

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie,
Klinikum rechts der Isar
(Leitung: Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer)**

Funktionelle „resting-state“ Magnetresonanztomographie (fMRT) bei älteren Patienten mit Early- und Late-Onset-Depression – Untersuchung struktureller und funktioneller Gruppenunterschiede ausgewählter Kernstrukturen und Netzwerke

Paula Dietzfelbinger

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation:
1. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer
2. Priv.-Doz. Dr. S. Waldt

Die Dissertation wurde am 16.04.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 11.03.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	3
Verzeichnis der Abkürzungen	4
1 Einleitung	6
1.1 Depression	6
1.1.1 Allgemein	6
1.1.2 Early- und Late-Onset-Depression	8
1.1.3 Aktuelle Forschungsansätze	9
1.1.3.1 Neuronale Korrelate	9
1.1.3.2 Modellvorstellungen zur Psychopathologie der Depression	10
1.2 Intrinsische Netzwerke	13
1.2.1 Allgemein	13
1.2.2 Default Mode Netzwerk	14
1.2.3 Salience Netzwerk	15
2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	18
3 Material und Methodik	19
3.1 Auswahl der Patienten und Kontrollen	19
3.2 Messbedingungen und Präprozessierung der Daten	20
3.2.1 Messbedingungen	20
3.2.2 Präprozessierung	21
3.3 Unabhängige Komponentenzerlegung mittels Infomax-basierter Independent Component Analysis (ICA)	22
3.4 Untersuchung funktioneller Gruppenunterschiede mit SPM	23
3.5 Untersuchung struktureller Gruppenunterschiede durch Oberflächenanalyse mittels FreeSurfer-Software	24

Inhaltsverzeichnis	2
3.5.1 Prinzip der Volumetrie mittels FreeSurfer-Software	24
3.6 Statistische Analyse der Ergebnisse mit SPSS	26
4 Ergebnisse	27
4.1 Probanden	27
4.2 Volumetrie	28
4.3 Unabhängige Komponentenerlegung	28
4.3.1 Default Mode Netzwerk	28
4.3.1.1 Patienten mit Early-Onset-Depression versus gesunde Kontrollen	29
4.3.1.2 Patienten mit Late-Onset-Depression versus gesunde Kontrollen	31
4.3.1.3 Patienten mit Early-Onset-Depression versus Patienten mit Late-Onset-Depression	31
4.3.2 Salience Netzwerk	31
4.3.2.1 Patienten mit Early-Onset-Depression versus gesunde Kontrollen	33
4.3.2.2 Patienten mit Late-Onset-Depression versus gesunde Kontrollen	33
4.3.2.3 Patienten mit Late-Onset-Depression versus Patienten mit Early-Onset-Depression	34
5 Diskussion	36
5.1 Strukturelle Analyse der Volumina in den Kernregionen ACC, PCC, Insel und Operculum	38
5.2 Analyse der funktionellen Ruhenetzwerke	38
5.2.1 Salience Netzwerk	39
5.2.2 Default Mode Netzwerk	41
5.2.2.1 Veränderungen der kortikalen Mittellinie	41
5.2.2.2 Exkurs: Der Precuneus	42
5.3 Limitationen	44
6 Zusammenfassung	45
7 Literaturverzeichnis	47
8 Danksagung	56

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: anteriores DMN (rot); one-sample t-test über jeweils gesamte Gruppe
- Abb. 2: posteriores DMN (gelb); one-sample t-test über jeweils gesamte Gruppe
- Abb. 3: anteriores DMN (rot); two-sample t-test EOD versus gesunde Kontrollen
- Abb. 4: posteriores DMN (gelb); two-sample t-test LOD versus gesunde Kontrollen
- Abb. 5: ventrales Salience Netzwerk (grün); one-sample t-test über jeweils gesamte Gruppe
- Abb. 6: dorsales Salience Netzwerk (gold); one-sample t-test über jeweils gesamte Gruppe
- Abb. 7: dorsales Salience Netzwerk (gold); two-sample t-test EOD versus gesunde Kontrollen
- Abb. 8: dorsales Salience Netzwerk (gold); two-sample t-test LOD versus gesunde Kontrollen

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Demographische und psychometrische Variablen, alle Gruppen
- Tab. 2: Gruppenvergleiche mit T-Test für unabhängige Stichproben (two-sample t-test)
- Tab. 3: Übersicht über verstärkte Koaktivierung bzw. Entkopplung der einzelnen Netzwerke in MNI Koordinaten im Gruppenvergleich

Verzeichnis der Abkürzungen

a	anterior
ACC	Anterior Cingulärer Kortex
Abb.	Abbildung
AI	anteriore Insel
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
d	dorsal
dl	dorsolateral
DMN	Default Mode Netzwerk
DMPFC	Dorsal Medial Präfrontaler Kortex
DPC	Dorsal Parietaler Kortex
DSM TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Textrevision
EEG	Elektroenzephalographie
EOD	Early-Onset-Depression
EPI	Echo-Planar-Imaging
FDR	False Discovery Rate
FI	Frontale Insel
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
GIFT	Group ICA Of fMRI Toolbox
GLM	General Linear Model
IC	Independent Component
ICA	Independent Component Analysis
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPL	Inferior Parietaler Lappen
KON	Kontrollen
L	Links
LOD	Late-Onset-Depression
LPC	Lateral Parietaler Kortex
LTC	Lateral Temporaler Kortex
MNI	Montreal Neurological Institut
MOPFC	Medial Orbital Präfrontaler Kortex
MPC	Medial Parietaler Kortex
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo

MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medial Temporaler Kortex
n.s.	nicht signifikant
NW	Netzwerk
p	posterior
PCA	Principal Component Analysis
PCC	Posterior Cingulärer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PHC	Parahippocampaler Kortex
R	Rechts
RSP	Retrosplenaler Kortex
SMA	Supplementär Motorische Region
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
Tab.	Tabelle
TAE	Task Activation Ensemble
TempP	Temporalpol
TR	Repetitionszeit (Time of Repetition)
VMPFC	Ventral Medial Präfrontaler Kortex
vs	versus

1 Einleitung

1.1 Depression

1.1.1 Allgemein

Die depressive Störung in all ihren verschiedenen Formen zählt zu den weltweit wichtigsten Krankheitsbildern. Als häufigste psychische Störung mit schätzungsweise 120 Millionen Betroffenen weltweit und steigender Prävalenz zählt sie in den Statistiken der WHO neben den Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu den häufigsten Gründen für Arbeitsunfähigkeit, Lebensqualitätsverschlechterung mit langjährigen Einschränkungen und steigenden Behandlungskosten überhaupt [117]. In Deutschland lassen sich zunehmend steigende Kosten im Gesundheitssektor, bis zu 6 Milliarden Euro jährlich [88], durch Frühberentungen und Fehltage aufgrund depressiver Erkrankungen beobachten [35]. Gleichzeitig ist eine genaue Angabe und Präzisierung der Zahlen zu Inzidenz, Prävalenz und Krankheitsdauer depressiver Erkrankungen mitunter schwierig. Häufig wird innerhalb sehr unterschiedlicher Diagnosekriterien und Untersuchungsverfahren ein überaus heterogenes Krankheitsfeld unter dem Begriff der „Depression“ zusammengefasst und vereinfacht [14,88]. Diese Heterogenität in Diagnostik und somit auch Klassifikation liegt zu nicht unerheblichen Teilen auch an den noch immer nur sehr wenig verstandenen pathophysiologischen Mechanismen, die einer Depression zugrunde liegen. Die traditionelle Einteilung, wie sie in Deutschland noch im letzten Jahrzehnt üblich war, in die drei Gruppen der endogenen, somatogenen und psychogenen Depression beruhte vor allem auf der Modellvorstellung unterschiedlicher Ursachen, die zur Erkrankung führen. So wurden beispielsweise genetische, rein körperliche Auslöser reaktiven Veränderungen in kausalem Zusammenhang mit Erlebnissen einer Person gegenübergestellt [88]. Sie gilt heute weitgehend als überholt, denn oft lassen sich die einzelnen Formen nicht voneinander trennen beziehungsweise so eindeutig auf bestimmte Ursachen zurückführen wie angenommen [14].

Die heutige Einteilung des DSM- IV- TR im amerikanischen bzw. des ICD-10 im europäischen Raum versucht den verschiedenen klinischen Erscheinungsformen, Symptomen, Schweregraden und Verläufen gerechter zu werden und so eindeutiger, vergleichbare Diagnosekriterien zu schaffen, ohne gleichzeitig auf die vermuteten sehr heterogenen Ätiologien zu verweisen.

Depression zählt, gemeinsam mit manischer Episode, bipolarer affektiver Störung sowie anhaltenden affektiven Störungen, wie Zykllothymia und Dysthymia, zur Übergruppe der

affektiven Störungen, beschrieben als Störungen mit „einer Veränderung der Stimmung oder der Affektivität entweder zur Depression – mit oder ohne begleitende(r) Angst – oder zur gehobenen Stimmung“ [38]. Für die Diagnose einer depressiven Episode nach ICD 10 müssen vor allem die drei Hauptsymptome depressive Verstimmung, Freud- oder Interesselosigkeit und erhöhte Ermüdbarkeit vorhanden sein. Zu diesen kommen, je nach Schweregrad der Erkrankung, weitere Symptome wie verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, Schuldgefühle oder Gefühle von Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen, Früherwachen, Morgentief, psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust sowie Schlafstörungen und Libidoverlust als „somatische Symptome“ [38].

Unterschieden wird des Weiteren zwischen leichter, mittelgradiger und schwerer depressiver Episode mit psychotischen Symptomen oder ohne beziehungsweise einzelner depressiver Episode (F32.-) und rezidivierender depressiver Störung (F33.-) [38].

In der aktuellen Fassung des DSM- IV- TR der American Psychiatric Association sind einige Punkte noch etwas genauer gefasst. So werden hier für die Diagnose einer „Major Depression“ folgende Kriterien gefordert:

- „1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet [...] oder von anderen beobachtet [...].
2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an fast allen Aktivitäten, an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages [...].
3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät; oder Gewichtszunahme [...].
4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen.
5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtbar, nicht durch das subjektive Gefühl von Rastlosigkeit oder Verlangsamung).
6. Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen.
7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle [...] an fast allen Tagen [...].
8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen [...].
9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod [...], wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids.“ [99]

Die Mindestdauer einer einzelnen Episode beträgt zwei Wochen. Die Einteilung erfolgt, ähnlich wie im ICD 10, in leicht, mittel und schwer mit psychotischen Merkmalen oder ohne. Ebenso wird zwischen einer einzelnen Episode und rezidivierendem Auftreten einer Major Depression unterschieden.

Durch diese neuere Einteilung wird zwar die Gefahr vermieden, mit der Diagnose schon auf eine noch nicht genau verstandene Ätiologie zu verweisen, dennoch bleibt das Problem bestehen, dass mit einer symptomorientierten Klassifikation verschiedene Depressionssubtypen mit eventuell unterschiedlichen Ursachen zusammengefasst werden. Dies führt wiederum zu einer Erschwernis, was die Vergleichbarkeit und Interpretation von Studien zu diesem Thema angeht.

1.1.2 Early- und Late-Onset-Depression

Je nach Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome wird zwischen einer Early-Onset- (EOD) und einer Late-Onset-Depression (LOD) unterschieden. Allgemein anerkannte und festgesetzte Altersgrenzen für diese Einteilung gibt es bislang nicht. Das Einschlussalter für eine EOD variiert, je nach Studie, zwischen < 30. bis < 52. Lebensjahr [110], während das Manifestationsalter, nach dessen Überschreiten von einer LOD gesprochen wird, meist zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr festgesetzt wird [36,100].

Interessant in diesem Zusammenhang sind die Unterschiede in Psychopathologie, strukturellen Veränderungen und Defiziten in neuropsychologischen Untersuchungen zwischen Patienten mit EOD, LOD und gesunden Kontrollen.

So ist bei einer Erkrankung an LOD das Risiko für das Auftreten einer weiteren psychiatrischen Komorbidität wie beispielsweise Persönlichkeits- oder Panikstörung geringer als bei Patienten mit EOD [12,36], in der Familienanamnese kann seltener eine Depression erfragt werden [36] und es wird eine geringere Anzahl depressiver Episoden in der Vergangenheit angegeben [75]. Das Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Komorbidität [36,43] und für die Entwicklung einer assoziierten kognitiven Dysfunktion ist bei Patienten mit LOD signifikant erhöht [98,100]. Das gleichzeitige Auftreten von Depression und kognitiver Dysfunktion wiederum zieht ein erhöhtes Risiko für den Patienten nach sich, an einer vaskulären Demenz oder einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu erkranken [22,100]. Zusätzlich lässt sich bei Patienten mit LOD eine deutlich stärkere Einschränkung in exekutiven Funktionen [63,72,98] sowie eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit [63] im Vergleich mit EOD-Patienten nachweisen. Insgesamt lässt sich bei der LOD eine schlechtere Prognose in Bezug auf Remission und Ansprechen auf Behandlung feststellen [100], insbesondere je stärker die exekutive Dysfunktion ausgeprägt ist [3].

Auch strukturell lassen sich bei der Diagnose einer LOD in einigen Studien spezifische Veränderungen nachweisen. So finden sich bei MRT-Untersuchungen gehäuft

Hyperintensitäten in subkortikalen (vor allem Basalganglien und Thalamus) und periventrikulären Arealen sowie in der weißen Substanz [98,100]. Zudem lässt sich eine vermehrte Erweiterung der Ventrikel und Sulci [4] nachweisen, beides, ebenso wie die Hyperintensitäten der periventrikulären Areale, auch mit Demenz assoziiert [100]. Die starke Assoziation der LOD mit zerebrovaskulären Erkrankungen und das vermehrte Auftreten subkortikaler Hyperintensitäten in der weißen Substanz lassen eine hierdurch verursachte Störung frontal-subkortikaler Bahnen vermuten [111], verantwortlich sowohl für die emotionale Störung [106] als auch für das erhöhte Defizit in exekutiven Funktionen [2].

Diese zahlreichen Befunde bestärken die Vermutung, dass eindeutige biologische, klinische und ätiopathogenetische Unterschiede zwischen EOD und LOD nachweisbar sind.

1.1.3 Aktuelle Forschungsansätze

So vielfältig die vermuteten Ursachen für die Entstehung einer Depression gesehen werden, so unterschiedlich sind auch die Forschungsansätze, die von komplexen psychodynamischen, kognitions- und lerntheoretischen Modellvorstellungen bis hin zur Untersuchung der neurobiologischen Korrelate in genetischen und immunologischen Studien sowie verschiedenen Arten bildgebender Methoden reichen.

1.1.3.1 Neuronale Korrelate

Neben den Ansätzen der Grundlagenforschung auf genetischer Ebene gibt es zahlreiche Versuche, der Multidimensionalität depressiver Erkrankungen mit den Methoden bildgebender Diagnostik gerecht zu werden. Die Untersuchung struktureller und funktioneller Veränderungen einzelner Regionen und ihrer Zusammenhänge zeigen hier einige vielversprechende Ergebnisse.

Immer häufiger wird Depression als Ausdruck gestörter neuronaler Netzwerke aufgefasst. Anhaltspunkte zur Erkennung der Kernstrukturen solcher Netzwerke stammen vor allem aus Läsions- und Positronen-Emissions-Tomographie-Studien (PET) zu verändertem Glucose- und Aminosäuremetabolismus bei depressiven Patienten [85,92].

Die erhöhte Komorbidität an Depression bei Patienten mit degenerativen Erkrankungen der Basalganglien, Läsionen des Striatums oder Infarkten mit Auswirkungen auf Regionen des Frontalpols führten schon früh zu der Annahme einer Störung in der Regulation zwischen subkortikalen und kortikalen Strukturen [49].

