit Blick auf ein beeinträchtigtetes Emotionslernen.

Bezüglich der gestörten Emotionsverarbeitung ergab eine rezente Meta-Analyse (die metabolische Erkenntnisse aus resting-state PET-Studien mit fMRT-Daten bei emotionaler Stimulation integrierte), dass eine veränderte striatale Aktivität bei Major Depression den regulatorischen Einfluss des präfrontalen Kortex auf eine gesteigerte Emotionsverarbeitung durch limbisch-insuläre Areale entscheidend verhindert [Hamilton et al., 2012]. Die Autoren vermuteten, dass Änderungen der striatalen Konnektivität (besonders des dorsalen Striatums) zu diesem regulatorischen Defizit beitragen, möglicherweise aufgrund erniedrigter striataler Dopaminspiegel [Hamilton et al., 2012]. Erniedrigte striatale Dopaminspiegel bei depressiven

Patienten sind ein häufiger Befund von PET-Studien [Bragulat et al., 2007; Meyer et al., 2001; Meyer et al., 2006]. Dieser Idee entsprechen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie, wobei explizit die Bedeutung der zunehmend veränderten Topologie striataler Konnektivität für den Verlauf der rezidivierenden Major Depression hervorgehoben wird.

In Bezug auf gestörtes Lernen von Emotionen ist die Dopamin-abhängige striatale Aktivität essentiell für das Verstärkungslernen ("reinforcement learning") [Liljeholm & O'Doherty, 2012]. Dieser Lerntyp ist bei Major Depression beeinträchtigt [Eshel & Roiser, 2010]. Zum Beispiel ist bei depressiven Patienten die Antwort des rechten Putamens auf eine unerwartete Belohnung vermindert [Robinson et al., 2012]. Die Autoren der Studie vermuteten, dass eine Belohnungs-assoziierte Dysfunktion des rechten Putamens innerhalb eines im Striatum zentrierten präfrontal-limbischen Kreislaufs die richtige Einschätzung und Würdigung positiver Lebenserfahrungen verhindert [Robinson et al., 2012]. Solche kritischen Erfahrungen wiederum sind von essentieller Bedeutung für eine Remission der Depression. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, speziell die Relevanz der Netzwerk-Topologie des rechten Putamens für derartige adaptive Prozesse bei Major Depression, stehen im Einklang mit dieser Idee.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass eine veränderte striatale Netzwerk-Topologie und ihre Beziehung zum Verlauf depressiver Episoden konsistent mit Modellen gestörter Emotionsregulation und Dopamin-abhängigem Belohnungslernen bei Major Depression sind.

## **5.2 *Beziehung zwischen veränderter striataler Netzwerk-Topologie und dem Rezidivrisiko bei Major Depression***

Die veränderte Topologie striataler Konnektivität könnte ein möglicher Mechanismus sein, der das Rezidivrisiko bei Major Depression vermittelt. Depressive Episoden sind sowohl mit Änderungen der Netzwerk-Topologie (Abbildungen 7 und 8) als auch mit einem vermehrten Rezidivrisiko assoziiert [Hardeveld et al., 2010]. Die vorliegende Studie ergab eine spezifische Korrelation zwischen der Anzahl depressiver Episoden und einer veränderten striatalen Netzwerk-Topologie (Abbildung 9 und Tabelle 7). Dieses Ergebnis legt nahe, dass die striatale Netzwerk-Topologie ein neuronales Korrelat für den Verlauf depressiver Episoden und damit für das Rezidiv einer Major Depression darstellen könnte. Daher könnten bestimmte Messwerte der Topologie striataler Konnektivität als mögliche Biomarker verwendet werden, um das Rezidivrisiko der Major Depression zu evaluieren.

### **5.3 Assoziation zwischen veränderter regionaler Netzwerk-Topologie in Regionen des Saliens-Netzwerks und gegenwärtigen depressiven Symptomen**

Neben dem Striatum ließ sich auch eine veränderte nodale Zentralität und Effizienz im Gyrus frontalis inferior, im orbitofrontalen Kortex sowie im Okzipital- und Parietallappen feststellen (Abbildung 8 und Tabelle 6). Dieses Ergebnis wurde nicht durch Alter, Geschlecht, Medikation oder Reduktion des globalen Volumens der Grauen Substanz beeinflusst. Bezüglich der betroffenen Regionen decken sich die Ergebnisse dieser Studie mit Befunden während der ersten Episode einer Major Depression [Zhang et al., 2011]. Wie bereits in Bezug auf den Nucleus caudatus erwähnt (siehe 5.1), unterschied sich die Richtung der Änderung für einige Regionen; z. B. war bei Zhang et al. die Zentralität des Gyrus lingualis oder Cortex intracalcarinus in der Patientengruppe vermindert, in der vorliegenden Studie aber erhöht. Der Knotengrad und die nodale Effizienz des Gyrus frontalis inferior und des Gyrus supramarginalis, pars posterior, waren spezifisch korreliert mit dem Schweregrad der gegenwärtigen depressiven Symptome (quantifiziert durch den HAM-D Score) (Tabelle 7). Dabei handelt es sich um Kernregionen des Saliens-Netzwerks und Default-Mode-Netzwerks, die beide entscheidend an der Entstehung depressiver Symptome wie Rumination (Grübeln) oder veränderter Reaktivität auf Emotionen beteiligt sind [Greicius et al., 2007; Hamilton et al., 2013; Hamilton et al., 2011a; Sheline et al., 2010b; Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012]. Veränderte Netzwerk-Topologie und Assoziation zwischen Netzwerk-Topologie und dem Schweregrad depressiver Symptome überlappten im Gyrus frontalis inferior des Saliens-Netzwerks (Tabellen 6 und 7). Dieses Ergebnis legt nahe, dass Änderungen der Topologie des kortikalen Saliens-Netzwerks die Symptome der Major Depression reflektieren, während Änderungen der Topologie des subkortikalen Striatums mit dem Verlauf der Major Depression assoziiert sind. Dieser Befund entspricht der allgemeineren Vorstellung von kortiko-striato-pallido-thalamo-kortikalen Schleifen, in denen der Kortex initial verschiedene Möglichkeiten für eine Aktion generiert, über die anschließend die Basalganglien basierend auf erlernten Wahrscheinlichkeiten entscheiden und nur die beste bzw. passendste Aktion weiterleiten [Maia & Frank, 2011].

