

AUS DER KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG



*Untersuchung charakteristischer Veränderungen des Ruhezustands  
bei Depression mittels funktioneller Magnetresonanztomographie –  
der besondere Einfluss glutamaterger Mechanismen auf die  
Funktion des insulären Kortex*

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

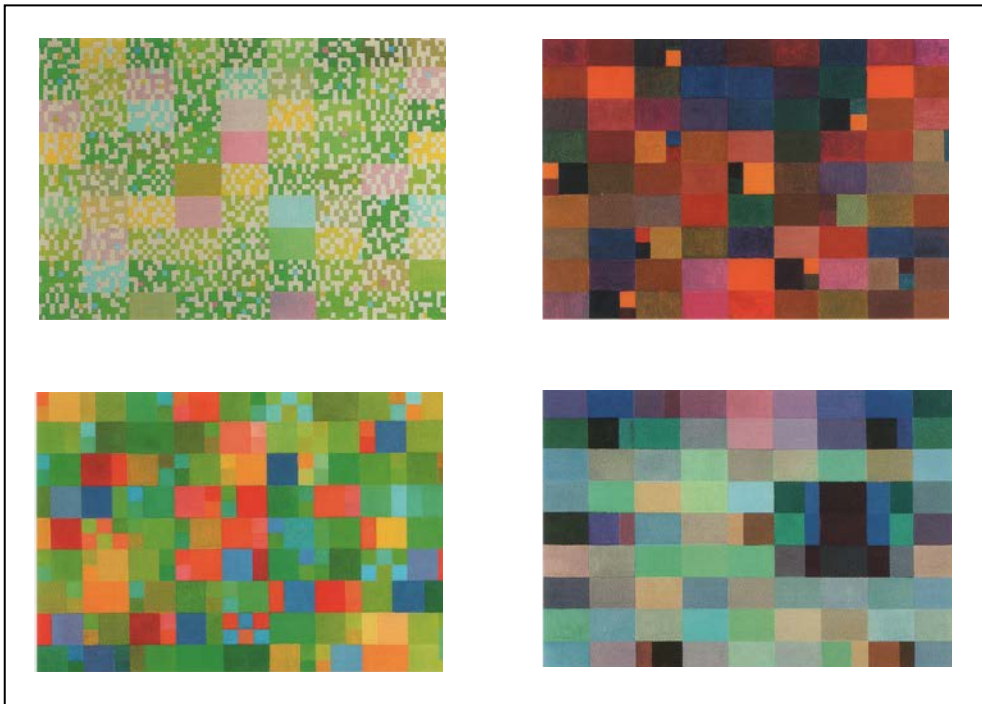
Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Dorothea Irene Horn  
aus Braunschweig

Magdeburg 2013



Frühling, Sommer, Herbst, Winter

Johannes Itten (1888-1976)

© VG Bild-Kunst, Bonn 2013

## ***Dokumentationsblatt***

Horn, Dorothea Irene: *Untersuchung charakteristischer Veränderungen des Ruhezustands bei Depression mittels funktioneller Magnetresonanztomographie – der besondere Einfluss glutamaterger Mechanismen auf die Funktion des insulären Kortex.* – 2013. – 103 Bl.: 24 Abb., 18 Tab., 9 Anl.

Die Erkrankung an einer Depression verursacht starke Einschränkungen der Lebensqualität. Die Ursachen der Depression werden nicht mehr in regional begrenzten Veränderungen vermutet, sondern zeigen sich in einer Störung der Netzwerkstruktur des Gehirns. Dem Zusammenspiel funktioneller Systeme liegen metabolische Vorgänge zugrunde. Ein Einfluss glutamaterger Mechanismen wird aufgrund der starken antidepressiven Wirkung von zum Beispiel Ketamin angenommen. Diese Zusammenhänge wurden durch die Kombination von funktioneller Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanztomographie untersucht. In einem 3 Tesla MRT wurde die funktionelle Konnektivität der Hirnregionen im Ruhezustand gemessen. Die Auswertung erfolgte zum einen hypothesenbasiert für das Zusammenspiel von prägenualen zingulären Kortex und vorderer Insel, zum anderen auf Ganzhirnebene mittels graphentheoretischer Analyse. Zur Untersuchung der behavioralen Relevanz der Graphparameter wurde ein psychometrischer Test zur Aufmerksamkeitsverarbeitung in die Auswertung eingeschlossen. In fünf prädefinierten Regionen wurde die Konzentration von Glutamat und Glutamin bestimmt.

Es wurden krankheitsspezifische Korrelationen von glutamatergen Stoffen im anterioren zingulären Kortex mit funktioneller Ruhezustandskonnektivität und mit der Pfadlänge im anterioren insulären Kortex nachgewiesen. Die Konnektivität, die Konzentration glutamaterger Stoffe im pgACC und Graphparameter in der temporoparietalen Übergangsregion zeigten eine Abhängigkeit von der aktuellen Erkrankungsschwere. Die Graphen der depressiven Patienten behielten Small World-Eigenschaften. Die funktionelle Relevanz der Graphparameter konnte durch deren Korrelation mit behavioralen Messwerten unterstrichen werden.

### ***Schlüsselwörter:***

Depression, funktionelle Magnetresonanztomographie, prägenualer anteriorer zingulärer Kortex, Glutamat, Magnetresonanztomographie, anteriorer insulärer Kortex, funktionelle Konnektivität, Ruhezustand, Graphentheorie

# ***Inhaltsverzeichnis***

|  |     |
|--|-----|
| Abkürzungsverzeichnis .....  | IV  |
| Abbildungsverzeichnis.....   | VI  |
| Tabellenverzeichnis .....  | VII |
| 1 Einführung .....   | 1   |
| 1.1 Allgemeines zur Depression .....                                     | 1   |
| 1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand.....           | 2   |
| 1.3 Graphentheorie .....   | 5   |
| 1.3.1 Globale Graphparameter .....                                       | 6   |
| 1.3.2 Lokale Graphparameter.....   | 7   |
| 1.3.3 Anwendung der Graphentheorie in der psychiatrischen Forschung..... | 9   |
| 1.4 Magnetresonanztomographie .....                                      | 10  |
| 1.4.1 Bedeutung von Glutamat für Depression .....                        | 11  |
| 1.5 Kognitive, affektive und behaviorale Aspekte der Depression.....     | 12  |
| 1.6 Fragestellung und Studiendesign .....                                | 14  |
| 1.6.1 Hypothesen.....  | 15  |
| 2 Material und Methoden .....  | 16  |
| 2.1 Probanden und Patienten.....   | 16  |
| 2.2 Messung und Verarbeitung der fMRT-Daten.....                         | 18  |
| 2.3 Messung und Auswertung der MR-Spektroskopie .....                    | 21  |
| 2.4 Graphentheoretische Auswertung der fMRT-Daten.....                   | 24  |
| 2.5 Psychometrische Messungen .....                                      | 26  |
| 2.5.1 Aufgabe zur Aufmerksamkeitsmodulation durch Salienz (AMST).....    | 27  |
| 2.5.2 Bewertung der visuellen Stimuli .....                              | 28  |
| 2.6 Statistische Methoden .....  | 29  |
| 2.6.1 Testen multipler Hypothesen.....                                   | 30  |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 3     | Ergebnisse.....  | 31 |
| 3.1   | Glutamatmetabolismus und pgACC-AI-Ruhezustandskonnektivität .....              | 31 |
| 3.1.1 | Korrelation der rsFC mit der Konzentration glutamaterger Stoffe.....           | 31 |
| 3.1.2 | Einfluss des klinischen Schweregrades der Depression.....                      | 32 |
| 3.1.3 | Veränderung der Konnektivität bei schwerer depressiven Patienten .....         | 33 |
| 3.1.4 | Metabolitenkonzentration im pgACC und klinischer Schweregrad.....              | 34 |
| 3.1.5 | Spezifischer Einfluss von Glx im pgACC auf pgACC-AI-Konnektivität.....         | 35 |
| 3.2   | Graphanalyse der funktionellen Ruhezustandskonnektivität .....                 | 36 |
| 3.2.1 | Globale Grapheigenschaften.....  | 36 |
| 3.2.2 | Lokale Grapheigenschaften.....   | 37 |
| 3.2.3 | Hubs.....  | 38 |
| 3.3   | Integration von Grapheigenschaften und lokalen Metabolitenkonzentrationen..... | 41 |
| 3.4   | Ergebnisse des behavioralen Tests .....  | 42 |
| 3.4.1 | Bewertung der visuellen Stimuli .....  | 42 |
| 3.4.2 | Auswertung des AMST.....   | 44 |
| 3.4.3 | Integration von Grapheigenschaften und behavioralen Parametern.....            | 46 |
| 4     | Diskussion.....  | 50 |
| 4.1   | Hypothese I und II – Glutamat und rsFC .....                                   | 50 |
| 4.2   | Hypothese III und IV – Graphentheorie und Metabolismus.....                    | 53 |
| 4.3   | Hypothese V - Behaviorale Integration der Graphparameter .....                 | 57 |
| 4.4   | Methodische Einschränkungen der Arbeit.....                                    | 60 |
| 4.5   | Allgemeine Schlussfolgerungen aus den erhobenen Befunden.....                  | 62 |
| 4.6   | Mögliche weiterführende Untersuchungen.....                                    | 64 |
| 5     | Zusammenfassung .....  | 65 |
| 6     | Literaturverzeichnis .....   | 66 |
| 7     | Danksagung.....  | 76 |
| 8     | Eidesstattliche Erklärung.....   | 78 |
| 9     | Lebenslauf.....  | 79 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 10   | Publikationen .....   | 80 |
| 11   | Anhang .....  | 83 |
| 11.1 | Namen und Position der modifizierten AAL-Regionen .....         | 83 |
| 11.2 | Aufteilung des zingulären Kortex.....                           | 85 |
| 11.3 | MRS-Voxel.....  | 86 |
| 11.4 | Fisher-Informationsmatrix .....                                 | 87 |
| 11.5 | MRS-Mittelwerte mit Standardabweichungen .....                  | 87 |
| 11.6 | Formel für die Abstandskorrektur der Kantenwichtung.....        | 89 |
| 11.7 | Gruppenvergleich der Hub-Score-Parameter.....                   | 90 |
| 11.8 | Bildbewertung .....   | 91 |
| 11.9 | Zusammenhang von basaler Reaktionszeit und Graphparametern..... | 93 |

## *Abkürzungsverzeichnis*

| <b>Abkürzung</b> | <b>Angloamerikanisch</b>              | <b>Deutsch</b>                                      |
|------------------|---------------------------------------|---|
| AAL              | automated anatomic labeling           | automatische anatomische Markierung                 |
| AI               | anterior insula                       | anteriorer insulärer Kortex                         |
| AMST             | attention modulation by salience task | Aufgabe zur Aufmerksamkeitsmodulation durch Salienz |
| ANOVA            | analysis of variance                  | Varianzanalyse                                      |
| BCI              | betweenness centrality index          | Betweenness-Zentralität                             |
| BOLD             | blood oxygen level dependent          | vom Blutsauerstoffgehalt abhängig                   |
| CC               | clustering coefficient                | Clusteringkoeffizient                               |
| Cho              | Choline                               | Cholin  |
| cPL              | characteristic path length            | charakteristische Pfadlänge                         |
| CRLB             | Cramer-Rao Lower Bound                | Cramer-Rao-Schranke                                 |
| Cr               | Creatine                              | Kreatin   |
| dACC             | dorsal anterior cingulate cortex      | dorsaler anteriorer zingulärer Kortex               |
| dIPFC            | dorsolateral prefrontal cortex        | dorsolateraler präfrontaler Kortex                  |
| DMN              | default mode network                  | Default Mode-Netzwerk                               |
| EEG              | electroencephalography                | Elektroenzephalographie                             |
| $E_{glob}$       | global efficiency                     | globale Effizienz                                   |
| EKT              | electroconvulsive therapy             | Elektrokrampftherapie                               |
| $E_{loc}$        | local efficiency                      | lokale Effizienz                                    |
| Emo              | emotional picture                     | Bild der emotionalen Kategorie                      |
| EPI              | echo-planar imaging                   | echoplanare Bildgebung                              |
| FDR              | false discovery rate                  | False Discovery Rate                                |
| fMRT             | functional magnetic resonance imaging | funktionelle Magnetresonanztomographie              |
| FWER             | family wise error rate                | versuchsbezogene Irrtumswahrscheinlichkeit          |
| FWHM             | full width at half maximum            | Peakbreite bei halber Höhe                          |
| Glc              | glucose                               | Glukose   |
| Gln              | glutamine                             | Glutamin  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Angloamerikanisch</b>              | <b>Deutsch</b>                            |
|------------------|---------------------------------------|---|
| Glu              | glutamate                             | Glutamat                                  |
| Glx              | glutamate and glutamine               | Glutamat und Glutamin                     |
| HAMD             | Hamilton rating scale for depression  | Hamilton-Depressionsskala                 |
| HS               | high salient picture                  | hochsalientes Bild                        |
| ICA              | independent component analysis        | unabhängige Komponentenanalyse            |
| L                | left                                  | links                                     |
| LS               | low salient picture                   | niedrigsalientes Bild                     |
| MEG              | magnetoencephalography                | Magnetenzecephalographie                  |
| ml               | myo-Inositole                         | myo-Inositol                              |
| MNI              | Montreal Neurological Institute       | Neurologisches Institut Montreal          |
| NAA              | N-acetylaspartate                     | N-Acetyl-Aspartat                         |
| PCC              | posterior cingulate cortex            | posteriorer zingulärer Kortex             |
| PET              | positron emission tomography          | Positronenemissionstomographie            |
| pgACC            | pregenual anterior cingulate cortex   | prägenualer anteriorer zingulärer Kortex  |
| PI               | participation index                   | Partizipationskoeffizient                 |
| PL               | path length                           | Pfadlänge                                 |
| R                | right                                 | rechts                                    |
| ROI              | region of interest                    | Hirnregion von besonderem Interesse       |
| rsFC             | resting state functional connectivity | funktionelle Konnektivität im Ruhezustand |
| Sex              | sexual picture                        | Bild der erotischen Kategorie             |
| sgACC            | subgenual anterior cingulate cortex   | subgenualer anteriorer zingulärer Kortex  |
| SD               | standard deviation                    | Standardabweichung                        |
| SNR              | signal to noise ration                | Signal-Rausch-Verhältnis                  |
| SWI              | small world index                     | Kleine-Welt-Index                         |
| TPJ              | temporoparietal junction              | temporoparietale Übergangsregion          |
| WHO              | World Health Organization             | Weltgesundheitsorganisation               |



## ***Abbildungsverzeichnis***

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Physiologie des BOLD-Effekts .....  | 2  |
| Abbildung 2: Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand .....                               | 5  |
| Abbildung 3: Schematische Darstellung von Graphen .....                                    | 9  |
| Abbildung 4: Position der Voxel für die MR-Spektroskopie .....                             | 21 |
| Abbildung 5: Exemplarisches MR-Spektrum.....   | 23 |
| Abbildung 6: Exemplarische Adjazenzmatrizen .....  | 25 |
| Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Korrelationskoeffizienten und Abstand der Regionen..... | 25 |
| Abbildung 8: Schematische Darstellung des psychometrischen Messparadigmas (AMST).....      | 28 |
| Abbildung 9: Schematische Darstellung der Bildbewertung.....                               | 29 |
| Abbildung 10: Korrelation von Glx/Cr und rsFC zwischen pgACC und AI.....                   | 32 |
| Abbildung 11: Korrelation des klinischen Schweregrades mit rsFC und Glx.....               | 33 |
| Abbildung 12: Funktionelle Konnektivität im Subgruppenvergleich.....                       | 34 |
| Abbildung 13: Metabolitenkonzentrationen im Subgruppenvergleich.....                       | 35 |
| Abbildung 14: Spezifische Korrelation von Glx im pgACC mit rsFC zwischen pgACC und AI..... | 36 |
| Abbildung 15: Darstellung eines Graphen .....  | 37 |
| Abbildung 16: Hubregionen .....  | 40 |
| Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Glx/Cr im dACC und Pfadlänge der AI.....               | 42 |
| Abbildung 18: Bewertung der Bildkategorien bezüglich verschiedener Eigenschaften.....      | 43 |
| Abbildung 19: Interaktionseffekte von Bildkategorie und Tonposition .....                  | 45 |
| Abbildung 20: Korrelation von Pfadlänge im rechten Gyrus angularis und Reaktionszeit ..... | 48 |
| Abbildung 21: Korrelation von HAMD-Werten mit PL und BCI im rechten Gyrus angularis.....   | 49 |
| Abbildung 22: Aufteilung des zingulären Kortex in kleinere ROIs.....                       | 85 |
| Abbildung 23: Position der Voxel für die MR-Spektroskopie .....                            | 86 |
| Abbildung 24: Fisher-Informationsmatrix .....  | 87 |

## ***Tabellenverzeichnis***

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Medikation der Patienten am Tag der ersten MRT-Messung.....                          | 17 |
| Tabelle 2: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten- und Probandengruppen.....          | 18 |
| Tabelle 3: Vorverarbeitung der funktionellen MRT-Daten.....                                     | 20 |
| Tabelle 4: Position und Größe der MRS-Voxel.....  | 21 |
| Tabelle 5: Demographische Beschreibung der Subgruppe für psychometrische Tests.....             | 27 |
| Tabelle 6: Durchschnittswerte der globalen Grapheneigenschaften und Gruppenvergleich .....      | 37 |
| Tabelle 7: Darstellung des Gruppenvergleichs für Graphparameter in den MRS-Regionen .....       | 38 |
| Tabelle 8: Regionen, welche in beiden Gruppen als Hubs identifiziert wurden.....                | 39 |
| Tabelle 9: Regionen, welche in der einen oder anderen Gruppe als Hubs klassifiziert wurden..... | 40 |
| Tabelle 10: Reaktionszeitunterschiede nach verschiedenen Bildkategorien .....                   | 46 |
| Tabelle 11: Korrelation von Reaktionszeiten und Pfadlänge im bilateralen Gyrus angularis .....  | 47 |
| Tabelle 12: Liste der 102 Regionen im Graphen .....   | 84 |
| Tabelle 13: Metabolitenwerte ( $\pm$ Standardabweichung) im 1. Studienteil.....                 | 87 |
| Tabelle 14: Metabolitenwerte ( $\pm$ Standardabweichung) im 2. Studienteil.....                 | 88 |
| Tabelle 15: Gruppenvergleich der Hub-Score-Parameter.....                                       | 90 |
| Tabelle 16: Mittelwerte für die Bewertung der verschiedenen Bildkategorien .....                | 91 |
| Tabelle 17: Vergleich der Bildkategorien nach der subjektiven Bewertung.....                    | 92 |
| Tabelle 18: Korrelation von TPJ-Graphparametern mit Reaktionszeitreferenz und HAMD-Werten..     | 93 |

## **1 Einführung**

### **1.1 Allgemeines zur Depression**

Depressive Erkrankungen verursachen weltweit und insbesondere in Ländern mit hohem und mittlerem Einkommen eine ausgeprägte Einschränkung der Lebensqualität. Dies wird unter anderem aus Erhebungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) deutlich, welche Krankheiten auflisten, deren klinische Ausprägung den größten Verlust an gesunder Lebenszeit verursachen (Murray et al. 2012, World Health Organization 2008). Aufgrund des frühen Krankheitsbeginns beträgt die Krankheitsdauer häufig viele Jahre und führt zu einem hohen Leidensdruck für die Betroffenen. Dieser wird verstärkt durch die schwierige Vorhersagbarkeit der optimalen Therapie und den damit verbundenen aufeinanderfolgenden Therapieversuchen sowie die soziale Stigmatisierung der Erkrankung (Cook et al. 2010, Lasalvia et al. 2013, Wahl 2012). Der langwierige Verlauf depressiver Erkrankungen und ihr frühes Auftreten im erwerbsfähigen Alter verursachen außerdem einen nicht unerheblichen ökonomischen Schaden (Gustavsson et al. 2011, Sobocki et al. 2006, Wittchen et al. 2010).

Klinisch zeichnet sich eine typische depressive Episode (Major Depression) vorrangig durch eine gedrückte Stimmung sowie Verminderung von Antrieb und Aktivität aus. Diese typischen psychischen Symptome können von vielfältigen somatischen Veränderungen, wie Schlaf- und Verdauungsstörungen oder Appetit- und Libidoverlust, begleitet werden. Viele Patienten klagen außerdem über eine ausgeprägte Interessen- und Freudlosigkeit (Anhedonie) und darüber, grübelnd an immer gleichen Gedanken festzuhängen. Klinisch und therapeutisch wichtig ist die Abgrenzung von unipolaren Depressionen zu bipolaren Erkrankungen, bei denen sich depressive und manische Phasen abwechseln. (Dilling 2011, Möller et al. 2010)

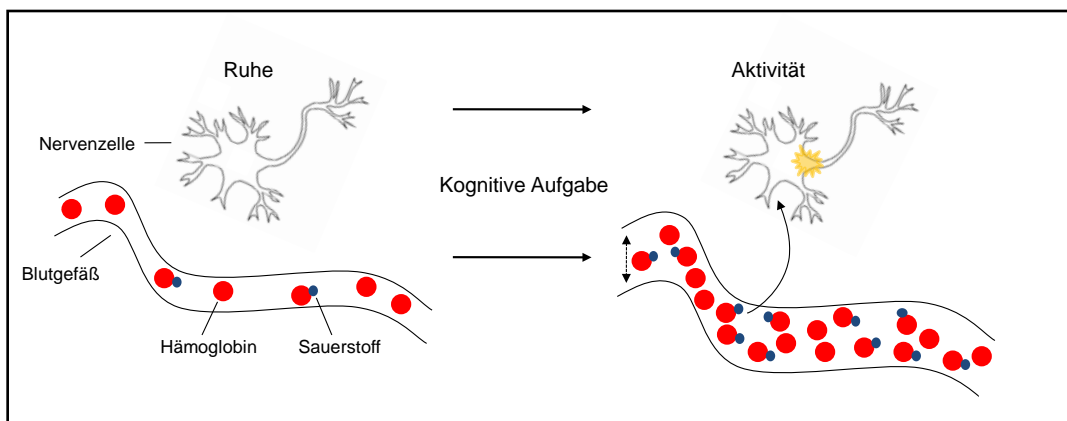
Bisher gibt es für die beschriebenen Symptome kein einheitliches pathophysiologisches Konzept. Es wurden einerseits regionale Veränderungen auf struktureller, funktioneller und metabolischer Ebene sowie andererseits globale Veränderungen der funktionellen Netzwerke im Gehirn beschrieben. Zusätzlich gibt die Wirksamkeit bestimmter Medikamente, welche Neurotransmittersysteme beeinflussen, Hinweise auf die neuronalen Mechanismen bei depressiven Erkrankungen.

Die Vielfalt an vorliegenden Befunden und Ergebnissen der aktuellen Hirnforschung deutet darauf hin, dass bei depressiven Patienten die Funktion komplexer Netzwerke beeinträchtigt ist (Anand et al. 2005, Drevets et al. 2008, Vasic et al. 2009). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass lokal definierbare metabolische und funktionelle Veränderungen eine Rolle bei Depressionen spielen (Mayberg et al. 2005, Rajkowska et al. 1999). Ziel dieser Arbeit ist es daher, verschiedene Methoden in ein Modell zu integrieren, welches die Darstellung lokaler und globaler Strukturebenen und deren Vernetzung er-

möglichst. Im Folgenden sollen die einzelnen Methoden und die bekannten Ergebnisse im Bereich der Depressionsforschung erläutert werden.

## 1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand

Neben der Elektro- und Magnetenzephalographie (EEG und MEG) sowie der Positronenemissionstomographie (PET) wird zur Untersuchung der Hirnfunktion zunehmend die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) verwendet. Diese Technik ermöglicht durch die Anwendung starker Magnetfelder (circa 1,5 bis 7 Tesla in klinischen Studien) eine hohe räumliche und je nach Messsequenz auch zeitliche Auflösung. Messbar werden funktionelle Veränderungen der Hirnaktivität durch den sogenannten BOLD-Effekt (blood oxygen level dependent), welcher aus den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut resultiert (Ogawa et al. 1990). Rote Blutkörperchen, die keinen Sauerstoff gebunden haben, führen während einer  $T_2^*$ -gewichteten fMRT-Messung zu einer Signalabschwächung. In neuronal aktiven Hirnregionen findet jedoch eine Überkompensation des Sauerstoffverbrauchs durch vermehrten Blutfluss statt. Durch diesen vermehrten Blutfluss kommt es trotz erhöhten Sauerstoffverbrauchs bei regionaler Nervenaktivität zu einer Signalverstärkung (siehe Abbildung 1) (Stöcker und Shah 2013).



**Abbildung 1: Physiologie des BOLD-Effekts.** In Folge der neuronalen Aktivierung kommt es zu vermehrtem Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitiger regionaler Erweiterung der Blutgefäße. Der erhöhte Anteil an Sauerstoff tragendem Hämoglobin führt zu einer Verstärkung des MR-Signals. (Abbildung modifiziert nach Stöcker und Shah 2013, Abb. 2.11., S. 77)

Zahlreiche Studien haben mit Hilfe von Versuchsparadigmen, bei denen die Probanden während der fMRT-Messung bestimmte Aufgaben bearbeiten müssen, depressive Patienten untersucht und Einblicke in die Ursache krankheitstypischer Funktionseinschränkungen erbracht (Keedwell et al. 2005, Rigucci et al. 2009). Allerdings hat sich parallel zu diesen Ansätzen, welche regionale Veränderungen untersuchten, zunehmend eine Betrachtungsweise etabliert, die die Depression als Krankheit begreift, welche das Gleichgewicht des funktionellen Zusammenspiels verschiedener Regionen beeinträchtigt (Drevets et al. 2008, Mayberg 1997).

Biswal und Kollegen beschrieben 1995 erstmals das funktionelle Zusammenspiel der bilateralen Motorareale in Abwesenheit jeglicher motorischer Aktivität (Biswal et al. 1995). Seitdem wird zunehmend angenommen, dass ein sinnvoller Ansatz zur Untersuchung von Hirnfunktionen auch darin besteht, die Hirnaktivität ohne spezifische Aufgabe, also im sogenannten „Ruhezustand“ zu messen. Das Gehirn verursacht, selbst wenn es keine spezifische Aufgabe bearbeitet, 20% des Energiebedarfs des gesamten Körpers. Da bei kognitiven Prozessen nur ein geringfügiger Anstieg des Energieverbrauchs stattfindet, liegt es nahe, dass auch im Ruhezustand intrinsische neuronale Aktivität vorhanden ist. (Fox et al. 2005, Raichle et al. 2006)

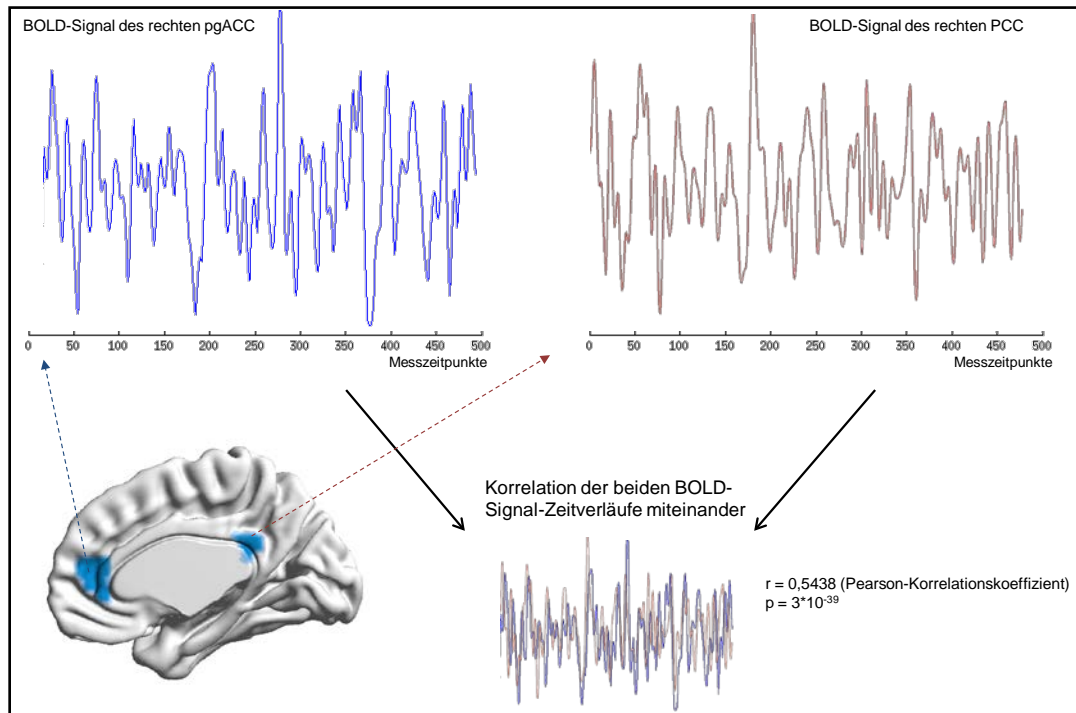
Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand (rsFC) wird definiert als die Korrelation der im fMRT gemessenen Zeitverläufe der BOLD-Signale in zwei Hirnregionen (siehe Abbildung 2). Zur Messung dieses BOLD-Signals liegen die Probanden für fünf bis zehn Minuten ohne spezifische Aufgabenstellung im MR-Tomographen. Einen wichtigen Vorteil bietet diese Untersuchung insbesondere für Patienten, da sie keine kognitiv anspruchsvollen Aufgaben lösen müssen. Des Weiteren zeichnet sie sich durch den Wegfall von leistungsabhängigen Effekten sowie die vereinfachte Durchführbarkeit aus. Regionen, welche untereinander eine hohe funktionelle Konnektivität zeigen, erfüllen häufig eine gemeinsame Funktion zum Beispiel der Motorik oder der visuellen Verarbeitung (Beckmann et al. 2005, Biswal et al. 1995, Damoiseaux et al. 2006). Bestimmte Hirnareale können somit unterschiedlichen funktionellen Netzwerken zugeordnet werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Regionen, welche strukturell stärker miteinander verbunden sind, höhere rsFC-Werte zeigen (Hagmann et al. 2008, Honey et al. 2009, Shen et al. 2012). Durch diese Befunde gelang die Bestätigung, dass durch rsFC tatsächlich das neuronale Zusammenspiel von Hirnregionen dargestellt wird.

Funktionelle Ruhezustandsveränderungen bei Depression konnten durch veränderte Konnektivität des Default-Mode-Netzwerks (DMN) gezeigt werden (Greicius et al. 2007, Manji et al. 2003). Das DMN besteht aus Regionen, welche zunächst in aufgabenbasierten Studien auffielen, da sie konsistent mit einer Aktivitätsminderung während der Bearbeitung kognitiver Aufgaben reagierten. In Ruhezustandsstudien wurde das DMN als funktionell miteinander verbundene Gruppe von Regionen nachgewiesen (Fox et al. 2005). Des Weiteren wurden sowohl während kognitiver Aufgaben als auch im Ruhezustand Hinweise für die erstmals von Helen Mayberg postulierte kortikolimbische Dysfunktion gefunden (Anand et al. 2009, Anand et al. 2005, Mayberg 1997). Sie wird vor allem für die gestörte Stimmungsregulation bei depressiven Patienten verantwortlich gemacht. Ruhezustandsveränderungen konnten für diese Regionen auch mittels Granger-Kausalitäts-Analysen gezeigt werden (Hamilton et al. 2010). Lui und Kollegen beschrieben nicht nur zwischen Kontrollen und Patienten sondern auch zwischen therapierefraktären und gut therapierbaren Patienten Unterschiede der Konnektivität in präfrontalen, limbischen und thalamischen Regionen (Lui et al. 2011).

Eine Abhängigkeit der Veränderungen in dieser intrinsischen Organisation der Netzwerke von der Schwere der depressiven Erkrankung wurde bereits beschrieben (Zhou et al. 2010). Darüber hinaus wurde der Nutzen von rsFC zur Unterscheidung von Patienten und Kontrollprobanden mittels Algorithmen des maschinellen Lernens gezeigt (Craddock et al. 2009).

Sheline und Kollegen konnten zum Beispiel zeigen, dass drei wichtige Ruhezustandsnetzwerke bei Patienten verstärkt funktionell mit dem bilateralen dorsomedialen präfrontalen Kortex verbunden sind (Sheline et al. 2010). Aufgrund der vielfältigen Symptomatik der Depression sind für die weitere Erforschung ihrer Pathophysiologie verschiedene Ruhezustandsnetzwerke von Interesse. Hierzu gehören neben dem Salienznetzwerk (Seeley et al. 2007) das DMN, welches mit Grübelneigung in Verbindung gebracht wird (Berman et al. 2011, Hamilton et al. 2011).

In einem Teil der bisher genannten Studien wurde *a priori* eine Region von besonderem Interesse definiert und von dieser ausgehend die funktionelle Konnektivität mit allen anderen Hirnregionen untersucht (engl. seed-based analysis). Andere Arbeiten teilten das Ruhezustandssignal mittels unabhängiger Komponentenanalyse (engl. ICA) in einzelne Netzwerke auf. Die erstgenannte Methode beruht auf zuvor getroffenen Annahmen und auch die ICA kann nicht das Zusammenspiel aller Hirnregionen miteinander erfassen. Aus diesem Grund bietet die Graphentheorie einen vielversprechenden methodischen Ansatz, welcher weitestgehend ohne *a priori* definierte Hypothesen auskommt und sowohl globale als auch regionale Netzwerkeigenschaften beschreiben kann. Ausführliche Erläuterungen zu den unterschiedlichen Auswertungsmethoden von rsFC-Daten bietet ein 2010 erschienener Übersichtsartikel (van den Heuvel et al. 2010a).



**Abbildung 2: Funktionelle Konnektivität im Ruhezustand:** Beispielhafte Darstellung der BOLD-Signal-Zeitverläufe in zwei Regionen des Default-Mode-Netzwerks. Für den dargestellten Verlauf wird das Signal aller zu dieser Region gehörenden Voxel gemittelt. Die Korrelation dieser beiden aus 483 Datenpunkten bestehenden Messreihen ergibt eine hochsignifikante positive Korrelation. Der Wert des Pearson-Korrelationskoeffizienten  $r$  beschreibt somit die Stärke der funktionellen Konnektivität zwischen pgACC und PCC.  $r$  kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Negative Werte nahe -1 beschreiben entgegengesetzte Zeitverläufe des BOLD-Signals (Antikorrelation) und Werte nahe 1 zeigen eine hohe Übereinstimmung der Fluktuationen im Ruhezustand. pgACC (prägenualer anteriorer zingulärer Kortex), PCC (posteriorer zingulärer Kortex), BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)

### 1.3 Graphentheorie

Die Graphentheorie ist ein vielfältig verwendbares mathematisches Konzept zur Beschreibung komplexer Systeme. Sie wird in vielen wissenschaftlichen Bereichen angewendet und mittlerweile auch in den Neurowissenschaften zur Untersuchung komplexer neuronaler Zusammenhänge verwendet (Bullmore et al. 2009). Zur Generierung eines Graphen können sowohl strukturelle als auch funktionelle Daten verschiedener bildgebender Verfahren verwendet werden.

Ein Graph ist ein mathematisches Modell eines komplexen Systems, welcher aus einer definierten Menge von Knoten (auch Ecken, engl. Nodes) und den jeweils zwei Knoten verbindenden Kanten (engl. Edges) besteht. Er wird entweder als Adjazenzmatrix, welche ebenso viele Reihen und Spalten wie Knoten hat und in der jedes Feld die Kante zwischen zwei Knoten repräsentiert (siehe Abbildung 6), oder als Abbildung mit Knotenpunkten und Linien für die Kanten dargestellt (Abbildung 3C). Ein Graph kann entweder binär (Kanten existieren oder existieren nicht) oder gewichtet (jede Kante hat einen bestimmten Wert) und gerichtet oder ungerichtet (Richtung der Kanten vorhanden oder nicht)

sein. Im Fall dieser Untersuchung repräsentieren die Knoten die zuvor definierten Hirnregionen und die Kanten beschreiben deren funktionelle Ruhezustandskonnektivität mit dem Korrelationskoeffizienten  $r$  als Wichtung (siehe Abbildung 2).

Da in der zunächst entstehenden Adjazenzmatrix für fMRT-Daten jeder Knoten mit jedem anderen Knoten verbunden ist und somit auch Kanten vorhanden sind, welche nur sehr schwache oder nicht real existierende funktionelle Verbindungen repräsentieren, müssen einige Kanten aus dem Graphen entfernt werden. Dies kann einerseits durch die Festlegung eines Schwellenwerts geschehen, welcher das minimale Gewicht der verbleibenden Kanten festlegt. Andererseits ist es möglich, nacheinander die jeweils schwächste Verbindung zu entfernen, bis nur noch ein gewisser Prozentsatz an Kanten verbleibt. (Rubinov et al. 2010, van den Heuvel et al. 2010a)

Zur Beschreibung eines Graphen können verschiedene Parameter verwendet werden. Diese können einerseits den Graphen als Ganzes beschreiben (globale Parameter) oder die Eigenschaften jedes einzelnen Knotens darstellen (lokale Parameter). Im Folgenden sollen kurz die für diese Arbeit wichtigen Parameter mit ihrer Bedeutung für die Funktion neuronaler Systeme beschrieben werden. Eine ausführliche Darstellung inklusive der verwendeten Berechnungsformeln findet sich in der Publikation, welche das Erscheinen der in dieser Arbeit verwendeten Software begleitet hat (Rubinov et al. 2010).

### 1.3.1 Globale Graphparameter

Biologische Netzwerke zeichnen sich zum einen durch einen hohen Grad an Segregation aus. Segregation bedeutet, dass Hirnregionen hochspezialisiert die Verarbeitung von bestimmten Informationen übernehmen. Hierzu sind diese eng mit ihren funktionellen Nachbarregionen verknüpft. Das Vorhandensein solcher Gruppen (engl. Cluster) von Regionen im neuronalen Netzwerk wird durch den **Clusteringkoeffizienten** (CC) beschrieben (siehe Abbildung 3A und B). Dieser gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Nachbarregionen eines Knotens auch untereinander verbunden sind. Ein weiterer Parameter zur Beschreibung der Spezialisierung eines Netzwerks ist die **Modularität** (engl. Modularity). Sie ergibt sich aus der Zuordnung aller Knoten zu Modulen. Innerhalb dieser Module sind die Knoten eng miteinander verbunden und es existieren nur wenige Kanten zu Knoten in anderen Modulen (Girvan et al. 2002)(Abbildung 3A).