Schon länger als gesichert gelten Veränderungen bei depressiven Patienten in den Strukturen vor allem des dorsalen medialen präfrontalen Kortex (DMPFC) und des anterioren cingulären Kortex (ACC), in denen nicht nur in vivo Veränderung in Perfusion und Metabolismus [56,65] sowie Volumenreduktion [10,16] nachgewiesen werden konnten, sondern auch post mortem eine Reduktion sowohl neuronaler als auch glialer Zelldichte gefunden wurde [27,82].

Die neueren Möglichkeiten mit Hilfe der BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) basierten funktionellen Kernspintomographie nicht-invasiv regionale Veränderungen des Sauerstoffsverbrauchs bestimmter Regionen als Korrelat für die zelluläre Aktivität in diesen zu bestimmen, lassen noch weitere Schlüsselregionen identifizieren.

Zahlreiche Aufgaben- (task-), aber auch resting-state-fMRI-Studien (functional Magnetic Resonance Imaging) zeigen eine verstärkte Aktivität in den Regionen des ventromedial präfrontalen Kortex (VMPFC), ACC [6,56,105], lateral parietalen und temporalen Kortex [105] sowie subkortikalen Regionen wie Amygdala [6,105], Thalamus [56], Parahippocampus und Hippocampus [105] bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

In dorsolateral präfrontalen Regionen zeigte sich eine vermehrte Aktivität in Reaktion auf die Konfrontation mit traurigen Ereignissen [69] und verstärkte Konnektivität im Ruhe-fMRT [120].

Aber nicht nur die Aktivität einzelner, für sich stehender Regionen erfährt verstärkte Aufmerksamkeit. Immer mehr stehen die Verbindungen zwischen kortikalen, limbischen, paralimbischen und Hirnstammregionen im Fokus der Depressionsforschung.

Modelle zerebraler Netzwerke über verschiedene räumlich auseinander liegende Hirnareale, die für die Emotions- und Aufmerksamkeitsregulation sowie die funktionelle Integration motivationaler, aber auch vegetativer Funktionen – in der Depression gestörte Abläufe – zuständig sind, bieten hier einen weitreichenden Ansatzpunkt. Die weitere Erforschung der funktionellen Konnektivität mit Hilfe der BOLD basierten funktionellen Kernspintomographie und ihrer Möglichkeit auch sogenannte Ruhenetze (resting-state networks) zu identifizieren, kann somit unser Verständnis der Pathophysiologie und Psychopathologie der Depression vertiefen.

1.1.3.2 Modellvorstellungen zur Psychopathologie der Depression

Ausgehend von der Suche nach den gestörten neuronalen Korrelaten, die für die spezifische Symptomatik bei Depressiven verantwortlich sind, gelingt es zunehmend,

Modelle zu entwickeln, die versuchen den Zusammenhang zwischen neuronaler Veränderung und Ausprägung der Symptomatik zu erklären. Dabei stehen vor allem die bei depressiven Patienten beobachtete Anhedonie, der vermehrte analytische Selbstfokus, die verstärkte negative emotionale Wahrnehmung sowie negative Attributierung des eigenen Selbst beziehungsweise der eigenen Person und die gestörten kognitiven Denkschemata in Bezug auf das Verhältnis zwischen eigenem Selbst und der Außenwelt im Mittelpunkt [89].

Zentral im Zusammenhang mit einem erhöhten Selbstfokus und der verstärkten negativen Selbstattributierung werden Veränderungen in Strukturen der kortikalen und subkortikalen Mittellinie (cortical midline structures) gesehen. Dazu gehören vor allem der medial orbital präfrontale Kortex (MOPFC) und der VMPFC sowie die Region des ACC, vor allem sub- und prägenual, der DMPFC, der medial parietale Kortex (MPC) und der posteriore cinguläre Kortex (PCC) [89]. Wichtig ist auch die enge Verbindung dieser Regionen zu weiteren subkortikalen Strukturen wie beispielsweise der Amygdala und ventralem Striatum beziehungsweise Nucleus Accumbens. Eine Dysregulation in den Strukturen der kortikalen Mittellinie und eine daraus folgende verstärkte Selbstbezogenheit [60] kombiniert mit einer Dysregulation in den subkortikalen Verbindungen und Strukturen wie Amygdala und Ncl. Accumbens, die für die Bewertung einer affektiven Erfahrung für eine Person von Bedeutung sind, wird vermutet [44,89]. Veränderungen in Amygdala und Nucleus Accumbens werden zudem vor allem mit verstärkter negativer Attribution emotionaler Ereignisse assoziiert, möglicherweise die Ursache für die sogenannte „negative bias“ in der Depression [80], die Betonung negativer Emotionen bei gleichzeitigem Ausschluss positiver Emotionen [89].

Im Zusammenhang mit Veränderungen in den kognitiven Mustern depressiver Patienten, wie Exekutivfunktionseinschränkungen und Denkhemmung, scheinen vor allem die Regionen des lateral präfrontalen Kortex und ihre Einbindung in unterschiedliche Netzwerke eine wichtige Rolle zu spielen. Vermutet wird hier eine Schnittstelle zwischen der unbewussten Bewertung verschiedenster Stimuli in selbstbezogene und nicht selbstbezogene Stimuli und der Weitergabe und Verarbeitung selbstbezogener Stimuli an höhere kognitive Ebenen sowie Aufmerksamkeits- und Anpassungsregulationen [120]. Veränderungen und eine gestörte Regulation dieser Strukturen werden mit der unzureichenden kognitiv-emotionalen Verarbeitung und Steuerung emotionaler Ereignisse bei depressiven Patienten assoziiert [89].

Die Wichtigkeit der oben genannten Strukturen und ihrer Verbindungen ist in fast allen Studien unbestritten, auch wenn die Nomenklatur auseinanderweicht. So spricht Drevets in seinem Review vom Jahr 2008 von einem „limbisch-kortikal-striatopallidal-thalamischen Netzwerk“ [44], bestehend vor allem aus den Strukturen des orbitalen und medialen präfrontalen Kortex, der Amygdala, ventromedialem Striatum, ventralem Pallidum sowie mediodorsalen und Mittellinienthalamuskerne. Auch hier finden sich die Strukturen der kortikalen Mittellinie und ihre subkortikalen Verbindungen, die mit der Regulation emotionaler und viszeraler Reaktionen auf emotionale Stimuli assoziiert werden [44]. Auch weitere Studien fanden Anhaltspunkte für eine gestörte kortiko-limbische Kommunikation bei depressiven Patienten, die mit task- und Ruhe-fMRT untersucht wurden [6].

Desweiteren postuliert Drevets ein eng mit dem oben genannten in Verbindung stehendes sogenanntes „visceromotorisches Netzwerk“ [44], wiederum bestehend aus MPFC, mittlerem und posterioren cingulären Kortex, Anteilen des anterioren superior temporalen Kortex sowie entorhinalem und posterior parahippocampalen Kortex. Diese stehen ebenfalls in enger Verbindung mit limbischen und viszeralen Regulationsstrukturen und sind vor allem für introspektive Funktionen, aber auch viszerale Reaktionen auf emotionale Stimuli zuständig. [44] In fMRT-Studien zur funktionellen Konnektivität werden diese Regionen meist mit dem sogenannten Default Mode Netzwerk [44] oder Task-Negative-Network [120] assoziiert.

Als drittes für die Depression relevantes und mit den anderen beiden interagierendes Netzwerk kommt bei ihm ein „orbital präfrontales Netzwerk“ [44] hinzu. Dieses verbindet zentral und lateral orbitale Strukturen mit sensorischen Assoziationskortexen wie zum Beispiel sekundär visuellen Arealen im inferior temporalen Kortex sowie mit Arealen der Insel und des frontalen Operculums, mit somatosensorischen Integrationsaufgaben assoziiert, miteinander [44]. Auch diesem System wird eine Rolle in der affektiven Einschätzung (wie Aversion oder Wertschätzung) eines Stimulus für die jeweilige Person zugeschrieben und könnte bei einer Dysregulation in der Entstehung einer Depression eine Rolle spielen [44]. Mit Insel und frontalem Operculum kommen so noch zwei weitere wichtige Kernstrukturen des limbischen Systems hinzu, deren Verbindung mit kortikalen Strukturen schon früher Bedeutung in der Regulation negativer emotionaler Gefühlszustände zugeschrieben wurde [85] und weiterhin Aufmerksamkeit erfahren [65]. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass ein Verständnis der Dysfunktion beziehungsweise Dysregulation verschiedener neuronaler Netzwerke, die vor allem die

kortikalen Strukturen der Mittellinie, sowie dorsolateral präfrontale Areale und ihre Verbindungen mit subkortikalen limbischen Strukturen sowie Insel und frontalem Operculum umfassen, für das Verstehen der Depression von entscheidender Bedeutung ist. Dabei muss sowohl auf Veränderung in der Aktivität einzelner Regionen geachtet werden als auch auf ihre Einbindung in die funktionelle Konnektivität innerhalb spezifischer Netzwerke.

1.2 Intrinsische Netzwerke

1.2.1 Allgemein

Die Untersuchung intrinsischer Konnektivitätsmuster mittels fMRT, also die Erfassung zeitlicher Korrelationen der Aktivität verschiedener anatomischer Regionen des Gehirns, hat in den letzten Jahren immer stärkere Bedeutung erlangt. Ausgehend von der wiederholten Beobachtung einer Aktivitätsminderung spezifischer Hirnareale während zielorientierter task-fMRI Messungen wurden Netzwerke vermutet, deren Aktivität vor allem im sogenannten Ruhezustand („resting state“) des Gehirns zu beobachten ist, beispielsweise während die zu untersuchende Person passiv und ruhig mit geschlossenen Augen im Scanner liegt [94]. Grundlegend für die Untersuchung dieser intrinsischen Netzwerke ist die Korrelation spontan fluktuierender niedrigfrequenter ($<0,1\text{Hz}$) BOLD-Signal- Zeit- Verläufe über bestimmten Gehirnregionen [15,57,65,94]. Mit Hilfe dieser Methode konnten in den letzten Jahren zahlreiche kortikale und subkortikale stabile Ruhenetzwerke identifiziert werden, deren Relevanz für verschiedene motorische, sensorische und kognitive Prozesse vermutet wird [15,101] und die zunehmend Anerkennung finden als dem Gehirn intrinsisch zugrunde liegende Eigenschaft [104], die durch externe Einflüsse moduliert werden kann [50,51,93]. Belege, dass diesen Ruhenetzwerken tatsächlich neuronale Korrelate entsprechen, stammen vor allem aus Studien mit gleichzeitiger Ableitung von fMRI und EEG [79,83] und der signifikanten Überlappung mit strukturellen Konnektivitätsmustern [58]. Dennoch bedeutet die funktionelle Konnektivität keineswegs direkte Übereinstimmung mit anatomischen Verbindungen. Vielmehr können gerade auch multisynaptische, über das Gehirn verteilte korrelierende Aktivitäten dargestellt werden [114]. Die Möglichkeit, mit diesem Ansatz und mit Hilfe dieser Methode komplexe intrinsische neuronale Netzwerke und ihre funktionelle Konnektivität zu identifizieren und zu vergleichen, bietet so auch für die Erforschung psychiatrischer Krankheiten Vorteile.

1.2.2 Default Mode Netzwerk

Eines der konsistentesten Ruhenetzwerke, das eine verstärkte Aktivierung in Ruhe und eine Deaktivierung während zielgerichteter Aufgaben zeigt, ist das sogenannte Default Mode Network (DMN) [95].

Die Kernregionen dieses Netzwerks finden sich in den Strukturen der anterioren und posterioren kortikalen Mittellinie, dem D/VMPFC sowie PCC und retrosplenalem Kortex (RSP). Mit diesen interagierend finden sich innerhalb des DMN weitere Subsysteme, bestehend vor allem aus Teilen des medialen und lateralen parietalen Kortex (M/LPC), posterior inferior parietalem Lappen (pIPL) sowie medialem und lateralen temporalen Kortex (M/LTC), dem Temporalpol (TempP), parahippocampalem Kortex (PHC) und dem Hippocampus [7,20].

Funktionell werden die Kernregionen des DMN vor allem mit selbstreferentiellen, sich auf die eigenen Gedanken und Gefühle beziehenden Prozessen assoziiert. Verstärkte Aktivierungen dieser Regionen können in task-fMRI-Studien beobachtet werden, in denen Probanden über ihre eigenen Fähigkeiten, Einstellungen und Gefühlszustände reflektieren müssen, um beispielsweise zu Aussagen wie „Ich bin ein guter Freund“ oder „Ich bin sehr temperamentvoll“ zu kommen [68]. Auch die Beurteilung des eigenen Zustands in familiären und beruflichen Kontexten erfordert eine Aktivierung der DMN-Regionen [33]. Diese internalen kognitiven Abläufe scheinen sich jedoch nicht nur direkt auf das gegenwärtige eigene Selbst zu beziehen, sondern auch auf die Zukunftsplanung und das in Erinnerungen „Schwelgen“ [20,95]. Aber auch soziale Aspekte betreffende kognitive Abläufe, also das Beobachten des eigenen psychischen Zustands und das Mentalisieren über das Befinden und Denken anderer Personen werden dem DMN zugeschrieben. Diese scheinen sich vor allem in den anterioren Anteilen des DMN (wie dem MPFC) abzuspielen [61,95], während die posterioren Anteile, wie PCC und RSP, sowohl für das Funktionieren von das Arbeitsgedächtnis betreffenden Aufgaben sowie für das Verarbeiten emotional bedeutender Stimuli und autobiographischer Inhalte eine Rolle zu spielen scheinen [19,114]. Hinzu kommt die Integration autobiographischer Ereignisse in kognitive Abläufe, eine Funktion, die auch dem MTC zugeschrieben wird [87].

Eine ausreichende Deaktivierung beziehungsweise verminderte Aktivierung dieser Funktionen kann so als Voraussetzung gesehen werden, wenn es um die angemessene Bearbeitung nicht-selbstreferentieller Aufgaben geht [61,105,108]. Eine Veränderung der Aktivität und Konnektivität der Areale des DMN wird deshalb auch bei Patienten mit Major Depression vermutet und ließ sich vielfach bereits nachweisen. So wird im

Allgemeines sowohl eine Hyperaktivität und verstärkte Konnektivität vor allem in den Arealen der kortikalen Mittellinie, wie DMPFC, ACC, Precuneus, ventralem Striatum und dorsomedialen Thalamus in Ruhe beobachtet, als auch eine verminderte Fähigkeit der Regulation dieser Areale während task-fMRI Messungen zur Bewertung emotionaler Stimuli [56,59,60]. Die Fokussierung auf das eigene Selbst mit seinen Emotionen und Gedanken, die Rumination, ein bei depressiven Patienten häufig beobachtetes Symptom, mag Ausdruck dieser Regulationsstörung sein. Auch die Unfähigkeit, den Fokus weg von internalen hin zu externalen Ereignissen und Aufgaben zu verschieben sowie der starke Bezug vor allem negativer externaler Ereignisse auf das eigene Selbst, die negative bias, könnte sich in den Veränderungen widerspiegeln [60,114].

1.2.3 Salience Netzwerk

Das Salience Netzwerk wird erstmals 2007 von Seeley et al. [101] als eigenständiges intrinsisches Netzwerk beschrieben und benannt. Im Rahmen der Untersuchung des sogenannten „Task-activation-ensembles“ (TAE), bestehend aus Regionen, die vor allem während der Bearbeitung kognitiv anspruchsvoller Aufgaben vermehrt aktiviert werden (dACC, orbitofrontaler Insel/FI, PFC, LPC), versucht er mit Hilfe des resting-state-fMRI eine Unterteilung dieses TAE in zwei Subnetzwerke.

Auf diese Weise gelingt ihm die Identifizierung eines stabilen intrinsischen Ruhenetzwerks, von ihm als „Salience Netzwerk“ benannt, bestehend vor allem aus insulären Anteilen, dorsal anteriorem cingulären Kortex (dACC)/ paracingulärem Kortex und dem superioren temporalen Pol. Konnektivität besteht zum DLPFC und der supplementär motorischen Region (SMA), aber auch zu zahlreichen subkortikalen Arealen wie der Amygdala, ventralem Striatopallidum, dem Thalamus, Hypothalamus, periaquäduktalem Grau und der Substantia nigra beziehungsweise der ventral tegmental Region [101].