### **5.4 Auswirkung der rezidivierenden Major Depression auf das Rückgrat des globalen funktionellen Netzwerks des Gehirns**

Bezüglich der globalen Topologie der funktionellen Konnektivität waren selektiv die funktionelle Integration (erniedrigte globale Effizienz) und die Zentralität (erhöhte globale Betweenness-Zentralität) in der Patientengruppe verändert. Dagegen unterschieden sich andere topologische Eigenschaften wie small-worldness und globaler Cluster-Koeffizient nicht signifikant zwischen den Gruppen (Abbildung 7 und Tabelle 5). Die Messwerte der globalen Topologie werden durch Mittelung aus den korrespondierenden nodalen Messwerten errechnet. Aufgrund der Übereinstimmung von erniedrigter globaler Effizienz und erniedrigter nodaler Effizienz des Nucleus caudatus sowie erhöhter globaler Betweenness-Zentralität und

erhöhter nodaler Betweenness-Zentralität des Putamens scheint die Reorganisation von globaler funktio-  
neller Integration und Zentralität auf der Reorganisation der striatalen Konnektivität bei Major Depression  
zu beruhen. Dadurch wird die prominente Rolle der striatalen Konnektivität bei rezidivierender Depression  
noch einmal hervorgehoben.

Des weiteren gingen die Veränderungen der globalen Netzwerk-Topologie von Netzwerken mit niedriger  
Kantendichte aus, d. h. von Verbindungen mit starker intrinsischer funktioneller Konnektivität. Über die  
verschiedenen untersuchten Spannbreiten der Kantendichte gesehen waren die signifikanten Gruppenun-  
terschiede der Netzwerk-Topologie in der Spannbreite 0,05 - 0,14 konzentriert (Abbildung 7). Diese nied-  
rige Kantendichte enthält nur wenige, dafür aber starke Verbindungen. Das bedeutet, dass die rezidivie-  
rende Major Depression selektiv mit Veränderungen in den stärksten funktionellen Verbindungen (den  
obersten 14 %) einhergeht, die das Rückgrat des globalen zerebralen Netzwerks konstituieren. Frühere  
Studien berichteten, dass das Rückgrat des globalen Netzwerks hauptsächlich aus Hub-Knoten und starken  
Verbindungen über lange Distanzen besteht [Markov et al., 2013; Serrano et al., 2009; van den Heuvel et  
al., 2012]. Übereinstimmend damit ergab die vorliegende Studie in der Patientengruppe eine veränderte  
globale und nodale Zentralität, welche beide Hub-Eigenschaften repräsentieren.

In der Zusammenfassung weisen die Daten darauf hin, dass die rezidivierende Major Depression insbe-  
sondere mit Veränderungen des Rückgrats des globalen funktionellen Netzwerks des Gehirns assoziiert ist.

## **5.5 Methodologische Überlegungen und Limitationen**

Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie richtig einordnen zu können, werden im Folgenden einige me-  
thodologische Überlegungen erörtert. Dabei wird auf das Studiendesign, die Effekte der Medikation, den  
Ansatz der Graphen-Analyse und die Frage nach der Notwendigkeit einer räumlichen Glättung der Daten  
eingegangen.

### **5.5.1 Studiendesign**

Die Hypothese dieser Studie war, dass bei rezidivierender Major Depression spezifische Veränderungen  
der intrinsischen funktionellen Konnektivität des Gehirns (quantifiziert durch Messwerte der Netzwerk-  
Topologie) mit der Anzahl depressiver Episoden assoziiert sind. Grundsätzlich gibt es mindestens zwei  
verschiedene Möglichkeiten des Studiendesigns, um diese Hypothese zu testen.

Eine Möglichkeit wäre die Untersuchung des funktionellen Konnektoms in remittierten Patienten. Hierbei  
würde die Assoziation zwischen der Netzwerk-Topologie und der Anzahl bisheriger depressiver Episoden  
getestet. Ein Vorteil dieses Designs wäre die größtmögliche Unabhängigkeit der Resultate von störenden  
Einflüssen der gegenwärtigen Symptome. Ein mögliches Ergebnis wäre eine veränderte Topologie der  
intrinsischen Konnektivität, die mit der Anzahl vorheriger Episoden eines Patienten assoziiert ist. Bei einer

solchen Assoziation bliebe allerdings unklar, ob die beobachteten Veränderungen von Änderungen stammen, die während einer depressiven Episode entstehen. Oder mit anderen Worten: ob spezifische Veränderungen der intrinsischen funktionellen Konnektivität während einer depressiven Episode für den Krankheitsverlauf und damit für das Risiko eines depressiven Rezidivs relevant sind.

Deshalb wurde für diese Studie eine andere Strategie gewählt: die Patienten wurden während einer depressiven Episode untersucht und ihre Netzwerk-Topologie mit der Anzahl depressiver Episoden korreliert, wobei die Effekte der gegenwärtigen Symptome statistisch kontrolliert wurden. Dieser Ansatz ermöglichte die Identifikation Episoden-assoziiierter Veränderungen der Konnektivität, die für den Krankheitsverlauf relevant sind. Dadurch ergaben sich auch Vorstellungen über eine mögliche Pathophysiologie, die für das depressive Rezidivrisiko von Bedeutung ist. Dennoch ist mit diesem Studiendesign keine Aussage darüber möglich, ob solche Veränderungen der Netzwerk-Topologie, die relevant für den Krankheitsverlauf sind, auch während Remission vorhanden sind. Um diese Frage zu beantworten, sind zukünftige longitudinale Studien an rezidivierend-depressiven Patienten während einer depressiven Episode und in Remission nötig.

Ein weiterer kritischer Punkt ist die Operationalisierung oder Messbarmachung des Verlaufs der rezidivierenden Major Depression. In bisherigen Studien, die die neuronalen Korrelate eines depressiven Rezidivs untersuchten, wurde der Krankheitsverlauf entweder durch die Anzahl depressiver Episoden [Kronmuller et al., 2009], durch die Anzahl der stationären Aufenthalte [Frodl et al., 2008] oder durch die gesamte Dauer der Erkrankung [MacQueen et al., 2003] repräsentiert. In der vorliegenden Studie wurde aus zwei Gründen die Anzahl depressiver Episoden verwendet. Erstens ist die Anzahl depressiver Episoden einer der besten Prädiktoren für ein depressives Rezidiv [Hardeveld et al., 2010]. Und zweitens beziehen sich die bei Major Depression beobachteten Änderungen der Netzwerk-Topologie auf Änderungen während depressiver Episoden [Zhang et al., 2011]. Beide Funde zusammen legen eine Interaktion zwischen der Anzahl depressiver Episoden und einer veränderten Netzwerk-Topologie des Gehirns nahe. Dies war die Hypothese dieser Studie. Da im vorliegenden Patientengut die Anzahl depressiver Episoden mit der Krankheitsdauer korrelierte, wurden auch die Auswirkungen der Krankheitsdauer statistisch kontrolliert. Dadurch konnten die Resultate für den Effekt der Anzahl depressiver Episoden spezifiziert werden.