Zum anderen zeichnen sich biologische Netzwerke dadurch aus, dass sie ausgesprochen schnell und effizient verschiedenste Informationen verarbeiten können. Diese globale Fähigkeit zur Integration wird durch die durchschnittliche Länge der kürzesten Pfade zwischen allen Paaren von Knoten beschrieben und **charakteristische Pfadlänge** (cPL) genannt. Die Länge eines Pfades (auch Kantenzug genannt, engl. Path) ergibt sich aus der Anzahl an Kanten, die zwischen zwei Knoten liegen. Eine kurze cPL spricht für eine effiziente Informationsverarbeitung. Die **globale Effizienz** ( $E_{\text{glob}}$ ) ist der



Kehrwert der cPL und beschreibt ebenfalls die globale Integration der Netzwerkkomponenten (Latora et al. 2001).

Ein weiteres Charakteristikum, welches 1998 das erste Mal für biologische Systeme beschrieben wurde, sind Small World-Eigenschaften (Watts et al. 1998). Der **Small World Index** (SWI) beschreibt die Kombination von Integration und Segregation in einem komplexen System, die sich in optimaler Informationsverarbeitung mit minimalem Energiebedarf widerspiegelt. Small-World-Eigenschaften äußern sich in einem relativ großen CC und einer relativ kurzen cPL. Damit nehmen diese Graphen eine Zwischenposition ein zwischen Graphen mit regulärer und Graphen mit zufälliger Netzwerkstruktur (Abbildung 3B). Reguläre Graphen haben einen hohen CC, aber gleichzeitig eine lange cPL, die die globale Effizienz einschränkt. Zufällige Graphen haben dagegen eine kurze cPL, aber kaum Clusterbildung, so dass die lokale Effizienz vermindert ist.

Um eine Vergleichbarkeit der globalen Parameter zwischen verschiedenen Graphen zu erreichen, werden die realen Werte mit Hilfe von Werten, welche für korrespondierende Zufallsgraphen berechnet wurden, normalisiert. Dieser Referenzgraph behält die Wahrscheinlichkeitsverteilung für das Vorkommen bestimmter Gradzahlen (engl. degree distribution) sowie Anzahl und Wichtung der Kanten des originalen Graphen bei. In ihm werden jedoch Knoten zufällig miteinander verbunden (Maslov et al. 2002). Die normalisierten Parameter sollten für Graphen mit Small World-Eigenschaften die im Folgenden genannten Werte annehmen (Rubinov et al. 2010, van den Heuvel et al. 2010a):

$$CC = \frac{CC_{\text{Originalgraph}}}{CC_{\text{Zufallsgraph}}} > 1; cPL = \frac{cPL_{\text{Originalgraph}}}{cPL_{\text{Zufallsgraph}}} \approx 1; SWI = \frac{CC}{cPL} \gg 1$$

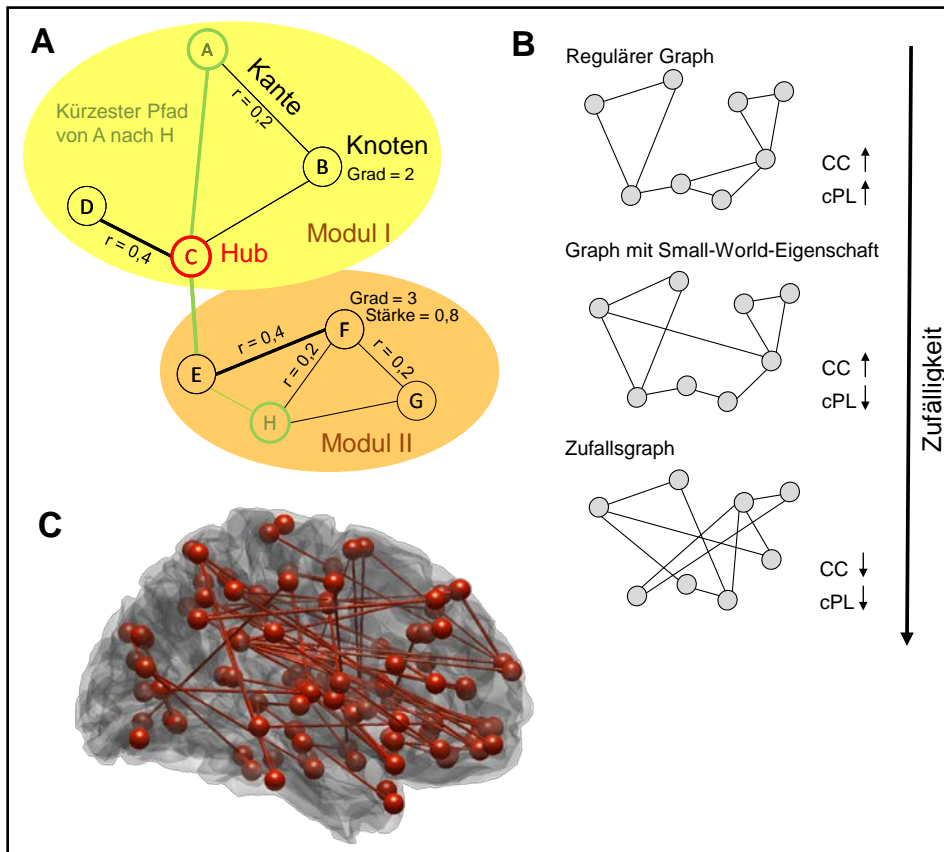
### 1.3.2 Lokale Graphparameter

Der **Grad** (engl. Degree) eines Knotens ist die Basis für die Berechnung vieler weiterer Parameter. Er gibt an, wie viele Kanten von einem Knoten ausgehen beziehungsweise wie viele direkte Nachbarn dieser hat. Eine Variante des Grades, welche die Wichtung der abgehenden Kanten einbezieht, ist die **Stärke** (engl. Strength) (Abbildung 3A). Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass ein hoher Grad für eine starke Integration und somit für eine erhöhte Wichtigkeit im Netzwerk spricht.

Analog zu den globalen Parametern der Integration gibt es auch eine lokale **Pfadlänge** (PL), welche angibt, wie lang die kürzesten Pfade von einem Knoten zu allen anderen Knoten des Netzwerks im Durchschnitt sind. Die **lokale Effizienz** ( $E_{loc}$ ), welche als Kehrwert des Durchschnitts der kürzesten Pfade zwischen allen Nachbarn des Knotens berechnet wird, beschreibt die Leistungsfähigkeit der lokalen Informationsverarbeitung.

Aus der modularen Netzwerkstruktur ergibt sich der **Participation Index** (PI), welcher beschreibt, wie viele Verbindungen ein Knoten zu den Knoten seines Moduls relativ zu seinen Verbindungen zu anderen Modulen ausbildet. Dieser Wert erlaubt die Unterscheidung von Knoten mit hoher Gradzahl in regionale (engl. provincial) Hubs und verbindende (engl. connector) Hubs. Ein niedriger PI spricht dafür, dass der Knoten die modulare Segregation fördert (regionaler Hub), ein hoher PI dafür, dass der Knoten an der modularen Integration beteiligt ist (connector Hub).

Als Hubs (deutsch: Mittelpunkt/Zentrum) werden Hirnregionen bezeichnet, welche eine zentrale Stellung in der Funktionsweise des neuronalen Systems einnehmen (Abbildung 3A). Dazu interagieren sie mit zahlreichen anderen Regionen und fördern die funktionelle Integration der verschiedenen Module. Klassischerweise wird diese Zentralität eines Knotens mit dem **Betweenness Centrality Index** (BCI) beschrieben. Durch einen Hub verlaufen viele der kürzesten Pfade zwischen allen Knoten des Graphen. Daraus ergibt sich ein hoher Wert für den BCI (He et al. 2009). Andere Parameter beschreiben ebenfalls, wie wahrscheinlich es ist, dass ein Knoten als Hub fungiert. Hierzu gehören ein hoher Grad und eine kurze Pfadlänge zu allen anderen Knoten. Der Kehrwert der Pfadlänge wird teilweise als ‚Closeness Centrality‘ bezeichnet (Achard et al. 2006, Buckner et al. 2009, He et al. 2010, Rubinov et al. 2010, Sporns et al. 2007). Van den Heuvel und Kollegen haben für eine klinische Studie bei schizophrenen Patienten einen Punktwert (Hub-Score) entworfen, welcher einen hohen Grad und großen BCI sowie kurze Pfadlänge und einen niedrigen lokalen Clusteringkoeffizienten zusammenfasst (van den Heuvel et al. 2010b).



**Abbildung 3: Schematische Darstellung von Graphen.** **A:** Die Kreise A-H stellen Knoten (Hirnregionen) dar; die Verbindungslinien zwischen ihnen ihre funktionelle Verbindung und deren Wichtigkeit (Korrelationskoeffizient  $r$ ). **B:** Verschiedene Möglichkeiten der Netzwerktopologie zur Veranschaulichung der Zwischenposition der Graphen mit Small-World-Eigenschaften (CC: Clusteringkoeffizient, cPL: charakteristische Pfadlänge). Abbildungen A und B modifiziert nach van den Heuvel et al. (2010a) und Rubinov et al. (2010). **C:** Darstellung von 102 Hirnregionen als Knoten und 1% der am stärksten gewichteten Konnektivitätswerte als Kanten (eigene Darstellung eines beispielhaften Probanden).

### 1.3.3 Anwendung der Graphentheorie in der psychiatrischen Forschung

Durch die Berechnung der oben genannten Graphparameter wird ein über die Analyse der funktionalen Konnektivität hinausgehender Vergleich der Netzwerkstruktur von depressiven Patienten und gesunden Kontrollen möglich. Die drei momentan vorliegenden graphentheoretischen Studien bei depressiven Patienten zeigen keine konsistenten Ergebnisse. Zhang und Kollegen fanden eine Verminderung der charakteristischen Pfadlänge bei Patienten und berichteten lokale Veränderungen von Grad, BCI und lokaler Effizienz. Auch ein Zusammenhang der Erkrankungsschwere und -dauer mit lokalen Graphparametern wurde von ihnen gefunden (Zhang et al. 2011). Jin und Kollegen haben eine kleine Gruppe Heranwachsender mit Depression untersucht und berichteten einen verringerten SWI bei Patienten im Gegensatz zu gesunden Jugendlichen. Lokal war der Grad einiger Regionen bei Patienten erhöht (Jin et al. 2011). Eine bei schlafenden depressiven Patienten durchgeführte EEG-Studie zeigte eine Veränderung des SWI durch erhöhte Pfadlänge (Leistedt et al. 2009).

Trotz der beschriebenen Befunde bei depressiven Patienten ist nicht davon auszugehen, dass sich bei dieser Erkrankung eine Aufhebung der Small World-Eigenschaften zeigt. Denn selbst bei schizophrenen Patienten, welche gerade in ihren kognitiven Fähigkeiten häufig stärker beeinträchtigt sind als depressive Patienten, zeigen sich weiterhin Small World-Eigenschaften ihrer Hirnstruktur (Bassett et al. 2008, van den Heuvel et al. 2010b), wenngleich mit einer Verschiebung in Richtung zufälliger Graphen (Rubinov et al. 2009). Veränderungen des Clusteringkoeffizienten wurden sowohl bei Schizophrenie (Liu et al. 2008) als auch bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (Supekar et al. 2008) beschrieben. Auch bei Kindern mit einem hyperkinetischen Syndrom zeigt sich eine Small World-Organisation des Gehirns, in diesem Fall mit einer Verschiebung hin zu regulären Netzwerken (Wang et al. 2009).

## 1.4 Magnetresonanztomographie

Dem beschriebenen funktionellen Zusammenspiel der Hirnregionen im Ruhezustand liegen biochemische Prozesse auf Zellebene zugrunde. Nachdem es lange Zeit lediglich möglich war, die Konzentration von Neurotransmittern im Gehirn nach dem Tod eines Menschen zu untersuchen, ermöglicht die Magnetresonanztomographie (MRS) dies heutzutage *in vivo*. Die MRS ist eine nicht-invasive Methode, welche ohne die Gabe von körperfremden Substanzen, wie zum Beispiel Kontrastmittel, auskommt.

Atomkerne schwingen im starken Magnetfeld bei einer spezifischen Frequenz, welche vom jeweiligen Element und der Stärke des Magnetfelds abhängt (Larmor-Frequenz). Diese Resonanzfrequenz wird zusätzlich durch die chemischen Bindungen innerhalb der Molekülstruktur beeinflusst. Dieser Effekt wird als chemische Verschiebung (engl. *chemical shift*) bezeichnet und unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes in *parts per million* angegeben. Verschiedene Atomkerne können mittels der MRS untersucht werden und liefern aufgrund des unterschiedlichen Bereichs ihres *chemical shift* Informationen über eine Anzahl verschiedener Metaboliten. Im Gehirn sind Wasserstoff ( $^1\text{H}$ ) und Phosphor ( $^{31}\text{P}$ ) in ausreichender Menge vorhanden. Die  $^1\text{H}$ -MRS eignet sich besonders für die Messung von Kreatin (Cr), Cholin (Cho), N-Acetylaspartat (NAA), Laktat (Lac), myo-Inositol (mI), Glukose (Glc) und Lipiden sowie den Nachweis von Glutamat und Glutamin. Die  $^{31}\text{P}$ -MRS wird zur Untersuchung des Energiestoffwechsels verwendet. Kohlenstoff ( $^{13}\text{C}$ ) und Fluor ( $^{19}\text{F}$ ) können bei Untersuchungen des Gehirns nur als Markierung anderer Stoffe wie zum Beispiel von Medikamenten oder körpereigenen Molekülen verwendet werden. (Schaeffter und Dahnke 2008)

Eine Messung des *chemical shift* in wenige Milliliter großen Bereichen des Gehirns ist mit speziellen MR-Sequenzen möglich. Hieraus ergibt sich ein Spektrum (siehe Abbildung 5 in Abschnitt 2.3), welches sich aus den Signalen der verschiedenen gemessenen Stoffe zusammensetzt. Mithilfe von

Referenzspektren reiner Moleküllösungen werden bei der Auswertung die relativen Konzentrationen der Stoffe anhand ihrer Signalintensität im Spektrum bestimmt.

MRS-Messungen sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht für das ganze Gehirn auf einmal möglich, da die Messsequenzen sehr zeitaufwendig sind. Deswegen müssen während der Planung einer MRS-Studie Regionen festgelegt werden, welche von besonderem Interesse für die Fragestellung sind.

### **1.4.1 Bedeutung von Glutamat für Depression**

Glutamat erfüllt im menschlichen Gehirn verschiedenste Aufgaben. Es ist einerseits exzitatorischer Neurotransmitter, andererseits Vorläufersubstanz für den inhibitorischen Neurotransmitter GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure). Außerdem ist es ein essenzieller Baustein der Proteinbiosynthese und in den Intermediärstoffwechsel eingebunden (Bak et al. 2006). Trotz seines ubiquitären Vorkommens gibt es Hinweise darauf, dass extrazelluläres Glutamat neurotoxisch wirkt (Choi et al. 1987, Coyle et al. 1981). Bei übermäßiger Erregung der Glutamatrezeptoren kommt es zum massiven Einstrom von Kalzium in die Zellen und über eine Enzymaktivierung zum Zelltod (Riederer et al. 2010). An der Gültigkeit dieser Theorie für die Entstehung psychiatrischer und neurologischer Erkrankungen wird immer wieder gezweifelt (Obrenovitch et al. 2000).

Nach seiner Freisetzung in den synaptischen Spalt wird Glutamat von Astrozyten aufgenommen und dort durch die Glutaminsynthetase in Glutamin umgewandelt. Glutamin wird anschließend in den extrazellulären Raum entlassen und von den Nervenzellen aufgenommen, wo es durch das Enzym Glutaminase in Glutamat zurückgewandelt wird (siehe Abbildung 1a in Bak et al. 2006). Gerade im Zusammenhang mit Studien im Ruhezustand ist zu beachten, dass die glutamaterge Neurotransmission insbesondere durch den beschriebenen Glutamat-Glutamin-Kreislauf über die Hälfte der im zerebralen Kortex aus Glukoseoxidation gewonnenen Energie verbraucht (Rothman et al. 2003).

Für depressive Erkrankungen gibt es zahlreiche Hinweise, welche auf eine Veränderung des glutamatergen Stoffwechsels hinweisen. Dieser kann einerseits postmortal mittels Histologie und Immunhistochemie als auch in vivo mittels der MR-Spektroskopie untersucht werden. Zusätzlich unterstützt die antidepressive Wirkung von Stoffen wie Ketamin, welche als Antagonisten am glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) wirken, diese Hypothese (Price et al. 2009, Zarate et al. 2012, Zarate et al. 2006).

Insbesondere gibt es bei depressiv Erkrankten Hinweise auf reduzierte Gesamtkonzentrationen von Glutamat und Glutamin (Glx) im prägenualen Kortex (Capizzano et al. 2007, Ende et al. 2006, Yildiz-Yesiloglu et al. 2006b), während die Menge an GABA sich in der gleichen Region nicht verändert, aber im benachbarten dorsomedialen präfrontalen Kortex verringert ist (Hasler et al. 2007).

Frühere Studien haben gezeigt, dass die Konzentrationen von Glutamat (Glu), Glutamin (Gln) und GABA im Blutplasma von Patienten mit unipolarer Depression ungewöhnlich niedrig sind (Altamura

et al. 1995, Petty et al. 1984). Postmortale Studien des frontalen kortikalen NMDA-Rezeptor-Komplexes bei Suizidopfern deuten ebenfalls darauf hin, dass Anomalien in diesem System auftreten (Benes et al. 2000, Manji et al. 2003, Nowak et al. 1995).

Auer und Kollegen fanden eine Abnahme der Glx-Konzentrationen von 10,4% im vorderen zingulären Kortex von depressiven Patienten im Gegensatz zur Kontrollgruppe (Auer et al. 2000). Pfliederer und Kollegen gelang die Replikation dieses Ergebnisses bei einer Gruppe von therapieresistenten depressiven Patienten mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren, welche drei bis acht Tage vor der MRT-Untersuchung keine anderen Psychopharmaka als Lorazepam nahmen. Bei einer Untergruppe dieser Patienten, welche auf Elektrokrampftherapie (EKT) mit einer klinischen Besserung reagierte, stieg Glx auf normale Werte an (Pfliederer et al. 2003). Solche erniedrigten Glx-Werte und deren Anstieg nach EKT beziehungsweise transkranieller Magnetstimulation konnten auch im dorsolateralen präfrontalen Kortex gemessen werden (Luborzewski et al. 2007, Michael et al. 2003). Diese Ergebnisse wurden möglicherweise durch die zuvor verabreichten Psychopharmaka beeinflusst. Allerdings konnten zwei Studien bei nicht vorbehandelten Kindern mit schwerer Depression reduzierte Glx-Konzentrationen im vorderen Gyrus cingulum berichten (Mirza et al. 2004, Rosenberg et al. 2004). Diese depressionsrelevanten Ergebnisse können nicht auf andere psychiatrische Patientengruppen übertragen werden. Dies wird durch die negativen Befunde für Angststörungen deutlich (Hasler et al. 2009).

Die Ergebnisse verschiedener Studien zeigen wiederholt eine Abhängigkeit des Glutamatdefizits im vorderen zingulären Kortex (Auer et al. 2000) und im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Michael et al. 2003) von der Stimmungslage der depressiven Patienten. Diese Veränderungen normalisierten sich analog zu der klinischen Verbesserung nach therapeutischen Interventionen. Da die gemessenen Transmitterkonzentrationen teilweise mit dem Ansprechen auf die Therapie korrelierten, könnten diese Messungen zur frühen Erkennung von mit bestimmten Methoden therapierbaren Patienten eingesetzt werden (Luborzewski et al. 2007, Pfliederer et al. 2003).

Auch wenn glutamaterge Veränderungen immer wieder in verschiedensten Studien gefunden werden, sind die Ergebnisse nicht konsistent. Dies zeigen mehrere Übersichtsartikel, welche MRS-Ergebnisse bei Depression zusammenfassen (Capizzano et al. 2007, Caverzasi et al. 2012, Rao et al. 2011, Yildiz-Yesiloglu et al. 2006b). Auch die spezifische Rolle von Glutamat für Depression wird immer wieder aus unterschiedlichen Blickwinkeln in der Literatur beleuchtet (Machado-Vieira et al. 2009b, McNally et al. 2008, Valentine et al. 2009, Yuksel et al. 2010).

### ***1.5 Kognitive, affektive und behaviorale Aspekte der Depression***

Die Depression wird als affektive, also die Gefühle und Emotionen betreffende, Erkrankung bezeichnet, betrifft aber bei weitem nicht nur diese Bereiche des Erlebens. Eine kognitive Komponente,

welche sich auf Annahmen und Überzeugungen bezieht, und behaviorale Veränderungen, welche sich im Verhalten zeigen, gehören zu der vielfältigen Symptomatik.

Schon 1997 versuchte Helen Mayberg mit ihrem Modell der limbisch-kortikalen Dysregulation basierend auf PET-Studien die klinischen Symptome der Depression auf bestimmte Hirnregionen zurückzuführen und deren Zusammenspiel zu evaluieren. dACC, dlPFC und PCC wurden von ihr in ein dorsales Netzwerk der Aufmerksamkeitsverarbeitung und Kognition eingeordnet, wohingegen der subgenuale zinguläre Kortex (sgACC, Brodmann-Areal 25) und die vordere Insel als vegetativ-somatische Regionen agierten. Laut ihren Ausführungen nimmt der pgACC eine funktionelle Zwischenposition ein, welche die Integration dieser beiden Netzwerke fördert. (Mayberg 1997)

Ein im Jahre 1967 erstmals vorgeschlagenes kognitives Modell der Depression (Beck 1967) kann aktuell mit Ergebnissen bildgebender Studien untermauert werden (Disner et al. 2011). Dieses Modell beschreibt bei depressiven Patienten eine Neigung dazu, die Aufmerksamkeit auf negative Eindrücke zu richten, diese verstärkt zu verarbeiten und auch in der Erinnerung schlechte Erfahrungen hervorzuheben. Auffälliges Symptom dieses Hangs zu negativen Gedanken ist die ausgeprägte Grübelneigung (Cooney et al. 2010). Ähnliche Befunde, welche die gestörte Verarbeitung insbesondere negativer Eindrücke beschreiben und unter anderem Veränderungen in der vorderen Insel und dem medialen präfrontalen Kortex zeigen, liegen vor (Johnstone et al. 2007, van Tol et al. 2012).

Eine gestörte Aufmerksamkeitsregulation wird wiederholt als zugrundeliegendes Konzept für die bei depressiven Patienten beobachteten Verhaltensweisen vermutet und es werden Veränderungen in der vorderen Insel, die zusammen mit dem dACC zum sogenannten Salienznetzwerk (Seeley et al. 2007) gehört, gefunden (Grimm et al. 2009a, Grimm et al. 2009b). Daher soll die Verarbeitung salienter Stimuli bei depressiven Patienten genauer untersucht werden. Salienz beschreibt die Eigenschaft eines Objektes, Aufmerksamkeit auf sich zu lenken (Zink et al. 2003). Es kann davon ausgegangen werden, dass bei depressiven Patienten das Interesse an bestimmten Reizen, welche für die Bevölkerungsmehrheit hochsalient sind, reduziert ist. Dazu könnten - begründet durch ihre klinischen Symptome - insbesondere emotionale sowie, in Hinblick auf den häufig vorkommenden Libidoverlust, erotische Reize gehören.

Die genutzten behavioralen Tests untersuchen insbesondere den störenden Einfluss emotionaler, sexueller und salienter Fotos auf die Reaktionszeit der Probanden bei der Aufgabe einfache Tonmodulationen zu unterscheiden. Zum einen soll untersucht werden, inwieweit sich die Verarbeitung der visuellen Störreize zwischen gesunden Testpersonen und depressiven Patienten unterscheidet. Zum anderen soll ein Zusammenhang zwischen den Parametern der untersuchten funktionellen Netzwerke und den behavioralen Testergebnissen hergestellt werden. Eine Kombination mit der Graphanalyse erscheint sinnvoll, weil die Verarbeitung emotionaler und sexueller Stimuli eine Vielzahl an

Hirnregionen einschließt und wahrscheinlich auf der Integrationsleistung zwischen funktionellen Netzwerken beruht.

## **1.6 Fragestellung und Studiendesign**

Ziel dieser Arbeit ist es, verschiedene neurowissenschaftliche Untersuchungsmethoden zu kombinieren und in ein Modell zu integrieren, welches das Gehirn als funktionelles Netzwerk begreift. Dieser Ansatz beruht auf der Annahme, dass depressive Erkrankungen ihren Ursprung nicht in einzelnen streng abgegrenzten Hirnarealen haben, sondern dass vielmehr ein generelles Ungleichgewicht verschiedener biochemischer Mechanismen und Funktionen den Ausbruch und den Verlauf der Krankheit bedingt.

Zunächst soll untersucht werden, inwiefern die funktionelle Konnektivität einer *a priori* bestimmten Region von metabolischen Faktoren beeinflusst wird. Der pgACC ist aufgrund der bekannten Veränderungen des Glutamatstoffwechsels bei Depression von besonderem Interesse. Aufgrund der komplexen Veränderungen in der Emotionsverarbeitung soll ein Fokus auf die funktionelle Konnektivität zwischen pgACC und vorderer Insel gelegt werden. Der Inselkortex ist bei der bewussten Verarbeitung von Gefühlen und bei subjektiven Empfindungen involviert (Craig 2009). Außerdem wird postuliert, dass die Insel ein „Umschalten“ zwischen antikorrelierten Netzwerken übernehmen kann (Sridharan et al. 2008). Aufgrund dieser Funktionsweise und der im vorherigen Abschnitt genannten Veränderungen bei depressiven Patienten wird die vordere Insel als zweite *a priori* definierte Region bestimmt.

Da jedoch eine derartige lokale Betrachtung weitestgehend außer Acht lässt, dass Depression auf einem Ungleichgewicht zusammenwirkender Netzwerke beruht, wird in einem weiterführenden Schritt die Methode der Graphentheorie auf die Daten der funktionellen Konnektivität angewendet. Sowohl globale als auch lokale Graphparameter sollen auf Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden untersucht werden.

Darüber hinaus erfolgt eine Integration der berechneten Graphparameter mit Ergebnissen der spektroskopischen Untersuchungen. Zusätzlich soll hier im Sinne einer Pilotstudie ein Zusammenhang mit behavioralen Tests hergestellt werden. Aufgrund der Vielzahl an auszuwertenden Variablen soll während der Auswertung und insbesondere bei der Interpretation der Ergebnisse großer Wert auf die klinisch-psychologische Relevanz gelegt werden.



### 1.6.1 Hypothesen

- I. Es existiert ein Zusammenhang zwischen der Konzentration von Glutamat im pgACC und dessen funktioneller Konnektivität im Ruhezustand. Im Sinne einer pathologischen Varianz könnte dies insbesondere bei depressiven Patienten der Fall sein.
- II. Die Veränderungen des Metabolismus und der funktionellen Konnektivität sind abhängig vom Schweregrad der depressiven Erkrankung.
- III. Von einer Aufhebung der Small World-Eigenschaften bei depressiven Patienten ist nicht auszugehen, da dies eine massive Einschränkung der funktionellen Integrität des Gehirns implizieren würde.
- IV. Nicht nur die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand sondern auch lokale Graphparameter werden von Metabolitenkonzentration und Erkrankungsschwere beeinflusst.
- V. Messergebnisse behavioraler Testverfahren, welche die Aufmerksamkeitsverarbeitung untersuchen, können durch die Höhe graphentheoretischer Werte erklärt werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probanden und Patienten**

Alle Patienten, welche zwischen 2007 und 2012 an der hier beschriebenen Studie teilnahmen, litten unter einer akuten depressiven Episode und waren zum Zeitpunkt der Messungen entweder stationär in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Magdeburg in Behandlung oder waren Patienten der zugehörigen Tagesklinik. Die Diagnose einer depressiven Episode wurde durch einen Psychiater nach den gültigen ICD-10-Kriterien gestellt (Dilling 2011). Zu den Ausschlusskriterien zählten schwerwiegende systemische Krankheiten, Krampfanfälle in der Vergangenheit, Medikamente, welche den Glutamatmetabolismus beeinflussen (insbesondere Ketamin und Riluzol sowie Lamotrigin (Yuksel et al. 2010)), sowie Benzodiazepine. Des Weiteren war eine Teilnahme ausgeschlossen bei vorangegangener Elektrokrampftherapie, bestehender Schwangerschaft sowie sämtlichen Kontraindikationen gegen eine Untersuchung im MR-Tomographen. Aus dem psychiatrischen Krankheitsspektrum wurde spezifisch jede atypische Art von Depression sowie andere psychiatrische Krankheitsbilder und Suchtmittelmissbrauch beziehungsweise -abhängigkeit in der Anamnese ausgeschlossen. Für eine genauere Charakterisierung der depressiven Symptomatik wurden verschiedene klinische Fragebögen verwendet. Unter anderem gehörte hierzu die deutschsprachige Depressionsskala nach Hamilton (HAMD) mit 21 beziehungsweise 17 Bausteinen (CIPS 1996). Sie wurde 1960 von Max Hamilton entwickelt, um den klinischen Schweregrad des akuten depressiven Krankheitszustands zu beschreiben (Hamilton 1960). Zusätzlich reflektiert eine Änderung des Testergebnisses Verbesserungen des Befindens (Leucht et al. 2013). Mit Hilfe der erhobenen Werte (Median: 16) wurden die Patienten im ersten Studienteil in Subgruppen unterteilt, welche sich im aktuellen Schweregrad ihrer Erkrankung unterschieden (mild und moderat). Nach Abschluss des ersten Studienteils ergab eine weitere Recherche zur HAMD, dass es ratsam ist, eine Fragebogenversion mit 17 statt mit 21 Fragebausteinen zu benutzen, da die letzten vier Fragen des HAMD-21 für die Schweregradbestimmung weniger geeignet sind (Williams 2001). Allerdings korrelieren die Ergebnisse beider Versionen stark miteinander ( $r = 0,95$ ).

Als Vergleichsgruppe zu dieser Patientenpopulation wurden gesunde Freiwillige ohne psychiatrische, neurologische oder systemische Erkrankungen angeworben. Alle Teilnehmer füllten das Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) aus, um den Ausschluss von ICD-10 Erkrankungen sicherzustellen (Sheehan et al. 1998). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Magdeburg genehmigt und alle Teilnehmer gaben nach Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme und zur Verwendung der erhobenen Daten. Die Studie wurde im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 779 der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung Antidepressiva als Monotherapie oder in Kombination mit einem zweiten Präparat (siehe Tabelle 1). Wegen spezifischer Qualitätskriterien für die MR-Spektroskopie (siehe Abschnitt 2.3) mussten im ersten Studienteil drei zunächst eingeschlossene Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden. Die fMRT-Daten eines weiteren Patienten waren nicht verwendbar. Im zweiten Studienteil konnten die Datensätze aller 21 Patienten in die Auswertung einfließen. Die Zusammensetzung der resultierenden, nach Alter und Geschlecht abgeglichenen Gruppen ist in Tabelle 2 beschrieben. Das mittlere Alter zwischen Kontrollprobanden und Patienten unterschied sich nicht signifikant (1. Studienteil:  $p = 0,14$ ; 2. Studienteil:  $p = 0,91$ ). Die Subgruppen nach Schweregradeinteilung der Patienten zeigten ebenfalls keine signifikanten Altersunterschiede (einfaktorielle Varianzanalyse,  $F = 1,49$ ,  $p = 0,238$ ). Die Gruppenzusammensetzung wurde nach dem ersten Studienteil verändert, da mittlerweile mehr Datensätze vorlagen, welche ein weiter verbessertes Matching der Gruppen zuließen.

|                            | 1. Studienteil |                | 2. Studienteil |                |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Medikation                 | Patientenzahl  | Dosis (mg/Tag) | Patientenzahl  | Dosis (mg/Tag) |
| <b>SSRI</b>                |                |                |                |                |
| -Citalopram                | 6              | 30             | 7              | 25             |
| -Fluoxetin                 | 1              | 20             | 1              | 20             |
| -Sertralin                 | 1              | 75             | _____          | _____          |
| -Paroxetin                 | _____          | _____          | 1              | 20             |
| <b>SNRI</b>                |                |                |                |                |
| -Venlafaxin                | 4              | 150            | 6              | 150            |
| -Duloxetin                 | 1              | 90             | _____          | _____          |
| <b>NARI</b>                |                |                |                |                |
| -Reboxetin                 | 1              | 4              | _____          | _____          |
| <b>Andere</b>              |                |                |                |                |
| -Mirtazapin (TezAD, NaSSA) | 10             | 28,5           | 10             | 28,5           |
| -Trimipramin (TzAD)        | 1              | 100            | _____          | _____          |
| -Agomelatin                | 1              | 25             | 2              | 25             |
| -Quetiapin                 | 3              | 233            | 2              | 175            |
| -Chlorprothixen            | 2              | 22,5           | _____          | _____          |
| -Lithium                   | 1              | 800            | _____          | _____          |

**Tabelle 1: Medikation der Patienten am Tag der ersten MRT-Messung** (SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, NARI: Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, TezAD: tetrazyklische Antidepressiva, NaSSA: Noradrenalin-Serotonin-selektive Antidepressiva, TzAD: trizyklische Antidepressiva) (Einteilung übernommen aus: Fülgraff 2010, Seite 97)

|                           | 1. Studienteil         |                |               |             | 2. Studienteil         |              |
|---------------------------|------------------------|----------------|---------------|-------------|------------------------|--------------|
|                           | Kontroll-<br>probanden | Patienten      |               |             | Kontroll-<br>probanden | Patienten    |
|                           |                        | alle Patienten | HAMD ≤ 15     | HAMD > 15   |                        |              |
| <b>Anzahl</b>             | 22                     | 18             | 8             | 10          | 21                     | 21           |
| <b>Männer/Frauen</b>      | 12/10                  | 10/8           | 5/3           | 5/5         | 13/8                   | 13/8         |
| <b>Altersschnitt ± SD</b> | 34,14 ± 6,67           | 39,22 ± 12,67  | 37,62 ± 12,82 | 40,5 ± 13,1 | 38,62 ± 6,2            | 38,67 ± 11,9 |
| <b>HAMD-21 ± SD</b>       | _____                  | 17,17 ± 4,74   | 12,75 ± 1,83  | 20,7 ± 2,95 | _____                  | _____        |
| <b>HAMD-17 ± SD</b>       | _____                  | _____          | _____         | _____       | _____                  | 14,71 ± 4,41 |

**Tabelle 2: Alters- und Geschlechterverteilung der Patienten- und Probandengruppen.** Die Depressionsskala nach Hamilton (HAMD) wird für gesunde Probanden nicht angewendet, da sie eine Methode ist, den Schweregrad einer zuvor diagnostizierten Depression zu untersuchen. SD: Standardabweichung. HAMD-21/-17: Fragebogen mit 21/17 Bausteinen.

## 2.2 Messung und Verarbeitung der fMRT-Daten

Die funktionellen MRT-Messungen wurden in einem 3 Tesla Siemens MAGNETOM Trio Tomographen (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer Acht-Kanal Phasen-Array Kopfspule durchgeführt. Zur Aufnahme der funktionellen Ruhezustandsdaten wurden die Probanden angewiesen, mit geschlossenen Augen ruhig zu liegen. Diese Messsequenz erfolgte grundsätzlich erst nach Messung der MR-Spektroskopie, so dass die Versuchspersonen zu diesem Zeitpunkt hinreichend an die Messumgebung adaptiert waren. Die funktionellen Messungen mit einer EPI-Sequenz (echo planar imaging) bestanden aus 488 Messpunkten, welche in einem zeitlichen Abstand von 1,25 Sekunden (Repetitionszeit, TR) das gesamte Gehirn aufnahmen. Diese extrem schnelle Methode der T<sub>2</sub>\*-gewichteten Bildgebung wurde erstmals 1977 von Sir Peter Mansfield beschrieben (Mansfield 1977). Die folgenden Messparameter wurden verwendet: Echozeit (TE) = 25 ms, Sichtfeld = 22 cm, Akquisitionsmatrix = 44 x 44, isometrische Voxelgröße = 5x5x5 mm<sup>3</sup>, Flip-Winkel = 70°. 26 axiale Schichten wurden aufsteigend und verschachtelt (erst Schichten mit geraden, dann mit ungeraden Nummern) aufgenommen. Zur Verzerrungskorrektur wurde außerdem eine PSF (point spread function) gemessen und mit den EPI-Daten verrechnet (Zaitsev et al. 2004). Die genannten Messparameter wurden verwendet um eine hohe zeitliche Auflösung zu erhalten und Auslöschungsartefakte im Orbitofrontalkortex zu minimieren. Die größeren Voxel sind bei kurzer TE für ein akzeptables Signal-Rausch-Verhältnis wichtig und bieten eine ausreichende räumliche Auflösung für kortikale Fragestellungen und die Kombination mit großen MRS-Voxeln.

Als anatomische Referenz wurden T<sub>1</sub>-gewichtete Aufnahmen mit einer 3D MPRAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo) aufgenommen (TE = 4,77 ms, TR = 2500 ms, Inversionszeit TI = 1100 ms, Flip-Winkel = 7°, Bandbreite = 140 Hz/Pixel, Akquisitionsmatrix = 256 × 256 × 192, isometrische Voxelgröße = 1x1x1 mm<sup>3</sup>).

Die Daten wurden mittels der Software DPARSF (Datenverarbeitungsassistent für Ruhezustands-fMRT, engl. data processing assistant for resting-state fMRI (Yan et al. 2010)) ausgewertet. DPARSF enthält die REST-Software (Analysewerkzeug für Ruhezustands-fMRT-Daten, engl. resting-state fMRI data analysis toolkit (Song et al. 2011)) und basiert auf spm8 (statistical parametric mapping; Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, England). Für den ersten Studienteil wurde die zum damaligen Zeitpunkt dem State of the Art entsprechende Vorverarbeitung (Präprozessierung), welche bei Yan und Zang beschrieben wird, verwendet (Yan et al. 2010). In der Folgestudie wurden gewisse Änderungen der Prozessierung durchgeführt, welche mittlerweile neu implementiert waren, beziehungsweise den Anforderungen der graphentheoretischen Auswertung besser entsprachen. Für eine genaue Gegenüberstellung der Datenverarbeitungsschritte siehe Tabelle 3.

Die ersten fünf funktionellen Aufnahmen wurden entfernt, um einen stabilen Zustand nach Einsetzen der lauten Messesequenz zu erhalten und  $T_1$ -Effekte zu minimieren. Es folgte die Bewegungskorrektur (engl. Realignment; rigid-body linear transformation) und Speicherung der sechs Bewegungsparameter (drei Raumrichtungen, drei Raumachsen) sowie eine Korrektur von Effekten des Schichtakquisitionszeitpunkts (engl. Slice time correction). Außerdem wurde eine räumliche Normalisierung der Daten auf eine Vorlage des Montreal Neurological Institute (MNI) vorgenommen. Eine Glättung wurde nur im ersten Studienteil durchgeführt, für die Graphenanalyse wurde sie wegen der Parzellierung des gesamten Hirns in relativ große Regionen und der späteren Einbeziehung des Abstands zwischen den Regionen in die Analyse nicht verwendet. Ein linearer Trend der Zeitreihen wurde entfernt und zur Entfernung von Störsignalen wurde eine Regression der Kopfbewegungsparameter und des mittleren globalen Signals sowie der Signale aus weißer Substanz und Liquor durchgeführt. Ein Bandpassfilter für niedrige Frequenzen wurde ebenfalls verwendet.