Funktionell interessant sind vor allem Insel und dACC, Bereiche die aufgrund ihrer Verbindungen mit limbischen und paralimbischen Strukturen mit der Verarbeitung persönlich bedeutender („salienter“) Signale emotionaler, motivationaler und autonomer Natur assoziiert werden [30,31,101,107]. Die Auswahl für eine Person wichtiger Stimuli, ihre Integration in kognitive Verarbeitungsprozesse und das Einleiten einer passenden Verhaltensantwort scheint eine der zentralen Rollen dieses neuronalen Netzwerks zu sein [29,87,101].

Seeley sieht hier eine Zusammenführung zweier primär unabhängiger Forschungsrichtungen, die sich mit der Funktion der Insel in verschiedenen neuronalen Netzwerken beschäftigen [101]:

Die erste Forschungsrichtung beschäftigt sich mit der Frage nach der Möglichkeit einer task unabhängigen supramodalen Kontrollinstanz, die es uns erlaubt, zwischen internaler und externaler Fokussierung adäquat zu wechseln. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch der Einbezug von Strukturen, die für das Aufrechterhalten der kognitiven Aufmerksamkeit („maintenance“) zuständig sind.

Dosenbach et al vermuten, dass diese beiden Aufgaben vor allem durch zwei Netzwerke bewältigt werden: Ein „fronto-parietales“ Netzwerk, mit den Kernstrukturen dlPFC und IPL, scheint für die Initiierung und Anpassung kognitiver Kontrollfunktionen beim Wechsel zwischen verschiedenen Aufmerksamkeit fordernden Prozessen zuständig zu sein („top-down-Kontrolle“). Von diesem zu unterscheiden ist das „cingulo-operculare“ Netzwerk, bestehend aus anteriorer Insel bzw. frontalem Operculum, dACC und aPFC, welches für das Erhalten der kognitiven Aufmerksamkeit über einen längeren Verlauf verantwortlich ist („attention- set maintenance“) [40,42].

Des Weiteren scheinen insbesondere der anteriore Anteil des insulären Kortex und das dACC auch in der Verarbeitung körperbezogener Signale, also vegetativer, emotionaler und motivationaler Stimuli, und ihrer Integration und Modifikation im Rahmen anderer parallel laufender kognitiver Prozesse eine zentrale Rolle zu spielen. Mit dieser Fragestellung beschäftigt sich ein weiterer Forschungsstrang. Untersucht wurde in diesem Zusammenhang vor allem die wechselseitige Beeinflussung von emotionalen Zuständen sowie Lernprozessen und Entscheidungsfindungen durch „saliente“ interozeptive wie exterozeptive Stimuli [28,30,31].

Das Salience Netzwerk mit den Kernregionen der Insel und des dACC ist also in eine Vielzahl von Prozessen eingebunden, die optimal aufeinander abgestimmt werden müssen, um eine adäquate Verhaltensantwort auf persönlich bedeutsame („saliente“) Stimuli gewährleisten zu können. Primär müssen saliente Ereignisse wahrgenommen und in Bezug auf ihre Bedeutung für die einzelne Person selektiert werden („bottom up- detection“) [87]. Gleichzeitig muss die Interaktion mit der Außenwelt und die adäquate weitere Bearbeitung Aufmerksamkeit fordernder Prozesse gesichert und kontrolliert werden. Die Sicherung eines reibungslosen Wechsels von Aktivierung und Deaktivierung in weiteren neuronalen Netzwerken wie DMN und anderen Aufmerksamkeitsnetzwerken, um zwischen

interozeptiver und exterozeptiver Wahrnehmung sowie Verhaltensantwort vermitteln zu können, scheint hier ebenfalls eine wichtige Aufgabe des Salience Netzwerks zu sein [87,109].

Ein zusätzlicher Anhaltspunkt für die mögliche spezielle Rolle von anteriorem insulären Kortex und ACC in diesem Zusammenhang ist ein spezifischer Spindelzelltyp, der sich nur in diesen beiden Arealen finden lässt. Die sogenannten „von Economo- Neurons“, große bipolare Nervenzellen, verbinden Insel und ACC mit zahlreichen kortikalen und subkortikalen Strukturen. Der ausschließliche Nachweis dieser Nervenzellen bei Menschen und Menschenaffen, Spezies mit komplexen sozialen Strukturen, und ihre beeindruckende Größe bestärken die Vermutung einer neuronalen Basis für die schnelle Interaktion unbewusster Stimuli mit bewusster kognitiver Kontrolle in diesen beiden Arealen [5,87].

Ein gestörter Ablauf dieser Regulationsmechanismen könnte eine entscheidende Rolle bei der Entstehung depressionstypischer Symptome spielen. So wird der anterioren Insel eine wichtige Funktion zugeschrieben, wenn es um die Herabregulierung des DMN während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben geht. Ein Versagen dieses Koordinationsmechanismus resultiert dann wiederum in Hyperaktivität des DMN und eventuell unzureichender Fähigkeit, sich auf externe Ereignisse zu fokussieren [65]. Eine Dysregulation in dACC und AI als Teil des cingulo-opercularen Systems könnte hier noch verstärkend einwirken. Und auch als Korrelat für verstärkte Selbstbezug negativer internaler und externaler Stimuli und der Fokussierung depressiver Patienten auf die Signale des eigenen Affekts werden funktionelle Veränderungen in Aktivität und Konnektivität von anteriorer Insel und dACC angenommen [29,65].

2 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Untersuchung älterer Patienten von mindestens 55 Jahren mit Major Depression mittels fMRI. Dabei wird vor allem auf die Unterscheidung zwischen Patienten mit einer Early-Onset-Depression, Erstdiagnose vor dem 55. Lebensjahr, und Late-Onset-Depression, Erstdiagnose nach dem 55. Lebensjahr, Wert gelegt.

Die Untersuchung der funktionellen Ruhe-Konnektivität konzentriert sich auf die zwei zerebralen Netzwerke Default Mode Netzwerk und Salience Netzwerk wegen ihrer vermuteten ursächlichen Rolle bei der Entstehung typischer Symptome in der Depression.

Des Weiteren erfolgt eine Untersuchung hinsichtlich struktureller Gruppenunterschiede in den Kernregionen posterior cingulärem Kortex (PCC), anterior cingulärem Kortex (ACC), Insel und Operculum mittels volumetrischer Analysen.

Im Vergleich der Gruppen untereinander liegt das Hauptaugenmerk auf der Untersuchung möglicher funktioneller und struktureller Unterschiede intrinsischer Hirnnetzwerke zwischen Early- und Late-Onset-Depression Patienten. Hier vermuten wir sowohl im Salience Netzwerk als auch im DMN strukturelle und funktionelle Unterschiede zwischen LOD- und EOD-Gruppe.

In einem weiteren Kontext dieser Hypothese steht die Frage, ob sich aus diesen Unterschieden auch Rückschlüsse auf eine unterschiedliche Kausalität bei ähnlicher Phänomenologie der beiden Depressionssubtypen ziehen lassen.

Als Kontrollgruppe werden zusätzlich gesunde Probanden mit ähnlicher Altersstruktur rekrutiert.

3 Material und Methodik

3.1 Auswahl der Patienten und Kontrollen

Im Rahmen unserer Studie wurden 28 Patienten über 55 Jahre mit der Diagnose einer Major Depression ausgewählt. Alle Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt der Untersuchung stationäre Patienten der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikum rechts der Isar, München. Die Teilnahme erfolgte freiwillig.

Einschlusskriterien für unsere Studie war ein Mindestalter von 55 Jahren und der aktuellen Diagnose einer depressiven Episode, nach ICD-10 [38], zum Zeitpunkt der Untersuchung. Bedingung für die Aufnahme in die Studie war zudem, bei Behandlungsbedürftigkeit mit psychotropen Medikamenten, eine mindestens zweiwöchige stabile Medikation vor den Untersuchungen.

Ausschlusskriterien stellten eine schwerwiegende instabile somatische Erkrankung, eine neurologische Erkrankung, aktueller oder vorbeschriebener behandlungsbedürftiger Substanzmissbrauch sowie allgemeine Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung wie Herzschrittmacher, Metallimplantate, Tätowierungen oder Schwangerschaft dar.

Als klinische Maße wurden von einem psychiatrischen Facharzt des Klinikum rechts der Isar der *Beck Depression Inventory* (BDI) [13], relevante Nebenerkrankungen sowie die aktuelle und vorangegangene Medikation erfasst.

Der *Beck Depression Inventory* stellt ein Testverfahren dar, das die kognitiven und verhaltenswirksamen Auswirkungen sowie den Schweregrad einer Depression erfasst. Dies erfolgt anhand eines vom Patienten selbst auszufüllenden strukturierten Fragebogens mit 21 standardisierten Fragen und einer aufsteigenden Skala von 0-3. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto ausgeprägter die depressiven Symptome, wobei bei einer Punktzahl von 0-13 von keiner, 14-19 von milder, 20-28 von mittelschwerer und 29-63 von schwerer bis sehr schwerer Symptomatik ausgegangen wird [13,76]. Der BDI wurde sowohl von Patienten als auch von Kontrollen am Tag der Untersuchung ausgefüllt.

Anhand anamnestischer Angaben der Patienten und Recherche zum Krankheitsverlauf in früheren Arztbriefen wurden zudem der Zeitpunkt des ersten Auftretens behandlungsbedürftiger depressiver Symptome und die Häufigkeit stationärer Aufenthalte bestimmt.

In einem zweiten Schritt wurden die Patienten je nach Zeitpunkt des Auftretens der ersten depressiven Symptome, den Gruppen Early-Onset-Depression (EOD), Symptomatik vor dem 55. Lebensjahr (n=15), und Late-Onset-Depression (LOD), Symptomatik nach dem 55. Lebensjahr (n=13), zugeteilt.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung in der EOD-Gruppe zwischen 56 und 72 Jahren alt, mit einem Altersmittel von 62,1 Jahren und in der LOD-Gruppe zwischen 63 und 85 Jahren, mit einem Altersmittel von 70,7.

In beiden Gruppen befanden sich überwiegend Rechtshänder, bestimmt nach dem *Edinburgh Handedness Inventory* [91].

Alle Patienten waren unter antidepressiver medikamentöser Behandlung.

Zusätzlich wurden 15 gesunde Kontrollen, aus dem Angehörigenkreis und über Mundpropaganda, ohne relevante psychiatrische oder somatische Grunderkrankung mit ähnlicher Altersstruktur (63-83 Jahre, Altersmittel 71 Jahre) und Geschlechterverteilung rekrutiert.

Eine detaillierte Übersicht über die Gruppencharakteristika gibt Tabelle 1.

Alle Patienten und Kontrollen erteilten eine schriftliche Einverständniserklärung am Tag der Untersuchung und wurden angehalten während der Messungen mit geschlossenen Augen ruhig im Scanner zu liegen ohne einzuschlafen.

3.2 Messbedingungen und Präprozessierung der Daten

3.2.1 Messbedingungen

Die MRT-Untersuchungen erfolgten mittels eines 3-Tesla-Ganzkörpertomographen (Achieva, Philips, Netherland) und einer 8-Kanal-Kombinationskopfspule („8-channel phased array“). Als Grundlage für Koregistrierung und Volumenanalyse wurden T1-gewichtete anatomische MPRAGE (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo)-Sequenzen (TE = 4,00 ms, TR = 9 ms, TI = 100ms, flip angle = 5°, FoV = 240 x 240 mm², matrix = 240 x 240, 170 slices, voxel size = 1 x 1 x1 mm³) aufgenommen. Für die Erfassung der funktionellen MRT Daten erfolgte eine 10-minütige Untersuchung mittels einer T2*-gewichteten EPI-Gradienten-Echo-Sequenz (TE = 35 ms, TR = 2000 ms, flip

angle = 82°, FoV = 220 x 220 mm², matrix = 80 x 80, 32 slices, slice thickness = 4 mm, 0 mm interslice gap). Diese Technik eignet sich besonders für die Darstellung der in der funktionellen Bildgebung benötigten BOLD-Kontraste [15]. Grundlage der BOLD-Kontraste ist das unterschiedliche Magnetisierungsverhalten von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut. Mithilfe dieser Technik lässt sich ein unterschiedlicher Sauerstoffverbrauch in verschiedenen Gehirnarealen darstellen, ohne dass etwa die Applikation eines Kontrastmittels vonnöten wäre. Es wird angenommen, dass aus dem vermehrten Sauerstoffverbrauch einzelner Areale auch indirekt auf eine gesteigerte neuronale Aktivität in diesen geschlossen werden kann [90].

3.2.2 Präprozessierung

Nach Konvertierung der Daten in die für SPM nötigen Datenformate IMG (image-Datei, Bilddatei) und HDR (header-Datei, Parameterangaben) mit Hilfe des Programms `rec2analyze5` (L. Scheef, Radiologische Klinik, Universität Bonn) in MatLab 7.5 (MathWorks, Natick, MA, USA [84]) erfolgte die primäre Bearbeitung der funktionellen Bilddaten mittels des Programms SPM (Statistical Parametric Mapping) in der Version SPM5 des Wellcome Trust Imaging Centre in London [113]. Mit Hilfe von SPM5 können verschiedene, für die spätere statistische Analyse der funktionellen Aktivierungen grundlegende Schritte durchgeführt werden [53]:

Slice-time-correction: Durch Interpolierung verschiedener Intensitätswerte eines Voxels auf einen definierten Zeitpunkt der TR (Repetitionszeit) wird versucht, die bei Messung einer EPI-Sequenz entstehenden minimalen Messungenauigkeiten durch unterschiedliche Messzeitpunkte der einzelnen Schichten auszugleichen.

Realignment: Bewegungsartefakte spielen, insbesondere bei längeren Scansequenzen, in der Bearbeitung und Interpretation funktioneller MRT-Bilder eine große Rolle. Da schon durch geringe Kopfbewegungen, aber auch physiologische Parameter wie beispielsweise Atmung oder Herzschlag, Aktivierungen vorgetäuscht oder in anderen Voxeln abgebildet werden können [62], ist eine möglichst genaue Korrektur hierfür nötig. Im sogenannten *Realignment* wird versucht diesem Problem gerecht zu werden. Ausgehend vom ersten Bild einer EPI-Sequenz wird versucht durch eine sogenannte „rigid-body-transformation“, Abweichungen in folgenden Bildern durch Drehen und Verschieben zur Deckung zu bringen [54]. Für jedes EPI-Bild wird dann durch sechs Bewegungsparameter die

erforderliche Translation in den drei Raumrichtungen und die Rotation um die drei Raumachsen angegeben.

Coregistration: Um eine spätere räumliche Lokalisierung der Aktivierungen innerhalb der funktionellen Bilder zu ermöglichen erfolgte eine Koregistrierung der funktionellen Datensätze mit den anatomischen MPRAGE-Sequenzen.

Spatial Normalisation: Um einen Vergleich zwischen den untersuchten Gruppen zu ermöglichen, muss eine räumliche Normalisierung der gemessenen Daten erfolgen. Hierfür wurden die anatomischen Daten der Probanden mit einer in SPM5 integrierten Vorlage eines Standardgehirns des Montreal Neurological Instituts (MNI) [86] zur Deckung gebracht.

Smoothing: Die Glättung der Voxel erfolgte unter Verwendung eines 8x8x8 mm Gauß-Kernels. Durch Glättung der Signalverläufe benachbarter Voxel wird versucht, eine Störung durch Artefakte oder zufällige Signale möglichst gering zu halten, um wiederum bessere Bedingungen für einen interindividuellen Gruppenvergleich herzustellen.