Zudem hatten frühere Studien festgestellt, dass regionale Änderungen des Gehirnvolumens, vor allem in limbischen Arealen, vom Verlauf der Major Depression abhängen [Frodl et al., 2008; Kronmuller et al., 2009; MacQueen et al., 2003]. Wegen des möglichen Einflusses struktureller Veränderungen sowohl auf den Verlauf der Depression als auch auf die funktionelle Konnektivität im Allgemeinen [Lu et al., 2011] wurden daher in der vorliegenden Studie die Effekte struktureller Änderungen auf die topologischen Messwerte und deren Beziehung zur Anzahl depressiver Episoden statistisch kontrolliert. Weil die topologischen Messwerte auf der Konnektivität innerhalb der Grauen Substanz des gesamten Gehirns basieren, wurde das globale GM-Volumen als Kovariable gewählt.

### **5.5.2 Medikation**

Die Patienten dieser Studie wurden mit antidepressiver Pharmakotherapie behandelt. Obwohl rezente Studien nahelegen, dass Antidepressiva die Gehirnfunktion normalisieren [Anand et al., 2005; Fu et al., 2007; Heller et al., 2013], ist der Einfluss von Antidepressiva auf die intrinsische funktionelle Konnektivität bislang nur unvollständig verstanden [Bruhl et al., 2010; Delaveau et al., 2011]. Um potentielle Einflüsse der Medikation statistisch zu kontrollieren, wurden die Medikations-Effekte modelliert und als Kovariablen in die statistische Auswertung eingeschlossen. Da derzeit kein allgemein akzeptierter Weg zur Kontrolle der Effekte von Antidepressiva existiert, wurden zwei verschiedene Ansätze getestet, die zu beinahe identischen Resultaten führten.

In der statistischen Analyse fand sich eine Assoziation zwischen der Medikation und dem Schweregrad der gegenwärtigen Symptome, aber nicht zur Anzahl depressiver Episoden. Dieses Ergebnis legt nahe, dass zumindest während einer depressiven Episode die Menge der verschriebenen Antidepressiva unabhängig vom bisherigen Verlauf der Erkrankung, aber sehr wohl abhängig von den gegenwärtigen depressiven Symptomen ist.

Zusammen genommen legen diese Befunde und ihre Konsistenz mit früheren Studien [Wang et al., 2014; Zhang et al., 2011] nahe, dass die Medikation die Ergebnisse dieser Studie nicht entscheidend beeinflusst hat. Dennoch sollten die Daten wegen potentiell störender Effekte der Antidepressiva mit Vorsicht interpretiert werden. Deshalb sind zukünftige Studien an Patienten ohne jegliche antidepressive Pharmakotherapie nötig. Jedoch könnten solche Studien an nicht pharmakotherapierten Patienten, die an rezidivierender Depression leiden, große praktische und ethische Probleme bereiten.

### **5.5.3 Verwendung binärer Graphen**

Die vorliegende Studie verwendet statt gewichteter Graphen binäre ungerichtete Graphen, um das Netzwerk der intrinsischen funktionellen Konnektivität des Gehirns zu analysieren. Binäre Graphen enthalten Kanten, deren Gewicht entweder 1 oder 0 ist (je nachdem, ob das Gewicht der Kante über oder unter einem bestimmten Schwellenwert liegt), wohingegen gewichtete Graphen Kanten mit kontinuierlich ansteigendem Gewicht enthalten [Rubinov & Sporns, 2010]. Die Herangehensweise mit binären Graphen wurde für diese Studie aus den folgenden Gründen gewählt.

Erstens erlauben binäre Ansätze die Analyse verschiedener Kantendichten und damit die getrennte Untersuchung der Einflüsse des Netzwerk-Rückgrats (definiert durch die stärksten Kanten) und der schwächeren Verbindungen (d. h. Kanten mit niedrigerem Gewicht) auf die Netzwerk-Topologie [Rubinov & Sporns, 2011]. Wie in der vorliegenden Studie gezeigt, ist die Major Depression insbesondere mit Änderungen im Rückgrat des globalen funktionellen Netzwerks assoziiert.

Zweitens sind binäre und gewichtete Ansätze vergleichbar. Binäre Ansätze mit Mittelung der topologischen Messwerte über eine Spannbreite der Kantendichte (sog. "cost integration") liefern Resultate, die vergleichbar sind mit denen von gewichteten Graphen [Ginestet et al., 2011].

Und drittens haben bisherige Studien der Netzwerk-Topologie bei Major Depression ebenfalls binäre Graphen untersucht [Jin et al., 2011; Tao et al., 2013; Zhang et al., 2011]. Um die Vergleichbarkeit mit diesen Studien zu gewährleisten, wurde in der vorliegenden Arbeit derselbe Ansatz angewandt.

Trotzdem soll erwähnt werden, dass gewichtete Graphen mehr Informationen über die Verteilung aller Kanten-Gewichte bewahren als dies bei binären Ansätzen möglich ist. Künftige Studien, die gewichtete Graphen analysieren, wären sicherlich hilfreich, um die Änderungen der zerebralen Netzwerk-Organisation bei rezidivierender Major Depression noch umfassender zu verstehen.

#### **5.5.4 Räumliche Glättung**

Während der Präprozessierung wurden in der vorliegenden Studie die rs-fMRT-Daten räumlich geglättet. In der Graphen-basierten Netzwerk-Analyse wird die Anwendung räumlicher Glättung ausführlich diskutiert.

Einerseits erhöht die räumliche Glättung die Inter-Voxel-Abhängigkeit des Signals und kann dadurch die Stärke der lokalen Konnektivität verschwimmen lassen, vor allem bei kleinen ROIs (z. B. bei Voxel-basierter Parzellierung) [Hayasaka & Laurienti, 2010; van den Heuvel et al., 2008].

Andererseits ist die räumliche Glättung ein wichtiger Schritt in der Präprozessierung von fMRT-Daten, um das Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-noise ratio, SNR) zu erhöhen [Schneider & Fink, 2013] und eventuelle Fehler in der Registrierung anatomisch benachbarter Regionen während der vorausgegangenen räumlichen Normalisierung zu korrigieren.

Da diese Entscheidung also stets einen Kompromiss darstellt, haben einige frühere Graphen-basierte Studien die Daten räumlich geglättet (z. B. [Liu et al., 2014; Lynall et al., 2010]), während andere Studien dies nicht getan haben (z. B. [Achard et al., 2006; Zhang et al., 2011]). Bei Anwendung der räumlichen Glättung ergab sich eine hohe Test-Retest-Reliabilität für topologische Messwerte [Guo et al., 2012]. Zudem sind die ROIs, die durch den Harvard-Oxford Gehirnatlas definiert werden, relativ groß verglichen mit Voxel-basierten Ansätzen.

Deshalb wurden in dieser Studie die rs-fMRT-Daten räumlich geglättet. Dafür wurde eine dreidimensionale Gauß-Funktion verwendet, deren Halbwertsbreite (Full width at half maximum, FWHM) von 6 mm der Größe von 2 Voxeln entspricht [Guo et al., 2012].