Auf Grundlage der im individuellen Raum positionierten Spektroskopievoxel (siehe Abschnitt 2.3) wurden für den ersten Studienteil zwei ROIs (Regionen von besonderem Interesse, engl. region of interest) definiert. Der Mittelpunkt der pgACC-ROI wurde durch die MNI-Koordinaten (x,y,z) 0, 41, 9 definiert. Für die linke vordere Insel lag er bei 39, 19, 4. Beide kugelförmige ROIs hatten einen Radius von 10 mm, so dass sich ein Volumen von circa 4 ml ergab. Dieses Volumen entspricht etwa dem der Spektroskopievoxel. Für den Aufbau des Graphen wurde eine Parzellierung des gesamten Gehirns in funktionell sinnvolle ROIs angestrebt. Dies geschah durch die Verwendung der AAL (Automated Anatomical Labeling)-Vorlage mit ursprünglich 90 ROIs (Tzourio-Mazoyer et al. 2002), welche modifiziert wurde, um eine genauere Aufteilung des zingulären Kortex und des Inselkortex zu erreichen. Zytoarchitektonische Erkenntnisse und funktionelle Untersuchungen legen eine Unterteilung dieser Regionen nahe (Beckmann et al. 2009, Kurth et al. 2010, Palomero-Gallagher et al. 2009, Vogt 2005). Dies ergab eine Parzellierung des Gehirns in 102 Regionen (siehe Tabelle 12 im Anhang). Eine Abbildung des aufgeteilten zingulären Kortex befindet sich im Anhang (Abbildung 22).

Das gemessene BOLD-Signal wurde über die Voxel jeder ROI gemittelt. Die funktionelle Konnektivität (rsFC) wurde durch parametrische Korrelation der resultierenden Zeitreihen berechnet. Somit wird die rsFC durch einen Korrelationskoeffizienten nach Pearson repräsentiert. Dieser reflektiert den statistischen Zusammenhang der Zeitreihen beider Regionen, gibt aber keine Richtung oder Kausalität an. Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen [-1,1] annehmen. Werte nahe 1 zeigen eine hohe Synchronität an, im negativen Bereich spricht man von Antikorrelation der Regionen.

| 1. Studienteil   | 2. Studienteil   |
|--|--|
| <p>Entfernung der ersten fünf funktionellen Aufnahmen</p> <p>Bewegungskorrektur (<i>Realignment</i>) und Aufzeichnung der sechs Bewegungsparameter (3 Raumrichtungen, 3 Raumachsen)</p> <p>Korrektur von Effekten des Schichtakquisitionszeitpunkts (<i>Slice time correction</i>)</p> <p>Normalisierung der funktionellen Daten auf eine EPI-Vorlage des MNI (Montreal Neurological Institute) (Voxelgröße von 3x3x3 mm<sup>3</sup>)</p> <p>Bandpassfilter (0,01 – 0,08 Hz)</p> <p>Entfernen des linearen Trends</p> <p>Regression von Störsignalen (<i>Nuisance Parameter Regression</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sechs Kopfbewegungsparameter</li> <li>• Mittleres globales Signal</li> <li>• Signal der weißen Substanz</li> <li>• Liquorsignal</li> </ul> <p>Glättung (<i>Smoothing</i>) mit einem 4-mm full-width-at-half-maximum Gauss-Kern</p> <p>Auslesen der BOLD-Signal-Zeitreihen in pgACC und vorderer Insel</p> <p>Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient) der Zeitreihen miteinander</p> | <p>Manuelle Reorientierung der funktionellen und anatomischen Daten; Koregistrierung der probandenspezifischen T<sub>1</sub>-Aufnahme auf die EPI-Aufnahme; Segmentierung der T<sub>1</sub>-Aufnahme in graue und weiße Substanz; Normalisierung der T<sub>1</sub>-Aufnahme auf eine T<sub>1</sub>-Vorlage des MNI; Normalisierung der funktionellen Aufnahmen mithilfe der erstellten Transformationsmatrix (Beibehaltung der Voxelgröße von 5x5x5 mm<sup>3</sup>)</p> <p>Bandpassfilter (0,01 – 0,1 Hz)</p> <p>Auslesen der BOLD-Signal-Zeitreihen in 102 ROIs einer modifizierten AAL-Vorlage</p> <p>Korrelation der Zeitreihen miteinander zur Erstellung der Adjazenzmatrix</p> |

**Tabelle 3: Vorverarbeitung der funktionellen MRT-Daten.** Für eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Vorverarbeitungsschritte siehe Wohlschläger et al. 2013.

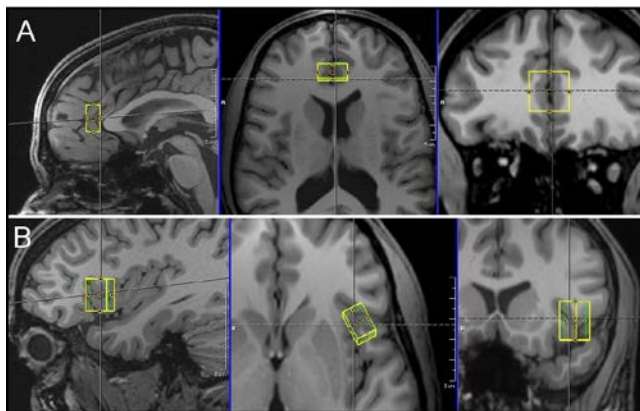
### 2.3 Messung und Auswertung der MR-Spektroskopie

Single-voxel  $^1\text{H}$ -MRS wurde in fünf prädefinierten Regionen gemessen (siehe Tabelle 4).

|              | MNI-Koordinaten<br>(x, y, z) |       |      | Kantenlänge<br>(in $\text{mm}^3$ ) | Volumen<br>(in ml) |
|--------------|------------------------------|-------|------|------------------------------------|--------------------|
| <b>pgACC</b> | 0                            | 40    | 7    | $10 \times 20 \times 20$           | 4,0                |
| <b>AI</b>    | -36                          | 15,5  | -5   | $15 \times 10 \times 20$           | 3,0                |
| <b>dACC</b>  | 0                            | 19    | 36   | $20 \times 20 \times 10$           | 4,0                |
| <b>dIPFC</b> | -38                          | 22,5  | 44   | $20 \times 20 \times 10$           | 4,0                |
| <b>PCC</b>   | 0                            | -44,5 | 36,5 | $10 \times 20 \times 20$           | 4,0                |

**Tabelle 4: Position und Größe der MRS-Voxel.** Die MNI-Koordinaten geben den Mittelpunkt des Voxels an. Für Abkürzungen siehe bitte Abkürzungsverzeichnis.

Position und Größe des pgACC orientierte sich an vorangegangenen Studien, welche bei depressiven Patienten Veränderungen der Glutaminkonzentration und der BOLD-Antworten auf visuelle emotionale Stimuli zeigen konnten (Grimm et al. 2009a, Walter et al. 2009).



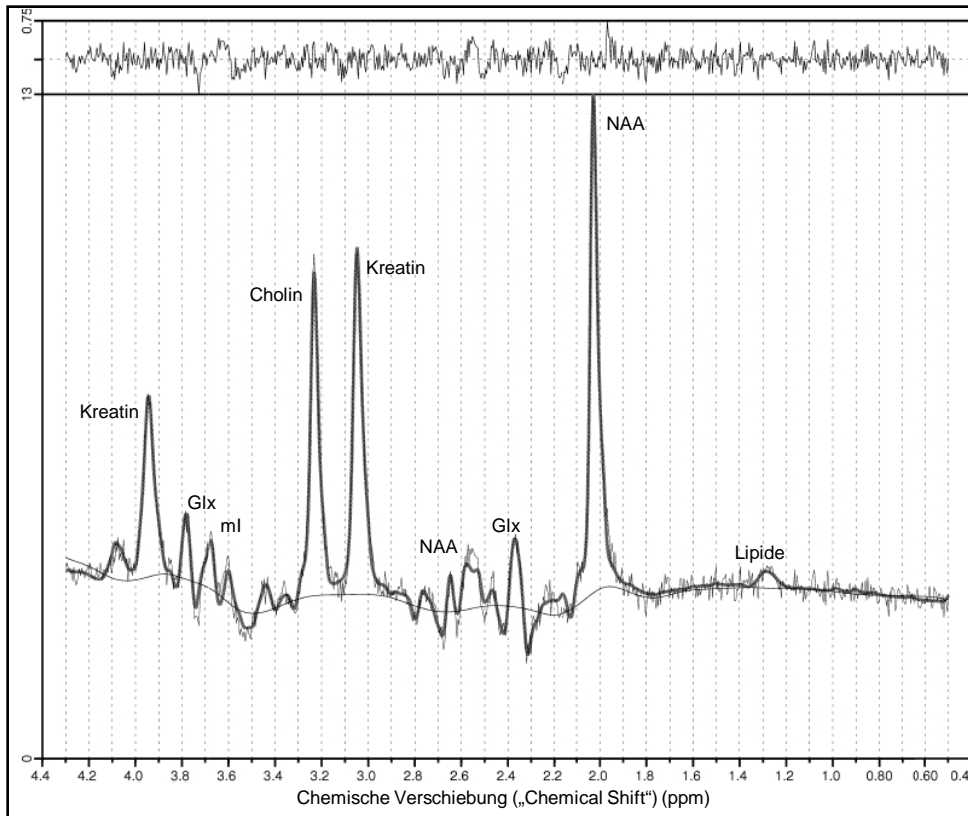
**Abbildung 4: Position der Voxel für die MR-Spektroskopie.** A: pgACC (prägenualer anteriorer zingulärer Kortex); B: AI (vordere Insel und frontales Operculum); Abbildungen, welche die Lage der übrigen MRS-Voxel illustrieren, finden sich im Anhang (Abbildung 23).

Die MRS-Messungen wurden im gleichen 3Tesla-Tomographen wie die funktionellen Aufnahmen durchgeführt. Eine PRESS-Sequenz (point resolved spectroscopy (Bottomley 1987)) wurde mit den folgenden Akquisitionsparametern durchgeführt: TE = 80 ms, TR = 2000 ms, 256 Wiederholungen, Bandbreite = 1200 Hz, Akquisitionszeit = 853 ms, Unterdrückung des Wassersignals, gesamte Aufnahmezeit pro Voxel = 8 min, 40s. Die Echozeit von 80 ms wurde aufgrund der Ergebnisse von Schubert und Kollegen gewählt, um Glutamat sicher von Glutamin und NAA unterscheiden zu können (Schubert et al. 2004). Ein manuelles Ausgleichen der Magnetfeldstärke (engl. Shimming)

wurde zusätzlich zum automatischen Shim durchgeführt, um so die Homogenität des Feldes zu verstärken und die Qualität des Spektrums zu verbessern. Des Weiteren wurden vier Messwiederholungen (TR = 10 s) ohne Unterdrückung des Wassersignals zur Wirbelstromkorrektur gemessen.

Die Spektren wurden mit LCModel (Version 6.1.0 (Provencher 1993)) ausgewertet. Ein exemplarisches Spektrum nach erfolgreicher LCModel-Anpassung zeigt Abbildung 5. Hierbei wurden mittels des Basissatzes reiner Spektren 16 verschiedene Stoffe an das gemessene Spektrum angepasst (Kreatin, Glutamat, myo-Inositol, Laktat, NAA, Phosphocholin, Taurin, Aspartat, GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure), Glutamin, Glukose, Alanin, NAAG, Phosphokreatin, Guanin und Glycerophosphocholin). Da Kreatin (inkl. Phosphokreatin) als gute interne Referenz für die gemessenen Metaboliten gilt (Yildiz-Yesiloglu et al. 2006a) und die Angabe absoluter Konzentrationen mit der  $^1\text{H}$ -MRS nicht möglich ist, wurden alle Werte proportional zu Kreatin verwendet. Ein Gruppenunterschied für Kreatinwerte wurde nicht festgestellt ( $p > 0,1$ ). Der Wert CRLB (Cramer-Rao Lower Bound (Cavassila et al. 2001)) gibt für jeden Metaboliten an, wie gut die Anpassung des reinen Spektrums an die gemessenen Daten funktioniert hat. Er kann somit genutzt werden, um Spektren mit nicht ausreichend guter Anpassung ( $\text{CRLB} \geq 20\%$ ) von der weiteren Analyse auszuschließen. Ein weiteres Qualitätskriterium ist die Linienbreite, welche mit der Halbwertsbreite (engl. full width at half maximum, FWHM) angegeben wird und bei allen genutzten Spektren unter 12 Hz lag. Das Signal-Rausch-Verhältnis (engl. signal to noise ratio, SNR) betrug bei allen Versuchspersonen über acht und so mussten weder aufgrund der Linienbreite noch des SNR Spektren ausgeschlossen werden.





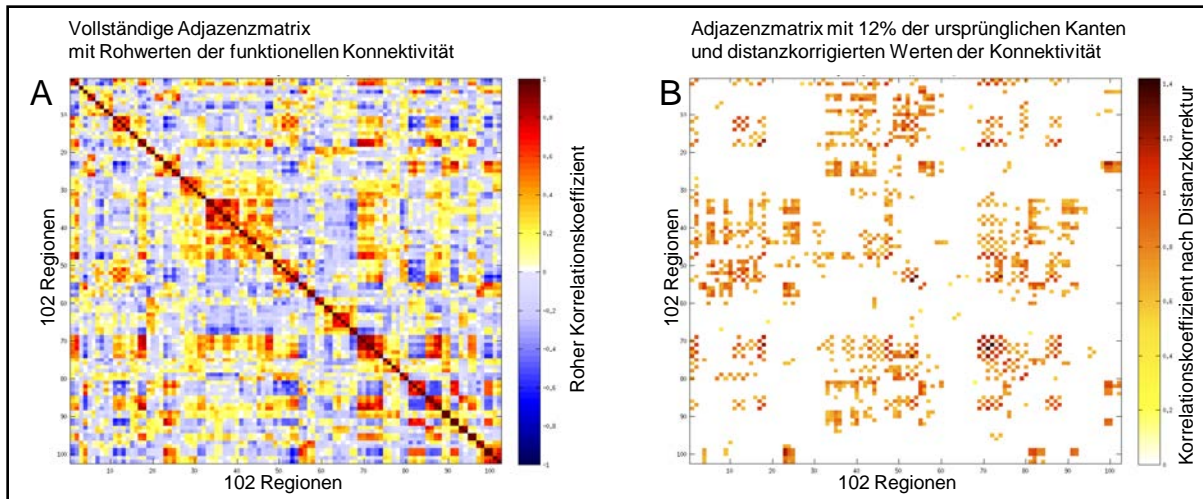
**Abbildung 5: Exemplarisches MR-Spektrum** eines Kontrollprobanden (do24) nach Auswertung der MRS-Rohdaten mit LC-Model. Das gemessene Signal ist als dünne unregelmäßige Linie dargestellt. Die dickere Kurve, welche diese nachzeichnet, zeigt die LCMoDel-Anpassung (engl. fit) an die realen Daten. Die Kurve oberhalb des Spektrums zeigt die Residuen nach dem Fitting des Spektrums, welche in zufälliger Weise und ohne Ausreißer variieren und somit keinen systematischen Fehler vermuten lassen.

Für alle MRS-Voxel wurde der prozentuale Anteil grauer Substanz bestimmt. Dies geschah im Rahmen der Bestimmung der kortikalen Dicke des ganzen Gehirns mittels der voll automatischen CIVET-Prozessierung des MNI (Ad-Dab'bagh et al. 2006, Lerch et al. 2005). Der Quotient aus der Menge grauer Substanz pro Voxel und dessen Gesamtvolumen wurde im zweiten Studienteil als Regressor für eine lineare Regression in SPSS genutzt. Dies geschah, um einen möglichen Einfluss der Gewebszusammensetzung entweder durch variierende Gehirngröße, regionale Unterschiede der Kortexdicke oder geringfügig unterschiedliche Platzierung der Voxel auszuschließen. Die standardisierten Residuen repräsentieren bereinigte MRS-Werte, welche stark mit den rohen Werten korrelieren (siehe Tabelle 14 im Anhang). Für beide Studienteile wurde ausgeschlossen, dass die MRS-Werte signifikant mit dem Voxelanteil an grauer Substanz korrelieren oder ein signifikanter Gruppenunterschied vorliegt.

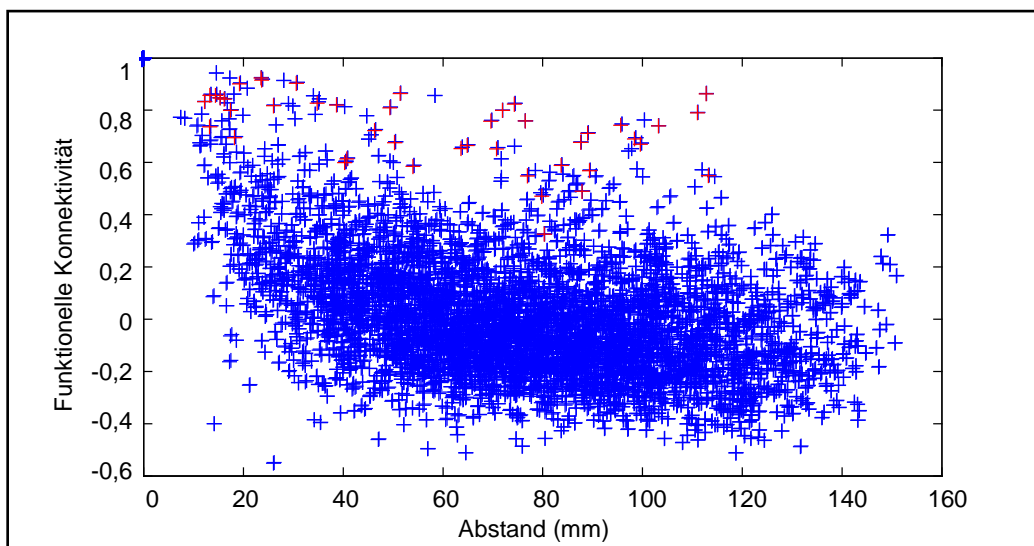
## 2.4 Graphentheoretische Auswertung der fMRT-Daten

Für die Berechnung der in der Einleitung beschriebenen Graphparameter müssen die 102 x 102 Felder großen Matrizen, in denen die Korrelationskoeffizienten für jede mögliche Verbindung zwischen zwei Knoten gespeichert sind, vorverarbeitet werden. Da mit dem vollständig verbundenen Graphen mit 5151 Kanten Graphparameter nur eingeschränkt berechnet werden können, werden weniger starke Verbindungen entfernt, bis 12 % der Kanten (618 Verbindungen) verbleiben (siehe Abbildung 6). Bei dieser Methode wird darauf geachtet, dass der entstehende Graph weiterhin zusammenhängend ist. Dies geschieht gegebenenfalls durch den Verbleib schwächerer Kanten im Graphen, falls deren Entfernung sonst zur Abtrennung eines Teilgraphen führen würde. Von jedem Knoten gibt es im resultierenden Graphen einen Pfad zu jedem anderen Knoten des Graphen. Die Dichte von 12% wurde zuvor als Wert beschrieben, welcher nicht aussagekräftige Verbindungen entfernt, jedoch selten zu einer Teilung des Graphen durch die Entfernung von Subgraphen verbindenden Kanten führt. Eine Belasung zu vieler Kanten würde außerdem zu einer Verfälschung des SWI führen. (Lord et al. 2012, Rubinov et al. 2009)

Im Rahmen der Datenverarbeitung konnte gezeigt werden, dass die Korrelationskoeffizienten mit zunehmender Distanz zwischen den betreffenden Regionen niedrigere Werte annehmen (siehe Abbildung 7)(Lord et al. 2012, Salvador et al. 2005). Dieser Zusammenhang beschreibt keine physiologischen Verbindungen zwischen Neuronenpopulationen, sondern vielmehr ein unspezifisches Hintergrundrauschen, welches benachbarten Regionen gemeinsam ist (Amari 1977). Daher wurden die rohen Korrelationskoeffizienten in Bezug auf den räumlichen Abstand der Regionen korrigiert. Somit wurden relativ stark gewichtete Verbindungen zwischen räumlich weiter voneinander entfernten Gruppen stärker berücksichtigt und der Effekt des Hintergrundrauschens minimiert. Die hierfür verwendete Formel ist im Anhang wiedergegeben (Abschnitt 11.6).



**Abbildung 6: Exemplarische Adjazenzmatrizen** (A) vor und (B) nach Distanzkorrektur und Thresholding (Verringerung der Kantendichte) auf die 12% der Kanten mit der stärksten Wichtigkeit (den höchsten Korrelationskoeffizienten nach Distanzkorrektur entsprechend). Auch nach der Entfernung von 88% der Kanten ist der Graph noch zusammenhängend. In einem zusammenhängenden Graphen gibt es von jedem Knoten zu jedem andern Knoten einen Pfad.



**Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Korrelationskoeffizienten und Abstand der Regionen.** Dargestellt ist die paarweise Korrelation zwischen allen gemessenen Regionen, die in Relation zum geometrischen Abstand der jeweiligen Regionen dargestellt sind. Rote Kreuze stehen für die Korrelation zwischen kontralateralen Regionen (z.B. rechter und linker insulärer Kortex).

Alle globalen und lokalen Graphparameter für diese ungerichteten, gewichteten Graphen wurden mit der auf Matlab basierenden Brain Connectivity Toolbox (<https://sites.google.com/site/bctnet/>; Rubinov et al. 2010) berechnet. Die globalen Parameter CC, cPL und SWI wurden, wie in Abschnitt 1.3.1 erläutert, gegen die entsprechenden Werte korrespondierender Zufallsgraphen normalisiert und werden so im Ergebnisteil angegeben. Die resultierenden globalen und lokalen Graphparameter werden auf Gruppenunterschiede hin untersucht. Da eine Untersuchung des kompletten Gehirns mit 102

Regionen insbesondere für die lokalen Parameter das Problem der Mehrfachvergleiche mit sich bringt, sollen neben einem Gruppenvergleich aller Regionen, welcher dieses Problem berücksichtigt, einige spezifische ROIs untersucht werden.

Durch die Magnetresonanztomographie sind bestimmte Regionen im Vorhinein definiert worden. Da vermutet wird, dass diese Regionen an der Entstehung depressiver Erkrankungen beteiligt sind, sollen ihre Graphparameter gesondert untersucht werden. Den fünf MRS-Voxeln entsprechen in der modifizierten AAL-Vorlage acht Regionen. Dies sind bilateral pgACC, dACC und 23d (Abbildung 22) sowie der linke dlPFC und die linke AI.

Aufgrund der besonderen funktionellen Relevanz von Hubs im Netzwerk wird zusätzlich zu den in der Brain Connectivity Toolbox enthaltenen lokalen Graphparametern für jede Region auch der Hub-Score nach van den Heuvel berechnet (van den Heuvel et al. 2010b). Für beide Gruppen werden die Mittelwerte von Stärke, BCI, Pfadlänge und CC jeder Region nach ihrer Größe geordnet. Pro Parameter wird einer Region ein Punkt zugewiesen, falls sie sich unter den 20 Regionen befand, welche die höchsten (Stärke und BCI) oder niedrigsten Werte (Pfadlänge, CC) haben. Somit kann der Hub-Score jeder der 102 Regionen einen Wert zwischen Null und Vier annehmen. Van den Heuvel und Kollegen definieren diejenigen Regionen als Hubs, welche einen Score größer oder gleich Zwei haben (van den Heuvel et al. 2010b). Eine Differenz von zwei Punkten zwischen Regionen oder Gruppen wird hier als aussagekräftige Veränderung angesehen.

Eine genauere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Spektroskopie-Ergebnissen und Graphparametern soll nur für Regionen erfolgen, für die Gruppenunterschiede gefunden werden. Außerdem soll darauf geachtet werden, dass auf der Suche nach lokalen Graphparametern, welche durch Metabolitenkonzentrationen in räumlich weiter entfernten Regionen beeinflusst werden, ein funktioneller Zusammenhang zwischen den zwei involvierten Regionen besteht.

## **2.5 Psychometrische Messungen**

Eine Subgruppe der Patienten und Kontrollen hat zusätzlich zur MRT-Untersuchung zeitnah auch an einer psychometrischen Testreihe teilgenommen. Die demographischen Informationen zu dieser Subgruppe sind in Tabelle 5 dargestellt. Weder lässt sich ein signifikanter Altersunterschied ( $p = 0,28$ ), noch im Chi-Quadrat-Test ein signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung feststellen ( $p > 0,45$ ).

|  | <b>Kontrollprobanden</b> | <b>Patienten</b>  |
|--|--------------------------|-------------------|
| <b>Anzahl</b>                            | 13                       | 12                |
| <b>Frauen/Männer</b>                     | 3/10                     | 4/8               |
| <b>Altersschnitt <math>\pm</math> SD</b> | 37,08 $\pm$ 5,58         | 41,25 $\pm$ 11,79 |
| <b>HAMD-17 <math>\pm</math> SD</b>       | _____                    | 14,58 $\pm$ 4,3   |

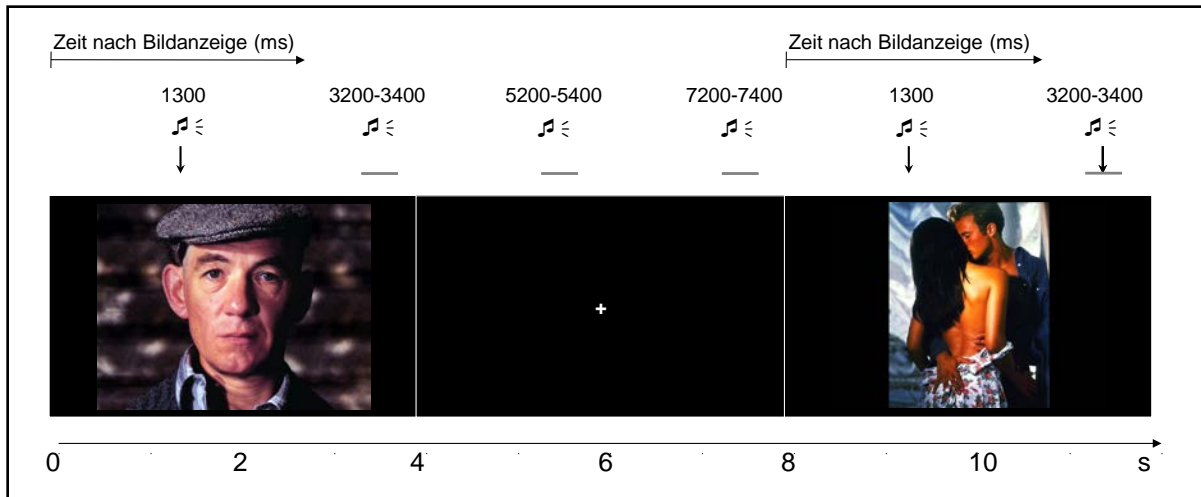
Tabelle 5: Demographische Beschreibung der Subgruppe für psychometrische Tests

### 2.5.1 Aufgabe zur Aufmerksamkeitsmodulation durch Salienz (AMST)

Mit diesem Versuch soll festgestellt werden, welchen Einfluss ablenkende Reize auf die Bearbeitung einer einfachen auditiven Aufgabe haben. Da bei der Erstellung des Paradigmas ein Schwerpunkt auf die Salienzverarbeitung gelegt wurde, wird der Test „Aufgabe zur Aufmerksamkeitsmodulation durch Salienz“ (engl. Attention Modulation by Salience Task = AMST) genannt. Er wurde bereits für eine Gruppe gesunder Probanden verwendet (Musolff 2008).

Die Hauptaufgabe dieses Tests besteht darin, auf- und absteigende Tonmodulationen per Mausklick voneinander zu unterscheiden. Hierzu sitzt die Testperson vor einem Computerbildschirm und hört über Kopfhörer absteigende (500 bis 300 Hz) und aufsteigende (500 bis 700 Hz) Tonmodulationen, auf die möglichst schnell mit einem Tastendruck (Klick) auf der Computermaus reagiert werden soll. Beide Tonmodulationen sind 300 ms lang. Die Maus liegt in der rechten Hand. Nach absteigenden Tonmodulationen wird mit dem Zeigefinger (links), nach aufsteigenden Modulationen mit dem Mittelfinger (rechts) geklickt.

Parallel zu diesen Tonmodulationen werden als Störreize für jeweils vier Sekunden visuelle Stimuli gezeigt. Nach jedem Bild folgt eine Pause von vier Sekunden, in der ein Fixationskreuz gezeigt wird. Da die Töne immer im Abstand von circa zwei Sekunden eingespielt werden ( $\pm$  100 ms) und 1300 ms nach einem Bild der erste Ton erklingt, gehören zu jedem Bild vier Tonmodulationen (siehe Abbildung 8). Je 20 Bilder gehören zu einer von vier Kategorien. Es werden niedrigsaliente und hochsaliente (50% erotisch und 50% emotional) sowie erotische und emotionale Bilder verwendet. Sie sind dem IAPS (International Affective Picture System) entnommen (Lang P.J. 2008). Nach einem Testdurchlauf mit anschließend nicht verwendeten Bildern werden in einem ersten Versuchsteil die niedrig- und hochsalienten Bilder gezeigt, direkt im Anschluss die emotionalen und erotischen Bilder. Der Versuch dauert insgesamt etwa 12 Minuten.



**Abbildung 8: Schematische Darstellung des psychometrischen Messparadigmas (AMST).** Das linke Bild gehört zu den niedrigsalienten Bildern, das rechte zu den erotischen. In Abbildung 9 wird ein Bild der emotionalen Kategorie gezeigt.

Als Referenz der Reaktionszeit, welche mutmaßlich aufgrund unterschiedlicher motorischer Fähigkeiten bei jedem Probanden verschieden ist, wird in einem Vortest die Reaktionszeit nach auf dem Bildschirm gezeigten Worten („rechts-links“/„emotional-neutral“) gemessen. Ein Mittelwert der motorischen Antwortzeit wird jeweils für den rechten (Mittelfinger) und linken Finger (Zeigefinger) gebildet.

Während des AMST wird für jede abgespielte Tonmodulation die Reaktionszeit ermittelt. Auf- und absteigende Töne sind auf die unterschiedlichen Bildkategorien gleich verteilt. Außerdem wird erfasst, wie häufig keine oder eine falsche Antwort auf einen Ton erfolgt. Je nach Ergebnis des Vortests muss für die Auswertung eine Normalisierung für die motorischen Unterschiede zwischen Mittel- und Zeigefinger erfolgen.

Da untersucht werden soll, inwiefern bestimmte Bildmodalitäten die kognitive Verarbeitung stören, werden die Reaktionszeiten nach bestimmten Bildkategorien gegeneinander getestet. Welche Kategorien hier eine Aussage über spezifische Effekte erlauben, kann erst nach der Auswertung des folgenden Versuchs entschieden werden. Hierbei werden die Probanden gebeten, alle zuvor als Störreize gesehenen Bilder zu bewerten.

### 2.5.2 Bewertung der visuellen Stimuli

Die Bildbewertung erfolgt am Ende der psychometrischen Versuchsreihe. Mit Hilfe einer Analogskala (siehe Abbildung 9) bewerten die Probanden jedes der insgesamt 80 Bilder nach seiner erotischen und emotionalen Intensität und seiner Salienz. Der Begriff der Salienz wird jedem Probanden vor dem Test erklärt. Der Balken auf der Analogskala kann mit den Pfeiltasten der Computertastatur verschoben werden. Hierdurch werden 10 bis 90 Bewertungspunkte vergeben. Die Auswertung erfolgt

zunächst für jedes einzelne Bild, anschließend werden zur weiteren Analyse Mittelwerte für jede Bildkategorie gebildet.



Ist das gezeigte Bild SALIENT.

stimmt gar nicht
stimmt vollkommen

**Abbildung 9: Schematische Darstellung der Bildbewertung.** Die anderen Fragen lauten: „Das gezeigte Bild ist EMOTIONAL intensiv“, „Das gezeigte Bild ist EROTISCH intensiv.“ Das hier gezeigte Bild gehört in die Kategorie der emotionalen Bilder. Je ein exemplarisches niedrigsalientes und erotisches Bild werden in Abbildung 8 gezeigt.

## 2.6 Statistische Methoden

Für die statistischen Analysen wurde vorrangig das Statistikprogramm SPSS verwendet (Version 15; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Die FDR-Korrektur (engl. false discovery rate) für die Mehrfachtests basiert auf R, einer Programmiersprache für statistische Berechnungen (R Development Core Team 2006).

Für den ersten Studienteil wurde separat für gesunde Kontrollprobanden und Patienten der Zusammenhang zwischen den Werten der funktionellen Konnektivität zwischen pgACC und AI, den MRS-Werten beider Regionen und den HAMD-Ergebnissen mit einer Korrelationsanalyse nach Pearson untersucht. Signifikante Korrelationen wurden zusätzlich mittels einer partiellen Korrelation auf den Einfluss von Alter untersucht. Als Extremwerte wurden Werte definiert, welche mehr als drei Interquartilenabstände unter der 25. beziehungsweise über der 75. Perzentile lagen. Diese Werte wurden aus der Analyse entfernt. Um die Werte auf Gruppenunterschiede zu vergleichen, wurde zunächst eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA, engl. analysis of variance), gefolgt von einem T-Test durchgeführt. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert unter 0,05 angenommen.

Im zweiten Studienteil wurden die Gruppenunterschiede der globalen Graphparameter mit T-Tests geprüft. Korrelationsanalysen erfolgten mit einer Korrelation nach Pearson. Wenn im Ergebnisteil nicht anders angegeben, wurden für die lokalen Graphparameter nicht-parametrische Tests auf Mittelwertunterschiede (Mann-Whitney-U-Test) und für Korrelationsanalysen (Kendall) angewendet. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde zur Prüfung der Normalverteilung der Variablen verwendet. Gepaarte T-Tests werden unter anderem in der Auswertung des AMST verwendet.

Um zu evaluieren, ob die Graphparameter von Metabolitenkonzentrationen beeinflusst werden, wurde eine zweifaktorielle ANOVA mit dem zu untersuchenden Graphparameter als abhängige Variable durchgeführt. Glutamatwerte und die Gruppenzugehörigkeit dienen hierbei als unabhängige Variablen. Für den AMST wird für die Gesamtgruppe eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Die Gruppenzugehörigkeit fließt hier nicht als Variable ein, da die Gefahr eines Fehlers zweiter Art ( $\beta$ -Fehler) bei den sehr geringen Probandenzahlen in der Subgruppe zu groß ist.

### **2.6.1 Testen multipler Hypothesen**

Die lokalen Graphparameter existieren für jede der 102 Regionen, in welche das untersuchte Gehirn aufgeteilt ist. Bei einem datenbasierten Gruppenvergleich, welcher die Anzahl der untersuchten Parameter nicht begrenzt, ergibt sich somit ein massives Problem der Mehrfachtests. Die Gefahr, dass ein Fehler erster Art ( $\alpha$ -Fehler) auftritt, also die wahre Nullhypothese irrtümlich verworfen wird und ein Zusammenhang angenommen wird, welcher nicht vorhanden ist, steigt mit der Anzahl der durchgeführten Tests.

Deshalb wird für diesen Gruppenvergleich eine FDR-Methode angewendet. Sie ist weniger konservativ als eine klassische Bonferroni-Korrektur und kann mithilfe des auf R basierenden Softwarepakets *fdrtool* zuverlässig berechnet werden (Strimmer 2008a, Strimmer 2008b).

Werden die lokalen Parameter nur für eine eingeschränkte Anzahl an Regionen untersucht, wird nach Berechnung der Teststatistik eine Bonferroni-Korrektur angewendet, welche die mittlere Korrelation der getesteten Variablen untereinander einbezieht. Als Ergebnis ergibt sich ein kritischer p-Wert, unterhalb dessen ein Ergebnis auf dem Signifikanzniveau von 0,05 angenommen wird. Die Berechnung des kritischen p-Werts erfolgt über die SISA(Simple Interactive Statistical Analysis)-Homepage (Uitenbroek 1997).



## **3 Ergebnisse**

### **3.1 *Glutamatmetabolismus und pgACC-AI-Ruhezustandskonnektivität***

Im ersten Studienteil sollte untersucht werden, welcher Zusammenhang zwischen glutamatergen Stoffen im pgACC und dessen funktioneller Konnektivität zur AI besteht.

Zunächst wurde eine weiterführende Qualitätsanalyse der MRS-Ergebnisse durchgeführt, da es trotz der Ergebnisse von Schubert und Kollegen (2004) fraglich ist, ob eine Echozeit von 80 ms die beste Wahl für die Detektion von Glutamat ist (Mullins et al. 2008). Bei Betrachtung der Fisher-Informationmatrix, welche von LCModel ausgeschrieben wird und die Korrelation zwischen den Metabolitenkonzentrationen darstellt, zeigte sich, dass die Unterscheidung von Glutamat und Glutamin mit der gemessenen Sequenz entgegen den Erwartungen nicht ausreichend gut war (siehe Abbildung 24 im Anhang). Der Korrelationskoeffizient zwischen Glutamat und Glutamin lag mit 0,3 oberhalb des in vergleichbaren 2D-MRS-Studien beobachteten Wertes von 0,2 (siehe Abbildung im Zusatzmaterial zu Walter et al. 2009). Daher wurden im Folgenden alle Berechnungen und die Darstellung der Ergebnisse mit dem Kombinationswert aus Glutamat und Glutamin, welcher Glx genannt wird, durchgeführt. Dieser Wert konnte aus den gemessenen Spektren in guter Qualität ermittelt werden. Wie in der Literatur üblich, wird daher auch in dieser Arbeit die Begrifflichkeit der „glutamatergen Veränderungen“ verwendet, wenn es um Ergebnisse geht, welche Glx, Glutamat oder Glutamin betreffen. Für den ersten Studienteil werden zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien (zum Beispiel Auer et al. 2000) auch die Ergebnisse für Glutamat allein angegeben.

Ein weiterer wichtiger Aspekt in Hinblick auf alle folgenden Untersuchungen ist, dass eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Anteil grauer Substanz in den MRS-Voxeln und der funktionellen Konnektivität oder der Glx-Konzentration ausgeschlossen werden konnte. Die Gewebeszusammensetzung (graue versus weiße Substanz) der MRS-Regionen unterschied sich ebenfalls nicht zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe.