3.3 Unabhängige Komponentenzerlegung mittels Infomax-basierter Independent Component Analysis (ICA)

Die weitere Analyse der zeitlich kohärenten Ruhenetzwerke erfolgte mittels Infomax-basierter unabhängiger Komponentenzerlegung (Independent Component Analysis, ICA) innerhalb der GIFT-Software (<http://icatb.sourceforge.net>) [23]. Die ICA erlaubt als datengetriebenes Analyseverfahren eine gruppenspezifische Identifizierung räumlich unabhängiger Komponenten. Um die ICA unabhängig von Mean und Varianz der BOLD-Aktivität zu machen und somit eine Identifikation von Netzwerken aufgrund beispielsweise größerer Varianz in einer der Gruppen zu vermeiden, erfolgte vor Analyse der Daten eine z-Transformation aller EPI-Sequenzen.

Die Analyse der einzelnen Datensätze umfasst folgende Schritte:

- Datenreduktion mittels multivariater Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA)

- Schätzung der Anzahl unabhängiger Komponenten (independent components, ICs) für die jeweilige Gruppe (42 ICs für EOD, 44 ICs für LOD, 46 ICs für die gesunde Kontrollgruppe). Anschließend Aneinanderreihung der einzelnen Subjekte zu einem Datensatz
- Anwendung des Infomax-basierten ICA-Algorithmus
- Rückrechnung der Einzelsubjekte aus bearbeitetem aneinandergereihten Datensatz (Reihenfolge der unabhängigen Komponenten der einzelnen Subjekte entsprechen sich somit untereinander, z.B. IC1 des Probanden 1 entspricht IC1 des Probanden 2)

Durch einen farbigen Balken kann für jedes Subjekt anhand von z-Werten die räumliche Stärke der Komponenten, also wie stark die Komponente im jeweiligen Voxel vertreten ist, angegeben werden (siehe Abbildung 1-8). Der angegebene Zeitverlauf gibt zudem wichtige Informationen wie stark die Komponente zu einem bestimmten Zeitpunkt zum gemessenen BOLD-Signal beiträgt.

Die Auswahl der Komponenten für anteriores und posteriores Default Mode Netzwerk sowie ventrales und dorsales Salience Netzwerk erfolgte gemäß Erfahrungswerten aus früheren Untersuchungen durch zwei unabhängige Experten des TUM-Neuroimaging Center, Klinikum rechts der Isar. Für jede Gruppe konnten jeweils eindeutige das DMN und Salience Netzwerk repräsentierende Komponenten identifiziert werden (siehe Abbildung 1,2,5,6).

3.4 Untersuchung funktioneller Gruppenunterschiede mit SPM

Der statistische Gruppenvergleich der ausgewählten Netzwerke erfolgte mittels SPM5 [113]. Die im Folgenden beschriebenen Schritte erfolgten jeweils getrennt für die Komponenten anteriores und posteriores DMN, ventrales und dorsales Salience Netzwerk sowie für die einzelnen Gruppenvergleiche EOD versus gesunde Kontrollen, LOD versus gesunde Kontrollen und EOD versus LOD:

- Für die Beurteilung der ausgewählten Netzwerkkomponente wurde zunächst im Rahmen eines one-sample-t-tests ($p < 0.05$, korrigiert für *false discovery rate* (FDR))

über die jeweils zu vergleichenden zwei Gruppen, eine Maske aller zum Netzwerk gehörigen Voxel erstellt. So wurde für jedes Voxel geprüft, ob es im Mittel über beide Gruppen signifikant am Netzwerk beteiligt ist, um Fehlberechnungen im statistischen Vergleich aufgrund unterschiedlicher Komponentenanzahl der Gruppen zu vermeiden. Die weiteren Gruppenvergleiche wurden im Folgenden auf diese Maske eingeschränkt, um spezifisch die Gruppenunterschiede innerhalb des jeweiligen Netzwerks zu untersuchen.

- Zur Analyse der Gruppenunterschiede in der funktionellen Aktivierung erfolgte nun in einem zweiten Schritt der Vergleich der räumlichen Aktivierungsmuster mittels two-sample-t-test ($p < 0.05$, FDR-korrigiert). Die Kontraste erfolgten jeweils für EOD versus gesunde Kontrollen, LOD versus gesunde Kontrollen und EOD versus LOD.
- Zur besseren anatomischen Lokalisierung wurden die gefundenen Unterschiede in der Aktivierung auf einem in SPM5 integrierten Standard-Anatomie-Bild angezeigt [113] (siehe Abbildung 3,4,7,8).

3.5 Untersuchung struktureller Gruppenunterschiede durch Oberflächenanalyse mittels FreeSurfer-Software

Die Analyse der anatomischen T1-gewichteten Bilder erfolgte mit Hilfe der FreeSurfer-Software des Athinoula A.Martinos Center for Biomedical Imaging in der Version 4.0.5 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) [9]. Das Programm wurde bereits zur strukturellen Analyse bei depressiven [112] und schizophrenen Patienten [70] eingesetzt und zeigte vielversprechende Ergebnisse.

Ein Vorteil der Volumenanalyse mit FreeSurfer ist die Angabe der beiden das Volumen definierenden Parameter kortikale Dicke („cortical thickness“) und Oberflächenausdehnung („surface area“), was eine genauere Einordnung und Interpretation struktureller Veränderungen ermöglicht.

3.5.1 Prinzip der Volumetrie mittels FreeSurfer-Software

Die FreeSurfer-Software ermöglicht eine automatische Segmentierung und Parzellierung der anatomischen Oberfläche des Gehirns. Sie liefert so Angaben zu kortikaler Dicke und

Ausdehnung kortikaler und subkortikaler Strukturen sowie regionalen Volumina in grauer und weißer Substanz, die für statistische Vergleiche verwendet werden können.

Die FreeSurfer-Software ermöglichte, nach Bewegungskorrektur und Mittelung der einzelnen anatomischen T1-Bilder eines Probanden, die automatische Segmentierung der einzelnen Regionen [46,47] sowie das Erkennen von nicht zum Gehirn gehörenden Strukturen und Entfernung dieser aus der weiteren Analyse mittels hybridem Wasserscheiden-Algorithmus (hybrid watershed/surface deformation procedure: Zusammenfassung aller Pixel, die bei abfallenden Grauwerten zum gleichen Zielpixel gelangen [39,102]).

Zusätzlich erfolgte eine automatische Berechnung der Grenzlinien zwischen weißer Substanz, grauer Substanz und Pia Mater sowie eine Talaraich-Transformation in den standardisierten Raum mittels Inflation und Glättung der Gesamthirnoberfläche [46,48].

Von der Anzahl der zwischen den Grenzlinien liegenden Voxel wird dann auf die Dicke der Strukturen („cortical thickness“) geschlossen [45]. Eine Validierung dieser Messtechnik erfolgte bereits durch histologische Studien [96] und manuelle Nachmessungen [77,97].

Durch die zusätzliche Kenntnis der Ausdehnung („surface area“) einzelner Regionen ist eine automatische Errechnung der Volumina möglich.

Zusätzlich findet eine Berechnung des totalen intrakraniellen Volumens statt, welches sich aus allen sich im Cranium befindenden Strukturen (Gehirn, Meningen, Liquor) zusammensetzt.

Nach Abschluss der Analyse durch FreeSurfer wurde eine visuelle Qualitätskontrolle der Parcellierung der Kernstrukturen PCC, ACC, Insel und Operculum bei allen untersuchten Individuen durchgeführt. Eine manuelle Korrektur war nicht nötig.

Für jedes Subjekt konnten so die Volumina der Kernstrukturen PCC, ACC, Insel und Operculum, jeweils aufgeteilt in rechte und linke Hemisphere für die spätere statistische Analyse gewonnen werden.

3.6 Statistische Analyse der Ergebnisse mit SPSS

Für die Untersuchung möglicher Volumenunterschiede zwischen den Gruppen in den zuvor festgelegten Kernregionen erfolgte eine statistische Analyse der mittels FreeSurfer gewonnenen Daten in SPSS (Statistical Package for Social Sciences Version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Angewendet wurde das General Linear Model (GLM) als univariate Analyse. Als abhängige Variable wurde das jeweils zu untersuchende Volumen gewählt.

Durch Einfügen des totalen intrakraniellen Volumens als unabhängige Kovariable wurde für interindividuelle Unterschiede in Kopfgröße und Form korrigiert [115].

Für die Untersuchung der Kernregion ACC wurden die von FreeSurfer ermittelten Volumina der Regionen kaudal anteriores Cingulum und rostral anteriores Cingulum zusammengefasst.

Die Analyse der Kernregionen ACC, PCC, Insel und Operculum erfolgte jeweils für rechte und linke Seite getrennt.

Die Korrektur für multiples Vergleichen erfolgte nach der Bonferroni-Methode. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Probanden

Die Ergebnisse beziehen sich auf fMRI Messungen an 15 Patienten mit Early-Onset-Depression, 13 Patienten mit Late-Onset-Depression und 15 gesunden Kontrollen.

Detaillierte Charakteristika zu den jeweiligen Gruppen zeigt Tabelle 1. Zum Vergleich der Gruppen untereinander siehe Tabelle 2.

	EOD (n= 15)	LOD (n= 13)	Kontrollen (n=15)
Alter	62,1 ± 5,8	70,7 ± 6,4	71,0 ± 5,0
Geschlecht	9w / 6m	8w / 5m	8w / 7m
BDI	24,6 ± 13,3	18,4 ± 9,5	4,6 ± 6,5
Jahre mit Depression	17,9 ± 11,2 (13/15)	2,2 ± 3,1	0
Häufigkeit stationärer Aufenthalte	2,3 ± 1,8 (13/15)	1,9 ± 2,3	0
Klinische Diagnose: Depressive Episode			
leicht	1	0	0
mittelgradig	2	6	0
schwer	1	1	0
Rezidivierende depressive Störung			0
leicht	1	1	0
mittelgradig	3	3	0
schwer	7	2	0

Tab. 1: Demographische und psychometrische Variablen, alle Gruppen

	EOD vs KON		LOD vs KON		EOD vs LOD	
	t- Wert	p- Wert	t- Wert	p- Wert	t- Wert	p- Wert
Alter	-4,471	<0,001		n.s.	-3,708	0,001
Geschlecht		n.s.		n.s. (Chi-Quadrat-Test)		n.s.
BDI	4,722	<0,001	4,153	<0,001		n.s.
Jahre mit Depression	5,763	<0,001	2,55	0,025	4,875	<0,001
Häufigkeit stationärer Aufenthalte	6,524	<0,001	2,984	0,011		n.s.

Tab. 2: Gruppenvergleiche mit T-Test für unabhängige Stichproben (two-sample t-test); EOD= Early-Onset-Depression, LOD= Late-Onset-Depression, KON= Kontrollen, n.s.= nicht signifikant ($p > 0,05$)

4.2 Volumetrie

Die Untersuchungen zu strukturellen Unterschieden in den Kernregionen PCC, ACC, Operculum und Insel zwischen den Gruppen EOD, LOD und Kontrollen zeigen nach Korrektur für multiples Vergleichen keine signifikanten Ergebnisse.

4.3 Unabhängige Komponentenerlegung

Eine zusammenfassende Übersicht über die funktionellen Unterschiede in den Netzwerken zwischen den einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 3.

4.3.1 Default Mode Netzwerk

Das DMN stellte sich räumlich konsistent über alle drei Gruppen mit einer anterioren (verstärkte Aktivierung in den Strukturen der anterioren kortikalen Mittellinie: ACC, D/VMPFC) und einer posterioren (verstärkte Aktivierung in PCC und L/MPC) Komponente dar.

Die ausgewählten Komponenten zeigen Abbildung 1 und 2.

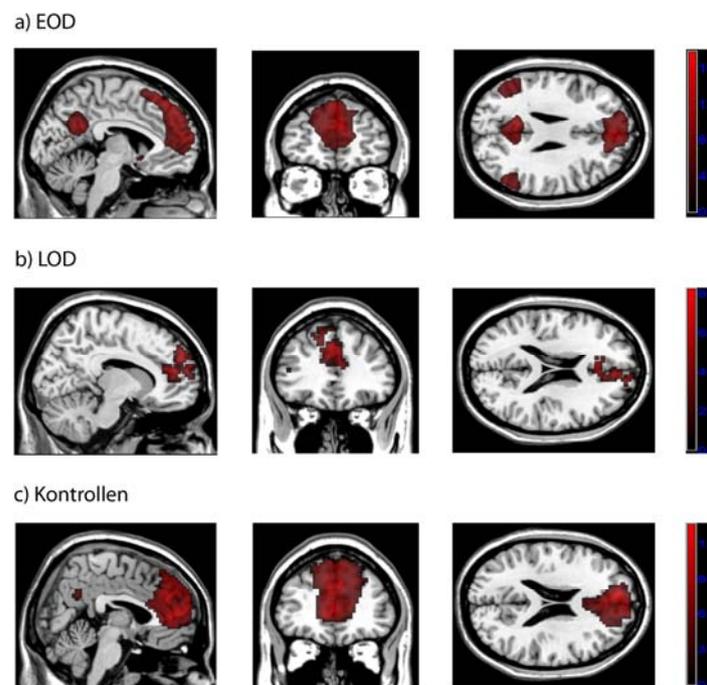


Abb. 1: anteriores DMN (rot); one-sample t-test über jeweils gesamte Gruppe

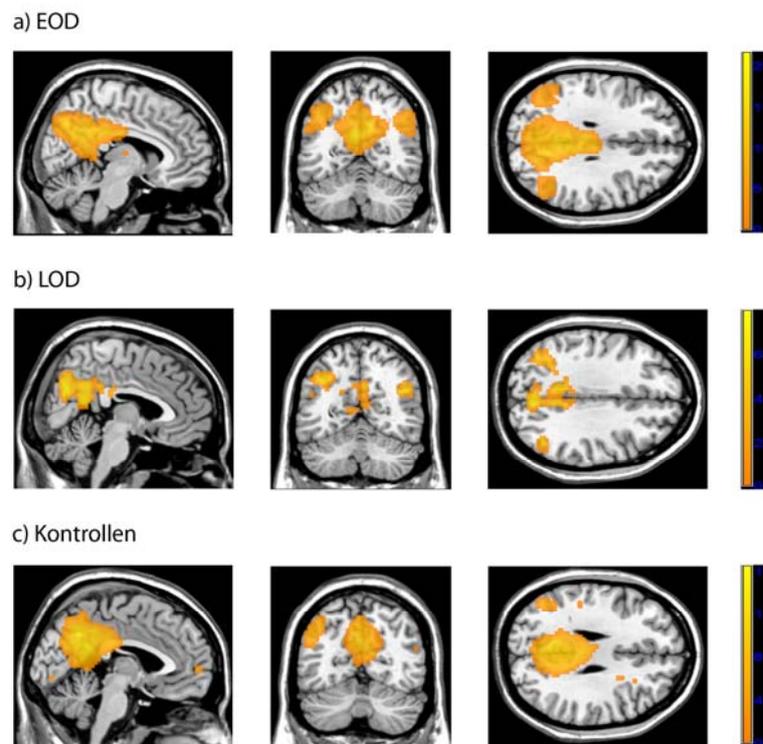


Abb. 2: posteriores DMN (gelb); one-sample t-test über jeweils gesamte Gruppe

4.3.1.1 Patienten mit Early-Onset-Depression versus gesunde Kontrollen

Bei der Untersuchung der anterioren Komponente des Default Mode Netzwerkes zeigt sich im direkten statistischen Vergleich der EOD-Patientengruppe mit dem gesunden Kontrollkollektiv eine verstärkte Synchronizität im linken posterioren Cingulum ($p(\text{FDR}) = 0,0009$) sowie im inferior parietalen Lappen beidseitig ($p(\text{FDR}) = 0,002$) in der Gruppe der EOD-Patienten.

Eine Entkopplung der Aktivierung lässt sich in den dorsalen und rostralen Anteilen des anterioren cingulären Cortex rechts ($p(\text{FDR}) = 0,002$) wie links ($p(\text{FDR}) = 0,0008$) beobachten.