## **6 Zusammenfassung**

### ***Hintergrund und Hypothese:***

Ungefähr 60 % der Patienten mit Major Depression erleiden ein Rezidiv einer depressiven Episode, dennoch sind die neuronalen Mechanismen des depressiven Rezidivs noch kaum verstanden. Depressive Episoden sind durch eine veränderte Topologie der intrinsischen funktionellen Konnektivität des Gehirns charakterisiert. Die Anzahl depressiver Episoden ist einer der wichtigsten Prädiktoren für ein depressives Rezidiv. Daher war die Hypothese dieser Arbeit, dass spezifische Veränderungen der intrinsischen Netzwerk-Topologie des Gehirns bei Major Depression mit der Anzahl depressiver Episoden assoziiert sind, unabhängig von gegenwärtigen Symptomen und der Krankheitsdauer.

### ***Methodik:***

Bei 25 Patienten mit rezidivierender Major Depression (2 bis 10 Episoden) und 25 gesunden Kontrollpersonen (angepasst nach Alter und Geschlecht) wurde eine resting-state funktionelle Magnetresonanztomographie (rs-fMRT) durchgeführt. Zur Konstruktion individueller Konnektivitätsmatrizen wurden mit dem Harvard-Oxford Gehirnatlas 112 ROIs definiert, deren regionale Zeitserien extrahiert sowie Wavelet-transformiert und -korreliert wurden. Daraufhin wurden mittels Graphen-Analyse Messwerte der globalen und regionalen Netzwerk-Topologie berechnet und einem Gruppenvergleich unterzogen. In der Patientengruppe wurden die Messwerte der regionalen Netzwerk-Topologie schließlich durch eine partielle Korrelationsanalyse mit der Anzahl depressiver Episoden und dem Schweregrad der gegenwärtigen Symptome (HAM-D Score) in Bezug gesetzt. Die Korrelationsanalysen wurden bezüglich Alter, Geschlecht, struktureller Veränderungen, Medikation, Krankheitsdauer und akkumuliertem Stress statistisch kontrolliert.

### ***Ergebnisse:***

Bei rezidivierender Major Depression waren die small-world Eigenschaften des globalen Konnektivitäts-Netzwerks erhalten, jedoch war die globale Effizienz erniedrigt und die globale Betweenness-Zentralität erhöht. Im dorsalen Striatum, Gyrus frontalis inferior, orbitofrontalen Kortex und Gyrus postcentralis sowie im Okzipitallappen zeigte sich eine veränderte Effizienz und Zentralität der regionalen Netzwerk-Topologie. Die veränderte nodale Zentralität des Gyrus frontalis inferior war mit dem Schweregrad der depressiven Symptome, die veränderte nodale Effizienz des rechten Putamens mit der Anzahl depressiver Episoden assoziiert.

### ***Diskussion:***

Diese Ergebnisse zeigen erstmals, dass bei Major Depression die veränderte Topologie der intrinsischen funktionellen Konnektivität des rechten Putamens mit dem Verlauf depressiver Episoden assoziiert ist. Diese Korrelation ist unabhängig von gegenwärtigen Symptomen, Medikation, Krankheitsdauer und globaler Hirnatrophie. Die Daten legen nahe, dass die Reorganisation der striatalen Konnektivität mit dem Verlauf der Major Depression interagiert und somit zum Risiko eines depressiven Rezidivs beitragen könnte.

## 7 Literaturverzeichnis

- Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., Bullmore, E. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*, 26(1), 63-72.
- Admon, R., Holsen, L. M., Aizley, H., Remington, A., Whitfield-Gabrieli, S., Goldstein, J. M., Pizzagalli, D. A. (2014). Striatal Hypersensitivity During Stress in Remitted Individuals with Recurrent Depression. *Biol Psychiatry*.
- Ajilore, O., Lamar, M., Leow, A., Zhang, A., Yang, S., Kumar, A. (2014). Graph theory analysis of cortical-subcortical networks in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 22(2), 195-206.
- Alexander-Bloch, A., Lambiotte, R., Roberts, B., Giedd, J., Gogtay, N., Bullmore, E. (2012). The discovery of population differences in network community structure: new methods and applications to brain functional networks in schizophrenia. *Neuroimage*, 59(4), 3889-3900.
- Alexander-Bloch, A. F., Gogtay, N., Meunier, D., Birn, R., Clasen, L., Lalonde, F., Lenroot, R., Giedd, J., Bullmore, E. T. (2010). Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia. *Front Syst Neurosci*, 4, 147.
- Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., Charlson, M. (1997). 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 54(10), 915-922.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2015). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5. Deutsche Ausgabe herausgegeben von Peter Falkai und Hans-Ulrich Wittchen*. Göttingen (u.a.): Hogrefe.
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., Gao, S., Bukhari, L., Mathews, V. P., Kalnin, A., Lowe, M. J. (2005). Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*, 57(10), 1079-1088.
- Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J. J., Berglund, P., Bijl, R. V., De Graaf, R., Vollebergh, W., Dragomirecka, E., Kohn, R., Keller, M., Kessler, R. C., Kawakami, N., Kilic, C., Offord, D., Ustun, T. B., Wittchen, H. U. (2003). The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12(1), 3-21.
- Bai, F., Shu, N., Yuan, Y., Shi, Y., Yu, H., Wu, D., Wang, J., Xia, M., He, Y., Zhang, Z. (2012). Topologically convergent and divergent structural connectivity patterns between patients with remitted geriatric depression and amnesic mild cognitive impairment. *J Neurosci*, 32(12), 4307-4318.
- Beck, A. T., Rush, A. J., Shaw, B. F., Emery, G. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. New York: The Guilford Press.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1457), 1001-1013.
- Berridge, K. C. (1996). Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev*, 20(1), 1-25.
- Bhogal, S. K., Teasell, R., Foley, N., Speechley, M. (2004). Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. *Stroke*, 35(3), 794-802.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 34(4), 537-541.
- Bohr, I. J., Kenny, E., Blamire, A., O'Brien, J. T., Thomas, A. J., Richardson, J., Kaiser, M. (2012). Resting-state functional connectivity in late-life depression: higher global connectivity and more long distance connections. *Front Psychiatry*, 3, 116.
- Bora, E., Harrison, B. J., Davey, C. G., Yucel, M., Pantelis, C. (2012). Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder. *Psychol Med*, 42(4), 671-681.
- Bradvik, L., Mattisson, C., Bogren, M., Nettelbladt, P. (2008). Long-term suicide risk of depression in the Lundby cohort 1947-1997--severity and gender. *Acta Psychiatr Scand*, 117(3), 185-191.
- Bragulat, V., Paillere-Martinot, M. L., Artiges, E., Frouin, V., Poline, J. B., Martinot, J. L. (2007). Dopaminergic function in depressed patients with affective flattening or with impulsivity: [18F]fluoro-L-dopa positron emission tomography study with voxel-based analysis. *Psychiatry Res*, 154(2), 115-124.
- Bruhl, A. B., Kaffenberger, T., Herwig, U. (2010). Serotonergic and noradrenergic modulation of emotion processing by single dose antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 35(2), 521-533.
- Bullmore, E. T., Bassett, D. S. (2011). Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annu Rev Clin Psychol*, 7, 113-140.