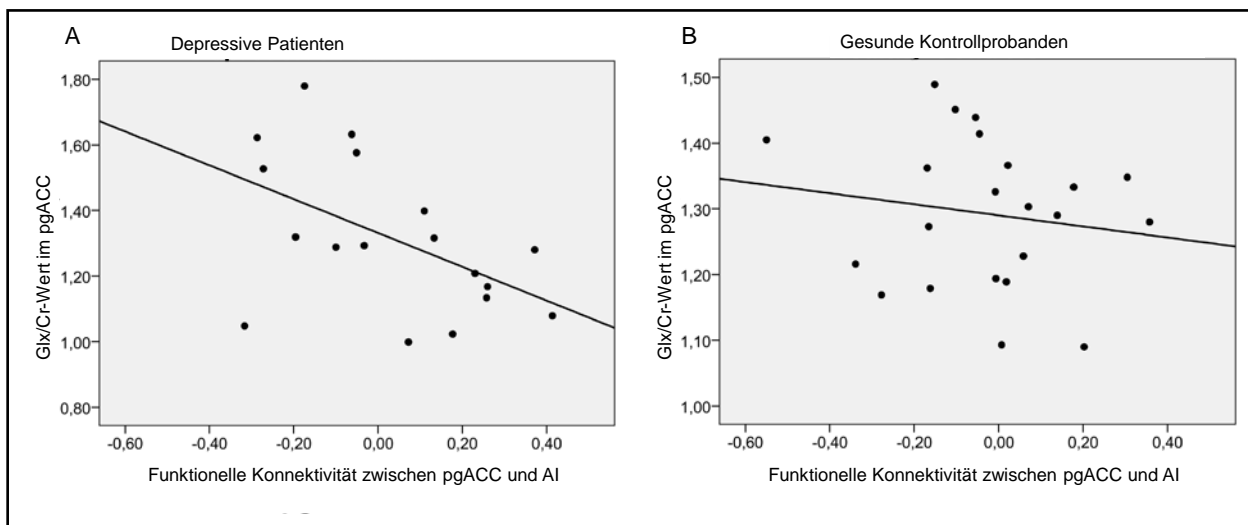
Da Alter in der Literatur als Faktor beschrieben wurde, welcher die funktionelle Konnektivität beeinflusst (Damoiseaux et al. 2008), wurde hierfür ebenfalls spezifisch kontrolliert. Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und Konnektivität oder Metabolitenkonzentration gefunden werden.

#### **3.1.1 *Korrelation der rsFC mit der Konzentration glutamaterger Stoffe***

Die relativen Werte von Glx zu Kreatin korrelierten mit der Stärke der funktionellen Konnektivität zwischen pgACC und linker AI (Abbildung 10). Dieser Zusammenhang zwischen Metabolitenkonzentration und Konnektivität bestand spezifisch in der Gruppe der depressiven Patienten

( $r = -0,51$ ,  $P = 0,031$ ) und war bei den gesunden Kontrollprobanden nicht vorhanden ( $r = -0,15$ ,  $P = 0,49$ ). Der gleiche Effekt konnte bei alleiniger Betrachtung der Glutamatwerte für die depressiven Patienten ( $r = -0,488$ ,  $P = 0,04$ ) aber nicht für die Kontrollgruppe beobachtet werden ( $r = -0,111$ ,  $P = 0,62$ ). Je niedriger die Glx-Werte im pgACC wurden, desto schwächer ausgeprägt war auch die funktionelle Antikorrelation zwischen pgACC und AI. Patienten mit besonders niedrigen Glx-Werten zeigten positive Korrelationskoeffizienten.

Im Gegensatz zu dieser patientenspezifischen Beobachtung im pgACC zeigten die Glx-Werte in der vorderen Insel keinen Zusammenhang mit funktioneller Konnektivität ( $P = 0,7$ ).

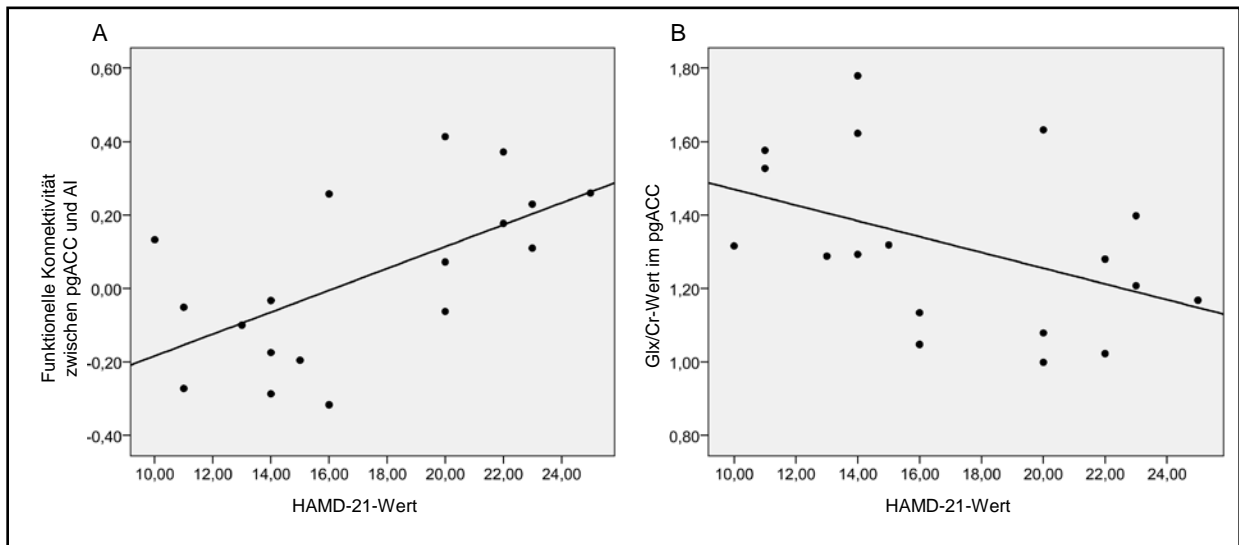


**Abbildung 10: Korrelation von Glx/Cr und rsFC zwischen pgACC und AI für (A) depressive Patienten ( $r = -0,51$ ,  $P = 0,031$ ) und (B) gesunde Kontrollprobanden ( $r = -0,15$ ,  $P = 0,49$ ).**

### 3.1.2 Einfluss des klinischen Schweregrades der Depression

Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse wurde unterstützt durch eine signifikante Korrelation zwischen HAMD-Werten und der funktionellen Konnektivität zwischen AI und pgACC ( $r = 0,617$ ,  $P = 0,006$ ) (Abbildung 11A). Zusätzlich hing die Schwere der Symptomatik mit den relativen Glu- und Glx-Werten im pgACC (Glu:  $r = -0,51$ ,  $P = 0,031$ ; Glx:  $r = -0,44$ ,  $P = 0,068$ ) (Abbildung 11B) aber nicht mit denen in der vorderen Insel zusammen (Glu:  $r = 0,092$ ,  $P = 0,72$ ; Glx:  $r = 0,052$ ,  $P = 0,84$ ). Um den Einfluss veränderter Konnektivität und der damit verbundenen Metabolitenkonzentrationen weiter zu testen, wurden die Patienten nach dem mittels HAMD gemessenen Schweregrad ihrer aktuellen Episode in zwei Untergruppen eingeteilt (Median: 16). Diese Gruppen (nach HAMD leicht ( $n=8$ ) und moderat ( $n=10$ ) depressiv) unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Gruppengröße oder Geschlechterverteilung (Tabelle 2). Wie in Abbildung 12 und Abbildung 13 veranschaulicht, ergab eine einfaktorische Varianzanalyse (one-way ANOVA) Gruppeneffekte für Glu und Glx im pgACC (Glu:  $F = 8,35$ ,  $P = 0,001$ ; Glx:  $F = 6,993$ ,  $P = 0,003$ ) sowie für die funktionelle Konnektivität zwi-

schen beiden Regionen ( $F = 4,64$ ,  $P = 0,016$ ). Die Metabolitenkonzentrationen in der AI zeigten erneut keine krankheitsspezifischen Veränderungen (Glu:  $F = 0,8$ ,  $P = 0,457$ ; Glx:  $F = 0,91$ ,  $P = 0,41$ ).

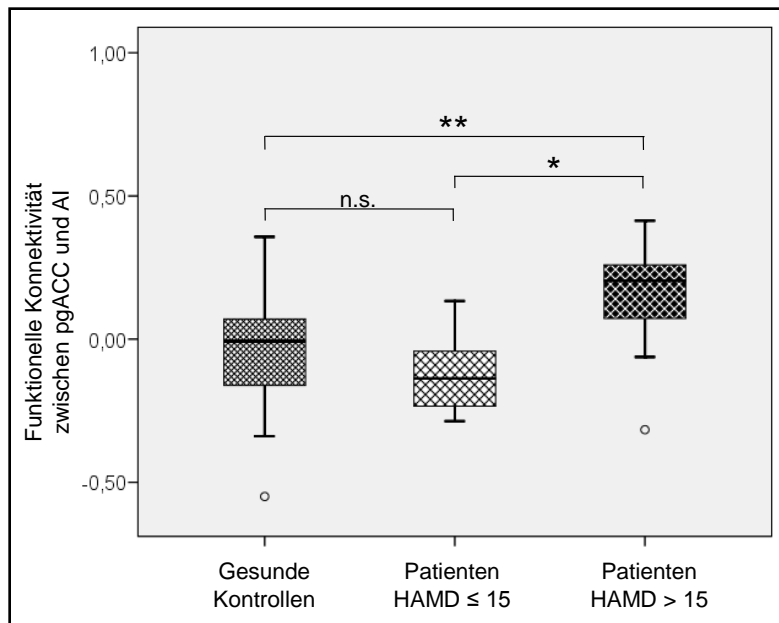


**Abbildung 11: Korrelation des klinischen Schweregrades mit rsFC und Glx.** Die HAMD-21-Werte korrelieren positiv mit der funktionellen Konnektivität zwischen pgACC und AI (A) und negativ mit Glx/Cr im pgACC (B). Da HAMD-Werte nur für depressive Patienten aussagekräftig sind, findet sich nur diese Gruppe im Diagramm.

### 3.1.3 Veränderung der Konnektivität bei schwerer depressiven Patienten

Ein direkter Vergleich der funktionellen pgACC-AI-Konnektivität ergab bei schwerer depressiven Patienten (mittlere rsFC  $\pm$  SD:  $0,15 \pm 0,21$ ) eine signifikant stärkere rsFC als bei gesunden Kontrollprobanden (mittlere rsFC:  $-0,03 \pm 0,21$ ) ( $T = -2,26$ ,  $P = 0,03$ ) und weniger stark depressiven Patienten (mittlere rsFC:  $0,12 \pm 0,14$ ) ( $T = -3,1$ ,  $P = 0,007$ ) (Abbildung 12).

Zwischen den gesunden Kontrollprobanden und den weniger depressiven Patienten fand sich kein signifikanter Unterschied der funktionellen pgACC-AI-Konnektivität.

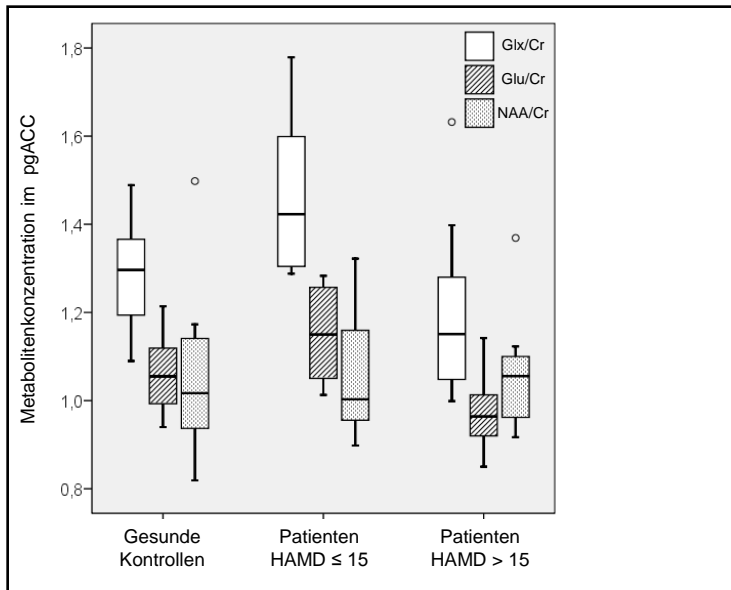


**Abbildung 12: Funktionelle Konnektivität im Subgruppenvergleich.** Der Boxplot zeigt den Median, den interquartilen Bereich, minimale und maximale Werte sowie Ausreißer (°); \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , n.s.: nicht signifikant.

### 3.1.4 Metabolitenkonzentration im pgACC und klinischer Schweregrad

Ähnliche Unterschiede für Subgruppen der getesteten Patienten zeigten sich für die Glutamat- und Glutaminkonzentrationen. Hier ergaben sich bei schwerer depressiven Patienten niedrigere Werte als bei gesunde Kontrollen (Glu:  $T = 2,59$ ,  $P = 0,015$ ; Glx:  $T = 1,75$ ,  $P = 0,09$ ) und weniger stark depressiven Patienten (Glu:  $T = 3,73$ ,  $P = 0,002$ ; Glx:  $T = 2,941$ ,  $P = 0,01$ ). Im Gegensatz zu den Befunden in der funktionellen Konnektivität fanden sich in diesem Vergleich auch Unterschiede zwischen den gesunden Kontrollprobanden und den schwächer depressiven Patienten (Glu:  $T = -2,42$ ,  $P = 0,022$ ; Glx:  $T = -2,45$ ,  $P = 0,037$ )(Abbildung 13).

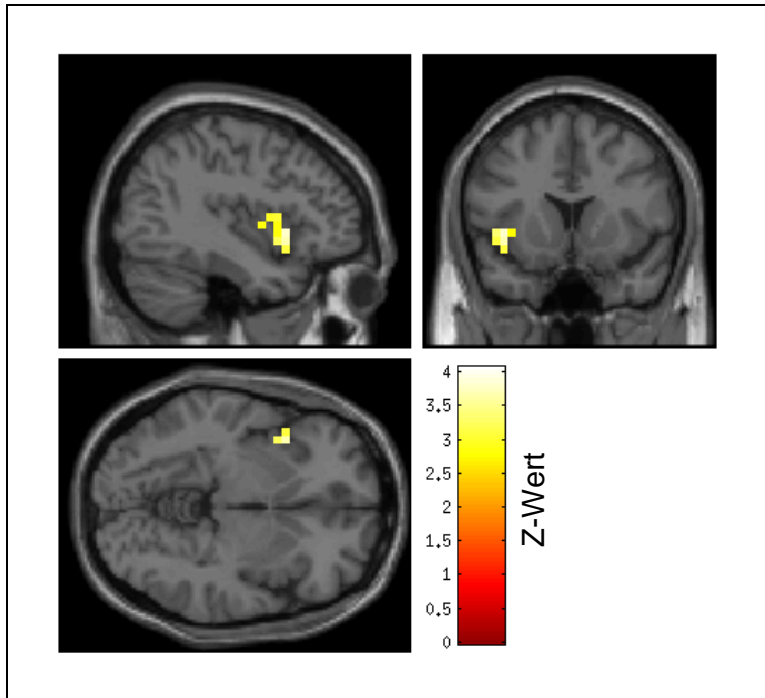
Obwohl im Vorhinein keine Hypothese für veränderte myo-Inositol-, Kreatin- oder NAA-Werte formuliert wurde, wurden diese Metaboliten mittels einfaktorieller ANOVA auf einen Gruppenunterschied hin untersucht ( $P > 0,22$ ). Es konnten jedoch keine Veränderungen in den Patientenpopulationen nachgewiesen werden (siehe auch Tabelle 13 im Anhang).



**Abbildung 13: Metabolitenkonzentrationen im Subgruppenvergleich.** Mittlere Werte von Glutamat allein (Glu) sowie in Kombination mit Glutamin (Glx) und NAA relativ zu Kreatin (Cr). Der Boxplot zeigt den Median, den interquartilen Bereich, minimale und maximale Werte sowie Ausreißer (°).

### 3.1.5 Spezifischer Einfluss von Glx im pgACC auf pgACC-AI-Konnektivität

Da im ersten Ansatz hypothesenbasiert der Einfluss des Glutamatmetabolismus im pgACC auf die rsFC mit der AI untersucht wurde, soll in einem weiterführenden Schritt getestet werden, ob der beobachtete Effekt spezifisch für die rsFC mit der AI ist. Dazu wurde der in der kugelförmigen pgACC-ROI gemessene BOLD-Zeitverlauf mit den BOLD-Signalen aller Voxel im Gehirn korreliert. Die resultierenden Konnektivitätskarten werden mittels einer Second-Level Analyse im Auswertungsprogramm spm auf eine Korrelation der Konnektivität jeden Voxels mit Glx im pgACC untersucht. Eine signifikante Korrelation zeigte sich nur bei Patienten und spezifisch für die vordere Insel. Um zu unterstreichen, dass dieser Effekt auch bei den veränderten Gruppen im zweiten Studienteil zu beobachten ist, erfolgte die Darstellung für die Patienten der folgenden Untersuchungen (Abbildung 14).



**Abbildung 14: Spezifische Korrelation von Glx im pgACC mit rsFC zwischen pgACC und AI.** Diese Abbildung zeigt für 21 Patienten aus dem zweiten Studienteil eine signifikante Korrelation ( $p < 0,005$ , unkorrigiert; minimale Clustergröße 20 Voxel) zwischen Glx im pgACC und dessen funktioneller Konnektivität mit der linken vorderen Insel. Bei kleinerer minimaler Clustergröße zeigte sich dieser Effekt auch in der rechten AI, allerdings nicht in anderen Hirnregionen. Für die Kontrollprobanden wurde keine Korrelation dieser Art gefunden.

## 3.2 Graphanalyse der funktionellen Ruhezustandskonnektivität

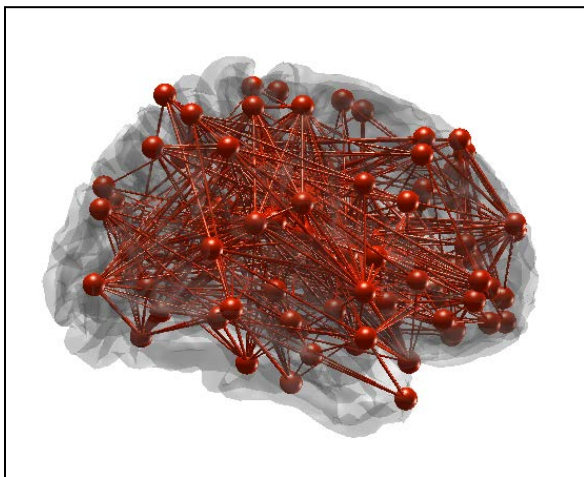
### 3.2.1 Globale Grapheneigenschaften

Die Auswertung der globalen Grapheneigenschaften zeigte sowohl für Patienten als auch für Kontrollprobanden eine globale Netzwerkorganisation nach den Prinzipien der Small World-Theorie (SWI für die Gesamtgruppe:  $2,19 \pm 0,37$ ). Die Werte für cPL ( $1,47 \pm 0,1$ ) und CC ( $3,2 \pm 0,42$ ) beschrieben ein Netzwerk, welches eine nur wenig höhere Pfadlänge hatte als ein Zufallsgraph ( $cPL_{\text{Zufall}} (4,05 \pm 0,18) < cPL_{\text{Original}} (5,95 \pm 0,38) \ll cPL_{\text{Regulär}} (12,19 \pm 0,81)$ ) aber einen deutlich höheren Clusteringkoeffizienten, welcher damit eher dem eines regulären Graphen ähnelte ( $CC_{\text{Zufall}} (0,08 \pm 0,02) \ll CC_{\text{Original}} (0,26 \pm 0,02) < CC_{\text{Regulär}} (0,36 \pm 0,02)$ ) (siehe Abbildung 3). In Abbildung 15 ist der Graph eines Probanden beispielhaft dargestellt.

Der Gruppenvergleich der globalen Graphparameter, welche allesamt eine Normalverteilung zeigten und daher mit einem T-Test untersucht wurden, ergab keine signifikanten Ergebnisse ( $p \geq 0,44$ ) (Tabelle 6). Ebenfalls konnte kein Einfluss der Erkrankungsschwere oder der Medikation auf die globalen Parameter beobachtet werden.

|   |     | Depressive Patienten | Kontrollprobanden | T-Test |                |
|---|-----|----------------------|-------------------|--------|----------------|
|   |     |                      |                   | T      | p (zweiseitig) |
| <b>SWI (small world index)</b>              | DP  | 2,23 ± 0,38          | 2,15 ± 0,36       | 0,49   | 0,49           |
|   | roh | 2,45 ± 0,32          | 2,44 ± 0,35       | 0,008  | 0,93           |
| <b>cPL (characteristic Path Length)</b>     | DP  | 1,47 ± 0,11          | 1,47 ± 0,09       | 0,01   | 0,92           |
|   | roh | 1,54 ± 0,09          | 1,52 ± 0,08       | 0,37   | 0,55           |
| <b>CC (Clustering Coefficient)</b>          | DP  | 3,25 ± 0,42          | 3,15 ± 0,42       | 0,60   | 0,44           |
|   | roh | 3,75 ± 0,38          | 3,70 ± 0,44       | 0,15   | 0,70           |
| <b>E<sub>glob</sub> (Global efficiency)</b> | DP  | 0,21 ± 0,01          | 0,21 ± 0,01       | 0,49   | 0,49           |
|   | roh | 0,23 ± 0,01          | 0,23 ± 0,01       | 0,02   | 0,90           |

**Tabelle 6: Durchschnittswerte der globalen Grapheneigenschaften und Gruppenvergleich.** Mittelwert ± Standardabweichung; jeweils angegeben für die Berechnung der Graphparameter nach der Distanzkorrektur (DP) und die Berechnung aus rohen Korrelationswerten (roh).



**Abbildung 15: Darstellung eines Graphen.** Die Abbildung zeigt exemplarisch einen Graphen mit Small World-Eigenschaften. Die Kugeln definieren die Mittelpunkte der 102 Hirnregionen (Knoten), in welche der Kortex aufgeteilt wurde. Die Linien zwischen den Kugeln (Kanten) stehen für die funktionelle Konnektivität zwischen den Regionen. Diese Abbildung resultiert aus der in Abbildung 6B gezeigten Adjazenzmatrix einer einzelnen Testperson. 12% aller ursprünglichen Kanten wurden beibehalten.

## 3.2.2 Lokale Grapheneigenschaften

### 3.2.2.1 Untersuchung aller Hirnregionen

Ein Vergleich der lokalen Graphparameter in allen Hirnregionen ergab keine signifikanten FDR-korrigierten Ergebnisse. Der niedrigste Wert wurde für die Pfadlänge im Lobulus paracentralis ( $p_{\text{FDR}} = 0,07$ ) und der nächstgrößere für den BCI im rechten Caudatum ( $p_{\text{FDR}} = 0,189$ ) gefunden.

### 3.2.2.2 Hypothesenbasierte Untersuchung bestimmter Regionen

Bei Vergleich der acht Regionen, welche durch die MRS von besonderem Interesse sind (bilateraler pgACC, bilateraler dACC, bilateraler PCC, linker dlPFC, linke vordere Insel), zeigte sich für Patienten eine verringerte Pfadlänge im linken pgACC und rechten dACC. Im rechten pgACC hatten Patienten außerdem einen höheren PI als gesunde Kontrollen ( $p < 0,05$ , unkorrigiert; siehe Tabelle 7). Diese Ergebnisse überstanden jedoch keine Korrektur für multiple Vergleiche, selbst wenn in die Bonferoni-Korrektur die Korrelation der regionalen Parameter miteinander einfluss. Für signifikante Ergebnisse der acht Vergleiche pro Parameter hätte der p-Wert 0,009 für die Pfadlänge und 0,007 für den PI unterschreiten müssen. Für Grad, Stärke, lokale Effizienz, lokalen Clusteringkoeffizienten und BCI zeigten sich auch auf dem Trendlevel (unkorrigiertes  $p < 0,05$ ) keine Gruppenunterschiede. Ein Zusammenhang von Pfadlänge im rechten dACC oder linken pgACC oder von PI im rechten pgACC mit den HAMD-17-Werten der Patienten ließ sich nicht ermitteln ( $p > 0,3$ ).

| Region  | R/L | Patienten   | Kontrollen  | Z     | p (unkorr.) |
|---|-----|-------------|-------------|-------|-------------|
| <b>Pfadlänge: Patienten &lt; Kontrollen</b>           |     |             |             |       |             |
| <b>pgACC</b>  | L   | 5,63 ± 0,56 | 5,97 ± 0,50 | -2,03 | 0,04        |
|   | R   | 5,66 ± 0,54 | 5,95 ± 0,58 | -1,35 | 0,18        |
| <b>dACC</b>   | R   | 5,69 ± 0,72 | 6,23 ± 1,19 | -2,03 | 0,04        |
|   | L   | 5,94 ± 0,84 | 6,08 ± 0,75 | -1,07 | 0,29        |
| <b>Participation Index: Patienten &gt; Kontrollen</b> |     |             |             |       |             |
| <b>pgACC</b>  | R   | 0,29 ± 0,21 | 0,14 ± 0,16 | -2,18 | 0,03        |
|   | L   | 0,29 ± 0,21 | 0,17 ± 0,15 | -1,66 | 0,10        |

**Tabelle 7: Darstellung des Gruppenvergleichs für Graphparameter in den MRS-Regionen.** Keines der Ergebnisse (nichtparametrische Tests) ist nach Korrektur für multiple Tests signifikant, da der kritische p-Wert (0,009 für die Pfadlänge und 0,007 für den PI) nicht unterschritten wird. Die in grauer Schrift angegebenen Werte zeigen die Ergebnisse der jeweiligen kontralateralen Region. Es sind die Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. R: rechts, L: links.

### 3.2.3 Hubs

Die für jede Gruppe separat ermittelten Hubs (Hub-Score  $\geq 2$ ) zeigten große Übereinstimmung. Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe wurden 21 Regionen als potenzielle Hubs identifiziert. 15 dieser 21 Regionen stimmten zwischen beiden Gruppen überein (Tabelle 8).



| Region                            | R/L | Label | Hub-Score<br>Patienten | Kontrollen |
|-----------------------------------|-----|-------|------------------------|------------|
| <b>Gyrus angularis</b>            | L   | 55    | 4                      | 4          |
|                                   | R   | 56    | 4                      | 3          |
| <b>Gyrus supramarginalis</b>      | L   | 53    | 3                      | 3          |
|                                   | R   | 54    | 3                      | 3          |
| <b>Gyrus temporalis superior</b>  | L   | 71    | 3                      | 3          |
|                                   | R   | 72    | 3                      | 3          |
| <b>Gyrus temporalis medius</b>    | L   | 75    | 3                      | 3          |
| <b>Gyrus precentralis</b>         | R   | 2     | 2                      | 2          |
| <b>Rolando-Operculum</b>          | L   | 17    | 2                      | 2          |
|                                   | R   | 18    | 2                      | 2          |
| <b>Gyrus occipitalis inferior</b> | L   | 43    | 2                      | 3          |
| <b>Gyrus postcentralis</b>        | L   | 47    | 2                      | 3          |
| <b>Polus temporalis superior</b>  | R   | 74    | 2                      | 3          |
| <b>Insula posterior</b>           | L   | 87    | 2                      | 2          |
|                                   | R   | 88    | 2                      | 2          |

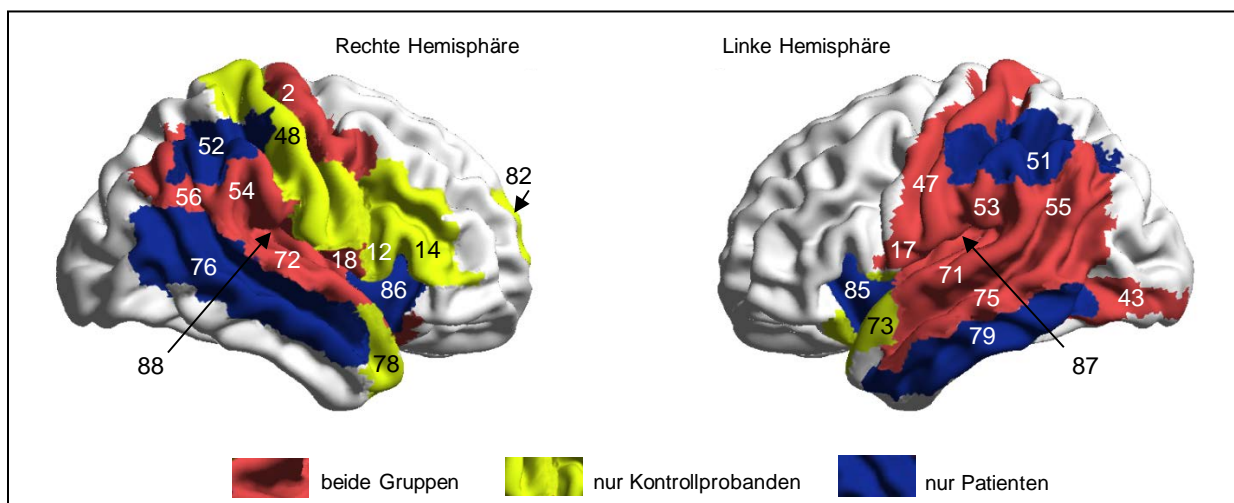
**Tabelle 8: Regionen, welche in beiden Gruppen als Hubs identifiziert wurden.** Das Rolando-Operculum ist der Teil des Operculum frontoparietale, welcher vor und hinter dem Sulcus centralis (Rolando-Furche) liegt. Tabelle 12 im Anhang listet alle untersuchten Regionen mit ihren jeweiligen Mittelpunktkoordinaten auf.

Je sechs Regionen wurden in einer Gruppe als Hubs klassifiziert, während sie diese Rolle in der jeweils anderen Gruppe nicht einnahmen (Tabelle 9). Zu den Regionen, welche zwischen den Gruppen eine Differenz des Hub-Scores von größer oder gleich zwei zeigten, gehörten die bilaterale AI, der rechte Gyrus parietalis inferior, der rechte Gyrus temporalis medius ( $\text{Hub-Score}_{\text{Patienten}} > \text{Hub-Score}_{\text{Kontrollen}}$ ) sowie der rechte Gyrus postcentralis und der rechte ventromediale Präfrontalkortex ( $\text{Hub-Score}_{\text{Patienten}} < \text{Hub-Score}_{\text{Kontrollen}}$ ). Im Gegensatz zu den Gesunden nehmen die vier erstgenannten Regionen somit bei depressiven Patienten einen wichtigen Platz in der Netzwerkstruktur ein. Umgekehrt fungieren der rechte Gyrus postcentralis und der ventromediale Präfrontalkortex bei Gesunden als Hubs, nicht aber bei Patienten (Abbildung 16). Bei genauerer Untersuchung der zum Hub-Score beitragenden Parameter (CC, Pfadlänge, Stärke, BCI) konnten keine Gruppenunterschiede in diesen sechs Regionen festgestellt werden (kleinstes unkorrigiertes  $p = 0,046$ ; kritischer  $p$ -Wert nach Bonferroni-Korrektur: 0,01) (siehe Tabelle 15 im Anhang).

Korrelationen dieser Parameter mit HAMD-Werten als Marker der Erkrankungsschwere konnten für die Patientengruppe nicht festgestellt werden ( $p > 0,067$ ).

| Region                                     | L/R | Label | Hub-Score Patienten | Hub-Score Kontrollen | BCI | Stärke | PL  | CC  |
|--|-----|-------|---------------------|----------------------|-----|--------|-----|-----|
| <b>Hub-Score Patienten &gt; Kontrollen</b> |     |       |                     |                      |     |        |     |     |
| Insula anterior                            | L   | 85    | 3                   | 1                    | 1/0 | 1/1    | 1/0 | 0/0 |
| Insula anterior                            | R   | 86    | 2                   | 0                    | 0/0 | 1/0    | 1/0 | 0/0 |
| Gyrus parietalis inferior                  | L   | 51    | 2                   | 1                    | 1/1 | 0/0    | 1/0 | 0/0 |
| Gyrus parietalis inferior                  | R   | 52    | 2                   | 0                    | 1/0 | 0/0    | 1/0 | 0/0 |
| Gyrus temporalis medius                    | R   | 76    | 2                   | 0                    | 1/0 | 0/0    | 0/0 | 1/0 |
| Gyrus temporalis inferior                  | L   | 79    | 2                   | 1                    | 1/0 | 0/0    | 0/0 | 1/1 |
| <b>Hub-Score Kontrollen &gt; Patienten</b> |     |       |                     |                      |     |        |     |     |
| Gyrus postcentralis                        | R   | 48    | 1                   | 3                    | 0/1 | 1/1    | 0/1 | 0/0 |
| Operculum frontale inferior                | R   | 12    | 1                   | 2                    | 0/1 | 0/0    | 1/1 | 0/0 |
| Gyrus frontalis inf., Pars triangularis    | R   | 14    | 1                   | 2                    | 0/1 | 0/0    | 1/1 | 0/0 |
| Polus temporalis superior                  | L   | 73    | 1                   | 2                    | 0/1 | 0/0    | 0/1 | 1/0 |
| Polus temporalis medius                    | R   | 78    | 1                   | 2                    | 0/1 | 0/0    | 0/0 | 1/1 |
| Ventromedialer Präfrontalkortex            | R   | 82    | 0                   | 2                    | 0/1 | 0/1    | 0/0 | 0/0 |

**Tabelle 9: Regionen, welche in der einen oder anderen Gruppe als Hubs klassifiziert wurden.** Die grau unterlegten Zeilen zeigen die Regionen, bei denen sich der Hub-Score um zwei Punkte unterschied. Außerdem ist angegeben, welche der vier lokalen Graphparameter, die in den Hub-Score einfließen, zum Erreichen des Wertes beigetragen haben (Patienten/Kontrollen). Der ventromediale Präfrontalkortex entspricht in seiner Ausdehnung dem medialen Anteil des Brodmann-Areals 10. Tabelle 12 im Anhang listet alle untersuchten Regionen mit ihren jeweiligen Mittelpunktkoordinaten auf.



**Abbildung 16: Hubregionen.** Die Darstellung zeigt diejenigen Regionen, welche in einer oder beiden Gruppen als Hubs identifiziert wurden. Die betreffenden ROIs wurden mit dem BrainNet Viewer (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>) auf die Hemisphärenoberfläche projiziert. Die Regionen der temporoparietalen Übergangsregion (TPJ) (53/54, 55/56 und 71/72) zeigen bilateral Hub-Scores  $\geq 3$ . Für die Bedeutung der Nummerierung siehe Tabelle 8 und Tabelle 9 oder Tabelle 12.

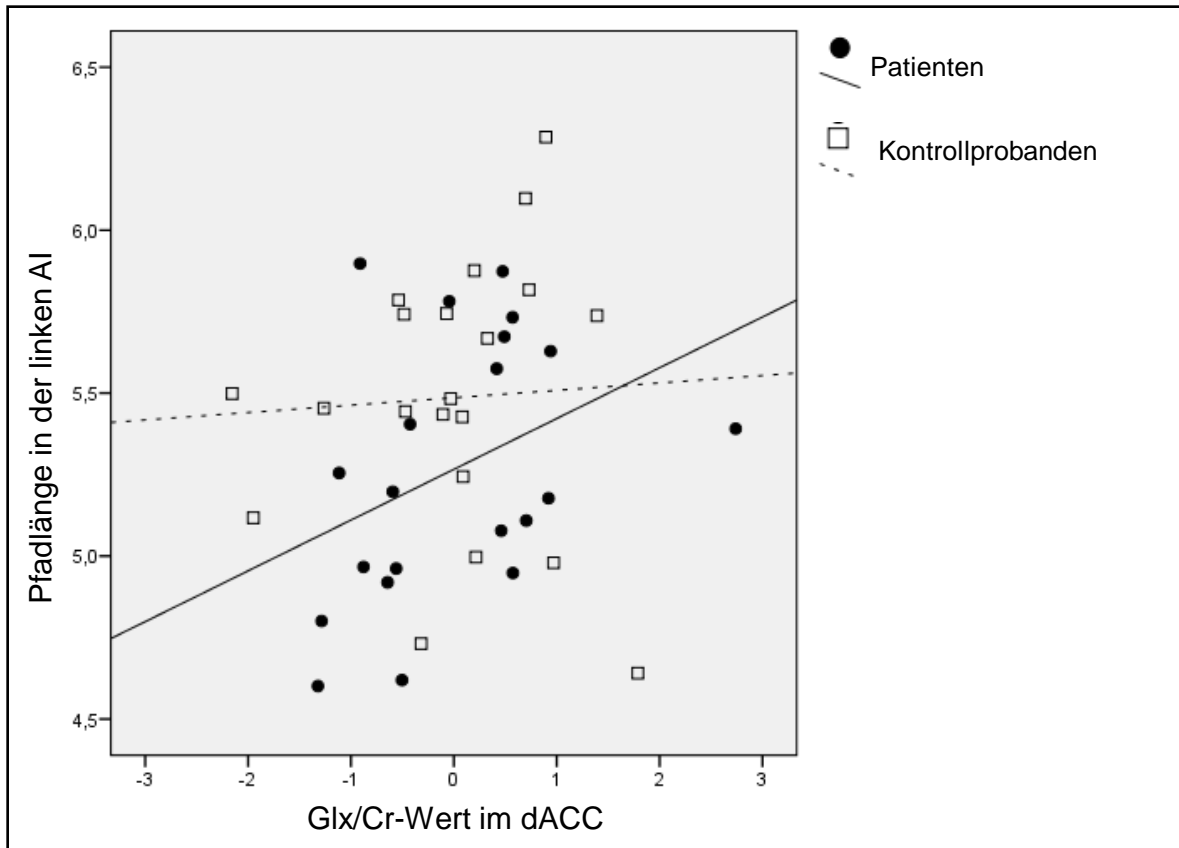
### **3.3 Integration von Grapheneigenschaften und lokalen Metabolitenkonzentrationen**

Analog zum ersten Studienteil sollte untersucht werden, ob lokale Metabolitenkonzentrationen, insbesondere Glx, die Werte lokaler Graphparameter beeinflussen. Es wurden insbesondere diejenigen Regionen untersucht, welche in der alleinigen Untersuchung der Graphparameter krankheitsspezifische Veränderungen zeigten. Besonders in diesen Regionen ist im Sinne einer pathologischen Varianz mit einem veränderten Einfluss des Metabolismus auf die Funktion zu rechnen.

Ein Interaktionseffekt der Glx-Konzentration in den fünf MRS-Regionen mit der Gruppenzugehörigkeit auf den PI oder die Pfadlänge im rechten und linken pgACC oder rechten dACC wurde nicht beobachtet. Auch für die Gesamtgruppe wurde keine signifikante Korrelation der MRS-Ergebnisse und der lokalen Graphparameter festgestellt.

Bei der Untersuchung des metabolischen Einflusses auf die Graphparameter sollten gerade für die Regionen, welche nur in einer der beiden Gruppen als Hub fungierten, darauf geachtet werden, dass die MRS-Region mit der untersuchten Hubregion in einem funktionellen Verhältnis steht. Nur eine Region aus Tabelle 9 steht in starker funktioneller Verbindung zu einer der Regionen, für die MRS gemessen wurde. Dies ist die vordere Insel. Sie ist zusammen mit dem dACC Teil des Saliennetzwerks.