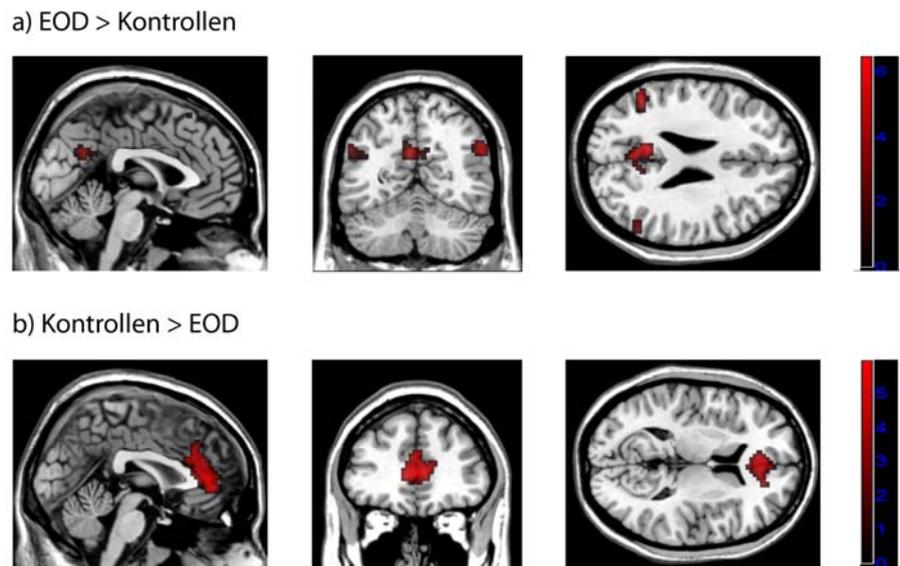


Abb. 3: anteriores DMN (rot); two- sample t-test EOD versus gesunde Kontrollen

Die posteriore Komponente weist im EOD-Patientenkollektiv eine verstärkte Koaktivierung im linken Precuneus ($p(\text{FDR})= 0,002$), linken Cuneus ($p(\text{FDR})= 0,0005$) und rechten Cuneus ($p(\text{FDR})= 0,0005$) auf.

Im linken posterioren Cingulum ($p(\text{FDR})= 0,0016$) hingegen lässt sich im EOD-Patientenkollektiv eine verstärkte Entkopplung in der Aktivierung nachweisen.

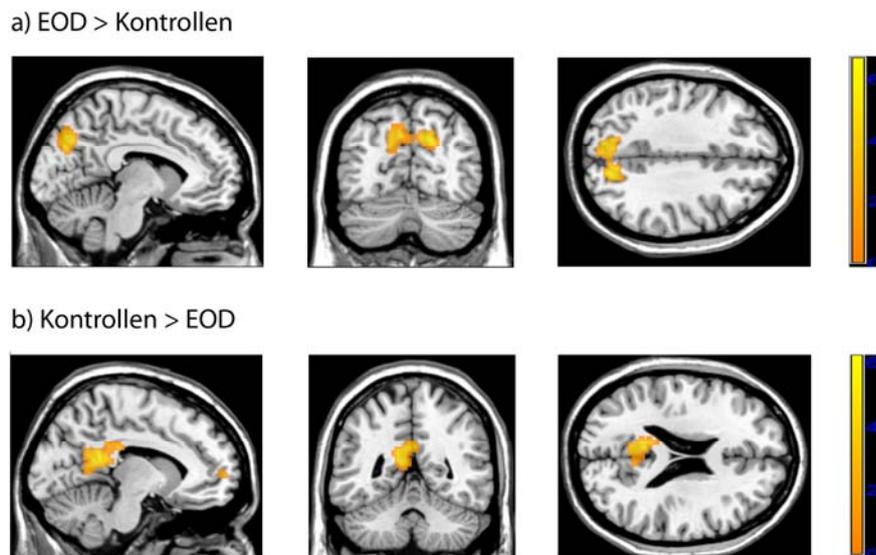


Abb. 4: posteriores DMN (gelb); two-sample t-test LOD versus gesunde Kontrollen

4.3.1.2 Patienten mit Late-Onset-Depression versus gesunde Kontrollen

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der funktionellen Konnektivität zwischen LOD-Patienten und gesunden Kontrollen in den Komponenten des Default Mode Netzwerkes.

4.3.1.3 Patienten mit Early-Onset-Depression versus Patienten mit Late-Onset-Depression

Die Gruppenvergleiche zwischen EOD- und LOD-Patienten ergaben keine signifikanten Ergebnisse im Hinblick auf Unterschiede in der funktionellen Konnektivität in den Komponenten des Default Mode Netzwerkes.

4.3.2 Saliency Netzwerk

Das Saliency Netzwerk ließ sich räumlich konsistent in allen drei Gruppen mit einer ventralen und einer dorsalen Komponente identifizieren. Die Identifikation einer ventralen und einer dorsalen Komponente des Saliency Netzwerkes erfolgt gemäß Erfahrungswerten aus anderen Untersuchungen des TUM-Neuroimaging Center, Klinikum rechts der Isar, die eine vergleichbare Aufteilung der Komponente zeigten. Die Beschreibung stellt einen Versuch dar, die in der Literatur [31,41,101,107] teils uneinheitlich beschriebene Komponente in ihrer strukturellen und funktionellen Organisation besser zu erfassen.

Das ventrale Saliency Netzwerk umfasst vorwiegend die Kernstruktur Insel sowie ihre Verbindungen zu tieferen Hirnarealen wie Thalamus und Hirnstamm.

Das posteriore Saliency Netzwerk zeichnet sich ebenfalls durch die Insel als zentrale Struktur aus, hier wird jedoch ihre starke Assoziation mit ACC und DLPFC deutlich.

Die ausgewählten Komponenten zeigen Abbildung 5 und 6.

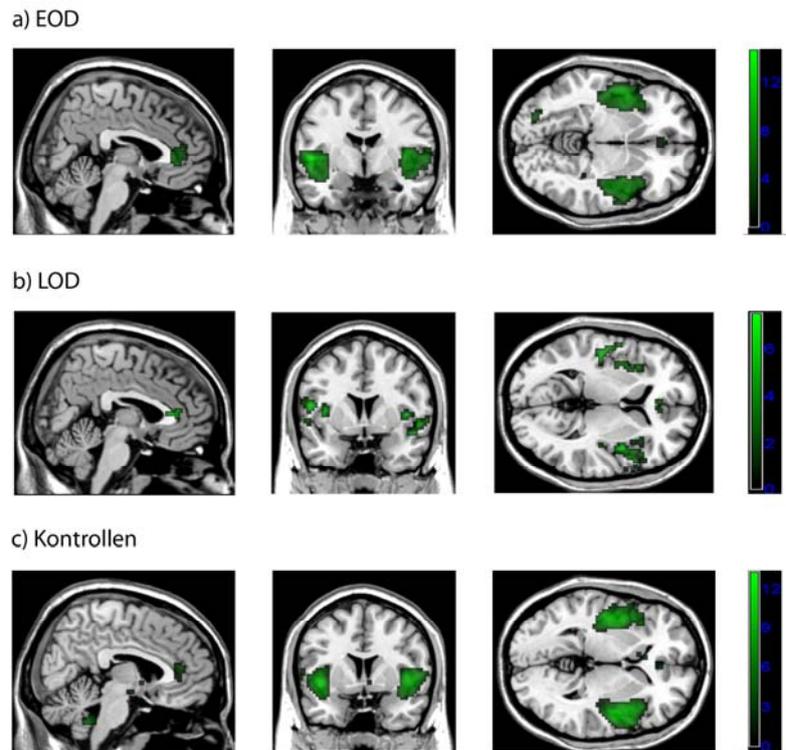


Abb. 5: ventrales Saliency Netzwerk (grün); one-sample t-test über jeweils gesamte Gruppe

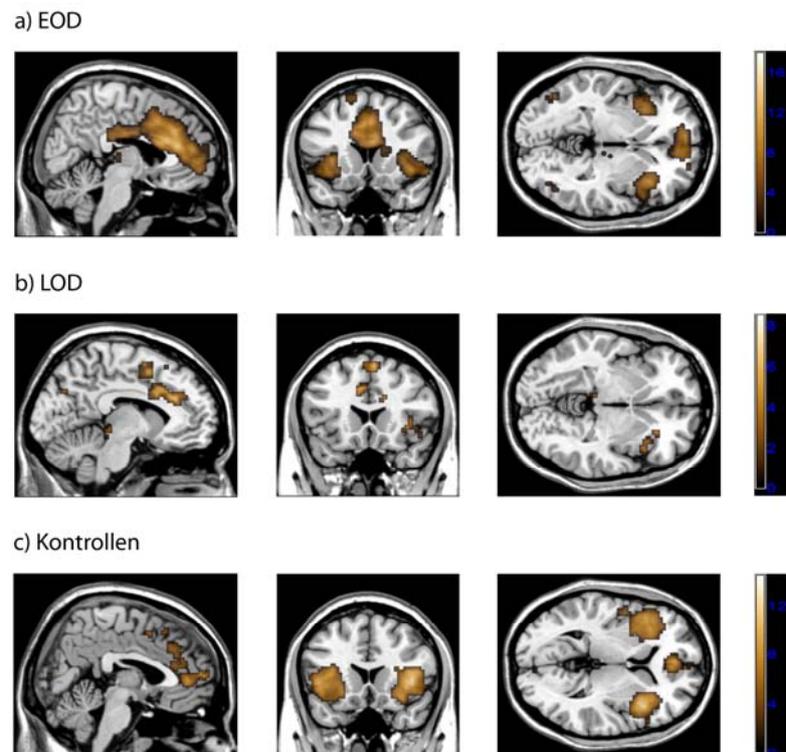


Abb. 6: dorsales Saliency Netzwerk (gold); one-sample t-test über jeweils gesamte Gruppe

4.3.2.1 Patienten mit Early-Onset-Depression versus gesunde Kontrollen

In den ventralen Anteilen des Salience Netzwerks zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der funktionellen Konnektivität zwischen EOD-Patientenkollektiv und gesunden Kontrollen.

In den dorsalen Anteilen des Salience Netzwerks können signifikante Gruppenunterschiede nachgewiesen werden. So zeigt sich bei den EOD-Patienten erhöhte Aktivität im dorsalen anterioren cingulären Cortex (dACC) rechts ($p(\text{FDR})=0,0001$) und links ($p(\text{FDR})< 0,0001$) sowie verstärkte Desynchronizität des linken ($p(\text{FDR})= 0,0008$) und rechten ($p(\text{FDR})= 0,0001$) insulären Cortex.



Abb. 7: dorsales Salience Netzwerk (gold); two-sample t-test EOD versus gesunde Kontrollen

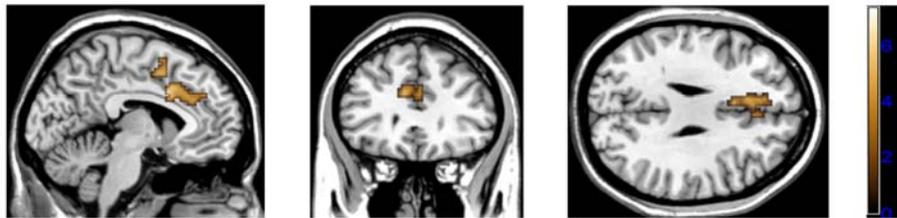
4.3.2.2 Patienten mit Late-Onset-Depression versus gesunde Kontrollen

In den ventralen Anteilen des Salience Netzwerks zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen LOD-Patientenkollektiv und gesunden Kontrollen im Hinblick auf ihre funktionelle Konnektivität.

In den dorsalen Anteilen des Salience Netzwerks konnten analog zu den Ergebnissen der Untersuchung EOD-Patienten versus gesunde Kontrollen auch bei LOD-Patienten signifikante Unterschiede in der funktionellen Konnektivität im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv nachgewiesen werden. So zeigte sich auch hier eine verstärkte

linksbetonte Synchronizität in der Aktivierung des dACC ($p(\text{FDR})= 0,001$) sowie eine signifikante Entkopplung in den Arealen des rechten ($p(\text{FDR})= 0,007$) und linken ($p(\text{FDR})= 0,005$) insulären Kortex.

c) LOD > Kontrollen



d) Kontrollen > LOD



Abb. 8: dorsales Salience Netzwerk (gold); two-sample t-test LOD versus gesunde Kontrollen

4.3.2.3 Patienten mit Late-Onset-Depression versus Patienten mit Early-Onset-Depression

Die Gruppenvergleiche zwischen EOD- und LOD-Patienten ergaben keine signifikanten Ergebnisse im Hinblick auf Unterschiede in der funktionellen Konnektivität in den Komponenten des Salience Netzwerks.

Netzwerk	EOD > KON			KON > EOD			LOD > KON			KON > LOD			EOD > LOD		
	Seite x/y/z	p Wert (FDR cor)	T Wert	Seite x/y/z	p Wert (FDR cor)	T Wert									
anteriores DMN															
- PCC	L [-9;51;27]	0,0009	6,45												
- ACC				R [15;42;6]	0,002	4,84									
				L [0;42;9]	0,0008	5,88									
posteriores DMN															
- Cuneus	R [18;-72;33]	0,0005	6,39												
	L [-12;75;33]	0,0005	6,68												
- Precuneus	L [-6;-75;42]	0,002	4,95	L [-6;-51;12]		5,42									
- PCC				L [-9;-45;18]	0,002	6,23									
ventrales Salience-NW															
dorsales Salience- NW															
- Insula				R [36;15;0]	0,0001	6,75						R [39;15;3]	0,003	5,45	
				L [-36;6;0]	0,0008	4,36						L [-36;24;6]	0,005	4,76	
-dACC	R [3;24;21]	< 0,0001	8,17												
	L [-6;24;30]	< 0,0001	7,52									L [-9;30;27]	0,001	5,35	

Tab. 3: Übersicht über verstärkte Koaktivierung bzw. Entkopplung der einzelnen Netzwerke in MNI-Koordinaten im Gruppenvergleich. Signifikant für $p < 0,05$, FDR-Korrektur.

5 Diskussion

Die Annahme einer unterschiedlichen ätiologischen Grundlage von Early-Onset-Depression und Late-Onset-Depression bei ähnlicher klinischer Phänomenologie war bereits Hintergrund verschiedener Studien [18,36,98,106]. Anhaltspunkt für diese Hypothese ist die ähnliche Grundsymptomatik der beiden Patientengruppen, die jedoch mit Unterschieden in Zusatzsymptomen und Risikofaktoren einher geht. Die stärkere Assoziation einer LOD mit kardiovaskulären Risikofaktoren [36,43] sowie kognitiven Einbußen [98,100] steht der häufig positiven Familienanamnese [36], der erhöhten Rezidivgefahr [75] sowie der erhöhten psychiatrischen Komorbidität bei EOD-Patienten [11,36] gegenüber.

So wird bei LOD vor allem von einer aufgrund vaskulärer und struktureller Schädigungen erworbenen Pathologie ausgegangen, während bei EOD ein stärkerer „endogener“, biochemischer und genetischer Einfluss vermutet wird [18]. Brodaty et al sprechen hier treffend von einem funktionellen und einem strukturellen Weg zur Depression [18].

Während Störungen in der funktionellen Konnektivität bei depressiven Patienten mittleren Alters immer besser verstanden werden, gibt es bisher wenige Untersuchungen, die sich mit diesen Veränderungen speziell bei älteren depressiven Patienten, sei es nun mit einer EOD oder einer LOD, beschäftigen. Auch Studien zu funktionellen und strukturellen Unterschieden zwischen den beiden Patientengruppen sind vielfach noch uneinheitlich und widersprüchlich, wenn es beispielsweise um ihre Interpretierbarkeit und Aussagekraft zu vaskulären Schädigungen als Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression geht [67,106].