- Bullmore, E. T., Fadili, J., Maxim, V., Sendur, L., Whitcher, B., Suckling, J., Brammer, M., Breakspear, M. (2004). Wavelets and functional magnetic resonance imaging of the human brain. *Neuroimage*, *23 Suppl 1*, S234-249.
- Bullmore, E. T., Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, *10*(3), 186-198.
- Bullmore, E. T., Sporns, O. (2012). The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci*, *13*(5), 336-349.
- Bylsma, L. M., Morris, B. H., Rottenberg, J. (2008). A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin Psychol Rev*, *28*(4), 676-691.
- Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*, *14*(3), 140-151.
- Chen, C. H., Ridler, K., Suckling, J., Williams, S., Fu, C. H., Merlo-Pich, E., Bullmore, E. (2007). Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry*, *62*(5), 407-414.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., Meyerand, M. E. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, *21*(9), 1636-1644.
- de Castro, A. G., Bajbouj, M., Schlattmann, P., Lemke, H., Heuser, I., Neu, P. (2008). Cerebrovascular reactivity in depressed patients without vascular risk factors. *J Psychiatr Res*, *42*(1), 78-82.
- Delaveau, P., Jabourian, M., Lemogne, C., Guionnet, S., Bergouignan, L., Fossati, P. (2011). Brain effects of antidepressants in major depression: a meta-analysis of emotional processing studies. *J Affect Disord*, *130*(1-2), 66-74.
- Der-Avakian, A., Markou, A. (2012). The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*, *35*(1), 68-77.
- DeRubeis, R. J., Siegle, G. J., Hollon, S. D. (2008). Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nat Rev Neurosci*, *9*(10), 788-796.
- Di Martino, A., Scheres, A., Margulies, D. S., Kelly, A. M., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., Biswal, B., Walters, J. R., Castellanos, F. X., Milham, M. P. (2008). Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. *Cereb Cortex*, *18*(12), 2735-2747.
- Diener, C., Kuehner, C., Brusniak, W., Ubl, B., Wessa, M., Flor, H. (2012). A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. *Neuroimage*, *61*(3), 677-685.
- Epstein, J., Pan, H., Kocsis, J. H., Yang, Y., Butler, T., Chusid, J., Hochberg, H., Murrough, J., Strohmer, E., Stern, E., Silbersweig, D. A. (2006). Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry*, *163*(10), 1784-1790.
- Eshel, N., Roiser, J. P. (2010). Reward and punishment processing in depression. *Biol Psychiatry*, *68*(2), 118-124.
- Evans, A. C., D.L., C., S.R., M., E.D., B., R.L., K., T.M., P. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc IEEE-Ncl Sci Symp Med Imaging Conf*, *3*, 1813-1817.
- Farb, N. A., Anderson, A. K., Bloch, R. T., Segal, Z. V. (2011). Mood-linked responses in medial prefrontal cortex predict relapse in patients with recurrent unipolar depression. *Biol Psychiatry*, *70*(4), 366-372.
- Fichter, M. M., Kohlboeck, G., Quadflieg, N. (2008). The Upper Bavarian longitudinal community study 1975-2004. 2. Long-term course and outcome of depression. A controlled study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *258*(8), 476-488.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., Williams, J. B. W. (2002). *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P)*. New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp*, *29*(6), 683-695.
- Fossati, P., Radtchenko, A., Boyer, P. (2004). Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*, *14 Suppl 5*, S503-510.
- Fox, M. D., Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, *8*(9), 700-711.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(27), 9673-9678.
- Friston, K. J. (1994). Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis. *Hum Brain Mapp*, *2*, 56-78.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*, *2*, 189-210.
- Friston, K. J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R. S., Turner, R. (1996). Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*, *35*(3), 346-355.

- Frodl, T., Jager, M., Born, C., Ritter, S., Kraft, E., Zetsche, T., Bottlender, R., Leinsinger, G., Reiser, M., Moller, H. J., Meisenzahl, E. (2008). Anterior cingulate cortex does not differ between patients with major depression and healthy controls, but relatively large anterior cingulate cortex predicts a good clinical course. *Psychiatry Res*, 163(1), 76-83.
- Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetsche, T., Hohne, T., Banac, S., Schorr, C., Jager, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Reiser, M., Moller, H. J. (2004). Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*, 65(4), 492-499.
- Fu, C. H., Williams, S. C., Brammer, M. J., Suckling, J., Kim, J., Cleare, A. J., Walsh, N. D., Mitterschiffthaler, M. T., Andrew, C. M., Pich, E. M., Bullmore, E. T. (2007). Neural responses to happy facial expressions in major depression following antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*, 164(4), 599-607.
- Ginestet, C. E., Nichols, T. E., Bullmore, E. T., Simmons, A. (2011). Brain network analysis: separating cost from topology using cost-integration. *PLoS One*, 6(7), e21570.
- Gong, Q., He, Y. (2015). Depression, Neuroimaging and Connectomics: A Selective Overview. *Biol Psychiatry*, 77(3), 223-235.
- Gotlib, I. H., Krasnoperova, E., Yue, D. N., Joormann, J. (2004). Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *J Abnorm Psychol*, 113(1), 121-135.
- Gradin, V. B., Kumar, P., Waiter, G., Ahearn, T., Stickle, C., Milders, M., Reid, I., Hall, J., Steele, J. D. (2011). Expected value and prediction error abnormalities in depression and schizophrenia. *Brain*, 134(Pt 6), 1751-1764.
- Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., Reiss, A. L., Schatzberg, A. F. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*, 62(5), 429-437.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258.
- Guo, C. C., Kurth, F., Zhou, J., Mayer, E. A., Eickhoff, S. B., Kramer, J. H., Seeley, W. W. (2012). One-year test-retest reliability of intrinsic connectivity network fMRI in older adults. *Neuroimage*, 61(4), 1471-1483.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 6(7), e159.
- Hamilton, J. P., Chen, M. C., Gotlib, I. H. (2013). Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiol Dis*, 52, 4-11.
- Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am J Psychiatry*, 169(7), 693-703.
- Hamilton, J. P., Furman, D. J., Chang, C., Thomason, M. E., Dennis, E., Gotlib, I. H. (2011a). Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiatry*, 70(4), 327-333.
- Hamilton, J. P., Glover, G. H., Hsu, J. J., Johnson, R. F., Gotlib, I. H. (2011b). Modulation of subgenual anterior cingulate cortex activity with real-time neurofeedback. *Hum Brain Mapp*, 32(1), 22-31.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Nolen, W. A., Beekman, A. T. (2010). Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand*, 122(3), 184-191.
- Hayasaka, S., Laurienti, P. J. (2010). Comparison of characteristics between region- and voxel-based network analyses in resting-state fMRI data. *Neuroimage*, 50(2), 499-508.
- He, Y., Chen, Z., Evans, A. (2008). Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 28(18), 4756-4766.
- Heller, A. S., Johnstone, T., Light, S. N., Peterson, M. J., Kolden, G. G., Kalin, N. H., Davidson, R. J. (2013). Relationships between changes in sustained fronto-striatal connectivity and positive affect in major depression resulting from antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*, 170(2), 197-206.
- Hennings, J. M., Ohashi, T., Binder, E. B., Horstmann, S., Menke, A., Kloiber, S., Dose, T., Wollweber, B., Spieler, D., Messer, T., Lutz, R., Kunzel, H., Bierner, T., Pollmacher, T., Pfister, H., Nickel, T., Sonntag, A., Uhr, M., Ising, M., Holsboer, F., Lucae, S. (2009). Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients - findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project. *J Psychiatr Res*, 43(3), 215-229.
- Herrmann, L. L., Le Masurier, M., Ebmeier, K. P. (2008). White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(6), 619-624.
- Holsboer, F. (2001). Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*, 62(1-2), 77-91.
- Humphries, M. D., Gurney, K., Prescott, T. J. (2006). The brainstem reticular formation is a small-world, not scale-free, network. *Proc Biol Sci*, 273(1585), 503-511.