Es wurde somit geprüft, ob es je nach Gruppenzugehörigkeit einen unterschiedlichen Einfluss (Interaktionseffekt) von Glx-Werten in der linken vorderen Insel oder im dACC auf die vier lokalen Graphparameter in der linken und rechten vorderen Insel gibt. Es zeigte sich eine signifikante Gruppeninteraktion zwischen Glx im dACC und der Pfadlänge in der linken vorderen Insel ( $F = 6,86$ ,  $p = 0,007$ ). Separat für jede Gruppe durchgeführte Berechnungen des Korrelationskoeffizienten ergaben für Kontrollen keinerlei Korrelation ( $r = 0,03$   $p = 0,856$ ), für Patienten eine positive Korrelation auf Trendniveau ( $r = 0,26$   $p = 0,103$ )(Abbildung 17). Eine Korrelationsanalyse der Pfadlänge der linken AI und Glx im dACC mit dem Erkrankungsschweregrad ergab keine signifikanten Ergebnisse ( $p > 0,66$ ).

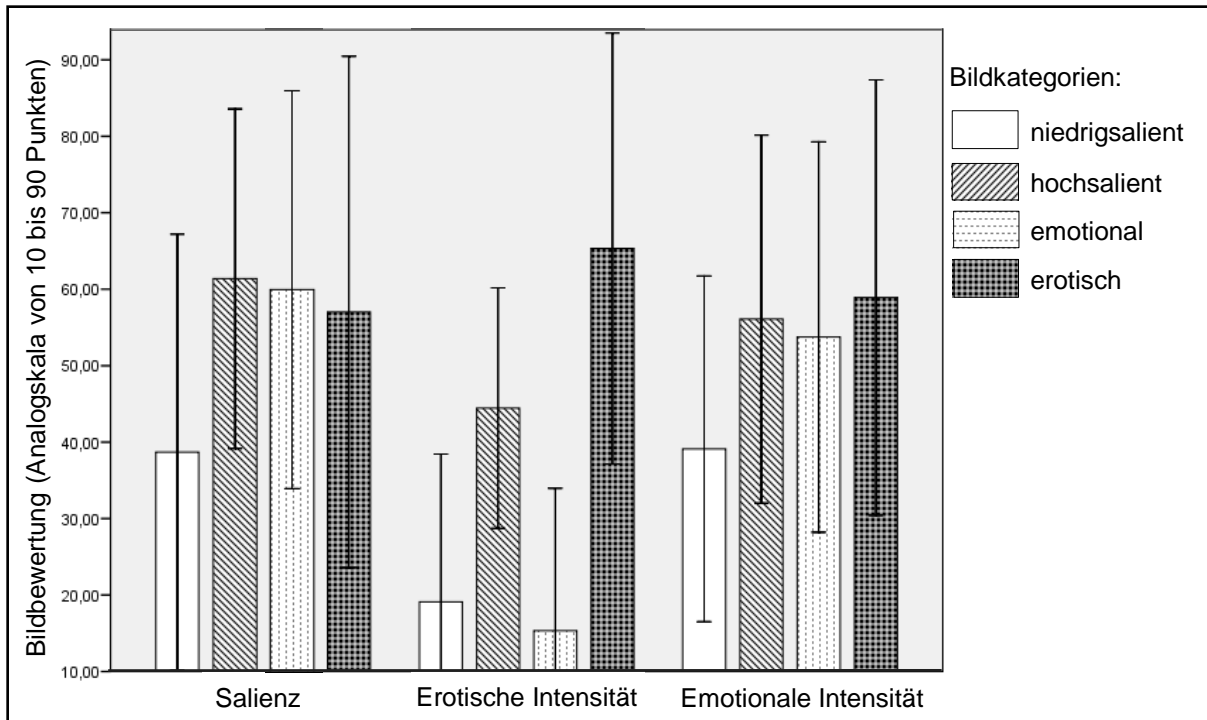


**Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Glx/Cr im dACC und Pfadlänge der AI.** Die Korrelationskoeffizienten betragen 0,03 ( $p = 0,856$ ) für Kontrollprobanden und 0,26 ( $p = 0,103$ ) für Patienten. Das Punktdiagramm zeigt, dass mit steigenden Glx-Werten im dACC die Pfadlänge der AI zunimmt.

### 3.4 Ergebnisse des behavioralen Tests

#### 3.4.1 Bewertung der visuellen Stimuli

Die Bewertung der Störreize durch die Versuchspersonen wurde als erstes ausgewertet, um zu testen, welche Bildkategorien den besten Kontrast zum Vergleich der Reaktionszeiten bieten. Bei einer weiblichen Kontrollprobandin wurde die Bildbewertung nicht durchgeführt. Die erotischen Bilder erhielten eindeutig die stärksten Bewertungen für die erotische Intensität. In dieser Kategorie erzielten auch die hochsalienten Bilder hohe Werte, da sie zur Hälfte aus erotischen Stimuli zusammengesetzt waren. Die emotionalen, erotischen und hochsalienten Bilder unterschieden sich kaum in der Bewertung ihrer Salienz und der emotionalen Intensität (Abbildung 18 und Tabelle 16 im Anhang). Da auf der zur Bewertung genutzten Analogskala Werte von 10 bis 90 vergeben werden können, ist davon auszugehen, dass Mittelwerte über beziehungsweise unter 50 eine Abweichung von einer indifferenten mittleren Bewertung anzeigen. Ein signifikanter Unterschied der Bewertung zwischen depressiven Patienten und den Kontrollprobanden zeigte sich nicht ( $p > 0,08$ , siehe Tabelle 16 im Anhang).



**Abbildung 18: Bewertung der Bildkategorien bezüglich verschiedener Eigenschaften.** Die Fragen, welche für die Bewertung der jeweiligen Eigenschaft gestellt wurden, werden in Abbildung 9 erläutert. Anhand der visuellen Analogskala konnten als Antwort auf jede Frage zwischen 10 und 90 Punkten vergeben werden. Die Länge der Fehlerbalken stellt  $\pm$  zwei Standardabweichungen dar.

Aus diesen Bewertungen ergab sich, dass ein Vergleich von sexuellen und emotionalen Bildkategorien besonders sinnvoll ist, da hiermit ein spezifischer Einfluss von erotischem Inhalt des Störreizes untersucht werden kann. Ein Vergleich von emotionalen und niedrigsalienten Bildern kann einen Effekt durch emotional-saliente Reize untersuchen. Niedrigsaliente und erotische Bilder unterscheiden sich in allen drei Bewertungsaspekten stark. Der Vergleich mit hochsalienten Bildern ist durch ihren Anteil an erotischen und emotionalen Stimuli weniger spezifisch und soll daher hier nicht berücksichtigt werden.

Zusätzlich wurde mit gepaarten t-Tests geprüft, ob sich die Bewertung dieser Bildeigenschaften signifikant unterscheidet (siehe Tabelle 17 im Anhang). Die Auswertung erfolgte sowohl für die Gesamtgruppe als auch separat für Patienten und Kontrollprobanden sowie für Männer und Frauen. Hierbei ist zu beachten, dass diese Subgruppen nur sehr wenig Probanden einschlossen und ihre Aussagekraft daher eingeschränkt ist. Für die Gesamtgruppe zeigten die vermuteten Unterschiede statistische Signifikanz.

### 3.4.2 Auswertung des AMST

Da jedem visuellen Störreiz (Bild), welcher zu einer der vier Bildkategorien gehört, vier Tonmodulationen folgen, gibt es vier Reaktionszeitwerte nach jedem Bild. Die Messwerte nach auf- oder absteigenden Tonmodulation wurden zunächst getrennt aufgezeichnet und untersucht.

Wie erwartet, ergab der Vortest, dass der Mausclick mit dem Zeigefinger ( $603,34 \pm 74$  ms) schneller erfolgt als mit dem Mittelfinger ( $626,22 \pm 94$  ms) (einseitiger gepaarter T-Test:  $T = -2,1$ ;  $p = 0,024$ ). Da außerdem eine Streuung der Reaktionszeiten zwischen den Probanden bestand, wurde eine Normalisierung der Reaktionszeiten nach den verschiedenen Störreizen mit der als Referenz gemessenen Reaktionszeit aus dem Vortest durchgeführt. Getrennt wurde von den Reaktionszeiten auf aufsteigende beziehungsweise absteigende Töne jeweils die basale Reaktionszeit des rechten beziehungsweise des linken Fingers abgezogen. Ein ähnliches Vorgehen ist auch bei Den Hartog und Kollegen (2003) beschrieben.

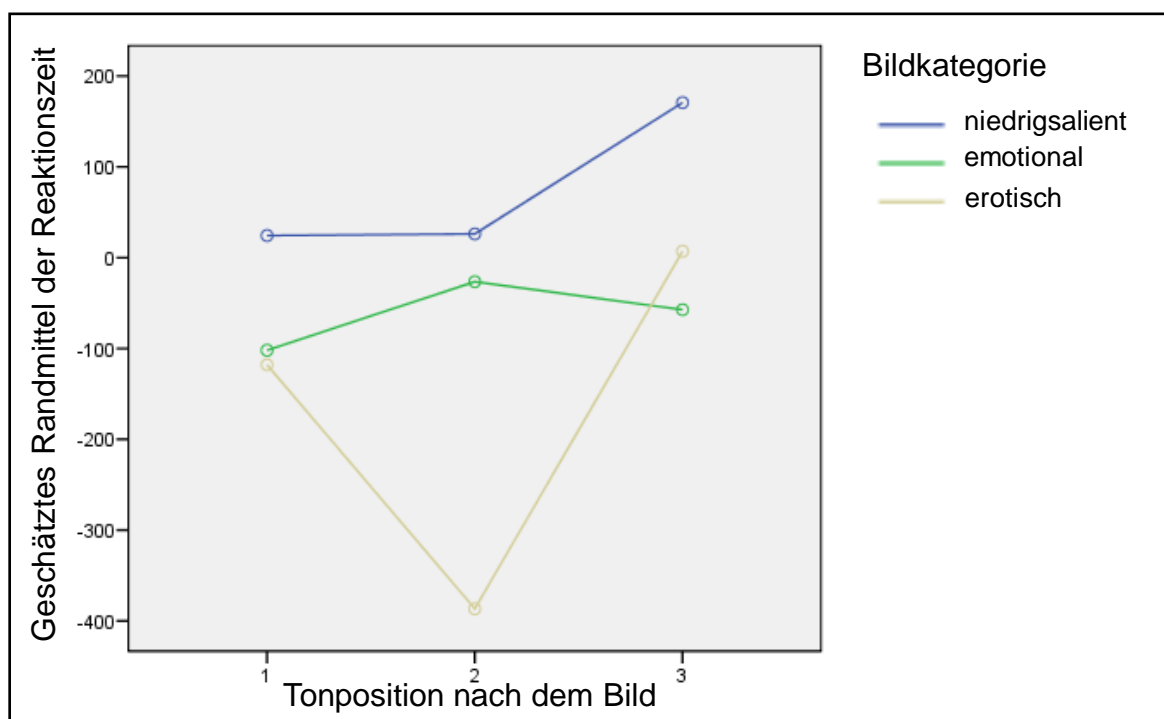
Reagierte ein Proband im Experiment auf einen Stimulus schneller, als er dies im Mittel tat, resultierte ein negativer Wert. Verlangsamte sich seine Reaktionszeit, ergaben sich positive Werte. Aufgrund der Gleichverteilung der Tonmodulationen auf die Bildkategorien, wurden aus den getrennt für den rechten und linken Finger normalisierten Reaktionszeiten Mittelwerte gebildet. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die Reaktionszeit nicht von der Art der Tonmodulation beeinflusst wird. Die resultierenden normalisierten Reaktionszeiten zeigten somit erstens Veränderungen relativ zur basalen Reaktionszeit des Probanden an. Zweitens waren die Reaktionszeiten aufgrund der einzeln für jeden Probanden erfolgten Normierung von generellen Unterschieden der motorischen Reaktionszeit bereinigt.

Der vierte Ton nach einem Bild wurde nicht weitergehend untersucht, da das nächste Bild schon bald nach dem vierten Ton ( $708 \pm 85$  ms) gezeigt wurde und somit ein Einfluss dieses Bildes auf die Reaktionszeit nach dem vierten Ton nicht ausgeschlossen werden konnte. Für alle Reaktionszeiten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test eine Normalverteilung nachgewiesen ( $p > 0,57$ ).

Zunächst wurde für die Gesamtgruppe eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Die Reaktionszeit war die abhängige Variable, Bildkategorie (LS, Emo, Sex) und Tonposition (1.-3. Ton nach dem Bild) dienten als unabhängige Variablen. Ein Gruppeneffekt wurde aufgrund der kleinen Gruppengröße nicht untersucht. Es zeigte sich ein Haupteffekt für die Tonposition ( $p = 0,005$ ) und für die Bildkategorie ( $p = 0,045$ ) sowie für deren Interaktion ( $p = 0,033$ ) (Abbildung 19).

Die post hoc-Tests zeigten signifikante Reaktionszeitunterschiede zwischen dem zweiten und dritten Ton nach einem Bild beliebiger Kategorie ( $p = 0,003$ , Sidak-Korrektur für Mehrfachtests). Außerdem unterschieden sich die niedrigsalienten Bilder von den erotischen Bildern über alle Tonpositionen

( $p = 0,049$ , Sidak-Korrektur). Somit ist die Reaktionszeit auf den zweiten Ton und nach erotischen Bildinhalten besonders kurz.



**Abbildung 19: Interaktionseffekte von Bildkategorie und Tonposition.** Die post hoc-Tests ergaben, dass auf den 2. Ton nach einem Bild generell schneller reagiert wird als auf den 3. Ton (Mittelwerte über alle drei Bildkategorien  $\pm$  Standardabweichung: 1.Ton =  $-65,15 \pm 133$ ; 2.Ton =  $-128,95 \pm 146$ ; 3.Ton =  $40,19 \pm 149$ ). Außerdem war die Reaktionszeit nach den erotischen Störreizen generell beschleunigt (Mittelwerte über alle drei Tonpositionen  $\pm$  Standardabweichung: niedrigsaliente Bilder =  $73,79 \pm 151$ ; emotionale Bilder =  $-61,9 \pm 136$ ; erotische Bilder =  $-165,80 \pm 165$ ).

Für die Gesamtgruppe wurde mit gepaarten T-Tests untersucht, inwiefern sich die Reaktionszeit nach den in Abschnitt 3.4.1 festgelegten Bildkategorien unterscheidet. Eine signifikant schnellere Reaktionszeit zeigte sich für den zweiten Ton nach erotischen Bildern im Vergleich zu niedrigsalienten Bildern ( $p < 0,001$ ) und im Vergleich zu emotionalen Bildern ( $p = 0,002$ ) (Tabelle 10). Da dieser Unterschied zwischen emotionalen und niedrigsalienten Bildern nicht vorhanden war, könnte dies einen spezifischen Effekt durch erotische Reize darstellen.

| Ton | Kontrast  | T     | P       |
|-----|-----------|-------|---------|
| 1.  | LS - Emo  | 0,86  | 0,400   |
| 2.  | LS - Emo  | 0,42  | 0,676   |
| 3.  | LS - Emo  | 1,92  | 0,067   |
| 1.  | LS - Sex  | 0,84  | 0,412   |
| 2.  | LS - Sex  | 4,25  | < 0,001 |
| 3.  | LS - Sex  | 1,76  | 0,092   |
| 1.  | Emo - Sex | 0,12  | 0,909   |
| 2.  | Emo - Sex | 3,43  | 0,002   |
| 3.  | Emo - Sex | -0,62 | 0,543   |

| Ton | Kategorie | Mittelwert | SD     |
|-----|-----------|------------|--------|
| 1.  | LS        | 24,39      | 781,84 |
| 2.  | LS        | 26,18      | 777,59 |
| 3.  | LS        | 170,79     | 848,50 |
| 1.  | Sex       | -117,89    | 895,23 |
| 2.  | Sex       | -386,58    | 850,25 |
| 3.  | Sex       | 7,06       | 860,90 |
| 1.  | Emo       | -101,96    | 708,18 |
| 2.  | Emo       | -26,44     | 762,76 |
| 3.  | Emo       | -57,29     | 702,57 |

**Tabelle 10: Reaktionszeitunterschiede nach verschiedenen Bildkategorien.** In der linken Tabelle sind die Ergebnisse des gepaarten T-Tests für Reaktionszeitunterschiede nach verschiedenen Bildkategorien dargestellt. Rechts sind die Mittelwerte und die Standardabweichung (SD) für die jeweiligen Reaktionszeiten nach einem niedrigsalienten (LS), einem erotischen (Sex) und einem emotionalen Bild (Emo) angegeben.

Ein Gruppenunterschied zwischen den einzelnen Reaktionszeiten wurde zwischen depressiven Patienten und den Kontrollprobanden nicht festgestellt (T-Test,  $p > 0,14$ ). Durch die geringe Gruppengröße ist ein Fehler zweiter Art hier allerdings möglich. Auch eine Korrelation der Reaktionszeiten mit den HAMD-17-Werten blieb ohne signifikantes Ergebnis ( $p > 0,10$ ).

Auffällig ist, dass depressive Patienten mehr Fehler bei der Erkennung der verschiedenen Tonmodulationen machten. Von 320 Tönen insgesamt wurden durch die Patienten  $13,5 \pm 8,6$  falsch bewertet. Bei den Kontrollprobanden waren es nur  $5,5 \pm 5,6$  falsch bewertete Tonmodulationen (T-Test,  $T = 2,7$ ;  $p = 0,013$ ). Betrachtete man die Fehlerzahlen separat für die Bildkategorien (pro Bild drei Töne, insgesamt 60 pro Kategorie) war ein signifikanter Unterschied der Fehlerzahl nur für die emotionalen Bilder vorhanden (nicht-parametrischer Test:  $Z = -2,1$ ;  $p = 0,039$ ; Fehlerzahl Patienten  $2,75 \pm 2,1$ ; Kontrollen  $1,15 \pm 1,3$ ). Ein Trend in dieselbe Richtung war für die sexuellen Bilder erkennbar ( $p = 0,077$ ).

### 3.4.3 Integration von Graph Eigenschaften und behavioralen Parametern

Wegen der prominenten funktionellen Rolle von Hubs in Netzwerken ist eine Kombination ihrer Graphparameter mit behavioralen Werten von besonderem Interesse. Eine Veränderung in diesen Regionen könnte eine Störung der Verarbeitung multimodaler Reize widerspiegeln. Deshalb wurde hier besonderes Augenmerk auf das schon bei der Integration von Graphparametern und MRS auffällige Salienznetzwerk gelegt. Zusätzlich sollten Regionen untersucht werden, welche bilateral als Hubs mit einem Score von drei oder vier auftraten.

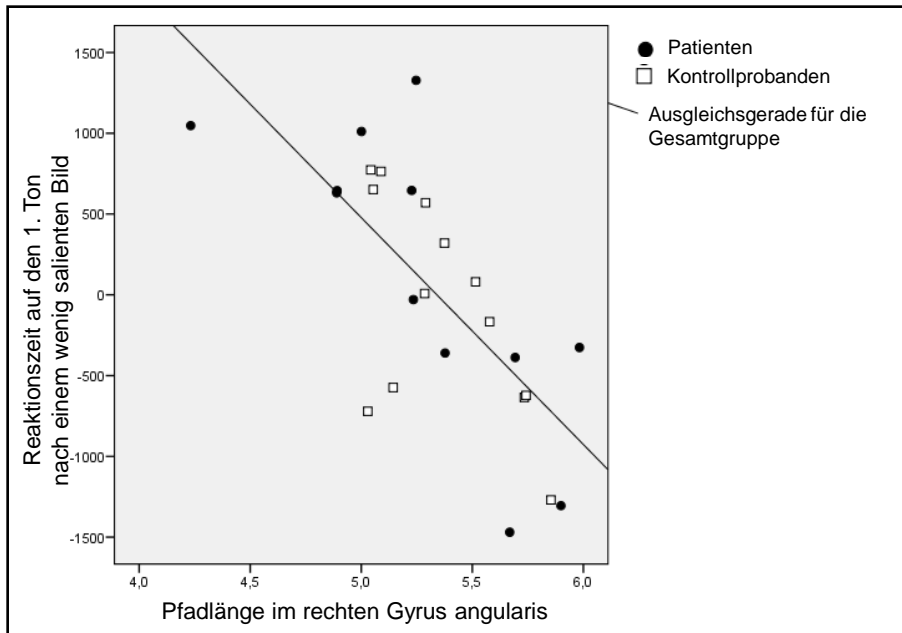
Zwischen den vier Hub-Score-Graphparametern der Regionen des Salienznetzwerks (bilaterale AI und dACC) und Reaktionszeiten im AMST wurden keine signifikanten Korrelationen festgestellt ( $p > 0,12$ ).



Die stärksten Hub-Regionen wurden durch den bilateralen Gyrus angularis, den bilateralen Gyrus supramarginalis und den bilateralen Gyrus temporalis superior repräsentiert (siehe Tabelle 8; Hub-Score  $\geq 3$ ). Bei Korrelation der vier Graphparameter (BCI, Stärke, PL, CC) in diesen sechs Regionen mit den drei ersten Reaktionszeiten pro Bildkategorie wurden 288 Tests berechnet. Der kritische p-Wert musste allerdings wegen der starken Korrelation der Reaktionszeiten miteinander ( $r = 0,87$ ) nach Bonferroni-Korrektur nur auf 0,024 gesenkt werden. Eine negative Korrelation mit Reaktionszeiten nach niedrig- und hochsalienten sowie erotischen Bildern fand sich nur für die Pfadlänge im Gyrus angularis (Tabelle 11 und Abbildung 20). Nach emotionalen Bildern zeigte sich diese Korrelation nicht. Die Richtung der Korrelation bedeutet, dass mit längerer Pfadlänge des Gyrus angularis die Reaktionszeit nach einem Störreiz stärker beschleunigt wird.

| Ton | Kategorie | Pfadlänge             |       |                        |         |
|-----|-----------|-----------------------|-------|------------------------|---------|
|     |           | Gyrus angularis links |       | Gyrus angularis rechts |         |
|     |           | R                     | p     | R                      | p       |
| 1.  | HS        | -0,50                 | 0,011 | -0,61                  | 0,001   |
| 2.  | HS        | -0,61                 | 0,001 | -0,68                  | < 0,001 |
| 3.  | HS        | -0,37                 | 0,071 | -0,53                  | 0,006   |
| 1.  | LS        | -0,53                 | 0,006 | -0,71                  | < 0,001 |
| 2.  | LS        | -0,42                 | 0,036 | -0,56                  | 0,004   |
| 3.  | LS        | -0,19                 | 0,362 | -0,43                  | 0,033   |
| 1.  | Emo       | -0,08                 | 0,695 | -0,36                  | 0,080   |
| 2.  | Emo       | -0,08                 | 0,703 | -0,30                  | 0,140   |
| 3.  | Emo       | 0,00                  | 0,998 | -0,18                  | 0,380   |
| 1.  | Sex       | -0,12                 | 0,577 | -0,16                  | 0,457   |
| 2.  | Sex       | -0,34                 | 0,096 | -0,48                  | 0,015   |
| 3.  | Sex       | -0,30                 | 0,141 | -0,48                  | 0,014   |
|     | HAMD      | 0,57                  | 0,052 | 0,61                   | 0,034   |

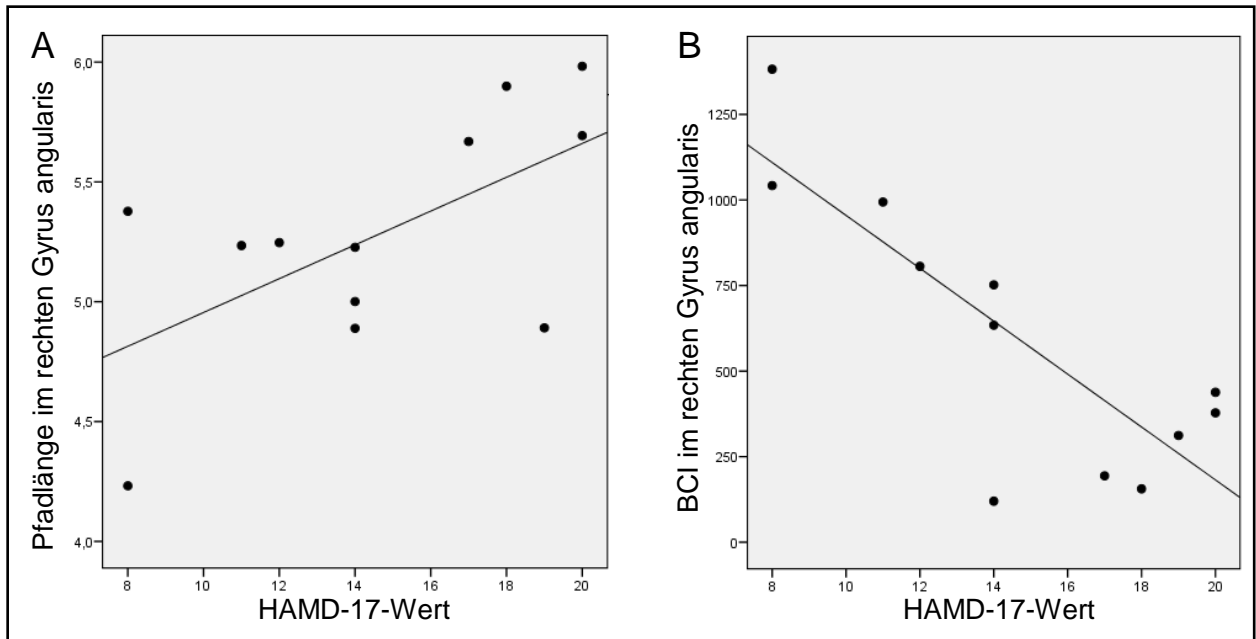
**Tabelle 11: Korrelation von Reaktionszeiten und Pfadlänge im bilateralen Gyrus angularis.** Die grau hinterlegten p-Werte unterschreiten den kritischen p-Wert von 0,024 (Bonferroni-Korrektur für 288 Tests mit Einbeziehung der Korrelation der Reaktionszeiten). HS: hochsalientes Bild; LS: niedrigsalientes Bild; Emo: emotionales Bild; Sex: erotisches Bild; HAMD: Ergebnisse der Hamilton Depressionsskala mit 17 Fragen.



**Abbildung 20: Korrelation von Pfadlänge im rechten Gyrus angularis und Reaktionszeit.** Da sich für die normalisierte Reaktionszeit auf den ersten Ton nach einem niedrigsalienten Bild der höchste Korrelationskoeffizient ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,001$ ) zeigte (siehe Tabelle 11), wird diese Korrelation exemplarisch in Form eines Punktdiagramms dargestellt.

Um auszuschließen, dass es sich bei dem beobachteten Zusammenhang trotz der vorangegangenen Normalisierung um einen Effekt der motorischen Reaktionszeitkomponente handelte, wurde der Korrelationskoeffizient mit den Graphparametern auch für die basale Reaktionszeit des Zeige- und Mittelfingers berechnet. Ein Zusammenhang mit der Pfadlänge im Gyrus angularis kann demnach ausgeschlossen werden ( $p > 0,5$ ). Allerdings zeigte sich eine signifikante Korrelation der Reaktionszeitreferenz sowohl von Mittel- als auch Zeigefinger mit BCI, Pfadlänge und Stärke des rechten Gyrus supramarginalis (siehe Tabelle 18 im Anhang).

Die Pfadlänge des Gyrus angularis korrelierte nicht nur mit der Reaktionszeit nach verschiedenen Störreizen, sondern bei depressiven Patienten auch mit deren Werten auf der Hamilton-Depressionsskala (Tabelle 11). Dieser Zusammenhang mit der Erkrankungsschwere zeigt sich auch für die Stärke und den BCI im Gyrus angularis (siehe Abbildung 21 und Tabelle 18 im Anhang).



**Abbildung 21: Korrelation von HAMD-Werten mit PL und BCI im rechten Gyrus angularis.** Die entgegengesetzte Richtung der Korrelationen liegt darin begründet, dass diese beiden Graphparameter zur Wahrscheinlichkeit, dass die Region als Hub definiert wird, in umgekehrter Weise beitragen. Ein Hub hat normalerweise eine kleine Pfadlänge und einen hohen Betweenness Centrality Index.

## 4 Diskussion

Die aufgestellten Hypothesen wurden durch die erhobenen Befunde bestätigt. Eine ausführliche Diskussion der einzelnen Befunde erfolgt im Anschluss an eine kurze Übersicht.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten einen Zusammenhang zwischen Ruhezustandskonnektivität und dem glutamatergen Metabolismus im pgACC, welcher spezifisch für depressive Patienten ist. Zusätzlich legten Subgruppenvergleiche und eine Korrelation mit HAMD-Ergebnissen einen Einfluss dieser Werte auf die Erkrankungsschwere nahe.

Die Analyse des funktionellen Zusammenspiels aller Hirnregionen wurde möglich durch die hier angewendete Graphentheorie. Globale Unterschiede wurden zwischen Patienten und Kontrollprobanden nicht festgestellt. Auf lokaler Ebene zeigten sich subtile Unterschiede der Pfadlänge und des PI in pgACC und dACC. Ein weiterer Hinweis auf eine kaum gestörte globale Funktion bei depressiven Patienten ergab sich aus den prominenten Hubs im Bereich der temporoparietalen Übergangsregion, welche in beiden Gruppen gleichermaßen vorhanden waren. Allerdings zeigte insbesondere die bilaterale vordere Insel einen Wechsel ihrer funktionellen Rolle, da sie nur bei Patienten als Hub fungierte. Ähnlich wie im ersten Studienteil, welcher den Zusammenhang von glutamatergen Veränderungen und funktioneller Konnektivität bei Patienten aufdeckte, wurde auch für die Korrelation der Pfadlänge in der linken AI mit glutamatergen Stoffkonzentrationen im dACC ein krankheitsspezifischer Effekt offengelegt.

Die als Pilotstudie durchgeführte Auswertung des AMST zeigte, dass die Reaktionszeit in der gesamten Gruppe mit einer Latenz von etwa drei Sekunden nach einem ablenkenden Bild abnimmt. Ein ähnlicher die Reaktionszeit beschleunigender Effekt wurde für erotische Störreize beobachtet. Die Korrelationsanalyse von Graphparametern und Reaktionszeiten legte einen hochsignifikanten Einfluss der Pfadlänge im Gyrus angularis auf die Reaktionszeit nach verschiedenen Bildmodalitäten nahe. Bei Patienten korrelierten Pfadlänge, BCI und Stärke im Gyrus angularis außerdem mit der Erkrankungsschwere.

### 4.1 Hypothese I und II – Glutamat und rsFC

Die beschriebenen Ergebnisse zeigen entsprechend der ersten formulierten Hypothese einen Zusammenhang des glutamatergen Metabolismus im pgACC mit dessen funktioneller Konnektivität im Ruhezustand. Eine Kombination dieser Methoden wurde bisher nicht untersucht. Aufgabenbasierte fMRT-Paradigmen und MR-Spektroskopie hingegen wurden bereits in der Vergangenheit miteinander kombiniert. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass glutamaterge Mechanismen im pgACC einen Einfluss auf die Größe negativer BOLD-Antworten haben (Walter et al. 2009). Des Weiteren wurde

in vorangegangenen Studien ein Zusammenhang des Glutamatmetabolismus mit verschiedenen Persönlichkeitsmerkmalen hergestellt (Gallinat et al. 2007, Grimm et al. 2012, Kim et al. 2009a).

Der im ersten Studienteil beobachtete Einfluss von regionalem Metabolismus auf das funktionelle Zusammenspiel mit der Insel ist spezifisch für den pgACC. Die Metabolitenkonzentration im Inselkortex hatte keinen vergleichbaren Einfluss auf die rsFC zwischen beiden Regionen. Dies ist in Einklang mit den Ergebnissen vieler postmortaler histologischer Studien, welche im vorderen Gyrus cinguli eine verminderte Gliazellichte und weniger für die Wiederaufnahme und Umwandlung von Glutamat zuständige Enzyme nachwiesen (Cotter et al. 2001, Rajkowska et al. 2007, Rajkowska et al. 1999).

Obwohl der Zusammenhang zwischen Glx im pgACC und rsFC zunächst hypothesenbasiert für pgACC und linke vordere Insel untersucht wurde, konnte im Nachhinein gezeigt werden, dass dieser Effekt spezifisch für die funktionelle Verbindung zur vorderen Insel ist (Abbildung 14). Während der pgACC ausgeprägte Verbindungen zum ventromedialen präfrontalen Teil des Default Mode Netzwerks (DMN) ausbildet (Margulies et al. 2007), bestehen diese bei der Insel eher zum Aufmerksamkeitsnetzwerk (Dosenbach et al. 2008). Zusammen mit dem dACC bildet die Insel ein System, welches insbesondere für die Verarbeitung salienter Stimuli wichtig ist (Seeley et al. 2007). Eine weitere Rolle der Insel könnte darin bestehen, zwischen verschiedenen Netzwerken „umzuschalten“ (Menon et al. 2010, Sridharan et al. 2008). Eine Veränderung ihrer Funktion könnte somit erklären, warum depressive Patienten schlechter als Gesunde in der Lage sind, während einer kognitiven Aufgabe die Aktivität des DMN's zu vermindern (Sheline et al. 2009). Die entgegengesetzte Funktion von DMN und Netzwerken, welche bei anspruchsvollen kognitiven Aufgaben eine Aktivitätssteigerung zeigen, wird zunehmend mit der bei depressiven Patienten beobachteten Grübelneigung in Verbindung gebracht (Berman et al. 2011, Hamilton et al. 2011). Gerade die verstärkte funktionelle Konnektivität zwischen pgACC als Region des DMN und der Insel bei schwerer depressiven Patienten weist darauf hin, dass die funktionelle Integrität der Insel eine besondere Rolle für bestimmte Symptome einnimmt. Auch die im kognitiven Depressionsmodell (Disner et al. 2011) beschriebene Hinwendung zu negativen Reizen und die verminderte Fähigkeit negative Gedanken loszulassen, könnten hier ihren Ursprung haben.

Die Zahlenwerte der funktionellen Konnektivität stellen nur teilweise die aufgrund der Netzwerkzugehörigkeit erwartete Antikorrelation zwischen pgACC und Insel dar. Bei der Interpretation der Werte muss beachtet werden, dass die berechneten Korrelationskoeffizienten stark von der vorhergehenden Verarbeitung der funktionellen Daten abhängen. Die Regression des mittleren Gesamtsignals (engl. global signal regression) steht besonders stark in der Kritik. Es wird vermutet, dass dieser Schritt der Datenverarbeitung, welcher dazu dienen soll nicht-neuronales Rauschen aus den Daten zu entfernen, die Korrelationskoeffizienten in Richtung negativer Werte verschiebt (Murphy et al. 2009,

Weissenbacher et al. 2009). Falls möglich können andere Methoden, welche zum Beispiel auf der simultanen Aufzeichnung von Herzschlag und Atmung beruhen, zur Datenbereinigung gewählt werden. Nach Regression des mittleren Gesamtsignals muss bei der Interpretation von funktionellen Konnektivitätswerten ansonsten mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden (Cole et al. 2010, Murphy et al. 2013). Es ist nicht abschließend geklärt, ob es sich bei den zwischen dem DMN und den aufgabenaktivierten Regionen beobachteten Antikorrelationen allein um ein Artefakt handelt oder ihnen funktionell wichtige biologische Prozesse zugrundeliegen (Chang et al. 2009, Fox et al. 2009). Für die hier durchgeführte Studie ist es wichtig zu beachten, dass nach Zusammenhängen der Konnektivität mit metabolischen Veränderungen gesucht wurde. Für derlei Analysen ist die spezifische Interpretation der Zahlenwerte weniger relevant, solange sich diese je nach Vorverarbeitung kontinuierlich verschieben. Auch die Aufdeckung von Gruppenunterschieden ist ungehindert möglich. Durch die Entfernung von 88% der Kanten für die graphentheoretische Analyse haben negative Werte dort keine Relevanz.

Schon Auer und Kollegen (Auer et al. 2000) beobachteten ein Auftreten verminderter Glx-Werte im zingulären Kortex vor allem bei schwerer depressiven Patienten. Ein direkter Zusammenhang in Form einer Korrelation mit dem klinischen Schweregrad zeigte sich jedoch nicht. Bei Jugendlichen wurde kürzlich ein Zusammenhang zwischen Glx-Werten im pgACC und dem Symptom der Anhedonie dargestellt (Gabbay et al. 2012). Auch die Ausprägung der Anhedonie bei Erwachsenen zeigte eine Korrelation mit der neuronalen Antwort auf visuelle Reize und glutamatergem Metabolismus im pgACC (Walter et al. 2009). Diese Arbeit beschreibt erstmals einen direkten Zusammenhang von sowohl funktioneller Konnektivität als auch Glx-Werten im pgACC mit der aktuellen Krankheitschwere. Dies weist darauf hin, dass sich sowohl der Metabolismus als auch die Funktion entlang eines kontinuierlichen Spektrums, welches die Krankheitsschwere bedingt, verändern.

Das Auftreten von metabolischen und funktionellen Veränderungen insbesondere bei schwerer depressiven Patienten, gibt einen Hinweis darauf, dass es sich hierbei nicht um ein dauerhaft bestehendes Merkmal handelt, sondern um eine variable und durch adäquate Therapie beeinflussbare Veränderung. Dies schlussfolgert auch eine kürzlich erschienene Metaanalyse (Luykx et al. 2012). Außerdem wird diese These durch Tiermodelle unterstützt, bei denen ein depressionsähnlicher Zustand mit Gliazellveränderungen durch chronischen und unvorhersehbaren Stress hervorgerufen wurde. Nach Gabe von Riluzol waren die Veränderungen reversibel (Banasr et al. 2008). Die beschriebenen Zusammenhänge können zudem einen Erklärungsansatz für die gute Wirksamkeit von glutamatergen Medikamenten wie zum Beispiel Ketamin gerade bei schwer depressiven und therapieresistenten Patienten liefern (Machado-Vieira et al. 2009a, Vollenweider et al. 2010, Zarate et al. 2006).

Ein eher unerwartetes Ergebnis ist die hohe Glx-Konzentration bei nur leicht depressiven Patienten, welche sogar die Werte der gesunden Gruppe übersteigt. Damit einhergehend liegt die rsFC etwa auf

dem Niveau der Gesunden und ist signifikant niedriger als bei schwerer depressiven Patienten. Eine Interpretation im Sinne einer überschießenden Therapieantwort fällt im Rahmen dieser Studie schwer, da der Aufbau nicht dazu geeignet ist, Patienten in Remission eindeutig zu identifizieren. Allerdings gibt es Erkenntnisse, welche einen verstärkten Glutamin-Glutamat-Umsatz während des Abklingens einer depressiven Episode nahelegen (Brennan et al. 2010). Somit wäre eine vorübergehende Erhöhung der gemessenen Glx-Werte zwar durchaus möglich, müsste aber in einer longitudinal aufgebauten Studie spezifisch geprüft werden.