Wiederholt bestätigt wurde das vermehrte Auftreten von Veränderungen der weißen Substanz in subkortikalen und periventrikulären Arealen bei LOD-Patienten im Vergleich zu EOD-Patienten. Dies wird häufig als ein ursächlicher Faktor für Dysfunktionen in der Verschaltung neuronaler Netzwerke interpretiert [64,74,98,100].

Messungen bezüglich struktureller Volumenunterschiede in spezifischen Hirnregionen fallen hingegen weniger eindeutig aus. So finden sich in einigen Studien zwar eindeutige Volumenminderungen in Temporalpol, Operculum [17], Amygdala [21], Hippocampus [12], ACC, Gyrus rectus, orbitofrontalem Kortex [10,81], Insel und PCC [66] bei LOD-Patienten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv: diese sind jedoch nicht signifikant, wenn es um den direkten Vergleich zwischen EOD- und LOD-Patienten geht und lassen so keinen eindeutigen Rückschluss auf unterschiedliche Manifestationsformen beziehungsweise Ätiologien zu. Auch herrscht hier Widersprüchlichkeit zwischen den Studien. So finden beispielsweise Koolschijn et al [73] und Colloby et al [26,103] keine Hinweise auf Volumenunterschiede in grauer Substanz bei älteren depressiven Patienten.

Funktionelle Unterschiede in Ruhenetzwerken speziell zwischen EOD und LOD sind bisher wenig untersucht. Wu et al und Aizenstein et al untersuchen zwar Veränderungen der funktionellen Konnektivität in Zusammenhang mit dem Ausmaß von Hyperintensitäten der weißen Substanz, die bei älteren Patienten mit Depression vermehrt auftreten. Beide Studien können auch eine eindeutige Korrelation dieser Veränderungen mit der funktionellen Konnektivität in den anterioren und posterioren Strukturen des DMN nachweisen [1,118]. Limitierend für die Interpretation dieser Studien im Hinblick auf unsere Fragestellung der möglichen ätiologischen Differenzen zwischen EOD und LOD ist jedoch die alleinige Untersuchung älterer depressiver Patienten ohne Unterteilung in EOD und LOD mit Angabe des Erkrankungszeitpunkts und der bisherigen Krankheitsdauer [1,118].

Um genauere Hinweise auf mögliche ätiologische Unterschiede in der Pathogenese von EOD und LOD zu bekommen, wurde der Fokus in dieser Arbeit deshalb auf mögliche Unterschiede in funktioneller und struktureller Hinsicht im direkten Vergleich zwischen EOD- und LOD-Patientenkollektiv gelegt.

Auf strukturelle Unterschiede hinsichtlich der Volumetrie wurden die Kernregionen ACC und PCC sowie Insel und Operculum untersucht. Die Auswahl dieser Kernregionen erfolgte wegen ihrer starken Einbindung in die funktionellen Ruhenetzwerke DMN und Salience Netzwerk als Teile der Strukturen der kortikalen Mittellinie und der bereits in der Literatur beschriebenen strukturellen Veränderungen bei Patienten mit LOD [10,17,66,81].

Die funktionelle Analyse erfolgte mittels funktioneller Ruhe-MRT Untersuchung und fokussierte sich auf DMN und Salience Netzwerk wegen ihrer in der Literatur beschriebenen phänomenologischen und ätiologischen Assoziation zur Depression und ihren Symptomen wie Rumination, gesteigertem Selbstbezug bei verändertem Weltbezug und negative bias [56,60,114].

Wir konnten im direkten Vergleich der LOD- und EOD- Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede feststellen, die die Vermutung einer in struktureller Volumenmessung oder funktioneller Ruhe-MRT Untersuchung feststellbaren unterschiedlichen Ätiologie der beiden Depressionsformen bei ähnlicher Phänomenologie unterstützen.

Im Folgenden sollen nun die möglichen Aussagen der Ergebnisse der strukturellen sowie der funktionellen Analyse des DMN und Salience Netzwerks diskutiert werden.

5.1 Strukturelle Analyse der Volumina in den Kernregionen ACC, PCC, Insel und Operculum

In der strukturellen Volumenanalyse konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen EOD und LOD sowie gesunden Kontrollen gefunden werden.

Die Frage, ob sich strukturelle Unterschiede als möglicher Hinweis auf unterschiedliche Ätiologien der beiden Depressionsformen finden lassen, konnte somit nicht beantwortet werden. Dennoch lassen sich aus diesem Ergebnis verschiedene Schlüsse ziehen.

Grund für die fehlende Nachweisbarkeit könnte natürlich zum einen die geringe Power der kleinen Gruppengrößen unserer Studie sein. Zum anderen könnte die Methodik der Volumenanalyse mittels der FreeSurfer-Software nicht sensibel genug für möglicherweise sehr schwach ausgeprägte Veränderungen sein.

Dagegen spricht jedoch die Tatsache, dass sich unsere Ergebnisse mit denen einiger anderer Studien zur Bedeutung der Volumina bestimmter Regionen der grauen Substanz bei depressiven Patienten decken. So prüfen Sexton et al in einer multimodalen Analyse den Einfluss von Veränderungen der weißen und grauen Substanz auf die funktionelle Konnektivität bei älteren depressiven Patienten [103]. Sexton et al finden signifikante Unterschiede in der Integrität der weißen Substanz in einer Subgruppenanalyse zwischen EOD und LOD. Keine Veränderungen können jedoch in den mittels VBM-Analyse untersuchten Regionen der grauen Substanz nachgewiesen werden [103].

Das Ergebnis unserer Analyse kann also, zu diesem Schluss kommen auch Koolschijn et al [73] und Colloby et al [26], ein Hinweis darauf sein, dass ein ätiologischer Einfluss auf die Entstehung einer Depression im Alter in Veränderungen weißer Substanz zu suchen ist. Volumenminderungen in Arealen grauer Substanz hingegen scheinen eher Aspekte des generellen Alterungsprozesses zu sein als krankheitsspezifische Kennzeichen der Depression. Hier sind sicherlich weitere Analysen unter Einbezug der Untersuchung von sowohl weißer als auch grauer Substanz, größerer Patienten- und Kontrollkollektive sowie unterschiedlicher Methodik nötig, um eindeutigere Aussagen treffen zu können.

5.2 Analyse der funktionellen Ruhenetzwerke

Im direkten Vergleich zwischen EOD und LOD konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der funktionellen Konnektivität gefunden werden. Im Vergleich der Patientengruppen EOD beziehungsweise LOD zum gesunden Kontrollkollektiv ließen sich jedoch Veränderungen der Aktivität innerhalb des DMN und des Salience Netzwerks

nachweisen. Diese sollen nun, auch im Hinblick auf ihre mögliche Aussagekraft hinsichtlich unterschiedlicher Ätiologien beziehungsweise Phänomenologien von EOD und LOD, diskutiert werden.

5.2.1 Salience Netzwerk

In unserer Untersuchung der funktionellen Konnektivität bei Patienten mit EOD beziehungsweise LOD im Vergleich mit gesunden Kontrollen konnten bei beiden Gruppen Veränderungen in der dorsalen Komponente des Salience Netzwerks dargestellt werden.

Die Identifikation einer ventralen und einer dorsalen Komponente des Salience Netzwerks erfolgt gemäß Erfahrungswerten des TUM-Neuroimaging Center, Klinikum rechts der Isar. Die Beschreibung stellt einen Versuch dar, die in der Literatur teils uneinheitlich beschriebene Komponente in ihrer strukturellen und funktionellen Organisation besser zu erfassen.

Ausgangspunkt ist die unterschiedliche Funktion, die dem insulären Kortex in verschiedenen neuronalen Netzwerken zugeschrieben wird. Beiden Komponenten liegt also als Kernstruktur der insuläre Kortex zugrunde.

Die ventrale Komponente des Salience Netzwerks erfasst die Insel mit ihren Verbindungen zu tieferen Hirnarealen wie Thalamus und Hirnstamm. Sie lässt sich daher, unserer Meinung nach, mit den repräsentatorischen Funktionen des insulären Kortex assoziieren, also der Verarbeitung und Repräsentation körperbezogener Signale wie vegetativer, emotionaler und motivationaler Stimuli [28,30,31]. Saliente interozeptive wie exterozeptive Stimuli werden somit auf kortikaler Ebene repräsentiert und bilden die Grundlage für die Wahrnehmung körperlicher Beschaffenheiten als Gefühlsintensität [28].

Im Gegensatz dazu stellt die dorsale Komponente die Verbindungen vor allem des anterioren insulären Kortex mit ACC und DLPFC dar und lässt sich somit mit den regulatorischen Funktionen der Insel in Verbindung bringen. Die Konnektivität dieser Hirnareale kann, unter Einbezug verschiedener Ergebnisse aus task-fMRI Untersuchungen, als Ausdruck einer supramodalen Kontrollinstanz interpretiert werden, die es uns erlaubt, zwischen externaler und internaler Fokussierung adäquat zu wechseln beziehungsweise die kognitive Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum fokussiert halten zu können [40,42].

Die bei unserer Untersuchung beobachteten Veränderungen in der funktionellen Konnektivität der dorsalen Komponente des Salience Netzwerks sowohl bei EOD als auch bei LOD im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv können sich demnach als Ausdruck einer Störung

der regulatorischen Funktion der Insel interpretieren lassen. Die adäquate Integration persönlich bedeutender Stimuli emotionaler, autonomer und motivationaler Natur ist gestört. Die Dysregulation in den Strukturen des dorsalen Salience Netzwerks ist somit Ausdruck der Veränderung des Selbst- beziehungsweise Weltbezugs. Die Ablenkbarkeit vom eigenen Selbst scheint erschwert bis unmöglich.

Veränderungen der funktionellen Konnektivität in den Strukturen der anterioren Insel und des dACC finden sich auch in weiteren Studien, so beispielsweise korrelierend mit der Schwere der depressiven Symptome bei Horn et al [65] sowie bei Patienten mit therapierefraktärer Depression bei Wu et al [119].

In Zusammenschau mit Ergebnissen aus task-fMRI Untersuchungen zur Rolle der Insel in der Emotionsregulation nehmen wir an, dass vor allem der anteriore Teil der Insel für die diffizile Rolle in der Regulation der supramodalen kognitiven Kontrollinstanzen zuständig ist [29,30,87]. Die Entkopplung dieser Region im Ruhezustand bei EOD und LOD, wie es sich in unseren Ergebnissen zeigte, ließe sich so als Ausdruck dafür deuten, dass diese wichtige Funktion nicht mehr ausreichend erfüllt werden kann. Als Folge dieser Regulationsstörung kann beispielsweise die Unfähigkeit depressiver Patienten sich aus ihrer Fokussierung auf das eigene Selbst und ihrer depressiven Stimmung zu lösen, aber auch die Störung in der adäquaten Bewertung vor allem negativer Stimuli, resultierend in der bei depressiven Patienten häufig beobachteten „negative bias“ [89], also einer Hypersensitivität gegenüber negativen Stimuli, interpretiert werden [65]. Auch die bei depressiven Patienten häufig beobachtbaren begleitenden „somatischen“ Symptome, wie beispielsweise Müdigkeit, Appetit- und Libidoverlust [vgl. ICD-10] [38] könnten sich als Resultat einer Regulationsstörung des viszeralen und motivationalen Informationsflusses interpretieren lassen [116].

Des Weiteren findet sich bei beiden Patientenkollektiven eine verstärkte Aktivierung des dorsalen ACC (dACC). Im Rahmen des Salience Netzwerks wird der Region des dACC als Teil des „cingulo-opercularen“ [40] Netzwerks eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der kognitiven Aufmerksamkeit („attention-set maintenance“) zugeschrieben [40,42]. Die verstärkte Aktivierung dieser Region bei depressiven Patienten in Zusammenspiel mit der Dysregulation der insulären Strukturen könnte somit den Effekt der intensivierten Fokussierung der Aufmerksamkeit auf das eigene Selbst und seine verstärkten negativen Wahrnehmungen und Gefühle noch unterstützen.

Die Veränderung in der dorsalen Komponente des Salience Netzwerks im Vergleich zu gesunden Kontrollen lassen sich bei beiden Patientenkollektiven mit hoher Signifikanz nachweisen. Im Vergleich EOD zu LOD finden sich keine signifikanten Unterschiede. Im Hinblick auf die Hypothese einer eventuell zugrundeliegenden unterschiedlichen Ätiologie zwischen den beiden Gruppen könnte der fehlende Nachweis funktioneller Unterschiede zwischen den Gruppen, bei Nachweis von Unterschieden zu Kontrollen, Ausdruck der gemeinsamen Phänomenologie sein. Die Veränderungen des intrinsischen Ruhenetzwerks wären somit vielmehr als Ausdruck der akuten Krankheitssymptome zu deuten und weniger als ihre Ursache. Die Untersuchung der Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse auch unter Einbezug größerer Patientenkollektive ist nötig, um eindeutigere Aussagen in dieser Hinsicht treffen zu können.

5.2.2 Default Mode Netzwerk

In der Untersuchung der Komponenten des DMN konnten ausschließlich im Vergleich EOD versus Kontrollen funktionelle Veränderungen im anterioren und posterioren DMN nachgewiesen werden. Der Vergleich LOD zum gesunden Kontrollkollektiv zeigte keine signifikanten Unterschiede in der funktionellen Aktivierung.

Der Zerfall des DMN in eine anteriore und posteriore Komponente ist ein vor allem bei älteren Menschen beobachtbares Phänomen [8,32,55]. Damoiseaux et al beobachten eine signifikante Abnahme sowohl der Konnektivität als auch der Aktivität vor allem der anterioren Komponente des DMN bei älteren Versuchspersonen [32].

Der Einfluss des Alters auf die Integrität des DMN sollte sicherlich nicht außer Acht gelassen werden, wenn es, wie in unserer Studie, um die Interpretation funktioneller Veränderung bei der Untersuchung älterer Patienten- und Kontrollkollektive geht. Zum einen können eventuelle feine Unterschiede zwischen Kontrollen und depressiven Patienten so leicht verdeckt bleiben [37]. Zum anderen müssen Veränderungen der Konnektivität, die als Ursache oder Ausdruck der depressiven Erkrankung interpretiert werden, verlässlich von denen aufgrund des Alters getrennt werden.

5.2.2.1 Veränderungen der kortikalen Mittellinie

Die von uns beobachteten Veränderungen in den Strukturen der kortikalen Mittellinie innerhalb des DMN stehen im Einklang mit bereits mehrfach bei depressiven Patienten

nachweisbaren Alterationen des DMN [56,59,60]. Interpretiert werden diese Veränderungen meist als Ausdruck des gesteigerten emotionalen und gedanklichen Selbstfokus sowie der Unfähigkeit, diesen bei der Bearbeitung nicht-selbstreferentieller Aufgaben adäquat zu unterdrücken.

In Anbetracht dieser früheren Studien nehmen wir also an, dass sich die Veränderungen der DMN Komponenten, ähnlich den Ergebnissen aus der Analyse des Salience Netzwerks, als Ausdruck der klinischen Phänomenologie der depressiven Erkrankung deuten lassen. Zu untersuchen bliebe jedoch, warum sich die genannten Unterschiede im Vergleich LOD versus gesunde Kontrollen nicht analog zu den bei EOD gefundenen Ergebnissen reproduzieren lassen, wie es sich aufgrund der ähnlichen phänomenologischen Symptomatik der beiden Gruppen erwarten ließe.

Eine mögliche Ursache für den fehlenden Nachweis der Unterschiede im LOD Patientenkollektiv könnte die geringere Krankheitsdauer in unserer LOD-Studiengruppe sein. Trotz ähnlichen Schweregrads der depressiven Symptome bei beiden Gruppen (BDI: EOD=24,6; LOD=18,4; $p>0,05$) könnte der Unterschied in der Dauer der depressiven Symptome (Jahre mit Depression: EOD=17,9; LOD=2,2; $p<0,001$) und dem größeren Anteil rezidivierender schwerer depressiver Episoden in der EOD Patientengruppe (7 vs 2), bei einer Interpretation der funktionellen Veränderungen als phänomenologischer Aspekt der Erkrankung, möglicherweise zu schwächer ausgeprägten funktionellen Veränderungen und somit zu einer erschwerten Nachweisbarkeit führen. Hinweise für eine positive Korrelation der Länge einer depressiven Episode mit funktionellen Veränderungen finden sich auch in einer Studie von Greicius et al [56]. Die ausschließlich in der EOD Patientengruppe nachweisbaren funktionellen Veränderungen wären somit als phänomenologischer Aspekt der depressiven Erkrankung Ausdruck der sich bereits in der intrinsischen Struktur der neuronalen Verschaltung eingepprägten, möglicherweise jahrelang erlernten Dysregulation des DMN.