- Jacobi, F., Wittchen, H. U., Holting, C., Hofler, M., Pfister, H., Muller, N., Lieb, R. (2004). Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 34(4), 597-611.
- Jin, C., Gao, C., Chen, C., Ma, S., Netra, R., Wang, Y., Zhang, M., Li, D. (2011). A preliminary study of the dysregulation of the resting networks in first-episode medication-naïve adolescent depression. *Neurosci Lett*, 503(2), 105-109.
- Keedwell, P. A., Andrew, C., Williams, S. C., Brammer, M. J., Phillips, M. L. (2005). The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 58(11), 843-853.
- Keedwell, P. A., Drapier, D., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M., Phillips, M. (2010). Subgenual cingulate and visual cortex responses to sad faces predict clinical outcome during antidepressant treatment for depression. *J Affect Disord*, 120(1-3), 120-125.
- Keller, M. B., Boland, R. J. (1998). Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry*, 44(5), 348-360.
- Kempton, M. J., Salvador, Z., Munafo, M. R., Geddes, J. R., Simmons, A., Frangou, S., Williams, S. C. (2011). Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 68(7), 675-690.
- Kendler, K. S., Gatz, M., Gardner, C. O., Pedersen, N. L. (2006). Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry*, 63(10), 1113-1120.
- Kendler, K. S., Kuhn, J. W., Vittum, J., Prescott, C. A., Riley, B. (2005). The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry*, 62(5), 529-535.
- Kendler, K. S., Thornton, L. M., Gardner, C. O. (2001). Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *Am J Psychiatry*, 158(4), 582-586.
- Kennedy, S. H., Giacobbe, P., Rizvi, S. J., Placenza, F. M., Nishikawa, Y., Mayberg, H. S., Lozano, A. M. (2011). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry*, 168(5), 502-510.
- Kessler, R. C., Birnbaum, H., Bromet, E., Hwang, I., Sampson, N., Shahly, V. (2010). Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychol Med*, 40(2), 225-237.
- Kim, M. J., Hamilton, J. P., Gotlib, I. H. (2008). Reduced caudate gray matter volume in women with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 164(2), 114-122.
- Kipli, K., Kouzani, A. Z., Williams, L. J. (2013). Towards automated detection of depression from brain structural magnetic resonance images. *Neuroradiology*, 55(5), 567-584.
- Korgaonkar, M. S., Fornito, A., Williams, L. M., Grieve, S. M. (2014). Abnormal structural networks characterize major depressive disorder: a connectome analysis. *Biol Psychiatry*, 76(7), 567-574.
- Krishnan, V., Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894-902.
- Kronmuller, K. T., Pantel, J., Kohler, S., Victor, D., Giesel, F., Magnotta, V. A., Mundt, C., Essig, M., Schroder, J. (2008). Hippocampal volume and 2-year outcome in depression. *Br J Psychiatry*, 192(6), 472-473.
- Kronmuller, K. T., Schroder, J., Kohler, S., Gotz, B., Victor, D., Unger, J., Giesel, F., Magnotta, V., Mundt, C., Essig, M., Pantel, J. (2009). Hippocampal volume in first episode and recurrent depression. *Psychiatry Res*, 174(1), 62-66.
- Leonard, B. E., Myint, A. (2009). The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharmacol*, 24(3), 165-175.
- Levinson, D. F. (2006). The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry*, 60(2), 84-92.
- Li, B., Liu, L., Friston, K. J., Shen, H., Wang, L., Zeng, L. L., Hu, D. (2013). A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression. *Biol Psychiatry*, 74(1), 48-54.
- Liljeholm, M., O'Doherty, J. P. (2012). Contributions of the striatum to learning, motivation, and performance: an associative account. *Trends Cogn Sci*, 16(9), 467-475.
- Liu, X., Hairston, J., Schrier, M., Fan, J. (2011). Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(5), 1219-1236.
- Liu, Y., Yu, C., Zhang, X., Liu, J., Duan, Y., Alexander-Bloch, A. F., Liu, B., Jiang, T., Bullmore, E. (2014). Impaired long distance functional connectivity and weighted network architecture in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*, 24(6), 1422-1435.
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869-878.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150-157.
- Lord, A., Horn, D., Breakspear, M., Walter, M. (2012). Changes in community structure of resting state functional connectivity in unipolar depression. *PLoS One*, 7(8), e41282.
- Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A., Yucel, M. (2009). Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord*, 117(1-2), 1-17.