#### **4.2 Hypothese III und IV – Graphentheorie und Metabolismus**

Die Hypothese, dass sich keine Veränderungen der Small World-Eigenschaften finden würden, wurde in dieser Arbeit bestätigt. Lokale Veränderungen zeigten sich nur sehr limitiert im pgACC und dACC. Innerhalb des Salienznetzwerks wurde hypothesenkonform ein krankheitsspezifischer Zusammenhang des glutamatergen Stoffwechsels im dACC mit der Pfadlänge in der vorderen Insel aufgedeckt.

Gerade das Fehlen globaler Veränderungen widerspricht den Ergebnissen der wenigen bisher vorliegenden graphentheoretischen Analysen von Ruhezustandsnetzwerken bei depressiven Patienten. Zhang und Kollegen fanden trotz vorhandener Small World-Eigenschaften in beiden Gruppen eine Verminderung der charakteristischen Pfadlänge bei Patienten (Zhang et al. 2011). Es gibt jedoch einige gravierende Unterschiede in der Analyse der Daten, welche einen Vergleich der Ergebnisse mit der vorliegenden Arbeit erschweren. Die Forschergruppe um Zhang bereinigte die funktionellen Daten nur um den Einfluss von Kopfbewegungen, nicht aber um Störsignale, welche von der weißen Substanz und dem Liquorraum ausgehen. Des Weiteren wurden die Konnektivitätsmatrizen nach dem Entfernen weniger stark gewichteter Kanten binarisiert und somit die Wichtung der Kanten vernachlässigt. Auffällig ist, dass die Adjazenzmatrix, welche aus der partiellen Korrelation der BOLD-Zeitverläufe resultierte, höhere Korrelationskoeffizienten vorrangig in der Diagonale zeigte (siehe Abbildung S1 im Zusatzmaterial von Zhang et al. 2011). Dies spricht dafür, dass funktionelle Konnektivitäten über längere anatomische Strecken unberücksichtigt blieben. Zudem wurde bei der Entfernung von Kanten nicht wie in dieser Arbeit darauf geachtet, eine Teilung des Graphen zu verhindern. Somit flossen Graphen in die Analyse ein, bei denen Knoten vom Rest des Netzwerks getrennt waren. Es wurden Graphen mit zehn bis 34 % verbleibender Kanten analysiert. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, welche ausschließlich Graphen mit 12% verbleibenden Kanten verwendet, wurde ein statistischer Gruppenvergleich der Fläche unter der Kurve über alle Prozentzahlen durchgeführt. Die lokalen Parameter betreffend wurde keine Korrektur für Mehrfachtests angewendet und unkorrigierte p-Werte unter 0,1 wurden als signifikant angegeben, da trotz fehlender Hypothesen für eine Richtung der Veränderung von einem einseitigen T-Test ausgegangen wurde. Somit wurden elf Regionen beschrieben, in denen die lokale Effizienz, der Grad und BCI bei Patienten größer waren als bei Kontrollprobanden, und acht Regionen, in denen dieser Unterschied umgekehrt war. Ein Vorteil

der Studie von Zhang und Kollegen sind die größeren Gruppen und ausschließlich medikamentös nicht vorbehandelte Patienten mit einer ersten depressiven Episode. Bedenklich sind die große Altersspanne und eine gesunde Kontrollgruppe, welche sich in Größe und Geschlechterzusammensetzung signifikant von den Patienten unterschied.

Die Ergebnisse der weiteren in Abschnitt 1.3.3 beschriebenen graphentheoretischen Studien bei Depression sind mit den Erkenntnissen dieser Arbeit noch schlechter zu vergleichen, da die erste einen verringerten SWI bei einer kleinen Gruppe sehr junger Patienten beschreibt (Jin et al. 2011). Die Veränderung des SWI bei schlafenden Patienten wurde mittels EEG gefunden (Leistedt et al. 2009) und ist somit aufgrund der methodischen Unterschiede zwischen EEG und fMRT nicht vergleichbar. Insbesondere ergibt sich bei der Verwendung des EEG das Problem, dass sich Signale verschiedener Hirnregionen überlappen. Dies sollte für die Analyse von komplexen Netzwerken nicht der Fall sein (Rubinov et al. 2010).

Eine wichtige methodische Neuerung dieser Arbeit ist die Anwendung einer Abstandskorrektur auf die Werte der Konnektivität, welche Verbindungen zwischen anatomisch weiter voneinander entfernten Regionen priorisiert und zwischen nah beieinander liegenden Regionen abschwächt. Eine zu starke Favorisierung von längeren Verbindungen sollte aber nicht erfolgen, da das Gehirn aus Gründen der Energieeffizienz so angelegt ist, dass benachbarte Regionen Cluster bilden und gemeinsame Funktionen erfüllen (Bullmore et al. 2009). Da der Einfluss der Distanzkorrektur bisher nicht genauer untersucht wurde, erfolgte die Berechnung und Darstellung der globalen Graphparameter zum Vergleich sowohl für rohe als auch für distanzkorrigierte Konnektivitätswerte (Tabelle 6). Bei beiden Verfahren zeigen die resultierenden Netzwerke Small-World-Eigenschaften. Es wird deutlich, dass ohne Distanzkorrektur verstärkt Cluster gebildet werden und die Pfadlänge zunimmt (gepaarter T-Test:  $p < 0,001$ ). Somit ähneln Netzwerke, welche aus nicht distanzkorrigierten Konnektivitätswerten hervorgehen eher einem regulären Graphen. Verbindungen über längere Strecken werden durch die Distanzkorrektur favorisiert. Dies resultiert in einer kürzeren Pfadlänge und weniger ausgeprägtem lokalem Clustering.

Für die Funktion biologischer Netzwerke scheint es nach vorliegenden Erkenntnissen essenziell zu sein, dass sie nach den Prinzipien der Small-World-Netzwerke organisiert sind (Bullmore et al. 2009, Watts et al. 1998). Daher ist eine völlige Aufhebung dieser Eigenschaften in einem funktionsfähigen Gehirn, welches die meisten Anforderungen menschlichen Handelns und Denkens erfüllt, nicht zu erwarten. Veränderungen bei depressiven Patienten sind somit auf regionaler Ebene viel wahrscheinlicher. Allerdings beschreiben auch Unterschiede zwischen lokalen Graphparametern eine überregionale Veränderung der Netzwerkstruktur.

Die lokalen Veränderungen, welche in dieser Arbeit, wenn auch nur als Trend, gefunden wurden, stehen bezüglich ihres regionalen Vorkommens in Einklang mit den bei Depression bekannten



Einschränkungen. Die reduzierte Pfadlänge im pgACC und dACC sowie der im pgACC erhöhte PI betreffen Regionen der Aufmerksamkeits- und emotionalen Verarbeitung. Beide Regionen sind Teil von Modellen, welche die Entstehung typischer depressiver Symptome erklären (Disner et al. 2011, Mayberg 1997). Die reduzierte Pfadlänge und auch der erhöhte PI sprechen für einen vermehrten Informationsfluss durch die genannten Regionen bei depressiven Patienten. Dies kann wiederum zu dem besonders für den pgACC beschriebenen Hypermetabolismus bei Depression führen (Drevets et al. 2008). Die Interpretation der funktionellen Bedeutung lokaler Graphparameter sollte jedoch mit großer Vorsicht erfolgen, da trotz bestimmter Annahmen kaum empirische Evidenz zu ihren behavioralen Korrelaten vorliegt (Rubinov et al. 2011a).

Bei Untersuchung aller 102 Regionen des Gehirns und Vergleich ihrer lokalen Graphparameter zwischen den Gruppen ergaben sich bei adäquater Kontrolle für die hohe Anzahl durchgeführter Tests mittels des FDR-Ansatzes keine signifikanten Ergebnisse. Bisher gibt es keine guten Lösungsansätze für dieses Problem, welches bei Anwendung einer FDR-Korrektur eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Auftreten Fehler zweiter Art birgt. Es ist jedoch eine der Stärken der Graphentheorie, dass das komplette Gehirn als funktionelles Netzwerk beschrieben wird und somit auch insgesamt und ohne zuvor definierte Hypothesen bezüglich der erwarteten Gruppenunterschiede untersucht werden kann. Die beschriebenen Gruppenunterschiede in pgACC und dACC entstammen der hypothesenbasierten Betrachtung von *a priori* definierten Regionen. Doch selbst bei dieser Einschränkung der Testanzahl muss das Signifikanzniveau so weit gesenkt werden, dass diese Ergebnisse nur als Trend bestehen bleiben. Das hier gewählte Vorgehen beschreibt Ergebnisse, welche nach strengen Kriterien nicht signifikant sind, und prüft diese auf ihre Aussagekraft für die Pathogenese der Erkrankung. Das bilaterale Auftreten von grenzwertig signifikanten Gruppenunterschieden erhöht die Wahrscheinlichkeit mit dem Verwerfen der Nullhypothese keinen Fehler erster Art zu begehen.

Die Regionen, welche in beiden Gruppen als Hubs identifiziert wurden, gehören vorrangig zum Assoziationskortex. Eine bevorzugte Position von Hubs in solchen Hirnregionen, welche die heteromodale Integration fördern, wurde schon in vorangegangenen Studien vermutet (Achard et al. 2006, Bassett et al. 2008). Die Identifizierung des Gyrus angularis und supramarginalis sowie des Gyrus temporalis superior als besonders prominente Hubs verwundert daher nicht. Allerdings fehlen Regionen nahe des hinteren zingulären Kortex und des Precuneus, welche sonst als essentiell für die Netzwerkfunktion beschrieben wurden (Hagmann et al. 2008). Auch Regionen im Frontalkortex, welche häufig als Hubs identifiziert werden (Buckner et al. 2009), treten nur in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden auf. Die Diskrepanz zu vorangegangenen Studien kann daraus resultieren, dass diese dem analysierten Graphen teilweise strukturelle Daten des Diffusion Tensor Imaging oder die Korrelation von kortikaler Dicke zugrundelegten. Hagmann und Kollegen zeigten, dass der von ihnen beschriebene strukturelle „Kern“ der Hirnfunktion auch bei funktionellen Daten Bestand hat (Hagmann et al. 2008).

Weitere Studien sollten untersuchen, ob die hier verwendete Korrektur der Konnektivität für den anatomischen Abstand der Regionen einen Einfluss auf die Identifikation von Hubs hat. Ebenso muss beachtet werden, dass die Definition von Hubs, wie in der Einleitung beschrieben, auf verschiedenen Netzwerkparametern beruhen kann. Eine andere interessante Frage ist, ob Hubs in der hier genutzten Form ein ausreichendes Konzept zur Beschreibung funktionell prominenter Regionen darstellen. Neuere Untersuchungen nutzen die Identifikation eines sogenannten „Rich Club“. Hierbei werden Regionen ermittelt, die untereinander überproportional stärker als der Durchschnitt der Hirnregionen verbunden sind und somit das funktionelle Rückgrat des Gehirns bilden (van den Heuvel et al. 2012, van den Heuvel et al. 2011).

In den mit depressiven Patientengruppen durchgeführten graphtheoretischen Analysen wurde die Beschreibung von Hubs zur Untersuchung krankheitsspezifischer Veränderungen bisher nicht verwendet. Es ist insbesondere auffällig, dass die bilaterale vordere Insel bei Patienten eine kritische Rolle in der Netzwerkfunktion spielt, bei Gesunden jedoch nicht. Eine Identifikation der Insel als Hub würde die Hypothese unterstützen, dass sie für das „Umschalten“ zwischen verschiedenen Netzwerken verantwortlich ist und somit einen großen Beitrag zur Integration von Hirnfunktionen leistet (Menon et al., Sridharan et al. 2008). Die beschriebene Mitgliedschaft der Insel im „Rich Club“ unterstreicht diese Annahme ebenfalls (van den Heuvel et al. 2012). Umso verwunderlicher ist der hier beschriebene Unterschied der Inselfunktion zwischen Patienten und Kontrollprobanden, welcher aufgrund des bilateralen Auftretens besonders aussagekräftig erscheint. Er legt nahe, dass die Insel bei Patienten schlecht in ein lokales Cluster eingebunden ist und eher eine alleinstehende Integrationsfunktion ausführt.

Eine ähnliche Veränderung von als Hubs definierten Regionen, welche die Insel bei Patienten aber nicht bei Gesunden beschreibt, finden Bassett und Kollegen bei schizophrenen Patienten (Bassett et al. 2008). Eine weitere interessante Erkenntnis, welche die Relevanz von Hubs für die Pathogenese bestimmter Erkrankungen deutlich macht, ist, dass sich bei Alzheimerpatienten insbesondere in kortikalen Hubregionen das für die Krankheitsentstehung ausschlaggebende Amyloid abgelagert (Buckner et al. 2009).

Der hier verwendete Hub-Score, welcher gruppenweise aus den nach Größe geordneten lokalen Graphparametern gebildet wurde, birgt ein methodisches Problem. Eine statistische Überprüfung der dargestellten Unterschiede der Hub-Scores zwischen den Gruppen ist nicht möglich und es bleibt somit bei einem beschreibenden Vorgehen. Gerade die Regionen, welche sich zwischen den Gruppen bilateral, wie zum Beispiel die vordere Insel, auffallend unterscheiden, geben trotzdem wichtige Hinweise darauf, welche Regionen weitergehend zum Beispiel auf den Einfluss des Glutamatmetabolismus hin untersucht werden sollten.

Die verbindende Anwendung der Graphentheorie und Analysen des glutamatergen Stoffwechsels wurde in dieser Arbeit erstmals durchgeführt. Für dACC und pgACC, welche beide auf Trendniveau Veränderungen von Pfadlänge beziehungsweise PI zeigten, ergab sich keine gruppenspezifische Beeinflussung dieser Parameter durch den glutamatergen Metabolismus in einer der MRS-Regionen. Die Höhe von Pfadlänge oder PI wurde ebenfalls nicht durch die lokalen Glutamatkonzentrationen in diesen Regionen selbst beeinflusst. Für die weitere Exploration eines krankheitsspezifischen Zusammenhangs zwischen Metabolismus und Netzwerkparametern wurde der Fokus auf das Zusammenspiel von dACC und vorderer Insel gelegt. Schon im ersten Studienteil wurde gezeigt, dass die Funktionalität der Insel spezifisch durch den glutamatergen Metabolismus beeinflusst wird. Die funktionelle Verbindung von Insel und dACC, welche von Seeley und Kollegen für Ruhezustandsnetzwerke beschrieben wurde (Seeley et al. 2007), wird auch in einem neueren Übersichtsartikel betont (Medford et al. 2010).

Dieser Trend einer positiven Korrelation zwischen der Menge glutamaterger Stoffe im dACC und der Pfadlänge der Insel zeigte sich ausschließlich bei Patienten. Bei gesunden Kontrollprobanden war eine solche Korrelation nicht vorhanden. Dies bedeutet, dass depressive Patienten mit höheren Konzentrationen glutamaterger Stoffe im dACC eine höhere Pfadlänge im insulären Kortex ausbilden. Die bisherigen Forschungsergebnisse legen eine Reduktion von Glutamat im dACC nahe (Auer et al. 2000, Cotter et al. 2001). Da die Insel bei Patienten eher als Hub klassifiziert wird und diese Funktion mit einer kürzeren Pfadlänge einhergeht, liegt die Vermutung nahe, dass diese verstärkte Hubfunktion der Insel von verminderten Glx-Werten im dACC abhängt. Ähnlich wie im ersten Studienteil wäre eine Korrelation mit der Erkrankungsschwere hier zu erwarten, konnte aber nicht nachgewiesen werden.

### **4.3 Hypothese V - Behaviorale Integration der Graphparameter**

Für den behavioralen Test (AMST) wurde im Vorhinein angenommen, dass bei gesunden Probanden die Reaktionszeit auf die zu identifizierenden Töne nach einem sexuellen Bild zunehmen würde. Es wurde davon ausgegangen, dass ein hochsalientes Bild die Aufmerksamkeit, welche für die zu bearbeitende Aufgabe zur Verfügung steht, vermindern würde. Entsprechende Effekte wurden insbesondere auch für positive emotionale und erotische Bilder beschrieben (Most et al. 2007).

Die erhobenen Befunde zeigen jedoch einen gegenteiligen Effekt. Insbesondere die verwendeten erotischen Bilder hatten einen beschleunigenden Einfluss auf die Bearbeitung der kognitiven Aufgabe. Dies war besonders ausgeprägt für den zweiten Ton nach einem erotischen Bild. Der zweite Ton wurde etwa 3,3 Sekunden nach dem Bild eingespielt. Anstelle einer Verminderung der Aufmerksamkeit kam es zu einer Beschleunigung der Bearbeitungsgeschwindigkeit. Dies entspricht Befunden, welche einen differenziellen Einfluss emotionaler Reize je nach vergangenem Zeitintervall beschreiben. Bocanegra und Zeelenberg zeigten, dass 50 bis 500 ms nach einem Bild eine „Blindheit“ für

neutrale Reize folgt und nach einer Sekunde eine schnellere Verarbeitung möglich ist (Bocanegra et al. 2009). Bei Ciesielski und Kollegen zeigte sich dieser die Aufmerksamkeit erhöhende Effekt schon nach 800 ms (2010). Eine mögliche anfängliche Verminderung der Aufmerksamkeit nach einem emotionalen oder erotischen Bild wurde mit dem hier genutzten Verfahren nicht beobachtet, da bis zum ersten Ton nach einem Bild mehr als eine Sekunde verging. Die erhobenen Befunde können nachweisen, dass der Effekt der Aufmerksamkeitsverstärkung, welcher bisher für visuelle Aufgaben beschrieben wurde, nach einem visuellen erotischen Reiz für die Erkennung eines auditiven Ziels ebenfalls auftritt. Die erhobenen Befunde legen zudem aufgrund des ebenfalls signifikanten Kontrasts zwischen emotionalen und sexuellen Bildern einen für erotische Reize spezifischen Effekt nahe.

Ebenfalls entgegen der vorherigen Annahmen zeigte sich kein Unterschied der Reaktionszeiten zwischen den beiden Probandengruppen. Dabei ist zu beachten, dass die untersuchten Gruppen für diesen Test nur aus wenigen Teilnehmern bestanden und es somit bei zu geringer Teststärke (Power) möglich ist, dass Gruppenunterschiede übersehen wurden. Es ist allerdings in diesem Zusammenhang wichtig zu bemerken, dass die depressiven Patienten ebenso wie die gesunden Kontrollprobanden die Bilder der erotischen Kategorie als erotisch sehr intensiv und salient bewerteten. Somit ist zumindest in dieser kleinen Stichprobe keine Einschränkung der Salienz Wahrnehmung bei depressiven Patienten zu vermuten.

Als auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen zeigt sich jedoch eine wesentlich höhere Fehlerquote bei den Patienten. Dies kann bedingt sein durch eine verminderte Konzentrationsfähigkeit und kognitive Einschränkungen im Rahmen der Erkrankung (Marazziti et al. 2010, Papazacharias et al. 2012).

Als Referenzwert wurde für jeden Probanden in einem vorab durchgeführten Test die Reaktionszeit auf am Bildschirm gezeigte Worte gemessen. Während dieses Versuchs fand keine Ablenkung durch andere Reize statt und die gezeigten Worte waren inhaltlich neutral. Es wurde somit die basale visuell-motorische Reaktionszeit gemessen, welche wie erwartet für den Zeigefinger kürzer war als für den Mittelfinger. Für den im Anschluss durchgeführten AMST wäre die Messung der auditiv-motorischen Reaktion eine bessere Referenz gewesen. Dies hätte durch das Vorspielen der auf- und absteigenden Tonmodulation ohne intermittierende Störreize erfolgen können. Außerdem muss angemerkt werden, dass der AMST in zwei aufeinanderfolgende Durchläufe aufgeteilt war. Somit wurden die niedrigsalienten Bilder nicht in einem Durchlauf mit emotionalen und erotischen Bildern gesehen. Da diese Durchläufe jedoch unmittelbar aufeinander folgten, sollte dies keinen problematischen Einfluss auf den Vergleich der Bildkategorien haben.

Bisher wurde nur in wenigen Studien der Zusammenhang von graphentheoretischen Parametern und psychometrischen Werten untersucht. Eine Arbeit zeigt eine negative Korrelation der charakteristischen Pfadlänge mit dem Intelligenzquotienten und postuliert, dass die damit einhergehende höhere

Effizienz des Gehirns für bessere kognitive Leistungen verantwortlich ist (van den Heuvel et al. 2009).

Die mit dem AMST erhobenen Werte zur Reaktionszeitveränderung nach einem visuellen Störreiz wurden in dieser Arbeit mit der funktionellen Netzwerkstruktur der untersuchten Probanden in Verbindung gebracht. Trotz der vermuteten Beteiligung des Salienznetzwerks bei dieser Aufgabe konnte kein Zusammenhang zwischen den lokalen Eigenschaften von vorderer Insel und dACC festgestellt werden. Eine auffällige Korrelation ergab sich jedoch für die Pfadlänge vorrangig des rechten Gyrus angularis mit den Ergebnissen des AMST.

Nach Bildern aus drei der vier Kategorien zeigte die Reaktionszeit hochsignifikante negative Korrelationen mit der Pfadlänge im Gyrus angularis. Besonders stark waren die Korrelationen für niedrig- und hochsaliente sowie erotische Bilder und den rechtsseitigen Gyrus angularis. Aufgrund der vorausgegangenen Normalisierung der Reaktionszeiten bedeutet dies, dass mit zunehmender Pfadlänge des Gyrus angularis eine stärkere Beschleunigung der Reaktionszeit im Vergleich zur basalen Reaktionszeit stattfindet. Dieser Effekt ist unspezifisch für die gezeigte Bildkategorie und weitgehend unabhängig vom Zeitpunkt der Tonmodulation.

Der Gyrus angularis zählt aufgrund seiner anatomischen Lage zur temporoparietalen Übergangsregion (engl. temporoparietal junction, TPJ). Die TPJ befindet sich dort, wo am kaudalen Ende des Sulcus temporalis superior der Lobulus parietalis inferior und der laterale okzipitale Kortex aufeinandertreffen. Somit gehören zur TPJ der Gyrus angularis und der Gyrus supramarginalis als Teile des Lobulus parietalis inferior und der hintere Teil des Gyrus temporalis superior (siehe Abbildung 16).

Die TPJ gehört zum frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk (Corbetta et al. 2000, Corbetta et al. 2002, Dosenbach et al. 2006). Dieses Netzwerk wird vor allem dann aktiv, wenn eine Orientierung zu einem unerwarteten visuellen Reiz stattfindet. Es ist also zu erwarten, dass jedes Bild, welches während des AMST gezeigt wird, eine Aktivierung der TPJ hervorruft. Dabei ist zunächst unwichtig, welchen Inhalt das gezeigte Bild hat. Das vorrangige Auftreten des beobachteten Zusammenhangs für den rechten Gyrus angularis und weniger starke Effekte in der linken Hemisphäre stimmen damit überein, dass eine visuelle Reorientierung auch in den oben genannten Studien vor allem die rechtsseitige TPJ betrifft.

Auch wenn ein gruppenspezifischer Zusammenhang von Graphenparametern und den AMST-Ergebnissen aufgrund der kleinen Gruppengrößen nicht untersucht werden konnte, zeigte sich ein Einfluss des Krankheitsschweregrads auf Pfadlänge, BCI und Stärke im rechten Gyrus angularis. Mit steigenden Werten auf der Hamilton-Depressionsskala zeigt der Gyrus angularis sinkende Werte für BCI und Stärke und eine steigende Pfadlänge. Dies impliziert, dass mit zunehmender Erkrankungsschwere die integrative Funktion des Gyrus angularis abnimmt. Bei noch niedrigeren Werten für BCI und Stärke und längeren Pfaden zu allen anderen Hirnregionen, würde sogar die beschriebene

Hubfunktion des Gyrus angularis gefährdet sein. Um einen solchen Zusammenhang mit der Erkrankungsschwere zu überprüfen, müssten Patienten mit höheren HAMD-Werten in die Untersuchung eingeschlossen werden.

Ein weiterer auffälliger Befund während der Evaluierung des Zusammenhangs von Graphparametern und behavioralen Werten war die Korrelation von BCI, Stärke und Pfadlänge im rechten Gyrus supramarginalis mit den basalen Reaktionszeiten, welche vor allem eine visuell-motorische Verarbeitung widerspiegeln. Bei höherer BCI und Stärke und niedrigerer Pfadlänge verkürzt sich die basale Reaktionszeit des jeweiligen Probanden. Somit ist eine starke integrative Funktion des rechten Gyrus supramarginalis Voraussetzung für eine schnelle Reaktion auf einen visuell präsentierten Reiz. Der Gyrus supramarginalis ist wie der Gyrus angularis Teil des TPJ. Er liegt allerdings größtenteils in der Area 40, welche ein supplementär motorisches Feld darstellt (Sm II). Obwohl die Area 40 vorwiegend taktil-sensorische Aufgaben erfüllt (Leonhardt et al. 2002), erscheint ein Zusammenhang der Eigenschaften des Gyrus supramarginalis mit der motorischen Reizantwort plausibel.

Entsprechend der einleitend formulierten fünften Hypothese wurde anhand dieser Ergebnisse die behaviorale Relevanz von Graphparametern gezeigt. Die als Teil der vierten Hypothese geäußerte Vermutung einer Abhängigkeit der Graphparameter von der Erkrankungsschwere wurde für die Pfadlänge des Gyrus angularis nachgewiesen.

#### **4.4 Methodische Einschränkungen der Arbeit**

Bei der Interpretation der Befunde sollte insbesondere hinsichtlich Rückschlüssen auf die Gesamtpopulation beachtet werden, dass die vorliegende Arbeit zwei verhältnismäßig kleine Gruppen vergleicht. Die geringe Gruppengröße ist insbesondere für die nur bei einer Subgruppe durchgeführten behavioralen Untersuchungen problematisch. Negative Ergebnisse sind in Hinblick auf einen möglichen Fehler zweiter Art als dementsprechend unsicher zu bewerten.

Die meisten eingeschlossenen Patienten standen zum Untersuchungszeitpunkt unter antidepressiver Medikation. Gerade bei Teilnahme akut depressiver, stationärer Patienten ist die Rekrutierung einer nicht medikamentös behandelten Gruppe schwierig. Ein Absetzen der Medikamente für wissenschaftliche Zwecke, welches zur sicheren Elimination der Antidepressiva etwa vier Wochen vor der Untersuchung erfolgen müsste, kann unter ethischen Gesichtspunkten kontrovers diskutiert werden. Obwohl eine Kontrolle für Medikamenteneffekte durch die Vielfalt der Therapie extrem erschwert wird, vermindert diese Vielfalt das Risiko, dass durch ein bestimmtes Medikament die Ergebnisse verzerrt werden. Da gerade die Therapie mit SSRI's einen negativen Einfluss auf die Libido hat (Abler et al. 2011, Kim et al. 2009b), sollte dieses Antidepressivum in weiteren Studien, welche den AMST nutzen, eventuell ein Ausschlusskriterium darstellen.

Zusätzlich zur kleinen Gruppengröße sind die verhältnismäßig niedrigen Werte auf der Hamilton-Depressionsskala zu beachten. Patienten mit einer nach diesem Kriterium schweren Krankheitsepisode (HAMD  $\geq 24$ ) erfasst diese Arbeit kaum. Aufgrund des aufwendigen Studienaufbaus, welcher die Mitarbeit der Patienten an mehreren Terminen voraussetzte, war es häufig eher möglich, moderat beeinträchtigte Patienten zur Teilnahme zu motivieren. Bezüglich der Verwendung der Hamilton-Depressionsskala ist weiterhin zu beachten, dass deren Nutzen und Validität immer wieder angezweifelt wird (Bagby et al. 2004, Carroll 2005, Moeller 2001). Allerdings fehlt momentan eine gute Alternative zur Bestimmung des Krankheitsschweregrads und die weite Verbreitung der Skala ermöglicht die Vergleichbarkeit verschiedener Studien.

Bei der MR-Spektroskopie ergibt sich eine wichtige Einschränkung für diese Arbeit aus der unzureichenden Unterscheidung von Glutamat, Glutamin und GABA. Dies erschwert ebenso wie die Tatsache, dass intra- und extrazelluläre Stoffkonzentrationen nicht differenziert werden können, die Interpretierbarkeit der Ergebnisse. Eine bessere Differenzierung der glutamatergen Metaboliten kann teilweise durch höhere Feldstärken des benutzten Magnetresonanztomographen oder längere Aufnahmezeiten erreicht werden. Eine weitere Möglichkeit ist eine zweidimensionale JPRESS-Sequenz (Schulte et al. 2006), wie sie zum Beispiel bei Walter et al. (2009) verwendet wurde. Hierbei verdoppelt sich jedoch die Aufnahmezeit pro MRS-Voxel, was wiederum die Möglichkeiten, mehrere Hirnregionen zu untersuchen, einschränkt. Die vorab zu erfolgende Festlegung bestimmter Hirnregionen ist generell eine Einschränkung dieser Methode. Deshalb kann der Metabolismus nicht im Nachhinein in anderen Regionen, für die zuvor keine Hypothesen bestanden, untersucht werden. Eine Aufnahme größerer Gehirnareale wäre mit dem sogenannten Chemical Shift Imaging möglich (Gonen et al. 1998). Auch hier wird eine lange Aufnahmedauer benötigt. Dies schränkt den Nutzen für klinische Studien, welche neben der MRS noch andere Messverfahren nutzen wollen, ein. Die Vergleichbarkeit von MRS-Studien wird generell eingeschränkt durch die Vielfalt der Aufnahmemethoden und Magnetfeldstärken sowie die Nutzung von Wasser oder anderen Metaboliten als Referenz. Zusätzlich wird der Prozentsatz grauer Substanz nicht in jede Auswertung als Kofaktor oder Regressor einbezogen, so dass dies ebenfalls zur Diversität der Studienergebnisse beiträgt. Eine Einbeziehung der Gewebeszusammensetzung und der Beweis, dass sie keinen Einfluss auf die Ergebnisse hat, unterstreicht die Validität der Erkenntnisse dieser Arbeit.

Für die graphentheoretische Analyse gibt es ebenfalls ungeklärte Fragen in Hinblick auf das optimale Vorgehen. Insbesondere eine sinnvolle Parzellierung des Gehirns in verschiedene Regionen stellt eine Herausforderung dar. So sollten die gewählten Regionen funktionell sinnvolle Einheiten bilden, die komplette Hemisphärenoberfläche bedecken und nicht überlappen (Rubinov et al. 2010). Die Verwendung einer standardisierten Vorlage erleichtert die Vergleichbarkeit verschiedener Studien. Allerdings werden dadurch möglicherweise zytoarchitektonische Gegebenheiten missachtet. Diese

Überlegungen führten in der vorliegenden Arbeit zur weiteren Unterteilung der in der AAL-Vorlage (Tzourio-Mazoyer et al. 2002) enthaltenen Regionen für den zingulären Kortex (siehe Abbildung 22 im Anhang). Als Folge dieser Aufteilung unterscheiden sich die verwendeten Regionen stark in ihrem Volumen. Jedoch ähneln die ROIs im Zingulum durch diese Aufteilung eher den vorab definierten MRS-Voxeln. Andere Methoden der Parzellierung verwenden die Daten der funktionellen Konnektivität (Wig et al. 2013). Da diese Methode allerdings individuell für jeden Probanden erfolgt, werden Gruppenvergleiche komplizierter.

In dieser Arbeit wurden negative Konnektivitätswerte als Kantengewichte nicht berücksichtigt. Die Entfernung schwächerer und somit auch negativer Kanten aus dem Graphen wurde gewählt, da für die resultierenden gewichteten Graphen Berechnungsalgorithmen für alle üblichen Graphparameter zur Verfügung standen. Des Weiteren ermöglichte die Verwendung der etablierten Algorithmen eine Vergleichbarkeit mit anderen graphentheoretischen Studien.

Negative Korrelationen zwischen den BOLD-Zeitverläufen verschiedener Hirnregionen deuten auf entgegengesetzte Funktionen im Netzwerk hin (Fornito et al. 2012). Deshalb ist es sinnvoll, in Zukunft Berechnungsalgorithmen für Graphparameter zu verwenden, welche kein Entfernen von Kanten benötigen und negative Kantengewichte in sinnvoller Weise berücksichtigen (Rubinov et al. 2011b).

#### **4.5 Allgemeine Schlussfolgerungen aus den erhobenen Befunden**

In der vorliegenden Arbeit wurde wiederholt die Bedeutung des glutamatergen Metabolismus für die Pathophysiologie der Depression gezeigt. Der depressionsspezifische Einfluss von Glx auf die klassische funktionelle Ruhezustandskonnektivität und auf lokale Graphparameter unterstreicht die funktionelle Relevanz glutamaterger Veränderungen. Der krankheitsspezifische Zusammenhang von Glutamatometabolismus und funktionellen Parametern wird durch deren Abhängigkeit von der aktuellen Erkrankungsschwere zusätzlich betont.

Die im ersten Studienteil beschriebenen glutamatergen Veränderungen im pgACC sind konform mit bekannten Befunden in dieser Region. Die Beeinflussung der Pfadlänge des Inselkortex durch Glx im dACC ist weniger erwartet. Beide Befunde zusammen sprechen gegen eine regional spezifische Beeinflussung der Netzwerkstruktur durch glutamaterge Stoffe. Auch wenn der zugrundeliegende Mechanismus, durch welchen Glx die Integrationsfunktion der vorderen Insel beeinflusst, anhand der vorliegenden Daten nicht untersucht werden kann, bietet die Beschreibung der funktionell-metabolischen Zusammenhänge wichtige Ansätze für Therapie und Diagnostik.

Medikamente, welche den glutamatergen Metabolismus beeinflussen, werden zunehmend als therapeutische Option bei Depression in Erwägung gezogen (aan het Rot et al. 2010, Berman et al. 2000, Machado-Vieira et al. 2009a, Valentine et al. 2009, Zarate et al. 2006). Um die Wirkweise insbesondere von Ketamin genauer zu verstehen, wurde sein Einfluss sowohl in aufgabenbasierten fMRT-



Studien (Abel et al. 2003, Honey et al. 2004, Musso et al. 2011) als auch im Ruhezustand (Scheidegger et al. 2012) bei gesunden Probanden untersucht. Mehrere Studien nutzten MRS um metabolische Veränderungen durch Ketamin zu beschreiben (Rowland et al. 2005, Stone et al. 2012, Taylor et al. 2012). Die Veränderungen, welche Ketamin sowohl auf metabolischer als auch auf funktioneller Ebene hervorruft, unterstützen die Validität des in dieser Arbeit beschriebenen metabolisch-funktionellen Zusammenhangs bei depressiven Patienten. Korrelationen, welche bisher nur für aufgabenbasierte BOLD-Antworten und MRS-Werte beschrieben wurden (Duncan et al. 2011, Muthukumaraswamy et al. 2009, Northoff et al. 2007, Walter et al. 2009), wurden in dieser Arbeit erstmals im Ruhezustand nachgewiesen.

Analog zu Arbeiten, welche ein aufgabenbasiertes fMRT-Paradigma (Salvadore et al. 2009) beziehungsweise MR-Spektroskopie (Salvadore et al. 2012, Valentine et al. 2011) zur Vorhersage der therapeutischen Effektivität von Ketamin nutzen, könnte eine Identifikation der richtigen Therapie mittels Ruhezustandskonnectivität möglich sein. Möglicherweise lässt sich die Genauigkeit einer solchen Vorhersage durch die Kombination von Ruhezustands-fMRT und MRS weiter steigern. Funktionelle MRT-Messungen in Ruhe haben gerade für depressive Patienten den großen Vorteil der einfachen Durchführbarkeit. Die Möglichkeit, vor Beginn einer antidepressiven Therapie durch metabolische und funktionelle Marker das optimale Vorgehen festzulegen, würde die Behandlung depressiver Patienten immens verbessern.

Die erhobenen Befunde sind ein aussagekräftiger Beleg dafür, dass depressive Erkrankungen nicht auf regional begrenzten Veränderungen im Gehirn beruhen, sondern das Netzwerkgleichgewicht als Ganzes betreffen. Dies zeigt sich insbesondere in dem Einfluss, welcher die funktionelle Konnectivität im Ruhezustand als auch einzelne Graphparameter auf die Erkrankungsschwere hat.

Besonders prominent ist in der Zusammenschau der Befunde nicht der pgACC, welcher in vielen Studien aufgrund der bekannten metabolischen Veränderungen eine herausragende Rolle spielt, sondern der vordere insuläre Kortex. In früheren Studien wurden Veränderungen der Aktivität der Insel eher als Nebenprodukt der Analyse angesehen und erst in den letzten Jahren entwickelte sich ein verstärktes Interesse an ihrer Beteiligung an depressiven Erkrankungen (Brody et al. 2001, Sliz et al. 2012, Sprengelmeyer et al. 2011, Takahashi et al. 2009, Wiebking et al. 2010). Zusammen mit dem dACC wird die Insel sowohl durch aufgabenbasierte als auch durch Untersuchungen im Ruhezustand als Region beschrieben, welche sowohl für die initiale Zuwendung zu einem Reiz als auch die Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit zuständig ist (Dosenbach et al. 2006, Seeley et al. 2007). Diese vermeintlich entgegengesetzten Aufgaben passen zu der für sie postulierten koordinierenden Funktion (Kurth et al. 2010, Menon et al., Sridharan et al. 2008). Demzufolge nimmt der insuläre Kortex eine Zwischenposition zwischen funktionellen Systemen ein und integriert verschiedene Aufgaben. Die verstärkte Hubfunktion bei Patienten, welche in dieser Arbeit für die vordere Insel beschrieben wurde,

könnte dadurch bedingt sein, dass sie für die Integration verschiedener funktioneller Netzwerke schon dann mehr Ressourcen benötigt, wenn diese lokal nur geringfügig gestört sind. Der Zusammenhang von Glx im dACC und Inselfunktion könnte darauf hinweisen, dass die Insel Aufgaben des dACC übernehmen muss, falls dessen Funktion durch verminderte glutamaterge Konzentrationen verändert ist. Eine ähnliche These kompensatorischer Mechanismen wurde von Kessler und Kollegen aufgestellt (Kessler et al. 2011). Belastbare Studienergebnisse, welche derartige Veränderungen der Hirnfunktion beweisen, fehlen bisher jedoch.

### **4.6 Mögliche weiterführende Untersuchungen**

Da aus den vorliegenden Befunden keine Rückschlüsse auf Ursache und Wirkung bestimmter Veränderungen gezogen werden können, sind weiterführende Studien zur Klärung möglicher Kausalitäten nötig. Besonders longitudinal aufgebaute Untersuchungen, welche Marker für das Ansprechen auf bestimmte Therapieformen suchen und den funktionell-metabolischen Verlauf während einer Remission aufzeichnen, könnten zielführend sein. Damit könnte die Frage nach der glutamatergen Überkompensation, welche der erste Studienteil aufgeworfen hat, möglicherweise beantwortet werden.