5.2.2.2 Exkurs: Der Precuneus

Interessant im Hinblick auf unsere Hypothese der möglicherweise darstellbaren Unterschiede zwischen EOD und LOD sind die in unserer Analyse gefundenen Veränderungen der posterioren Komponente des DMN. Hier finden sich im Precuneus, einem Teil der posterior-medial-parietalen Region des Kortex, eine verstärkte Aktivierung sowie im PCC eine Entkoppelung im EOD Patientenkollektiv im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Precuneus und PCC werden als Kernregionen des DMN aufgefasst. Ihnen wird in diesem Zusammenhang eine zentrale Rolle in der Funktion der Verarbeitung von selbstbezogenen

Gedanken und Erinnerungen sowie der bewussten Selbstwahrnehmung im Ruhezustand des Menschen zugeordnet [24,52]. Beide Regionen sind, wie aus Ergebnissen zahlreicher task-fMRI Untersuchungen hervorgeht, vor allem für die Bearbeitung autobiographischer Erinnerungen und Eindrücke von entscheidender Bedeutung. Der Precuneus scheint in diesem Zusammenhang vor allem für die Abfrage und Bearbeitung autobiographischer Gedächtnisinhalte wichtig zu sein, also das in Erinnerungen „Schwelgen“, das Nachdenken über sie und ihre emotionale Bewertung [24,34]. Das Areal des PCC, welches mit dem Precuneus in enger Verbindung steht, scheint in ähnliche Prozesse eingebunden zu sein, hier jedoch eine stärkere Rolle zu spielen, wenn es um die tatsächliche Bewertung der Erinnerungen und den Vergleich mit den Mitmenschen geht [7]. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch seine starke Verbindung mit dem MPFC [7]. Precuneus und PCC spielen als posteriore Mittellinien-Strukturen also vor allem eine Rolle, wenn es um die Integration persönlicher Inhalte des episodischen Gedächtnisses während des wachen Mentalisierens ohne direkte zielgerichtete Aktivität geht [71,78].

In diesem Zusammenhang bestehen erste Hinweise auf Unterschiede in der funktionellen Aktivierung dieser posterioren Mittellinienstrukturen des DMN zwischen EOD und LOD. So bestehen zwar zahlreiche Nachweise der verstärkten Aktivierung des Precuneus bei depressiven Patienten mittleren Alters, also Patienten mit einer EOD, bei beispielsweise Greicius et al [56] und Sheline et al [107], bisher jedoch unseres Wissens keine Hinweise auf eine ähnliche Veränderung bei LOD.

Die in unserer Studie darstellbare verstärkte Aktivierung des Precuneus bei EOD-Patienten steht auch im Einklang mit einer Untersuchung von Chen et al, die eine verstärkte Konnektivität des Precuneus bei EOD Patienten im Vergleich mit LOD Patienten nachweisen konnten [25]. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass in dieser Studie erhebliche Differenzen in der Alterszusammensetzung der EOD und LOD Patientengruppen (Mean Age: EOD:24,07y; LOD:67,53y) bestanden, was einen Vergleich mit den bei uns gemessenen Daten erschwert [25]. Hinzu kommt, dass in unseren Daten die Unterschiede bei EOD zwar im Vergleich zum Kontrollkollektiv nachweisbar waren, sich jedoch im Gegensatz zur Analyse von Chen et al im Vergleich zur LOD Patientengruppe nicht signifikant darstellen ließen. Mehr als ein erster Hinweis auf eine mögliche Aussage kann also in der gefundenen Veränderung nicht gesehen werden. Eine weitere Analyse speziell dieser Regionen vor allem bei LOD Patienten könnte jedoch genauere Aussagen möglich machen.

5.3 Limitationen

Limitierender Faktor der Untersuchung ist sicherlich die relativ kleine Gruppengröße (EOD=15n, LOD= 13n, Kontrollen=15n). Die Gefahr, dass hierdurch eventuell nur schwach vorhandene Unterschiede zwischen den Gruppen nicht hinreichend untersucht werden konnten, muss bedacht werden.

Ein weiterer limitierender Faktor kann zudem in der bei allen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden antidepressiven Medikation gesehen werden. Der schwierige Zugang zu nicht medikamentös behandelten Patienten vor allem mit schwerer Depression und langer Krankheitsdauer stellt ein ethisches und organisatorisches Problemfeld im Rahmen klinischer Studien dar. Eine Wiederholung der Analyse mit Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht unter medikamentöser Behandlung stehen, ist mit Sicherheit erstrebenswert.

Ein weiterer schwieriger Punkt in Bezug auf Interpretierbarkeit und Vergleichbarkeit klinischer Studien mit psychiatrischen Patienten generell liegt in der eingangs bereits erwähnten Heterogenität der Erkrankungsentität Depression. Diagnosestellung und Klassifikation innerhalb des ICD-10 hängt hier sehr stark von der Einschätzung des Arztes, seiner klinischen Erfahrung und vom Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung ab, so dass die individuelle Einschätzung eventuell einer großen Schwankungsbreite unterliegt.

Umso wichtiger sind deshalb weitere Studien, die helfen, diese Heterogenität besser zu verstehen. So lassen sich eventuell Veränderungen finden, die auf einfache Art und Weise eindeutigere Diagnosestellungen, detailliertere Klassifikationen und somit gezieltere Behandlungsoptionen ermöglichen.

6 Zusammenfassung

Untersucht wurden mögliche funktionelle und strukturelle Unterschiede intrinsischer Hirnnetzwerke zwischen Patienten mit Early-Onset-Depression (EOD = Erstdiagnose vor dem 55. Lebensjahr) und Late-Onset-Depression (LOD = Erstdiagnose nach 55. Lebensjahr). Alle Patienten und Kontrollen hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Mindestalter von 55 Jahren.

Zur Prüfung der Hypothese erfolgte sowohl eine strukturelle Volumenanalyse als auch eine funktionelle Untersuchung mittels zerebraler funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Hauptaugenmerk lag auf der Analyse von Gruppenunterschieden zwischen EOD und LOD. Motiviert wurde die Ausgangshypothese auch durch die Frage, ob eventuelle strukturelle beziehungsweise funktionelle Unterschiede als Ausdruck einer unterschiedlichen Kausalität der beiden Depressionssubtypen bei ähnlicher Phänomenologie interpretiert werden können.

Als Kontrollkollektiv wurden gesunde Probanden ähnlicher Alters- und Geschlechterverteilung ausgewählt.

In der strukturellen Volumenanalyse lag der Fokus auf den Kernregionen ACC, PCC, Insel und Operculum. Die funktionelle Analyse erfolgte anhand einer Untersuchung der resting-state Netzwerke, Default Mode Netzwerk und Salience Netzwerk.

Es konnten keine Hinweise auf funktionelle oder strukturelle Unterschiede intrinsischer Hirnnetzwerke zwischen EOD und LOD gefunden werden.

Die Ergebnisse der strukturellen Volumenanalyse deuten, unter Einbezug der aktuellen Literatur, darauf hin, dass Veränderungen in den Volumina der grauen Substanz eher als altersspezifische denn als depressionstypische Kennzeichen zu deuten sind. Vielversprechende Hinweise auf einen möglichen ursächlichen Unterschied in der Entstehung der LOD scheinen sich aber in Veränderungen der weißen Substanz zu finden. Weitere Untersuchungen in diese Richtung mit strenger Unterteilung in EOD und LOD bei ähnlicher Altersstruktur der beiden Gruppen und unter Einbezug auch funktioneller Analysen sind nötig.

Die Ergebnisse der funktionellen Analyse und ihr ähnliches Verteilungsmuster bei EOD-beziehungsweise LOD-Patienten deuten darauf hin, dass in Veränderungen der funktionellen Ruhe-Konnektivität ein Ausdruck der klinischen Phänomenologie der akuten Depression gesehen werden kann. In diesem Zusammenhang scheint sich in der Dysregulation des

Saliency Netzwerks ein Ausfall der supramodalen Kontrolle zu zeigen, resultierend im verstärkten Selbstbezug depressiver Patienten und ihrer Unfähigkeit, sich aus diesem Selbstfokus zu lösen, um sich mit den Anforderungen der externen Welt auseinandersetzen zu können.

Auch in den Veränderungen innerhalb des DMN scheint sich ein phänomenologischer Aspekt der Depression widerzuspiegeln. Die Dysregulation in den Strukturen der kortikalen Mittellinie ACC, PCC und Precuneus bei EOD Patienten steht in Einklang mit bereits in der Literatur beschriebenen Veränderungen des DMN und wird meist als Ausdruck des gesteigerten gedanklichen und emotionalen Selbstfokus depressiver Patienten und dem Symptom der Rumination in Verbindung gebracht. Der fehlende Nachweis der Veränderungen im Vergleich LOD mit gesundem Kontrollkollektiv könnte in der kürzeren Krankheitsdauer der LOD-Patientengruppe liegen. Störungen in Strukturen des DMN wären somit mit Länge (und möglicherweise Schwere) der depressiven Erkrankung korrelierend, ein Hinweis, der sich auch in früheren Studien bereits finden lässt [56].

7 Literaturverzeichnis

1. Aizenstein H. J., Andreescu C., Edelman K. L., Cochran J. L., Price J., Butters M. A., Karp J., Patel M., Reynolds C. F.: fMRI correlates of white matter hyperintensities in late-life depression. *Am J Psychiatry*, 168 (2011) 1075-1082.
2. Alexopoulos G. S.: Role of executive function in late-life depression. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 14 (2003) 18-23.
3. Alexopoulos G. S., Kiosses D. N., Heo M., Murphy C. F., Shanmugham B., Gunning-Dixon F.: Executive dysfunction and the course of geriatric depression. *Biol. Psychiatry*, 58 (2005) 204-210.
4. Alexopoulos G. S., Young R. C., Shindlacker R. D.: Brain computed tomography findings in geriatric depression and primary degenerative dementia. *Biol. Psychiatry*, 31 (1992) 591-599.
5. Allman J. M., Tetreault N. A., Hakeem A. Y., Manaye K. F., Semendeferi K., Erwin J. M., Park S., Goubert V., Hof P. R.: The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex in great apes and humans. *Brain Struct Funct*, 214 (2010) 495-517.
6. Anand A., Li Y., Wang Y., Wu J., Gao S., Bukhari L., Mathews V. P., Kalnin A., Lowe M. J.: Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol. Psychiatry*, 57 (2005) 1079-1088.
7. Andrews-Hanna J. R., Reidler J. S., Sepulcre J., Poulin R., Buckner R. L.: Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, 65 (2010) 550-562.
8. Andrews-Hanna J. R., Snyder A. Z., Vincent J. L., Lustig C., Head D., Raichle M. E., Buckner R. L.: Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 56 (2007) 924-935.
9. Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging: FreeSurfer [<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>]. 14.08.2012
10. Ballmaier M., Toga A. W., Blanton R. E., Sowell E. R., Lavretsky H., Peterson J., Pham D., Kumar A.: Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 161 (2004) 99-108.
11. Ballmeier M., Kumar A., Elderkin-Thompson V., Narr K. L., Luders E., Thompson P. M., Hojatkashani C., Pham D., Heinz A., Toga A. W.: Mapping Callosal Morphology in Early- and Late-Onset Elderly Depression: An Index of Distinct Changes in Cortical Connectivity. *Neuropsychopharmacology* (2008) 1528-1536.
12. Ballmeier M., Narr K. L., Elderkin-Thompson V., Thompson P. M., Hamilton L., Haaron E., Pham D., Heinz A., Kumar A.: Hippocampal Morphology and Distinguishing Late-Onset from Early-Onset Elderly Depression. *Am J Psychiatry* (2008) 229-237.
13. Beck A. T., Ward C. H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.: An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 4 (1961) 561-571.

14. Berger M., Angenendt J.: „Psychiatrie und Psychotherapie. Mit 293 Tabellen“, Urban & Fischer, München, 2000.
15. Biswal B., Yetkin F. Z., Haughton V. M., Hyde J. S.: Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 34 (1995) 537-541.
16. Botteron K. N., Raichle M. E., Drevets W. C., Heath A. C., Todd R. D.: Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol. Psychiatry*, 51 (2002) 342-344.
17. Bowen D. M., Najlerahim A., Procter A. W., Francis P. T., Murphy E.: Circumscribed changes of the cerebral cortex in neuropsychiatric disorders of later life. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86 (1989) 9504-9508.
18. Brodaty H., Luscombe G., Parker G., Wilhelm K., Hickie I., Austin M. P., Mitchell P.: Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord*, 66 (2001) 225-236.
19. Broyd S. J., Demanuele C., Debener S., Helps S. K., James C. J., Sonuga-Barke E. J. S.: Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 33 (2009) 279-296.
20. Buckner R. L., Andrews-Hanna J. R., Schacter D. L.: The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1124 (2008) 1-38.
21. Burke J., McQuoid D. R., Payne M. E., Steffens D. C., Krishnan R. R., Taylor W. D.: Amygdala volume in late-life depression: relationship with age of onset. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19 (2011) 771-776.
22. Butters M. A., Young J. B., Lopez O., Aizenstein H. J., Mulsant B. H., Reynolds C. F., DeKosky S. T., Becker J. T.: Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*, 10 (2008) 345-357.
23. Calhoun Vince, Adali Tulay: GIFT Toolbox [<http://mialab.mrn.org/software/gift/index.html>]. 06.08.2012
24. Cavanna A. E.: The precuneus and consciousness. *CNS Spectr*, 12 (2007) 545-552.
25. Chen J.-D., Liu F., Xun G.-L., Chen H.-F., Hu M.-R., Guo X.-F., Xiao C.-Q., Wooderson S. C., Guo W.-B., Zhao J.-P.: Early and late onset, first-episode, treatment-naive depression: same clinical symptoms, different regional neural activities. *J Affect Disord* (2012).
26. Colloby S. J., Firbank M. J., Vasudev A., Parry S. W., Thomas A. J., O'Brien J. T.: Cortical thickness and VBM-DARTEL in late-life depression. *J Affect Disord*, 133 (2011) 158-164.
27. Cotter D., Mackay D., Landau S., Kerwin R., Everall I.: Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 (2001) 545-553.