- Lourenco, C. F., Santos, R. M., Barbosa, R. M., Cadenas, E., Radi, R., Laranjinha, J. (2014). Neurovascular coupling in hippocampus is mediated via diffusion by neuronal-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med*, 73, 421-429.
- Lu, J., Liu, H., Zhang, M., Wang, D., Cao, Y., Ma, Q., Rong, D., Wang, X., Buckner, R. L., Li, K. (2011). Focal pontine lesions provide evidence that intrinsic functional connectivity reflects polysynaptic anatomical pathways. *J Neurosci*, 31(42), 15065-15071.
- Lynall, M. E., Bassett, D. S., Kerwin, R., McKenna, P. J., Kitzbichler, M., Muller, U., Bullmore, E. (2010). Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci*, 30(28), 9477-9487.
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., Nahmias, C., Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(3), 1387-1392.
- Maia, T. V., Frank, M. J. (2011). From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat Neurosci*, 14(2), 154-162.
- Manoliu, A., Meng, C., Brandl, F., Doll, A., Tahmasian, M., Scherr, M., Schwerthoffer, D., Zimmer, C., Forstl, H., Bauml, J., Riedl, V., Wohlschlager, A. M., Sorg, C. (2013). Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci*, 7, 930.
- Markov, N. T., Ercsey-Ravasz, M., Lamy, C., Ribeiro Gomes, A. R., Magrou, L., Misery, P., Giroud, P., Barone, P., Dehay, C., Toroczkai, Z., Knoblauch, K., Van Essen, D. C., Kennedy, H. (2013). The role of long-range connections on the specificity of the macaque interareal cortical network. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(13), 5187-5192.
- Mayberg, H. S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(3), 471-481.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*, 15(10), 483-506.
- Menon, V., Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, 214(5-6), 655-667.
- Meyer, J. H., Kruger, S., Wilson, A. A., Christensen, B. K., Goulding, V. S., Schaffer, A., Minifie, C., Houle, S., Hussey, D., Kennedy, S. H. (2001). Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport*, 12(18), 4121-4125.
- Meyer, J. H., McNeely, H. E., Sagrati, S., Boovariwala, A., Martin, K., Verhoeff, N. P., Wilson, A. A., Houle, S. (2006). Elevated putamen D(2) receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [11C]raclopride positron emission tomography study. *Am J Psychiatry*, 163(9), 1594-1602.
- Möller, H.-J., Laux, G., Kapfhammer, H.-P. (2011a). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Band 1: Allgemeine Psychiatrie* (4. Auflage). Berlin (u.a.): Springer.
- Möller, H.-J., Laux, G., Kapfhammer, H.-P. (2011b). *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Band 2: Spezielle Psychiatrie* (4. Auflage). Berlin (u.a.): Springer.
- Monteleone, P., Maj, M., Iovino, M., Steardo, L. (1990). GABA, depression and the mechanism of action of antidepressant drugs: a neuroendocrine approach. *J Affect Disord*, 20(1), 1-5.
- Montgomery, S. A., Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134, 382-389.
- Moylan, S., Maes, M., Wray, N. R., Berk, M. (2013). The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*, 18(5), 595-606.
- Murphy, K., Bodurka, J., Bandettini, P. A. (2007). How long to scan? The relationship between fMRI temporal signal to noise ratio and necessary scan duration. *Neuroimage*, 34(2), 565-574.
- O'Sullivan, M. (2008). Leukoaraiosis. *Pract Neurol*, 8(1), 26-38.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24), 9868-9872.
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H. U., Jonsson, B., group, C. s., European Brain, C. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, 19(1), 155-162.
- Ovbiagele, B., Saver, J. L. (2006). Cerebral white matter hyperintensities on MRI: Current concepts and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis*, 22(2-3), 83-90.
- Percival, D., Walden, A. (2000). *Wavelet methods for time series analysis*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Petzold, G. C., Murthy, V. N. (2011). Role of astrocytes in neurovascular coupling. *Neuron*, 71(5), 782-797.
- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 183-206.
- Price, J. L., Drevets, W. C. (2012). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci*, 16(1), 61-71.
- Prim, R. C. (1957). Shortest Connection Networks And Some Generalizations. *Bell System Technical Journal*, 36, 1389-1401.

- Qin, J., Wei, M., Liu, H., Yan, R., Luo, G., Yao, Z., Lu, Q. (2014). Abnormal brain anatomical topological organization of the cognitive-emotional and the frontoparietal circuitry in major depressive disorder. *Magn Reson Med*, 72(5), 1397-1407.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682.
- Rescorla, R. A., Wagner, A. R. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In A. H. Black & P. W. F. (Eds.), *Classical Conditioning II: Current Research and Theory* (pp. 64-99). New York: Appleton Century Crofts.
- Rickards, H. (2006). Depression in neurological disorders: an update. *Curr Opin Psychiatry*, 19(3), 294-298.
- Robinson, O. J., Cools, R., Carlisi, C. O., Sahakian, B. J., Drevets, W. C. (2012). Ventral striatum response during reward and punishment reversal learning in unmedicated major depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 169(2), 152-159.
- Robinson, O. J., Overstreet, C., Charney, D. R., Vytal, K., Grillon, C. (2013). Stress increases aversive prediction error signal in the ventral striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(10), 4129-4133.
- Robinson, O. J., Sahakian, B. J. (2008). Recurrence in major depressive disorder: a neurocognitive perspective. *Psychol Med*, 38(3), 315-318.
- Rottenberg, J., Gross, J. J., Gotlib, I. H. (2005). Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*, 114(4), 627-639.
- Rubinov, M., Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069.
- Rubinov, M., Sporns, O. (2011). Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. *Neuroimage*, 56(4), 2068-2079.
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S., Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci*, 10(9), 2897-2902.
- Savitz, J., Drevets, W. C. (2009). Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(5), 699-771.
- Schneider, F., Fink, G. (2013). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (2. Auflage). Berlin (u.a.): Springer.
- Schultz, W., Dayan, P., Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-1599.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci*, 27(9), 2349-2356.
- Seligman, M. E. P. (1975). *Helplessness. On Depression, Development and Death*. San Francisco: W. H. Freeman.
- Serafini, G., Pompili, M., Innamorati, M., Dwivedi, Y., Brahmachari, G., Girardi, P. (2013). Pharmacological properties of glutamatergic drugs targeting NMDA receptors and their application in major depression. *Curr Pharm Des*, 19(10), 1898-1922.
- Serrano, M. A., Boguna, M., Vespignani, A. (2009). Extracting the multiscale backbone of complex weighted networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(16), 6483-6488.
- Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G., Suridjan, I., Kennedy, J. L., Rekkas, P. V., Houle, S., Meyer, J. H. (2015). Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 268-275.
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Donnelly, J. M., Ollinger, J. M., Snyder, A. Z., Mintun, M. A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*, 50(9), 651-658.
- Sheline, Y. I., Gado, M. H., Kraemer, H. C. (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*, 160(8), 1516-1518.
- Sheline, Y. I., Pieper, C. F., Barch, D. M., Welsh-Bohmer, K., McKinstry, R. C., MacFall, J. R., D'Angelo, G., Garcia, K. S., Gersing, K., Wilkins, C., Taylor, W., Steffens, D. C., Krishnan, R. R., Doraiswamy, P. M. (2010a). Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67(3), 277-285.
- Sheline, Y. I., Price, J. L., Yan, Z., Mintun, M. A. (2010b). Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(24), 11020-11025.
- Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(9), 3908-3913.
- Shulman, R. G., Rothman, D. L., Behar, K. L., Hyder, F. (2004). Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Trends Neurosci*, 27(8), 489-495.
- Siegle, G. J., Carter, C. S., Thase, M. E. (2006). Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry*, 163(4), 735-738.