Außerdem wäre in zukünftigen Arbeiten eine Unterscheidung verschiedener Formen der Depression wichtig sowie die genauere Berücksichtigung klinischer Symptome. Zuverlässige Daten zur Erkrankungsdauer und zur Dauer der akuten depressiven Episode sollten erhoben werden und als weitere Faktoren in die Analyse einfließen. Des Weiteren könnten zusätzliche strukturelle Daten die Vergleichbarkeit mit anderen Studien insbesondere hinsichtlich der graphentheoretischen Analyse verbessern.

Eine zielführende Methode beim Umgang mit großen Datenmengen könnten zukünftig Maschinenlernalgorithmen darstellen. Es war bei diesem Datensatz möglich, mit Hilfe von Netzwerkparametern depressive Patienten mit hoher Sensitivität und Spezifität von gesunden Kontrollprobanden zu unterscheiden (Lord et al. 2012). Diese Anwendung ist vor allem ein Beleg dafür, dass Maschinenlernalgorithmen fähig sind, verschiedene Gruppen zu unterscheiden, selbst wenn die einzelnen Variablen keine signifikanten Gruppenunterschiede zeigen. Zur Diagnose depressiver Patienten wird sicherlich aufgrund gut ausgebildeter Psychiater kein Maschinenlernen nötig sein. Allerdings kann ein Arzt meist keine sichere Aussage über die individuell am besten geeignete Therapie und den erwarteten Krankheitsverlauf machen. Auch wäre es bei Patienten, welche sich mit einer ersten depressiven Episode vorstellen, von großem Nutzen, uni- von bipolaren Depressionen zu unterscheiden. Da Magnetresonanztomographen an vielen Stellen verfügbar sind und eine fMRT-Untersuchung im Ruhezustand einfach und schnell durchzuführen ist, könnte gerade diese Methode zukünftig ein wichtiger Bestandteil von Diagnostik und Therapieentscheidung sein.

## 5 Zusammenfassung

Depressive Erkrankungen verursachen weltweit einen großen Verlust an Lebensqualität. Zur adäquaten Diagnostik und Therapie ist ein Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen unabdingbar. Die Ursachen der Erkrankung liegen mutmaßlich in einer Störung der Netzwerkstruktur des Gehirns. Dem Zusammenspiel dieser funktionellen Systeme liegen wiederum metabolische Vorgänge zugrunde. In der vorliegenden Dissertation wurden daher für eine Gruppe depressiver Patienten und eine gesunde Vergleichsgruppe Ergebnisse der funktionellen MRT im Ruhezustand, der MRS und psychometrischer Tests in einen Gesamtzusammenhang gestellt.

Die Konzentration von Glx im pgACC korrelierte negativ mit der funktionellen Ruhezustandskonnektivität zwischen pgACC und Insel ( $r = -0,51$ ,  $P = 0,031$ ). Im Rahmen einer graphentheoretischen Analyse zeigte sich eine signifikante Gruppeninteraktion zwischen Glx im dACC und der Pfadlänge in der linken vorderen Insel ( $F = 6,86$ ,  $p = 0,007$ ). Bei Patienten deutete sich ein Zusammenhang höherer Glx-Konzentrationen im dACC mit einer längeren Pfadlänge der linken vorderen Insel an ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,103$ ). Dieser Zusammenhang von Funktion und Metabolismus erwies sich als krankheitsspezifisch, da er in der Kontrollgruppe fehlte. Der Einfluss des vorderen insulären Kortex auf Netzwerkveränderungen wurde somit sowohl durch die regionale Untersuchung der rsFC als auch in der graphentheoretischen Analyse betont. Zudem kann vermutet werden, dass seine Funktion in besonderem Maße durch glutamaterge Mechanismen gesteuert wird.

Sowohl für die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand als auch die berechneten Graphparameter wurde ein Zusammenhang mit der Schwere der aktuellen depressiven Episode nachgewiesen. Bei schwerer depressiven Patienten waren im Vergleich zu Gesunden die Werte der rsFC zwischen pgACC und AI besonders hoch ( $T = -2,26$ ,  $P = 0,03$ ), die Glx-Werte im pgACC hingegen besonders niedrig ( $T = 1,75$ ,  $P = 0,09$ ). Mit steigenden Werten auf der Hamilton-Depressionsskala ging eine größere Pfadlänge des rechten Gyrus angularis einher ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,034$ ). Dies spricht für eine schlechtere funktionelle Integration der Region bei schwerer depressiven Patienten.

Die Relevanz der Graphparameter für die Beschreibung der Hirnfunktion wurde unterstrichen durch deren Zusammenhang mit behavioralen Messwerten. Die Ergebnisse der graphentheoretischen Analyse zeigten, dass die globale Netzwerkstruktur bei depressiven Patienten nicht gestört ist, da sowohl Patienten als auch Kontrollprobanden Graphen mit Small World-Eigenschaften besaßen.

Die beschriebenen Ergebnisse betonen den Wert multimodaler Untersuchungen und geben Hinweise auf mögliche Anwendungsmöglichkeiten bei psychiatrischen Patienten. Insbesondere wird die funktionelle Relevanz glutamaterger Veränderungen betont und die Rolle des insulären Kortex im Zusammenspiel neuronaler Systeme hervorgehoben.

## 6 *Literaturverzeichnis*

1. aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, Mathew SJ: Safety and Efficacy of Repeated-Dose Intravenous Ketamine for Treatment-Resistant Depression. *Biol. Psychiatry* 67(2). 139–45 (2010).
2. Abel KM, Allin MPG, Kucharska-Pietura K, David A, Andrew C, Williams S, Brammer MJ, Phillips ML: Ketamine alters neural processing of facial emotion recognition in healthy men: an fMRI study. *Neuroreport* 14(3). 387–91 (2003).
3. Abler B, Seeringer A, Hartmann A, Grön G, Metzger C, Walter M, Stingl J: Neural Correlates of Antidepressant-Related Sexual Dysfunction: A Placebo-Controlled fMRI Study on Healthy Males Under Subchronic Paroxetine and Bupropion. *Neuropsychopharmacology* 36(9). 1837–47 (2011).
4. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E: A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J. Neurosci.* 26. 63–72 (2006).
5. Ad-Dab'bagh Y, Lyttelton O, Muehlboeck J-, Lepage C, Einarson D, Mok K, Ivanov O, Vincent RD et al.: The CIVET Image-Processing Environment: A Fully Automated Comprehensive Pipeline for Anatomical Neuroimaging Research. Proceedings of the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (2006).
6. Altamura C, Maes M, Dai J, Meltzer HY: Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 5 Suppl. 71–5 (1995).
7. Amari S: Dynamics of pattern formation in lateral-inhibition type neural fields. *Biol. Cybern.* 27. 77–87 (1977).
8. Anand A, Li Y, Wang Y, Lowe MJ, Dzemidzic M: Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res.* 171(3). 189–98 (2009).
9. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, Mathews VP, Kalnin A et al.: Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biol. Psychiatry* 57(10). 1079–88 (2005).
10. Auer DP, Pütz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F: Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol. Psychiatry* 47(4). 305–13 (2000).
11. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB: The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am. J. Psychiatry* 161(12). 2163–77 (2004).
12. Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS: The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J. Neurochem.* 98(3). 641–53 (2006).
13. Banasr M, Chowdhury GMI, Terwilliger R, Newton SS, Duman RS, Behar KL, Sanacora G: Glial pathology in an animal model of depression: reversal of stress-induced cellular, metabolic and behavioral deficits by the glutamate-modulating drug riluzole. *Mol. Psychiatry* (2008).
14. Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A: Hierarchical Organization of Human Cortical Networks in Health and Schizophrenia. *J. Neurosci.* 28(37). 9239–48 (2008).
15. Beck AT: Depression. Clinical, experimental, and theoretical aspects. Hoeber. New York 1967.
16. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM: Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 360(1457). 1001–13 (2005).
17. Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MFS: Connectivity-Based Parcellation of Human Cingulate Cortex and Its Relation to Functional Specialization. *J. Neurosci.* 29(4). 1175–90 (2009).
18. Benes FM, Todtenkopf MS, Logiotatos P, Williams M: Glutamate decarboxylase(65)-immunoreactive terminals in cingulate and prefrontal cortices of schizophrenic and bipolar brain. *J. Chem. Neuroanat.* 20(3-4). 259–69 (2000).
19. Berman M, Peltier S, Nee D, Kross E, Deldin P, Jonides J: Depression, rumination and the default network. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 6(5). 548–55 (2011).
20. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH: Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 47(4). 351–4 (2000).

21. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS: Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 34(4). 537–41 (1995).
22. Bocanegra BR, Zeelenberg R: Dissociating emotion-induced blindness and hypervision. *Emotion* 9(6). 865–73 (2009).
23. Bottomley PA: Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 508. 333–48 (1987).
24. Brennan BP, Hudson JI, Jensen JE, McCarthy J, Roberts JL, Prescott AP, Cohen BM, Pope HG et al.: Rapid enhancement of glutamatergic neurotransmission in bipolar depression following treatment with riluzole. *Neuropsychopharmacology* 35(3). 834–46 (2010).
25. Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR: Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 50(3). 171–8 (2001).
26. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, Andrews-Hanna JR, Sperling RA et al.: Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer's Disease. *J. Neurosci.* 29(6). 1860–73 (2009).
27. Bullmore E, Sporns O: Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 10(3). 186–98 (2009).
28. Capizzano AA, Jorge RE, Acion LC, Robinson RG: In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in patients with mood disorders: a technically oriented review. *J. Magn. Reson. Imaging* 26(6). 1378–89 (2007).
29. Carroll BJ: Why the Hamilton Depression Rating Scale endures. *Am. J. Psychiatry* 162(12). 2395–6; author reply 2397–8 (2005).
30. Cavassila S, Deval S, Huegen C, van Ormondt D, Graveron-Demilly D: Cramér-Rao bounds: an evaluation tool for quantitation. *NMR Biomed.* 14(4). 278–83 (2001).
31. Caverzasi E, Pichiecchio A, Poloni GU, Calligaro A, Pasin M, Palesi F, Castellazzi G, Pasquini M et al.: Magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of treatment efficacy in unipolar major depressive disorder: a review of the literature. *Funct. Neurol.* 27(1). 13–22 (2012).
32. Chang C, Glover GH: Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anti-correlations and correlations. *Neuroimage* 47(4). 1448–59 (2009).
33. Choi DW, Maulucci-Gedde M, Kriegstein AR: Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J. Neurosci.* 7(2). 357–68 (1987).
34. Ciesielski BG, Armstrong T, Zald DH, Olatunji BO, García AV: Emotion Modulation of Visual Attention: Categorical and Temporal Characteristics. *PLoS One* 5(11). e13860 (2010).
35. CIPS (Hrsg.): Internationale Skalen für Psychiatrie. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. Göttingen. Beltz Test GmbH 1996.
36. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF: Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front. Syst. Neurosci.* (2010).
37. Cook TM, Wang J: Descriptive epidemiology of stigma against depression in a general population sample in Alberta. *BMC Psychiatry* 10(1). 29 (2010).
38. Cooney R, Joormann J, Eugene F, Dennis E, Gotlib I: Neural correlates of rumination in depression. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 10(4). 470–8 (2010).
39. Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL: Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat. Neurosci.* 3(3). 292–7 (2000).
40. Corbetta M, Shulman GL: Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3(3). 201–15 (2002).
41. 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(6). 545–53 (2001).

42. Coyle JT, Bird SJ, Evans RH, Gulley RL, Nadler JV, Nicklas WJ, Olney JW: Excitatory amino acid neurotoxins: selectivity, specificity, and mechanisms of action. Based on an NRP one-day conference held June 30, 1980. *Neurosci. Res. Program Bull.* 19(4). 1–427 (1981).
43. Craddock RC, Holtzheimer PE, Hu XP, Mayberg HS: Disease state prediction from resting state functional connectivity. *Magn. Reson. Med.* 62(6). 1619–28 (2009).
44. Craig AD: How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10(1). 59–70 (2009).
45. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJS, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Rombouts SARB: Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb. Cortex* 18(8). 1856–64 (2008).
46. Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF: Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103(37). 13848–53 (2006).
47. Den Hartog HM, Derix MMA, van Bemmelen AL, Kremer B, Jolles J: Cognitive functioning in young and middle-aged unmedicated out-patients with major depression: testing the effort and cognitive speed hypotheses. *Psychol. Med.* 33(8). 1443–51 (2003).
48. Dilling H: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) : klinisch-diagnostische Leitlinien. 8., überarb. Aufl. unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM. Huber. Bern 2011.
49. Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, Beck AT: Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 12(8). 467–77 (2011).
50. Dosenbach NUF, Fair DA, Cohen AL, Schlaggar BL, Petersen SE: A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn. Sci.* 12(3). 99–105 (2008).
51. Dosenbach NUF, Visscher KM, Palmer ED, Miezin FM, Wenger KK, Kang HC, Burgund ED, Grimes AL et al.: A core system for the implementation of task sets. *Neuron* 50(5). 799–812 (2006).
52. Drevets WC, Price JL, Furey ML: Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct. Funct.* 213. 93–118 (2008).
53. Duncan NW, Enzi B, Wiebking C, Northoff G: Involvement of glutamate in rest-stimulus interaction between perigenual and supragenual anterior cingulate cortex: A combined fMRI-MRS study. *Hum. Brain Mapp.* 32(12). 2172–82 (2011).
54. Ende G, Demirakca T, Tost H: The biochemistry of dysfunctional emotions: proton MR spectroscopic findings in major depressive disorder. *Prog. Brain Res.* 156. 481–501 (2006).
55. Fornito A, Harrison BJ, Zalesky A, Simons JS: Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109(31). 12788–93 (2012).
56. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, van Essen DC, Raichle ME: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102(27). 9673–8 (2005).
57. Fox MD, Zhang D, Snyder AZ, Raichle ME: The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks. *J. Neurophysiol.* 101(6). 3270–83 (2009).
58. Fülgraff G: *Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie.* 14. Auflage. S. 97. Springer. Heidelberg 2010.
59. Gabbay V, Mao X, Klein RG, Ely BA, Babb JS, Panzer AM, Alonso CM, Shungu DC: Anterior cingulate cortex  $\gamma$ -aminobutyric acid in depressed adolescents: relationship to anhedonia. *Arch. Gen. Psychiatry* 69(2). 139–49 (2012).
60. Gallinat J, Kunz D, Lang UE, Neu P, Kassim N, Kienast T, Seifert F, Schubert F et al.: Association between cerebral glutamate and human behaviour: the sensation seeking personality trait. *Neuroimage* 34(2). 671–8 (2007).
61. Girvan M, Newman MEJ: Community structure in social and biological networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 99(12). 7821–6 (2002).
62. Gonen O, Murdoch JB, Stoyanova R, Goelman G: 3D multivoxel proton spectroscopy of human brain using a hybrid of 8th-order hadamard encoding with 2D chemical shift imaging. *Magn. Reson. Med.* 39(1). 34–40 (1998).

63. Greicius M, Flores B, Menon V, Glover G, Solvason H, Kenna H, Reiss A, Schatzberg A: Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol. Psychiatry* 62(5). 429–37 (2007).
64. Grimm S, Boesiger P, Beck J, Schuepbach D, Birmphol F, Walter M, Ernst J, Hell D et al.: Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 34(4). 932–843 (2009a).
65. 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(8). 2617–27 (2009b).
66. Grimm S, Schubert F, Jaedke M, Gallinat J, Bajbouj M: Prefrontal cortex glutamate and extraversion. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 7(7). 811–8 (2012).
67. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M et al.: Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21(10). 718–79 (2011).
68. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, Sporns O, Friston KJ: Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *Plos Biol.* 6(7). e159 (2008).
69. Hamilton J, Furman D, Chang C, Thomason M, Dennis E, Gotlib I: Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol. Psychiatry* 70(4). 327–33 (2011).
70. Hamilton JP, Chen G, Thomason ME, Schwartz ME, Gotlib IH: Investigating neural primacy in Major Depressive Disorder: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI time-series data. *Mol. Psychiatry* 16(7). 763–72 (2010).
71. Hamilton M: A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 23(1). 56–62 (1960).
72. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC: Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch. Gen. Psychiatry* 64(2). 193–200 (2007).
73. Hasler G, van dVJ, Geraci M, Shen J, Pine D, Drevets WC: Prefrontal cortical gamma-aminobutyric Acid levels in panic disorder determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol. Psychiatry* 65(3). 273–5 (2009).
74. He Y, Evans A: Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Curr. Opin. Neurol.* 23(4). 341–50 (2010).
75. He Y, Wang J, Wang L, Chen ZJ, Yan C, Yang H, Tang H, Zhu C et al.: Uncovering Intrinsic Modular Organization of Spontaneous Brain Activity in Humans. *PLoS One* 4(4). e5226 (2009).
76. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, Hagmann P: Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106(6). 2035–40 (2009).
77. Honey RAE, Honey GD, O'Loughlin C, Sharar SR, Kumaran D, Bullmore ET, Menon DK, Donovan T et al.: Acute Ketamine Administration Alters the Brain Responses to Executive Demands in a Verbal Working Memory Task: an fMRI Study. *Neuropsychopharmacology* 29(6). 1203–14 (2004).
78. Jin C, Gao C, Chen C, Ma S, Netra R, Wang Y, Zhang M, Li D: A preliminary study of the dysregulation of the resting networks in first-episode medication-naïve adolescent depression. *Neurosci. Lett.* 503(2). 105–9 (2011).
79. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ: Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J. Neurosci.* 27(33). 8877–84 (2007).
80. Keedwell PA, Andrew C, Williams SCR, Brammer MJ, Phillips ML: The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 58(11). 843–53 (2005).
81. Kessler H, Traue H, Wiswede D: Why we still don't understand the depressed brain - Not going beyond snapshots. *Psychosoc Med* 8. Doc06 (2011).
82. Kim HJ, Kim JE, Cho G, Song I, Bae S, Hong SJ, Yoon SJ, Lyoo IK et al.: Associations between anterior cingulate cortex glutamate and gamma-aminobutyric acid concentrations and the harm avoidance temperament. *Neurosci. Lett.* 464(2). 103–7 (2009a).

83. Kim W, Jin B, Yang W, Lee K, Juh R, Ahn K, Chung Y, Chae J: Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors and mirtapazine results in differential brain activation by visual erotic stimuli in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Investig.* 6(2). 85–95 (2009b).
84. Kurth F, Zilles K, Fox PT, Laird AR, Eickhoff SB: A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct. Funct.* 214(5-6). 519–34 (2010).
85. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN: International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual. Technical Report A-8. 2008.
86. Lasalvia A, Zoppei S, van Bortel T, Bonetto C, Cristofalo D, Wahlbeck K, Bacle SV, van Audenhove C et al.: Global pattern of experienced and anticipated discrimination reported by people with major depressive disorder: a cross-sectional survey. *Lancet* 381(9860). 55–62 (2013).
87. Latora V, Marchiori M: Efficient Behavior of Small-World Networks. *Phys. Rev. Lett.* 87(19) (2001).
88. Leistedt SJ, Coumans N, Dumont M, Lanquart JP, Stam CJ, Linkowski P: Altered sleep brain functional connectivity in acutely depressed patients. *Hum. Brain Mapp.* 30(7). 2207–19 (2009).
89. Leonhardt H, Fritsch H, Kühnel W, Kahle W, Frotscher M, Platzer W: Taschenatlas der Anatomie in 3 Bänden. Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane. 8. Auflage. S. 248. Thieme. Stuttgart, New York 2002.
90. Lerch JP, Evans AC: Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage* 24(1). 163–73 (2005).
91. Leucht S, Fennema H, Engel R, Kaspers–Janssen M, Lepping P, Szegedi A: What does the HAMD mean? *J. Affect. Disord.* (2013).
92. Liu Y, Liang M, Zhou Y, He Y, Hao Y, Song M, Yu C, Liu H et al.: Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain* 131(Pt 4). 945–61 (2008).
93. Lord A, Horn D, Breakspear M, Walter M, Zang Y: Changes in Community Structure of Resting State Functional Connectivity in Unipolar Depression. *PLoS One* 7(8). e41282 (2012).
94. Luborzewski A, Schubert F, Seifert F, Danker-Hopfe H, Brakemeier EL, Schlattmann P, Anghelescu I, Colla M et al.: Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. *J. Psychiatr. Res.* 41(7). 606–15 (2007).
95. Lui S, Wu Q, Qiu L, Yang X, Kuang W, Chan RC, Huang X, Kemp GJ et al.: Resting-State Functional Connectivity in Treatment-Resistant Depression. *Am. J. Psychiatry* 168(6). 642–8 (2011).
96. Luyckx JJ, Laban KG, van den Heuvel MP, Boks MPM, Mandl RCW, Kahn RS, Bakker SC: Region and state specific glutamate downregulation in major depressive disorder: a meta-analysis of (1)H-MRS findings. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36(1). 198–205 (2012).
97. Machado-Vieira R, Salvadore G, Diazgranados N, Zarate CA: Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol. Ther.* 123(2). 143–50 (2009a).
98. Machado-Vieira R, Salvadore G, Ibrahim LA, Diaz-Granados N, Zarate CA: Targeting glutamatergic signaling for the development of novel therapeutics for mood disorders. *Curr. Pharm. Des.* 15(14). 1595–611 (2009b).
99. Manji HK, Quiroz JA, Sporn J, Payne JL, Denicoff K, A GN, Zarate CA, JR, Charney DS: Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol. Psychiatry* 53(8). 707–42 (2003).
100. Mansfield P: Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J. Phys. C: Solid State Phys.* 10(3). L55 (1977).
101. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L: Cognitive impairment in major depression. *Eur. J. Pharmacol.* 626(1). 83–6 (2010).
102. Margulies DS, Kelly AMC, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP: Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 37(2). 579–88 (2007).
103. Maslov S, Sneppen K: Specificity and stability in topology of protein networks. *Science* 296(5569). 910–3 (2002).



104. Mayberg HS: Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 9(3). 471–81 (1997).
105. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45(5). 651–60 (2005).
106. McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J: Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. *CNS Spectr.* 13(6). 501–10 (2008).
107. Medford N, Critchley HD: Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: awareness and response. *Brain Struct. Funct.* 214(5-6). 535–49 (2010).
108. Menon V, Uddin LQ: Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Struct. Funct.* 214(5-6). 655-667 (2010).
109. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B: Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol. Med.* 33(7). 1277–84 (2003).
110. Mirza Y, Tang J, Russell A, Banerjee SP, Bhandari R, Ivey J, Rose M, Moore GJ et al.: Reduced anterior cingulate cortex glutamatergic concentrations in childhood major depression. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 43(3). 341–8 (2004).
111. Moeller HJ: Methodological aspects in the assessment of severity of depression by the Hamilton Depression Scale. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 251 Suppl 2. III3-20 (2001).
112. Möller H, Laux G, Kapfhammer H: *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Allgemeine Psychiatrie. 4., erw. und vollst. neu bearb. Aufl. (Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie; vol 1).* Springer. Berlin 2010.
113. Most SB, Smith SD, Cooter AB, Levy BN, Zald DH: The naked truth: Positive, arousing distractors impair rapid target perception. *Cogn. Emot.* 21(5). 964–81 (2007).
114. Mullins PG, Chen H, Xu J, Caprihan A, Gasparovic C: Comparative reliability of proton spectroscopy techniques designed to improve detection of J-coupled metabolites. *Magn. Reson. Med.* 60(4). 964–9 (2008).
115. Murphy K, Birn RM, Bandettini PA: Resting-state fMRI confounds and cleanup. *Neuroimage* (2013).
116. Murphy K, Birn RM, Handwerker DA, Jones TB, Bandettini PA: The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage* 44(3). 893–905 (2009).
117. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K et al.: Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380(9859). 2197–223 (2012).
118. Musolff N: Vergleich von subjektiven und objektiven Korrelaten der Salienz: eine kombinierte behaviorale 7T-fMRT-Studie. Diplomarbeit. Magdeburg 2008.
119. Musso F, Brinkmeyer J, Ecker D, London MK, Thieme G, Warbrick T, Wittsack H, Saleh A et al.: Ketamine effects on brain function — Simultaneous fMRI/EEG during a visual oddball task. *Neuroimage* 58(2). 508–25 (2011).
120. Muthukumaraswamy SD, Edden RA, Jones DK, Swettenham JB, Singh KD: Resting GABA concentration predicts peak gamma frequency and fMRI amplitude in response to visual stimulation in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106(20). 8356–61 (2009).
121. Northoff G, Walter M, Schulte RF, Beck J, Dydak U, Henning A, Boeker H, Grimm S et al.: GABA concentrations in the human anterior cingulate cortex predict negative BOLD responses in fMRI. *Nat. Neurosci.* 10(12). 1515–7 (2007).
122. Nowak G, Ordway GA, Paul IA: Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims. *Brain Res.* 675(1-2). 157–64 (1995).
123. Obrenovitch TP, Urenjak J, Zilkha E, Jay TM: Excitotoxicity in neurological disorders--the glutamate paradox. *Int. J. Dev. Neurosci.* 18(2-3). 281–7 (2000).
124. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87(24). 9868–72 (1990).

125. Palomero-Gallagher N, Vogt BA, Schleicher A, Mayberg HS, Zilles K: Receptor architecture of human cingulate cortex: evaluation of the four-region neurobiological model. *Hum. Brain Mapp.* 30(8). 2336–55 (2009).
126. Papazacharias A, Nardini M: The relationship between depression and cognitive deficits. *Psychiatr. Danub.* 24 Suppl 1. S179–82 (2012).
127. Petty F, Sherman AD: Plasma GABA levels in psychiatric illness. *J. Affect. Disord.* 6(2). 131–8 (1984).
128. Pfleiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, Fiebich M, Arolt V et al.: Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res.* 122(3). 185–92 (2003).
129. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ: Effects of Intravenous Ketamine on Explicit and Implicit Measures of Suicidality in Treatment-Resistant Depression. *Biol. Psychiatry* 66(5). 522–6 (2009).
130. Provencher SW: Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn. Reson. Med.* 30(6). 672–9 (1993).
131. R Development Core Team: R: A language and environment for statistical computing. Wien, Österreich 2006.
132. Raichle ME, Mintun MA: Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.* 29. 449–76 (2006).
133. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ: Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 6(3). 219–33 (2007).
134. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL et al.: Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiatry* 45(9). 1085–98 (1999).
135. Rao N, Gangadhar B, Venkatasubramanian G: Proton magnetic resonance spectroscopy in depression. *Indian J. Psychiatry* 53(4). 307 (2011).
136. Riederer PF, Laux G: Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie: Ein Therapiehandbuch. Grundlagen der Neuro-Psychopharmakologie (2010).
137. Rigucci S, Serafini G, Pompili M, Kotzalidis GD, Tatarelli R: Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: The contribution of neuroimaging studies. *World J. Biol. Psychiatry.* 1–16 (2009).
138. Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, Bhandari R, Rose M et al.: Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 43(9). 1146–53 (2004).
139. Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Shulman RG: In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics: implications for brain function. *Annu. Rev. Physiol.* 65. 401–27 (2003).
140. Rowland LM, Bustillo JR, Mullins PG, Jung RE, Lenroot R, Landgraf E, Barrow R, Yeo R et al.: Effects of ketamine on anterior cingulate glutamate metabolism in healthy humans: a 4-T proton MRS study. *Am. J. Psychiatry* 162(2). 394–6 (2005).
141. Rubinov M, Bassett DS: Emerging evidence of connectomic abnormalities in schizophrenia. *J. Neurosci.* 31(17). 6263–5 (2011a).
142. Rubinov M, Knock SA, Stam CJ, Micheloyannis S, Harris AWF, Williams LM, Breakspear M: Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 30(2). 403–16 (2009).
143. Rubinov M, Sporns O: Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 52(3). 1059–69 (2010).
144. Rubinov M, Sporns O: Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. *Neuroimage* 56(4). 2068–79 (2011b).
145. Salvatore G, Cornwell BR, Colon-Rosario V, Coppola R, Grillon C, Zarate CA, Manji HK: Increased anterior cingulate cortical activity in response to fearful faces: a neurophysiological biomarker that predicts rapid antidepressant response to ketamine. *Biol. Psychiatry* 65(4). 289–95 (2009).

146. Salvatore G, van der Veen JW, Zhang Y, Marengo S, Machado-Vieira R, Baumann J, Ibrahim LA, Luckenbaugh DA et al.: An investigation of amino-acid neurotransmitters as potential predictors of clinical improvement to ketamine in depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 15(8). 1063–72 (2012).
147. Salvador R, Suckling J, Coleman MR, Pickard JD, Menon D, Bullmore E: Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb. Cortex* 15(9). 1332–42 (2005).
148. Schaeffter T, Dahnke H: Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. In: Schwaiger M, Semmler W (Hrsg.): *Molecular imaging I (Handbook of experimental pharmacology; vol 185)*. S. 75–89. Springer. Heidelberg 2008.
149. Scheidegger M, Walter M, Lehmann M, Metzger C, Grimm S, Boeker H, Boesiger P, Henning A et al.: Ketamine Decreases Resting State Functional Network Connectivity in Healthy Subjects: Implications for Antidepressant Drug Action. *PLoS One* 7(9). e44799 (2012).
150. Schubert F, Gallinat J, Seifert F, Rinneberg H: Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *Neuroimage* 21(4). 1762–71 (2004).
151. Schulte RF, Lange T, Beck J, Meier D, Boesiger P: Improved two-dimensional J-resolved spectroscopy. *NMR Biomed.* 19(2). 264–70 (2006).
152. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD: Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J. Neurosci.* 27(9). 2349–56 (2007).
153. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R et al.: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 59 Suppl 20. 22-33;quiz 34-57 (1998).
154. Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, Mintun MA, Wang S et al.: The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106(6). 1942–7 (2009).
155. Sheline YI, Price JL, Yan Z, Mintun MA: Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107(24). 11020–5 (2010).
156. Shen K, Bezig G, Hutchison RM, Gati JS, Menon RS, Everling S, McIntosh AR: Information Processing Architecture of Functionally Defined Clusters in the Macaque Cortex. *J. Neurosci.* 32(48). 17465–76 (2012).
157. Sliz D, Hayley S: Major depressive disorder and alterations in insular cortical activity: a review of current functional magnetic imaging research. *Front. Hum. Neurosci.* 6. 323 (2012).
158. Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C: Cost of depression in Europe. *J. Ment. Health Policy Econ.* 9(2). 87–98 (2006).
159. Song X, Dong Z, Long X, Li S, Zuo X, Zhu C, He Y, Yan C et al.: REST: A Toolkit for Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Data Processing. *PLoS One* 6(9). e25031 (2011).
160. Sporns O, Honey CJ, Koetter R: Identification and classification of hubs in brain networks. *PLoS One* 2:e1049 (2007).
161. Sprengelmeyer R, Steele JD, Mwangi B, Kumar P, Christmas D, Milders M, Matthews K: The insular cortex and the neuroanatomy of major depression. *J. Affect. Disord.* 133(1-2). 120–7 (2011).
162. Sridharan D, Levitin DJ, 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(34). 12569–74 (2008).
163. Stöcker T, Shah N: Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Neurologie*. 2. Auflage. S. 62–78. Springer. Berlin 2013.
164. Stone JM, Dietrich C, Edden R, Mehta MA, Simoni S de, Reed LJ, Krystal JH, Nutt D et al.: Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: relationship to ketamine-induced psychopathology. *Mol. Psychiatry* 17(7). 664–5 (2012).
165. Strimmer K: A unified approach to false discovery rate estimation. *BMC Bioinformatics* 9(1). 303 (2008a).
166. Strimmer K: fdrtool: a versatile R package for estimating local and tail area-based false discovery rates. *Bioinformatics* 24(12). 1461–2 (2008b).

167. Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD: Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput. Biol.* 4(6). e1000100 (2008).
168. Takahashi T, Yücel M, Lorenzetti V, Tanino R, Whittle S, Suzuki M, Walterfang M, Pantelis C et al.: Volumetric MRI study of the insular cortex in individuals with current and past major depression. *J. Affect. Disord.* (2009).
169. Taylor MJ, Tiangga ER, Mhuirheartaigh RN, Cowen PJ: Lack of effect of ketamine on cortical glutamate and glutamine in healthy volunteers: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 26(5). 733–7 (2012).
170. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M: Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15(1). 273–89 (2002).
171. Uitenbroek D: SISA (Simple Interactive Statistical Analysis) Binomial 1997 [cited 2013 Apr 15]. Available from: URL:<http://www.quantitativeskills.com/sisa/calculations/bonfer.htm>.
172. Valentine GW, Mason GF, Gomez R, Fasula M, Watzl J, Pittman B, Krystal JH, Sanacora G: The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by [(1)H]-MRS. *Psychiatry Res.* 191(2). 122–7 (2011).
173. Valentine GW, Sanacora G: Targeting glial physiology and glutamate cycling in the treatment of depression. *Biochem. Pharmacol.* 78(5). 431–9 (2009).
174. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE: Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 20(8). 519–34 (2010a).
175. van den Heuvel MP, Kahn RS, Goni J, Sporns O: High-cost, high-capacity backbone for global brain communication. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109(28). 11372–7 (2012).
176. van den Heuvel MP, Mandl RCW, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE: Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis. *J. Neurosci.* 30(47). 15915–26 (2010b).
177. van den Heuvel MP, Sporns O: Rich-Club Organization of the Human Connectome. *J. Neurosci.* 31(44). 15775–86 (2011).
178. van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE: Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J. Neurosci.* 29(23). 7619–24 (2009).
179. van Tol M, Demenescu LR, van der Wee NJA, Korteckaas R, Marjan M A N, Boer JAD, Renken RJ, van Buchem MA et al.: Functional magnetic resonance imaging correlates of emotional word encoding and recognition in depression and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 71(7). 593–602 (2012).
180. Vasic N, Walter H, Sambataro F, Wolf RC: Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing. *Psychol. Med.* 39(6). 977–87 (2009).
181. Vogt BA: Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat. Rev. Neurosci.* 6(7). 533–44 (2005).
182. Vollenweider FX, Komater M: The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 11(9). 642–51 (2010).
183. Wahl OF: Stigma as a barrier to recovery from mental illness. *Trends Cogn. Sci.* 16(1). 9–10 (2012).
184. Walter M, Henning A, Grimm S, Schulte RF, Beck J, Dydak U, Schnepf B, Boeker H et al.: The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 66(5). 478–86 (2009).
185. Wang L, Zhu C, He Y, Zang Y, Cao Q, Zhang H, Zhong Q, Wang Y: Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Hum. Brain Mapp.* 30(2). 638–49 (2009).
186. Watts DJ, Strogatz SH: Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature* 393(6684). 440–2 (1998).
187. Weissenbacher A, Kasess C, Gerstl F, Lanzenberger R, Moser E, Windischberger C: Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: a quantitative comparison of preprocessing strategies. *Neuroimage* 47(4). 1408–16 (2009).

188. Wiebking C, Bauer A, GRECK M de, Duncan NW, 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(3). 538–49 (2010).
189. Wig GS, Laumann TO, Cohen AL, Power JD, Nelson SM, Glasser MF, Miezin FM, Snyder AZ et al.: Parcellating an Individual Subject's Cortical and Subcortical Brain Structures Using Snowball Sampling of Resting-State Correlations. *Cereb. Cortex* (2013).
190. Williams JB: Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 251 Suppl 2. I16-12 (2001).
191. Wittchen H, Jacobi F, Klose M, Ryl L, Ziese T: Depressive Erkrankungen. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; vol. 51). Robert-Koch-Inst. Berlin 2010.
192. Wohlschläger A, Kellermann T, Habel U: Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Neurologie*. 2. Auflage. S. 134–148. Springer. Berlin 2013
193. World Health Organization: The global burden of disease. 2004 Update. World Health Organization. Geneva, Switzerland 2008.
194. Yan C, Zang Y: DPARSF: a MATLAB toolbox for "pipeline" data analysis of resting-state fMRI. *Front. Syst. Neurosci.* (4). 13 (2010).
195. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP: Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30(6). 969–95 (2006a).
196. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP: Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 147(1). 1–25 (2006b).
197. Yuksel C, Ongur D: Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol. Psychiatry* 68(9). 785–94 (2010).
198. Zaitsev M, Hennig J, Speck O: Point spread function mapping with parallel imaging techniques and high acceleration factors: fast, robust, and flexible method for echo-planar imaging distortion correction. *Magn. Reson. Med.* 52(5). 1156–66 (2004).
199. Zarate CA, Mathews D, Ibrahim L, Chaves JF, Marquardt C, Ukoh I, Jolkovsky L, Brutsche NE et al.: A Randomized Trial of a Low-Trapping Nonselective N-Methyl-D-Aspartate Channel Blocker in Major Depression. *Biol. Psychiatry* (2012).
200. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK: A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 63(8). 856–64 (2006).
201. Zhang J, Wang J, Wu Q, Kuang W, Huang X, He Y, Gong Q: Disrupted Brain Connectivity Networks in Drug-Naive, First-Episode Major Depressive Disorder. *Biol. Psychiatry* 70(4). 334–42 (2011).
202. 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. *J. Affect. Disord.* 121(3). 220–30 (2010).
203. Zink CF, Pagnoni G, Martin ME, Dhamala M, Berns GS: Human striatal response to salient nonrewarding stimuli. *J. Neurosci* 23(22). 8092–7 (2003).

## **7 Danksagung**

Während der Arbeit an dieser Dissertation habe ich viel Unterstützung erfahren. Dafür möchte ich mich herzlich bedanken. Einige Menschen sind dabei besonders hervorzuheben.

Mein Dank gilt insbesondere meinem unmittelbaren Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. Martin Walter. Er hat mich mit seiner Begeisterung für die neurowissenschaftlich-psychiatrische Forschung angesteckt und mich kontinuierlich begleitet, gefördert und gefordert. Ohne seine Unterstützung wären diese Arbeit sowie viele der damit verbundenen Auslandsaufenthalte und Konferenzbesuche so nicht möglich gewesen.

Eine große Hilfe war auch der Rückhalt durch Professor Bernhard Bogerts, der mich als Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie stets unterstützt hat. Bedanken möchte ich mich außerdem bei den Ärzten und Pflorgeteams der Stationen, die häufig dabei behilflich waren, Patienten für die Studienteilnahme zu gewinnen und die umfangreichen Messungen in den Stationsalltag einzufügen. Durch die Zusammenarbeit mit Dr. Dipl.-Psych. Kathrin Zierhut und PD Dr. med. Kolja Schiltz konnte schon für den ersten Studienteil eine ausreichend große Kontrollgruppe eingeschlossen werden.

Während der MRT-Messungen im ZENIT standen Denise Göttert und Dr. rer. nat. Jörn Kaufmann helfend zur Seite. Jörns unkomplizierte und fachkundige Hilfe mit Programmen, Skripten und Datensätzen war im Rahmen der Auswertungen Gold wert.