28. Craig A. D.: How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neurosci.*, 3 (2002) 655-666.
29. Craig A. D. B.: How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.*, 10 (2009) 59-70.
30. Critchley H. D.: Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J. Comp. Neurol.*, 493 (2005) 154-166.
31. Critchley H. D., Wiens S., Rotshtein P., Ohman A., Dolan R. J.: Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.*, 7 (2004) 189-195.
32. Damoiseaux J. S., Beckmann C. F., Arigita E. J. S., Barkhof F., Scheltens P., Stam C. J., Smith S. M., Rombouts S. A. R. B.: Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb. Cortex*, 18 (2008) 1856-1864.
33. D'Argembeau A., Collette F., van der Linden M., Laureys S., Del Fiore G., Degueldre C., Luxen A., Salmon E.: Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage*, 25 (2005) 616-624.
34. Daselaar S. M., Rice H. J., Greenberg D. L., Cabeza R., LaBar K. S., Rubin D. C.: The spatiotemporal dynamics of autobiographical memory: neural correlates of recall, emotional intensity, and reliving. *Cereb. Cortex*, 18 (2008) 217-229.
35. Depressionshilfe SD: Wissen [<http://www.deutsche-depressionshilfe.de/stiftung/wissen.php>]. 22.09.2010
36. Devanand D. P., Adorno E., Cheng J., Burt T., Pelton G. H. G. H., Roose S. P. S. P., Sackeim H. A. H. A.: Late onset dysthymic disorder and major depression differ from early onset dysthymic disorder and major depression in elderly outpatients. *J Affect Disord*, 78 (2004) 259-267.
37. Diener C., Kuehner C., Brusniak W., Ubl B., Wessa M., Flor H.: A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. *Neuroimage*, 61 (2012) 677-685.
38. DMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information): ICD-10-GM Version 2012. Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen. [<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2012/block-f30-f39.htm>]. 26.06.2012
39. Dösel O.: „Bildgebende Verfahren in der Medizin. Von der Technik zur medizinischen Anwendung“, 1st edition, Springer Verlag, Heidelberg Berlin, 2000.
40. Dosenbach N. U. F., Fair D. A., Cohen A. L., Schlaggar B. L., Petersen S. E.: A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*, 12 (2008) 99-105.
41. Dosenbach N. U. F., Fair D. A., Miezin F. M., Cohen A. L., Wenger K. K., Dosenbach R. A. T., Fox M. D., Snyder A. Z., Vincent J. L., Raichle M. E., Schlaggar B. L., Petersen S. E.: Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104 (2007) 11073-11078.

42. Dosenbach N. U. F., Visscher K. M., Palmer E. D., Miezin F. M., Wenger K. K., Kang H. C., Burgund E. D., Grimes A. L., Schlaggar B. L., Petersen S. E.: A core system for the implementation of task sets. *Neuron*, 50 (2006) 799-812.
43. Drevets W. C.: Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu. Rev. Med.*, 49 (1998) 341-361.
44. Drevets W. C., Price J. L., Furey M. L.: Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure & function*, 213 (2008) 93-118.
45. Fischl B., Dale A. M.: Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97 (2000) 11050-11055.
46. Fischl B., Salat D. H., Busa E., Albert M., Dieterich M., Haselgrove C., van der Kouwe A., Killiany R., Kennedy D., Klaveness S., Montillo A., Makris N., Rosen B., Dale A. M.: Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33 (2002) 341-355.
47. Fischl B., Salat D. H., van der Kouwe A. J. W., Makris N., Ségonne F., Quinn B. T., Dale A. M.: Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, 23 Suppl 1 (2004) S69-84.
48. Fischl B., Sereno M. I., Dale A. M.: Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9 (1999) 195-207.
49. Folstein M. F., Robinson R., Folstein S., McHugh P. R.: Depression and neurological disorders. New treatment opportunities for elderly depressed patients. *J Affect Disord*, Suppl 1 (1985) S11-4.
50. Fox M. D., Raichle M. E.: Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.*, 8 (2007) 700-711.
51. Fox M. D., Snyder A. Z., Vincent J. L., Corbetta M., van Essen D. C., Raichle M. E.: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102 (2005) 9673-9678.
52. Fransson P., Marrelec G.: The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage*, 42 (2008) 1178-1184.
53. Friston K. J.: Introduction: experimental design and statistical parametric mapping. In: "Human brain function", Ashburner, J., Friston, K. J., Penny, W. D. (Hrsg.), Academic Press, 2003, 2nd edition, 599-655.
54. Friston K. J., Williams S., Howard R., Frackowiak R. S., Turner R.: Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med*, 35 (1996) 346-355.
55. Grady C. L., Springer M. V., Hongwanishkul D., McIntosh A. R., Winocur G.: Age-related changes in brain activity across the adult lifespan. *J Cogn Neurosci*, 18 (2006) 227-241.

56. Greicius M. D., Flores B. H., Menon V., Glover G. H., Solvason H. B., Kenna H., Reiss A. L., Schatzberg A. F.: Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biol Psychiatry* (2007) 1-9.
57. Greicius M. D., Krasnow B., Reiss A. L., Menon V.: Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100 (2003) 253-258.
58. Greicius M. D., Supekar K., Menon V., Dougherty R. F.: Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb. Cortex*, 19 (2009) 72-78.
59. Grimm S., Boesiger P., Beck J., Schuepbach D., Birmphohl F., Walter M., Ernst J., Hell D., Boeker H., Northoff G.: Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*, 34 (2009) 932-843.
60. Grimm S., Ernst J., Boesiger P., Schuepbach D., Hell D., Boeker H., Northoff G.: Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical-cortical midline structures. *Hum Brain Mapp*, 30 (2009) 2617-2627.
61. Gusnard D. A., Akbudak E., Shulman G. L., Raichle M. E.: Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98 (2001) 4259-4264.
62. Hajnal J. V., Myers R., Oatridge A., Schwieso J. E., Young I. R., Bydder G. M.: Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magn Reson Med*, 31 (1994) 283-291.
63. Herrmann L. L., Goodwin G. M., Ebmeier K. P.: The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychol Med*, 37 (2007) 1693-1702.
64. Herrmann L. L., Le Masurier M., Ebmeier K. P.: White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 79 (2008) 619-624.
65. Horn D. I., Yu C., Steiner J., Buchmann J., Kaufmann J., Osoba A., Eckert U., Zierhut K., Schiltz K., He H., Biswal B., Bogerts B., Walter M.: Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression – the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. *Frontiers in Systems Neuroscience* (2010) 1-10.
66. Hwang J.-P., Lee T.-W., Tsai S.-J., Chen T.-J., Yang C.-H., Lirng J.-F., Tsai C.-F.: Cortical and subcortical abnormalities in late-onset depression with history of suicide attempts investigated with MRI and voxel-based morphometry. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 23 (2010) 171-184.
67. Janssen J., Beekman A. T. F., Comijs H. C., Deeg D. J. H., Heeren T. J.: Late-life depression: the differences between early- and late-onset illness in a community-based sample. *Int J Geriatr Psychiatry*, 21 (2006) 86-93.
68. Johnson S. C., Baxter L. C., Wilder L. S., Pipe J. G., Heiserman J. E., Prigatano G. P.: Neural correlates of self-reflection. *Brain*, 125 (2002) 1808-1814.

69. Keedwell P. A., Andrew C., Williams S. C. R., Brammer M. J., Phillips M. L.: A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biol. Psychiatry*, 58 (2005) 495-503.
70. Kikinis Z., Fallon J. H., Niznikiewicz M., Nestor P., Davidson C., Bobrow L., Pelavin P. E., Fischl B., Yendiki A., McCarley R. W., Kikinis R., Kubicki M., Shenton M. E.: Gray matter volume reduction in rostral middle frontal gyrus in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr. Res*, 123 (2010) 153-159.
71. Kim H.: A dual-subsystem model of the brain's default network: Self-referential processing, memory retrieval processes, and autobiographical memory retrieval. *Neuroimage*, 61 (2012) 966-977.
72. Köhler S., Thomas A. J., Barnett N. A., O'Brien J. T.: The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychol Med*, 40 (2010) 591-602.
73. Koolschijn P. C. M. P., van Haren N. E. M., Schnack H. G., Janssen J., Hulshoff Pol H. E., Kahn R. S.: Cortical thickness and voxel-based morphometry in depressed elderly. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20 (2010) 398-404.
74. Krishnan K. R., Hays J. C., Blazer D. G.: MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 154 (1997) 497-501.
75. Krishnan K. R., Hays J. C., Tupler L. A., George L. K., Blazer D. G.: Clinical and phenomenological comparisons of late-onset and early-onset depression. *Am J Psychiatry*, 152 (1995) 785-788.
76. Kühner C., Bürger C., Keller F., Hautzinger M.: Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. *Nervenarzt*, 78 (2007) 651-656.
77. Kuperberg G. R., Broome M. R., McGuire P. K., David A. S., Eddy M., Ozawa F., Goff D., West W. C., Williams S. C. R., van der Kouwe A. J. W., Salat D. H., Dale A. M., Fischl B.: Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60 (2003) 878-888.
78. Lassalle-Lagadec S., Sibon I., Dilharreguy B., Renou P., Fleury O., Allard M.: Subacute default mode network dysfunction in the prediction of post-stroke depression severity. *Radiology*, 264 (2012) 218-224.
79. Laufs H., Krakow K., Sterzer P., Eger E., Beyerle A., Salek-Haddadi A., Kleinschmidt A.: Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 100 (2003) 11053-11058.
80. Leppänen J. M.: Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry*, 19 (2006) 34-39.
81. MacFall J. R., Payne M. E., Provenzale J. E., Krishnan K. R.: Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol. Psychiatry*, 49 (2001) 803-806.
82. Manji H. K., Drevets W. C., Charney D. S.: The cellular neurobiology of depression. *Nat. Med.*, 7 (2001) 541-547.

83. Mantini D., Perrucci M. G., Del Gratta C., Romani G. L., Corbetta M.: Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 104 (2007) 13170-13175.
84. MathWorks: MatLab [<http://www.mathworks.de/products/matlab/>]. 05.08.2012
85. Mayberg H. S., Liotti M., Brannan S. K., McGinnis S., Mahurin R. K., Jerabek P. A., Silva J. A., Tekell J. L., Martin C. C., Lancaster J. L., Fox P. T.: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156 (1999) 675-682.
86. Mazziotta J. C., Toga A. W., Evans A., Fox P., Lancaster J.: A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*, 2 (1995) 89-101.
87. Menon V., Uddin L. Q.: Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* (2010) 655-667.
88. Möller H, Laux G, Deister A: „Psychiatrie und Psychotherapie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2009.
89. Northoff G.: Psychopathology and pathophysiology of the self in depression — Neuropsychiatric hypothesis. *Journal of Affective Disorders* (2007) 1-14.
90. Ogawa S., Lee T. M., Kay A. R., Tank D. W.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87 (1990) 9868-9872.
91. Oldfield R. C.: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 (1971) 97-113.
92. Phan K. L., Wager T., Taylor S. F., Liberzon I.: Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16 (2002) 331-348.
93. Raichle M. E., Mintun M. A.: Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29 (2006) 449-476.
94. Raichle M. E., Snyder A. Z.: A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 37 (2007) 1083-90; discussion 1097-9.
95. Raichle M. E., MacLeod A. M., Snyder A. Z., Powers W. J., Gusnard D. A., Shulman G. L.: A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98 (2001) 676-682.
96. Rosas H. D., Liu A. K., Hersch S., Glessner M., Ferrante R. J., Salat D. H., van der Kouwe A., Jenkins B. G., Dale A. M., Fischl B.: Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58 (2002) 695-701.
97. Salat D. H., Buckner R. L., Snyder A. Z., Greve D. N., Desikan R. S. R., Busa E., Morris J. C., Dale A. M., Fischl B.: Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb. Cortex*, 14 (2004) 721-730.

98. Salloway S., Malloy P., Kohn R., Gillard E., Duffy J., Rogg J., Tung G., Richardson E., Thomas C., Westlake R.: MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology*, 46 (1996) 1567-1574.
99. Saß H.: "Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals psychischer Störungen DSM-IV-TR", Hogrefe-Verlag, Göttingen, 2003.
100. Schweitzer I., Tuckwell V., O'Brien J., Ames D.: Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*, 17 (2002) 997-1005.
101. Seeley W. W., Menon V., Schatzberg A. F., Keller J., Glover H. G., Kenna H., Reiss A. L., Greicius M. D.: Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J. Neurosci.* (2007) 2349-2356.
102. Ségonne F., Dale A. M., Busa E., Glessner M., Salat D., Hahn H. K., Fischl B.: A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22 (2004) 1060-1075.
103. Sexton C. E., Allan C. L., Le Masurier M., McDermott L. M., Kalu U. G., Herrmann L. L., Mäurer M., Bradley K. M., Mackay C. E., Ebmeier K. P.: Magnetic Resonance Imaging in Late-Life Depression: Multimodal Examination of Network Disruption MRI in Late-Life Depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 69 (2012) 680-689.
104. Shehzad Z., Kelly A. M. C., Reiss P. T., Gee D. G., Gotimer K., Uddin L. Q., Lee S. H., Margulies D. S., Roy A. K., Biswal B. B., Petkova E., Castellanos F. X., Milham M. P.: The resting brain: unconstrained yet reliable. *Cereb. Cortex*, 19 (2009) 2209-2229.
105. Sheline Y. I., Barch D. M., Price J. L., Rundle M. M., Valshnavl S. N., Snyder A. Z., Mintun M. A., Wang S., Coalson R. S., Reichle M. E.: The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2009) 1942-1947.
106. Sheline Y. I., Pieper C. F., Barch D. M., Welsh-Boehmer 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.: Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Arch. Gen. Psychiatry*, 67 (2010) 277-285.
107. Sheline Y. I., Price J. L., Yan Z., Mintun M. A.: Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (2010) 11020-11025.
108. Singh K. D., Fawcett I. P.: Transient and linearly graded deactivation of the human default-mode network by a visual detection task. *Neuroimage*, 41 (2008) 100-112.
109. Sridharan D., Levitin D. J., Menon V.: 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 (2008) 12569-12574.
110. Sullivan P. F., Neale M. C., Kendler K. S.: Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 157 (2000) 1552-1562.

111. Thomas A. J., Perry R., Kalaria R. N., Oakley A., McMeekin W., O'Brien J. T.: Neuropathological evidence for ischemia in the white matter of the dorsolateral prefrontal cortex in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 18 (2003) 7-13.
112. Tu P.-C., Chen L.-F., Hsieh J.-C., Bai Y.-M., Li C.-T., Su T.-P.: Regional cortical thinning in patients with major depressive disorder: A surface-based morphometry study. *Psychiatry research* (2012).
113. Wellcome Trust Centre for Neuroimaging L: Statistical Parametric Mapping [<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>]. 24.07.2012
114. Whitfield-Gabrieli S., Ford J. M.: Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 8 (2012) 49-76.
115. Whitwell J. L., Crum W. R., Watt H. C., Fox N. C.: Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22 (2001) 1483-1489.
116. Wiebking C., Bauer A., Greck M. de, Duncan N. W., Tempelmann C., Northoff G.: Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: an fMRI study of the depressed "material me". *World J. Biol. Psychiatry*, 11 (2010) 538-549.
117. World Health Organization: WHO | Chapter 2: Burden of Mental and Behavioural Disorders [<http://www.who.int/whr/2001/chapter2/en/index4.html>]. 22.09.2010
118. Wu M., Andreescu C., Butters M. A., Tamburo R., Reynolds C. F., Aizenstein H.: Default-mode network connectivity and white matter burden in late-life depression. *Psychiatry Res*, 194 (2011) 39-46.
119. Wu Q.-Z., Li D.-M., Kuang W.-H., Zhang T.-J., Lui S., Huang X.-Q., Chan R. C. K., Kemp G. J., Gong Q.-Y.: Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI. *Human brain mapping* (2010).
120. Zhou Y., Yu C., Zheng H., Liu Y., Song M., Qin W., Li K., Jiang T.: Increased neural resources recruitment in the intrinsic organization in major depression. *Journal of Affective Disorders* (2010) 220-230.

8 Danksagung

Sehr herzlich möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Vielen Dank an Herrn Univ.- Prof. Dr. C. Zimmer für die freundliche Übernahme der Doktorvaterschaft.

Herzlichen Dank an Dr. med. Christian Sorg für die überaus kompetente, hilfsbereite und geduldige Betreuung dieser Arbeit und die vielen Anregungen.

Vielen Dank an Andrei Manoliu für seine nimmermüde Hilfe und Unterstützung bei allen Fragen zur passenden Methodik.

Vielen Dank an das Team des Neuroimaging Center, Klinikum rechts der Isar, TU München (TUM-NIC), insbesondere Dr. rer. nat. Afra Wohlschläger, Andrew Zherdin, Nick Myers und Dr. Laura Tiemann für die Hilfe und Bereitstellung der nötigen Infrastruktur.

Auch den Ärzten und Pflegern der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Klinikum rechts der Isar vielen Dank für die Zusammenarbeit.

Vielen Dank an alle Patienten und Probanden für Ihre Teilnahme, ohne die die Durchführung der Studie unmöglich gewesen wäre.