- Singh, M. K., Kesler, S. R., Hadi Hosseini, S. M., Kelley, R. G., Amatya, D., Hamilton, J. P., Chen, M. C., Gotlib, I. H. (2013). Anomalous gray matter structural networks in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, *74*(10), 777-785.
- Sliz, D., Hayley, S. (2012). Major depressive disorder and alterations in insular cortical activity: a review of current functional magnetic imaging research. *Front Hum Neurosci*, *6*, 323.
- Smoski, M. J., Felder, J., Bizzell, J., Green, S. R., Ernst, M., Lynch, T. R., Dichter, G. S. (2009). fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *J Affect Disord*, *118*(1-3), 69-78.
- Sorg, C., Manoliu, A., Neufang, S., Myers, N., Peters, H., Schwerthoffer, D., Scherr, M., Muhlau, M., Zimmer, C., Drzezga, A., Forstl, H., Bauml, J., Eichele, T., Wohlschlagler, A. M., Riedl, V. (2013). Increased intrinsic brain activity in the striatum reflects symptom dimensions in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *39*(2), 387-395.
- Spijker, J., de Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T., Ormel, J., Nolen, W. A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry*, *181*, 208-213.
- Sporns, O., Tononi, G., Kotter, R. (2005). The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol*, *1*(4), e42.
- Sridharan, D., Levitin, D. J., Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *105*(34), 12569-12574.
- Srinivasan, V., Smits, M., Spence, W., Lowe, A. D., Kayumov, L., Pandi-Perumal, S. R., Parry, B., Cardinali, D. P. (2006). Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*, *7*(3), 138-151.
- Stoy, M., Schlagenhaut, F., Sterzer, P., BERPohl, F., Hagele, C., Suchotzki, K., Schmack, K., Wrase, J., Ricken, R., Knutson, B., Adli, M., Bauer, M., Heinz, A., Strohle, A. (2012). Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *J Psychopharmacol*, *26*(5), 677-688.
- Surguladze, S. A., El-Hage, W., Dalgleish, T., Radua, J., Gohier, B., Phillips, M. L. (2010). Depression is associated with increased sensitivity to signals of disgust: a functional magnetic resonance imaging study. *J Psychiatr Res*, *44*(14), 894-902.
- Swanson, L. W. (2012). *Brain Architecture: Understanding the Basic Plan* (2. Auflage). New York: Oxford University Press.
- Tao, H., Guo, S., Ge, T., Kendrick, K. M., Xue, Z., Liu, Z., Feng, J. (2013). Depression uncouples brain hate circuit. *Mol Psychiatry*, *18*(1), 101-111.
- Taylor, W. D., Aizenstein, H. J., Alexopoulos, G. S. (2013). The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*, *18*(9), 963-974.
- Tekin, S., Cummings, J. L. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*, *53*(2), 647-654.
- Tononi, G., Sporns, O., Edelman, G. M. (1994). A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(11), 5033-5037.
- Tsai, H. C., Zhang, F., Adamantidis, A., Stuber, G. D., Bonci, A., de Lecea, L., Deisseroth, K. (2009). Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioral conditioning. *Science*, *324*(5930), 1080-1084.
- Ustun, T. B., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S., Mathers, C., Murray, C. J. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*, *184*, 386-392.
- van den Heuvel, M. P., Kahn, R. S., Goni, J., Sporns, O. (2012). High-cost, high-capacity backbone for global brain communication. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *109*(28), 11372-11377.
- van den Heuvel, M. P., Stam, C. J., Boersma, M., Hulshoff Pol, H. E. (2008). Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain. *Neuroimage*, *43*(3), 528-539.
- Van Dijk, K. R., Sabuncu, M. R., Buckner, R. L. (2012). The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage*, *59*(1), 431-438.
- Videbech, P. (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*, *101*(1), 11-20.
- Videbech, P., Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, *161*(11), 1957-1966.
- Wang, J., Wang, L., Zang, Y., Yang, H., Tang, H., Gong, Q., Chen, Z., Zhu, C., He, Y. (2009a). Parcellation-dependent small-world brain functional networks: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*, *30*(5), 1511-1523.
- Wang, L., Dai, Z., Peng, H., Tan, L., Ding, Y., He, Z., Zhang, Y., Xia, M., Li, Z., Li, W., Cai, Y., Lu, S., Liao, M., Zhang, L., Wu, W., He, Y., Li, L. (2014). Overlapping and segregated resting-state functional connectivity in patients with major depressive disorder with and without childhood neglect. *Hum Brain Mapp*, *35*(4), 1154-1166.
- Wang, L., Zhu, C., He, Y., Zang, Y., Cao, Q., Zhang, H., Zhong, Q., Wang, Y. (2009b). Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*, *30*(2), 638-649.
- Watts, D. J., Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, *393*(6684), 440-442.

- Weishaupt, D., Köchli, V. D., Marinček, B. (2009). *Wie funktioniert MRI?* (6. Auflage). Heidelberg: Springer.
- Weltgesundheitsorganisation. (2008). *Internationale Klasifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Herausgegeben von H. Dilling, W. Mombour, M. H. Schmidt (6. Auflage). Bern: Verlag Hans Huber.
- Whitfield-Gabrieli, S., Ford, J. M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 8, 49-76.
- Wirz-Justice, A. (2006). Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol*, 21 Suppl 1, S11-15.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F. (2005). Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15(4), 357-376.
- Wittchen, H. U., Uhlmann, S. (2010). The timing of depression: an epidemiological perspective. *Medicographia*, 32(2), 115-124.
- World Health Organization. (2015). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-2015-WHO Version for 2015. Chapter V: Mental and behavioural disorders (F00-F99) <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/F30-F39>
- Yan, S., Wan, J., Zhang, X., Tong, L., Zhao, S., Sun, J., Lin, Y., Shen, C., Lou, M. (2014). Increased visibility of deep medullary veins in leukoaraiosis: a 3-T MRI study. *Front Aging Neurosci*, 6, 144.
- Zeng, L. L., Shen, H., Liu, L., Wang, L., Li, B., Fang, P., Zhou, Z., Li, Y., Hu, D. (2012). Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: a multivariate pattern analysis. *Brain*, 135(Pt 5), 1498-1507.
- Zhang, J., Wang, J., Wu, Q., Kuang, W., Huang, X., He, Y., Gong, Q. (2011). Disrupted brain connectivity networks in drug-naive, first-episode major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 70(4), 334-342.

## **8 Danksagung**

Ich möchte mich für die Inspiration und jederzeit wohlwollende Förderung meiner Dissertation bei Herrn Prof. Dr. med. Claus Zimmer, Leiter der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, vielmals bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Christian Sorg, der das Thema dieser wissenschaftlichen Arbeit vorgeschlagen hat und mich als Betreuer dieser Dissertation stets tatkräftig unterstützte. Außerdem danke ich herzlich Herrn Dr. Chun Meng, der mich in die Methodik der Datenauswertung einarbeitete und mir bei allen Fragen jederzeit zur Seite stand.

Zuletzt gilt der Dank meinen Eltern, die mich stets unterstützt und mir somit die Realisierung dieser Arbeit ermöglicht haben.