Immer wieder habe ich im Austausch mit Forschern aus aller Welt wertvolle Anregungen und Hinweise erhalten. Insbesondere möchte ich Professor Michael Breakspear für die großartige Zusammenarbeit und Betreuung während meiner Zeit in Brisbane danken. Außerdem möchte ich mich bei Young Ro Kim, Bharat Biswal, Amir Shmuel, Cameron Craddock und Mika Rubinov für spannende Blicke über den Tellerrand und die schnelle Beantwortung verschiedenster Fragen bedanken.

Ohne die Mitarbeit von Patienten und Probanden wäre die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Es ist schön, dass es immer wieder möglich war, Menschen zum Mitmachen zu motivieren.

Die finanzielle Unterstützung durch die Studienstiftung des Deutschen Volkes und die Stiftung Familie Klee sowie durch die Nachwuchsförderung der Medizinischen Fakultät verhalfen mir zu lehrreichen Auslandsaufenthalten und Konferenzbesuchen. Als Stipendiatin des Doktorandenprogramms der Fakultät konnte ich mich zeitweise einzig der Arbeit an meiner Dissertation widmen.

Viel Freude hat mir das gemeinsame Arbeiten, Lernen und Diskutieren mit anderen Mitgliedern des CANLAB (Clinical Affective Neuroimaging Laboratory) gemacht. Ihnen allen möchte ich für die Jahre der guten Zusammenarbeit herzlich danken. Viele Rückschläge der Anfangsphase habe ich zusammen mit Julia Buchmann überstanden. Annemarie Osova war in der Zeit der Datenerhebung eine

tolle und absolut zuverlässige Partnerin. Anton Lord in Brisbane und Viola Borchardt haben durch ihr Wissen die Anwendung der Graphentheorie für diese Studie ermöglicht und waren stets wichtige Ansprechpartner. Meng Li hat mich bei der Nutzung der CIVET-Pipeline unterstützt. Durch die Zusammenarbeit mit Marie-José van Tol haben sich mir neue Perspektiven eröffnet. Es freut mich sehr, dass während dieser Zeit einige gute Freundschaften entstanden sind.

Besonders herzlich möchte ich meinen Freunden danken. Sie haben zu mir gestanden und an mich geglaubt, haben über weite Entfernungen und durch arbeitsreiche Phasen hindurch den Kontakt gehalten. Timo Nazari-Shafti hat diese Arbeit gelesen und mir viele hilfreiche Anregungen gegeben. Ebenso haben Viola, Annemarie, Stefan und Udo zum Feinschliff dieser Dissertation beigetragen.

Ohne die großartige mentale und finanzielle Unterstützung meiner Familie wäre mein Weg durch Studium und Forschung so nicht möglich gewesen. Meinen Eltern gilt mein größter Dank. Sie haben mich liebevoll begleitet und mir sowohl feste Wurzeln als auch tragfähige Flügel mitgegeben. Meinem Freund Stefan, der auch in schwierigen Phasen immer an meiner Seite war, möchte ich für viele glückliche Stunden danken.

## **8 Eidesstattliche Erklärung**

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

**Untersuchung charakteristischer Veränderungen des Ruhezustands bei Depression mittels funktioneller Magnetresonanztomographie – der besondere Einfluss glutamaterger Mechanismen auf die Funktion des insulären Kortex**

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie mit Unterstützung durch Professor Dr. med. Bernhard Bogerts und Privatdozent Dr. med. Martin Walter ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

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

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Braunschweig, Juni 2013



## 9 Lebenslauf

Dorothea Irene Horn

Geboren am 09. Februar 1985 in Braunschweig

Kontakt: dorohorn@gmx.de

---

### Bildungsweg

---

|                   |  |
|-------------------|--|
| 12/2012 – 04/2013 | Promotionsstipendiatin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg     |
| 10/2005 – 11/2012 | Humanmedizinstudium an der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg     |
| 08/2011 – 07/2012 | Praktisches Jahr in Lyon, Schönebeck und Burg (Wahlterial Gynäkologie) |
| 02/2006 - 11/2012 | Stipendiatin der Studienstiftung des Deutschen Volkes                  |
| 09/2004 – 08/2005 | Freiwilligendienst (FSJ) mit geistig behinderten Menschen in Estland   |
| 06/2004           | Abitur am Gymnasium Martino-Katharineum, Braunschweig                  |

---

### Wissenschaftliche Erfahrungen und Praktika

---

|                   |  |
|-------------------|--|
| 09/2010 - 04/2011 | Forschungsaufenthalt am Queensland Institute of Medical Research (QIMR) in Brisbane, Australien in der Systems Neuroscience Group von Prof. Michael Breakspear.<br>Hierfür Erhalt des Förderpreises der Stiftung Familie Klee. |
| 02/2009 - 03/2009 | Praktikum am Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging in Boston (Harvard Medical School) unter Supervision von Prof. Y. R. Kim  |
| Seit 08/2008      | Doktorandin im Clinical Affective Neuroimaging Laboratory (CANLAB), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Leiter: PD Dr. med. Martin Walter   |

---

### Vorträge und Preise

---

|         |  |
|---------|--|
| 06/2011 | Cingulate MR spectroscopy is related to abnormal graph metrics in the salience network in depression, Human Brain Mapping 2011, Quebec City<br>Auszeichnung mit dem Trainee Abstract Travel Award  |
| 06/2010 | Glutamate in pregenual anterior cingulate cortex predicts its altered resting state functional connectivity with anterior insula and disease severity in patients with major depression, 3 <sup>rd</sup> Meeting of West European Societies of Biological Psychiatry, Berlin<br>Auszeichnung mit dem Young Investigator Award (3. Preis) |

---

### Beruf

---

|              |  |
|--------------|--|
| Seit 05/2013 | Assistenzärztin in der Frauenklinik des Städtischen Klinikums Braunschweig |
|--------------|--|

Braunschweig, Juni 2013

## 10 Publikationen

---

### Zeitschriftenbeiträge (peer reviewed)

---

**Horn D.I., Yu C., Steiner J., Buchmann J., Kaufmann J., Osoba A., Eckert U., Zierhut K.C., 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 (Front. Syst. Neurosci. 4 (2010))

**Walter M., Horn D.I., Steiner J., Bogerts B.:** Charakteristische Veränderungen des Ruhezustandes bei Depression - Bildgebung, Histopathologie und Resting state fMRT (Nervenheilkunde 2011 30 11: 914-921)

**Lord A., Horn D.I., Breakspear M., Walter M.:** Changes in community structure of resting state brain networks in unipolar depression (PLoS One 7(8). e41282 (2012))

**Osoba A., Hänggi J., Li M., Horn D.I., Metzger C.D., Eckert U., Kaufmann J., Zierhut K., Steiner J., Schiltz K., Heinze H.-J., Bogerts B., Walter M.:** Disease severity is correlated to tract specific changes of fractional anisotropy in MD and CM thalamus – A DTI study in major depressive disorder (J. Affect. Disord. 149 (1-3):116-28 (2013))

**van Tol M.-J., Lee M., Metzger C.D., Hailla N., Horn D.I., Li W., Heinze H.J., Bogerts B., Steiner J., He H., Walter M.:** Local cortical thinning links to resting-state disconnectivity in major depressive disorder (Psychol. Med. 1:1-13 (2013))

**Horn D.I., Lord A., Walter M., Li W., van Tol M.-J., Breakspear M.:** A functional rich club and glutamatergic mechanisms in major depressive disorder (in Vorbereitung)

---

### Kongressbeiträge

---

**Horn D.I., Buchmann J., Kaufmann J., Eckert U., Malone T.M., Kim Y. R., Biswal B., Bogerts B., Walter M.:** Resting State functional MRI and MR-Spectroscopy in Major Depressive Disorder, 9th World Congress of Biological Psychiatry 2009, Paris

**Horn D.I., Buchmann J., Osoba A., Kaufmann J., Eckert U., Malone T.M., Biswal B., Bogerts B., Walter M.:** Funktionelle Magnetresonanztomographie im Ruhezustand und Magnetresonanztomographie bei Patienten mit affektiven Erkrankungen, Mitteldeutsche Psychiatrietage (MDP) 2009, Dresden

**Osoba A., Eckert U., Horn D.I., Malone T.M., Kaufmann J., Bogerts B., Walter M.:** Verbindungen zwischen kortikalen bzw. subkortikalen Regionen -eine DTI-Studie, MDP 2009, Dresden

**Horn D.I., Buchmann J., Kaufmann J., Osoba A., Eckert U., Malone T.M., Steiner J., Biswal B., Bogerts B., Walter M.:** Functional Connectivity in the Default Mode Network at rest is related to its neurotransmitter patterns – A combined fMRI/MRS approach in healthy humans and depressive patients, Society of Neuroscience 2009, Chicago

**Horn D.I., Buchmann J., Kaufmann J., Osoba A., Malone T.M., Eckert U., Steiner J., Biswal B., Bogerts B., Walter M.:** Veränderte funktionelle Resting State Konnektivität geht mit spezifischen metabolischen Mustern einher – Eine kombinierte fMRT/MRS Betrachtung bei Gesunden und depressiven Patienten, DGPPN 2009, Berlin

*Osoba A., Eckert U., **Horn D.I.**, Malone T.M., Kaufmann J., Bogerts B., Walter M.:* Darstellung veränderter kortiko-subkortikaler struktureller Konnektivität bei depressiven Patienten, DGPPN 2009, Berlin

***Horn D.I.**, Buchmann J., Kaufmann J., Osoba A., Zierhut K., Schiltz K., Bogerts B., Walter M.:* Glutamate in pregenual anterior cingulate cortex predicts its altered resting state functional connectivity with anterior insula and disease severity in patients with major depression, WEBP 2010, Berlin

***Horn D.I.**, Yu C., Buchmann J., Steiner J., Kaufmann J., Osoba A., Eckert U., Zierhut K.C., Schiltz K., He H., Biswal B., Bogerts B., Walter M.:* Glutamate in pregenual anterior cingulate cortex predicts its altered resting state functional connectivity with anterior insula and disease severity in patients with major depression, HBM 2010, Barcelona

*Buchmann J., Bharat B., **Horn D.I.**, Steiner J., Metzger C., Stadler J., Bogerts B., Walter M.:* Proofing the thalamocortical ‘motor’ circuit – a high resolution fMRI study at 7 Tesla, HBM 2010, Barcelona

*Metzger C., Schneider F., Eckert U., Hailla N., Buchmann J., **Horn D.I.**, Steiner J., Tempelmann C., Bogerts B., Walter M.:* The ‘Sex-effect’ or: how to correlate anticorrelated networks – an fMRI study, WEBP 2010, Berlin

*Hailla N., Metzger C., Meng L., **Horn D.I.**, Osoba A., Bogerts B., Kaufmann J., Steiner J., He H., Walter M.:* Comparison of anatomic, metabolic and clinical parameters in depression, HBM 2010, Barcelona

***Horn D.I.**, Lord A.R., Osoba A., Metzger C.D., Kaufmann J., Schiltz K., Steiner J., Bogerts B., Walter M., Breakspear M.:* Cingulate MR spectroscopy is related to abnormal graph metrics in the salience network of depressive patients, SOBP 2011, San Francisco, Förderung der Reise durch NaKo-Mittel

***Horn D.I.**, Lord A.R., Osoba A., Metzger C.D., Kaufmann J., Schiltz K., Steiner J., Bogerts B., Walter M., Breakspear M.:* Cingulate MR spectroscopy is related to abnormal graph metrics in the salience network in depression, HBM 2011, Quebec City

*Osoba A., Haenggi J., **Horn D.I.**, Metzger C.D., Eckert U., Schiltz K., Zierhut K., Bogerts B., Walter M.:* Altered corticosubcortical connectivity dependent on depression severity, HBM 2011, Quebec City

*Metzger C.D., **Horn D.I.**, Steiner J., Seidenbecher C., Kaufmann J., Bogerts B., Walter M.:* Metabolism-BOLD-interaction in cortical regions of task-positive, task-negative and salience network, HBM 2011, Quebec City

*Metzger C.D., Graf H., **Horn D.I.**, Hartmann A., Grön G., Seeinger A., Sting J., Walter M., Abler B.:* Restingstate alterations under antidepressant treatment: Bupropion and Paroxetine versus Placebo, HBM 2011, Quebec City

*Metzger C.D., van Tol M.-J., **Horn D.I.**, Steiner J., Kaufmann J., Tempelmann C., Bogerts B., Seidenbecher C., Walter M.:* Network-specific influence of glutamate on BOLD responses in healthy controls and depressed patients, ISAD 2012, London

*Li M., Hailla N., **Horn D.I.**, Osoba A., Metzger C.D., van Tol M.-J., Kaufmann J., Steiner J., Schiltz K., Bogerts B., He H., Walter M.:* Cortical thickness alternations in default mode network in major depressive disorder, HBM 2012, Peking

*Zhang B., Metzger C.D., van Tol M.-J., Osoba A., **Horn D.I.**, Roayaee M., Steiner J., Genz A., Tempelmann C., Bogerts B., Walter M.:* Depression alters dorsolateral prefrontal cortex response to anticipated picture viewing, HBM 2012, Peking

*van Tol M.-J., Metzger C.D., Chang C., Steiner J., Genz A., **Horn D.I.**, Kaufmann J., Bogerts B., Walter M.:* Glutamatergic metabolism differentially affects pregenual-ACC originated resting state functional connectivity in health and depression, HBM 2012, Peking

*Metzger C.D., van Tol M.-J., **Horn D.I.**, Steiner J., Kaufmann J., Bogerts B., Seidenbecher C., Walter M.:* Network specific influence of glutamate on BOLD responses in healthy controls and depression, HBM 2012, Peking

*Lord A.R., **Horn D.I.**, Breakspear M., Walter M.:* Changes in community structure of resting state functional connectivity in unipolar depression, 3<sup>rd</sup> Biennial Conference on Resting State Brain Connectivity, 2012, Magdeburg

## 11 Anhang

### 11.1 Namen und Position der modifizierten AAL-Regionen

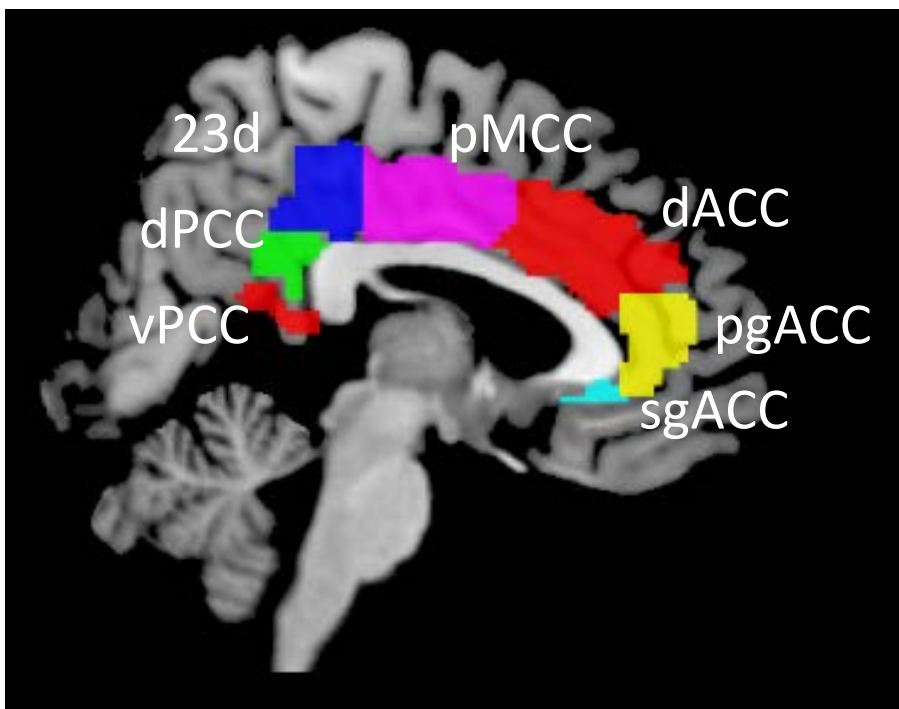
| #  | Region  | L/R | x(mm)  | y(mm)  | z(mm)  |
|----|---|-----|--------|--------|--------|
| 1  | Gyrus precentralis                                | L   | -38,65 | -5,68  | 50,94  |
| 2  |   | R   | 41,37  | -8,21  | 52,09  |
| 3  | Gyrus frontalis superior, Pars dorsolateralis     | L   | -18,45 | 34,81  | 42,20  |
| 4  |   | R   | 21,90  | 31,12  | 43,82  |
| 5  | Gyrus frontalis superior, Pars orbitalis          | L   | -16,56 | 47,32  | -13,31 |
| 6  |   | R   | 18,49  | 48,10  | -14,02 |
| 7  | <i>Dorsolateraler präfrontaler Kortex (dlpfc)</i> | L   | -33,43 | 32,73  | 35,46  |
| 8  |   | R   | 37,59  | 33,06  | 34,04  |
| 9  | Gyrus frontalis medius, Pars orbitalis            | L   | -30,65 | 50,43  | -9,62  |
| 10 |   | R   | 33,18  | 52,59  | -10,73 |
| 11 | Gyrus frontalis inferior, Pars opercularis        | L   | -48,43 | 12,73  | 19,02  |
| 12 |   | R   | 50,20  | 14,98  | 21,41  |
| 13 | Gyrus frontalis inferior, Pars triangularis       | L   | -45,58 | 29,91  | 13,99  |
| 14 |   | R   | 50,33  | 30,16  | 14,17  |
| 15 | Gyrus frontalis inferior, Pars orbitalis          | L   | -35,98 | 30,71  | -12,11 |
| 16 |   | R   | 41,22  | 32,23  | -11,91 |
| 17 | Rolando-Operculum                                 | L   | -47,16 | -8,48  | 13,95  |
| 18 |   | R   | 52,65  | -6,25  | 14,63  |
| 19 | Supplementär-motorische Rinde (SMA)               | L   | -5,32  | 4,85   | 61,38  |
| 20 |   | R   | 8,62   | 0,17   | 61,85  |
| 21 | Olfaktorischer Kortex                             | L   | -8,06  | 15,05  | -11,46 |
| 22 |   | R   | 10,43  | 15,91  | -11,26 |
| 23 | Gyrus frontalis superior, medial orbital          | L   | -5,17  | 54,06  | -7,40  |
| 24 |   | R   | 8,16   | 51,67  | -7,13  |
| 25 | Gyrus rectus                                      | L   | -5,08  | 37,07  | -18,14 |
| 26 |   | R   | 8,35   | 35,64  | -18,04 |
| 27 | Hippocampus                                       | L   | -25,03 | -20,74 | -10,13 |
| 28 |   | R   | 29,23  | -19,78 | -10,33 |
| 29 | Gyrus parahippocampalis                           | L   | -21,17 | -15,95 | -20,70 |
| 30 |   | R   | 25,38  | -15,15 | -20,47 |
| 31 | Amygdala  | L   | -23,27 | -0,67  | -17,14 |
| 32 |   | R   | 27,32  | 0,64   | -17,50 |
| 33 | Sulcus calcarinus und umgebender Kortex           | L   | -7,14  | -78,67 | 6,44   |
| 34 |   | R   | 15,99  | -73,15 | 9,40   |
| 35 | Cuneus  | L   | -5,93  | -80,13 | 27,22  |
| 36 |   | R   | 13,51  | -79,36 | 28,23  |
| 37 | Gyrus lingualis                                   | L   | -14,62 | -67,56 | -4,63  |
| 38 |   | R   | 16,29  | -66,93 | -3,87  |
| 39 | Gyrus occipitalis superior                        | L   | -16,54 | -84,26 | 28,17  |
| 40 |   | R   | 24,29  | -80,85 | 30,59  |
| 41 | Gyrus occipitalis medius                          | L   | -32,39 | -80,73 | 16,11  |
| 42 |   | R   | 37,39  | -79,70 | 19,42  |
| 43 | Gyrus occipitalis inferior                        | L   | -36,36 | -78,29 | -7,84  |
| 44 |   | R   | 38,16  | -81,99 | -7,61  |
| 45 | Gyrus occipitotemporalis lateralis                | L   | -31,16 | -40,30 | -20,23 |
| 46 |   | R   | 33,97  | -39,10 | -20,18 |
| 47 | Gyrus postcentralis                               | L   | -42,46 | -22,63 | 48,92  |
| 48 |   | R   | 41,43  | -25,49 | 52,55  |

|     |   |   |        |        |        |
|-----|---|---|--------|--------|--------|
| 49  | Lobulus parietalis superior                             | L | -23,45 | -59,56 | 58,96  |
| 50  |   | R | 26,11  | -59,18 | 62,06  |
| 51  | Lobulus parietalis inferior                             | L | -42,80 | -45,82 | 46,74  |
| 52  |   | R | 46,46  | -46,29 | 49,54  |
| 53  | Gyrus supramarginalis                                   | L | -55,79 | -33,64 | 30,45  |
| 54  |   | R | 57,61  | -31,50 | 34,48  |
| 55  | Gyrus angularis   | L | -44,14 | -60,82 | 35,59  |
| 56  |   | R | 45,51  | -59,98 | 38,63  |
| 57  | Precuneus   | L | -7,24  | -56,07 | 48,01  |
| 58  |   | R | 9,98   | -56,05 | 43,77  |
| 59  | Gyrus paracentralis                                     | L | -7,63  | -25,36 | 70,07  |
| 60  |   | R | 7,48   | -31,59 | 68,09  |
| 61  | Nucleus caudatus  | L | -11,46 | 11,00  | 9,24   |
| 62  |   | R | 14,84  | 12,07  | 9,42   |
| 63  | Putamen   | L | -23,91 | 3,86   | 2,40   |
| 64  |   | R | 27,78  | 4,91   | 2,46   |
| 65  | Globus pallidus   | L | -17,75 | -0,03  | 0,21   |
| 66  |   | R | 21,20  | 0,18   | 0,23   |
| 67  | Thalamus  | L | -10,85 | -17,56 | 7,98   |
| 68  |   | R | 13,00  | -17,55 | 8,09   |
| 69  | Gyri temporales transversi (Heschl-Querwindungen)       | L | -41,99 | -18,88 | 9,98   |
| 70  |   | R | 45,86  | -17,15 | 10,41  |
| 71  | Gyrus temporalissuperior                                | L | -53,16 | -20,68 | 7,13   |
| 72  |   | R | 58,15  | -21,78 | 6,80   |
| 73  | Gyrus temporalis superior, Polus temporalis             | L | -39,88 | 15,14  | -20,18 |
| 74  |   | R | 48,25  | 14,75  | -16,86 |
| 75  | Gyrus temporalismedius                                  | L | -55,52 | -33,80 | -2,20  |
| 76  |   | R | 57,47  | -37,23 | -1,47  |
| 77  | Gyrus temporalis medius, Polus temporalis               | L | -36,32 | 14,59  | -34,08 |
| 78  |   | R | 44,22  | 14,55  | -32,23 |
| 79  | Gyrus temporalisinferior                                | L | -49,77 | -28,05 | -23,17 |
| 80  |   | R | 53,69  | -31,07 | -22,32 |
| 81  | Ventromedialer präfrontaler Kortex                      | L | -6,90  | 58,00  | 16,90  |
| 82  |   | R | 8,40   | 60,60  | 15,30  |
| 83  | Dorsomedialer präfrontaler Kortex                       | L | -4,80  | 40,60  | 44,90  |
| 84  |   | R | 7,60   | 41,10  | 46,40  |
| 85  | <i>Insula anterior (AI)</i>                             | L | -34,90 | 16,20  | 0,30   |
| 86  |   | R | 37,30  | 16,70  | -1,70  |
| 87  | Insula posterior  | L | -37,90 | -8,20  | 8,20   |
| 88  |   | R | 38,90  | -8,10  | 7,20   |
| 89  | Subgenualer anteriorer zingulärer Kortex (sgACC)        | L | -4,81  | 31,30  | -6,22  |
| 90  |   | R | 2,98   | 30,40  | -5,05  |
| 91  | <i>Pregenualer anteriorer zingulärer Kortex (pgACC)</i> | L | -5,55  | 43,80  | 6,72   |
| 92  |   | R | 6,42   | 43,00  | 9,00   |
| 93  | <i>Dorsaler anteriorer zingulärer Kortex (dACC)</i>     | L | -4,81  | 24,90  | 28,70  |
| 94  |   | R | 6,37   | 28,30  | 29,60  |
| 95  | Posteriorer medialer zingulärer Kortex (pmCC)           | L | -5,70  | 28,30  | 29,60  |
| 96  |   | R | 5,85   | -9,00  | 40,90  |
| 97  | <i>Brodmann-Areal 23d (23d)</i>                         | L | -6,68  | -35,40 | 43,30  |
| 98  |   | R | 6,26   | -35,40 | 41,60  |
| 99  | Dorsaler posteriorer zingulärer Kortex (dpCC)           | L | -4,98  | -43,80 | 27,40  |
| 100 |   | R | 5,05   | -42,50 | 26,50  |
| 101 | Ventraler posteriorer zingulärer Kortex (vpCC)          | L | -10,90 | -48,10 | 12,10  |
| 102 |   | R | 10,90  | -45,70 | 13,40  |

**Tabelle 12: Liste der 102 Regionen im Graphen.** (Erläuterungen siehe folgende Seite)

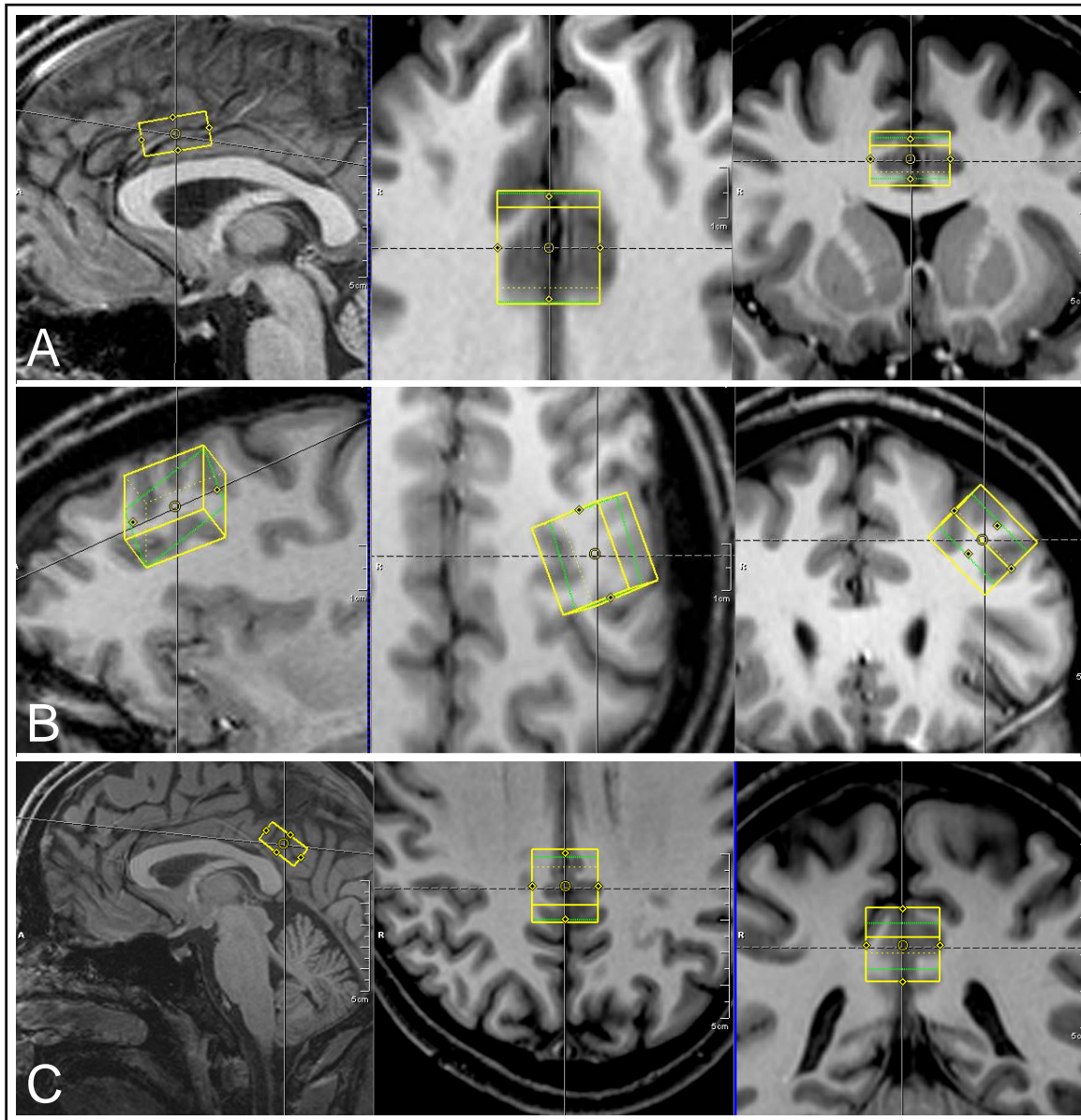
**Erläuterung zu Tabelle 12:** Die Tabelle gibt die verwendeten Regionen der AAL-Vorlage (# 1-80) sowie die modifizierten Regionen (# 81-102) an. Die Koordinaten geben die Mittelpunkte der Regionen im standardisierten MNI-Raum an. Der Gyrus frontalis superior wurde wegen seines auffällig großen Volumens in einen rostralen und einen kaudalen Teil geteilt. Für den anterioren und posterioren insulären Kortex werden differenzierte Funktionen angenommen (Kurth et al. 2010). Durch die Teilung ähnelte die Ausdehnung des linken anterioren insulären Kortex zudem besser dem untersuchten MRS-Voxel. Die ursprünglichen drei Regionen des zingulären Kortex in der AAL-Vorlage wurden in sieben Regionen aufgeteilt. Eine Projektion dieser Regionen auf den zingulären Kortex zeigt Abbildung 22. *Kursiv* gedruckte Regionen zeigen Übereinstimmung mit MRS-Voxeln an. L: links; R: rechts.

## 11.2 Aufteilung des zingulären Kortex



**Abbildung 22:** Aufteilung des zingulären Kortex in kleinere ROIs. Die Bedeutung der Abkürzungen findet sich in Tabelle 12.

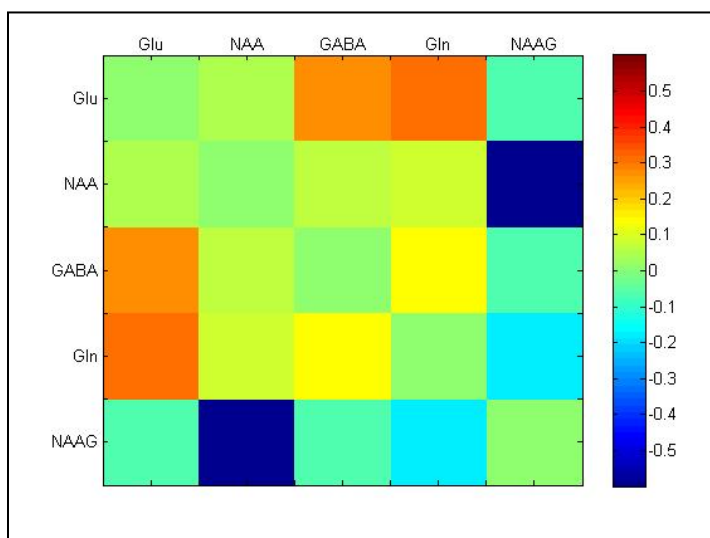
### 11.3 MRS-Voxel



**Abbildung 23: Position der Voxel für die MR-Spektroskopie (A: dACC (dorsaler anteriorer zingulärer Kortex); B: dlPFC (dorsolateraler präfrontaler Kortex); C: PCC (posteriorer zingulärer Kortex)).**



## 11.4 Fisher-Informationsmatrix



**Abbildung 24: Fisher-Informationsmatrix.** Diese Matrix stellt die Korrelation zwischen den in der MR-Spektroskopie gemessenen Metaboliten dar.

## 11.5 MRS-Mittelwerte mit Standardabweichungen

|                        | Kontrollprobanden |             | Patienten HAMD ≤ 15 |             | Patienten HAMD >15 |             |
|------------------------|-------------------|-------------|---------------------|-------------|--------------------|-------------|
|                        | pgACC             | AI          | pgACC               | AI          | pgACC              | AI          |
| <b>Kreatin (Cr)</b>    | 5.64 ± 1.6        | 3.88 ± 2.94 | 4.9 ± 1.6           | 3.62 ± 1.92 | 5.65 ± 1.66        | 4.79 ± 1.53 |
| <b>Glutamat/Cr</b>     | 1.06 ± 0.08       | 0.82 ± 0.61 | 1.15 ± 0.11         | 1.01 ± 0.45 | 0.98 ± 0.09        | 1.06 ± 0.19 |
| <b>myo-Inositol/Cr</b> | 0.71 ± 0.14       | 0.49 ± 0.34 | 0.71 ± 0.07         | 0.58 ± 0.31 | 0.67 ± 0.09        | 0.70 ± 0.15 |
| <b>NAA/Cr</b>          | 1.04 ± 0.15       | 0.85 ± 0.59 | 1.06 ± 0.15         | 1.03 ± 0.44 | 1.06 ± 0.13        | 1.11 ± 0.14 |
| <b>Glx/Cr</b>          | 1.29 ± 0.11       | 0.92 ± 0.69 | 1.47 ± 0.19         | 1.21 ± 0.54 | 1.2 ± 0.2          | 1.19 ± 0.2  |

**Tabelle 13: Metabolitenwerte (± Standardabweichung) im 1. Studienteil (CRLB < 20% bei mindestens 75% der Probanden)**

|                       | Patienten   | Kontrollprobanden | p    |
|-----------------------|-------------|-------------------|------|
| <b>pgACC</b>          |             |                   |      |
| Kreatin (Cr)          | 5,54 ± 1,54 | 5,24 ± 1,60       | 0,96 |
| Glx/Cr                | 1,34 ± 0,19 | 1,37 ± 0,18       | 0,54 |
| NAA/Cr                | 1,04 ± 0,15 | 1,06 ± 0,17       | 0,74 |
| myo-Inositol/Cr       | 0,67 ± 0,09 | 0,67 ± 0,13       | 0,78 |
| Anteil graue Substanz | 0,71 ± 0,04 | 0,68 ± 0,10       | 0,31 |
| <b>dACC</b>           |             |                   |      |
| Kreatin (Cr)          | 5,08 ± 1,53 | 5,60 ± 1,37       | 0,42 |
| Glx/Cr                | 1,21 ± 0,16 | 1,20 ± 0,11       | 0,91 |
| NAA/Cr                | 1,08 ± 0,09 | 1,07 ± 0,11       | 0,91 |
| myo-Inositol/Cr       | 0,69 ± 0,15 | 0,72 ± 0,10       | 0,51 |
| Anteil graue Substanz | 0,67 ± 0,06 | 0,62 ± 0,09       | 0,06 |
| <b>PCC</b>            |             |                   |      |
| Kreatin (Cr)          | 8,22 ± 1,14 | 8,35 ± 0,83       | 0,15 |
| Glx/Cr                | 1,16 ± 0,13 | 1,19 ± 0,12       | 0,54 |
| NAA/Cr                | 1,13 ± 0,07 | 1,09 ± 0,06       | 0,12 |
| myo-Inositol/Cr       | 0,63 ± 0,10 | 0,62 ± 0,09       | 0,67 |
| Anteil graue Substanz | 0,65 ± 0,08 | 0,63 ± 0,09       | 0,86 |
| <b>Insula</b>         |             |                   |      |
| Kreatin (Cr)          | 4,55 ± 1,37 | 4,69 ± 1,64       | 0,78 |
| Glx/Cr                | 1,32 ± 0,22 | 1,39 ± 0,27       | 0,49 |
| NAA/Cr                | 1,19 ± 0,16 | 1,23 ± 0,21       | 0,47 |
| myo-Inositol/Cr       | 0,70 ± 0,17 | 0,70 ± 0,19       | 0,96 |
| Anteil graue Substanz | 0,67 ± 0,11 | 0,63 ± 0,09       | 0,16 |
| <b>dIPFC</b>          |             |                   |      |
| Kreatin (Cr)          | 5,31 ± 2,04 | 5,86 ± 1,30       | 0,30 |
| Glx/Cr                | 1,15 ± 0,21 | 1,16 ± 0,14       | 0,94 |
| NAA/Cr                | 1,37 ± 0,19 | 1,31 ± 0,12       | 0,23 |
| myo-Inositol/Cr       | 0,68 ± 0,12 | 0,69 ± 0,11       | 0,82 |
| Anteil graue Substanz | 0,49 ± 0,09 | 0,47 ± 0,09       | 0,49 |

**Tabelle 14: Metabolitenwerte (± Standardabweichung) im 2. Studienteil.** Angegeben sind die MRS-Werte für fünf Voxel vor Regression des Anteils grauer Substanz. Die Werte vor und nach Regression korrelierten signifikant positiv mit  $r > 0,92$ . Außerdem wurde gezeigt, dass es keine Gruppenunterschiede zwischen diesen Werten gibt (T-Test, p-Wert in der dritten Spalte). Um für die Interaktionsanalysen möglichst wenig Fälle zu verlieren, wurden fehlende Werte oder Werte, welche aufgrund der CRLB nicht genutzt werden konnten, durch den Gruppenmittelwert ersetzt (drei im pgACC, zwei im dACC, vier im PCC, fünf im dIPFC). Für das Voxel im insulären Kortex fehlten insgesamt elf Werte, so dass keine Werte ersetzt wurden. Eine Begründung für dieses Vorgehen findet sich auf Seite 233 in Field AP: Discovering statistics using SPSS. 3. Auflage. (Introducing Statistical Methods Series). SAGE. Los Angeles, London 2009. Für die Bedeutung der Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

## ***11.6 Formel für die Abstandskorrektur der Kantenwichtung***

$$w_{\text{adj}} = w - \frac{-\log(x) + k}{k} \cdot r$$

$w_{\text{adj}}$ : abstandskorrigiertes Kantengewicht;

$w$ : ursprüngliches Kantengewicht;

$x$ : geometrischer Abstand zwischen zwei Knoten, welche die zu normalisierende Kante verbindet;

$k$ : Logarithmus der maximalen Entfernung zwischen zwei Knoten im Netzwerk;

$r$ : Skalierungsfaktor (Mittelwert aller normalisierten Kantengewichte).

## 11.7 Gruppenvergleich der Hub-Score-Parameter

|                                 |   |    | Patienten       | Kontrollen      | Z     | p     |
|---------------------------------|---|----|-----------------|-----------------|-------|-------|
| <b>BCI</b>                      |   |    |                 |                 |       |       |
| Gyrus postcentralis             | R | 48 | 252,48 ± 317,50 | 307,90 ± 349,30 | -0,82 | 0,414 |
| Gyrus parietalis inferior       | R | 52 | 337,33 ± 288,01 | 196,67 ± 203,42 | -1,70 | 0,089 |
| Gyrus temporalis medius         | R | 76 | 309,62 ± 341,68 | 254,95 ± 171,29 | -0,54 | 0,589 |
| Ventromedialer Präfrontalkortex | R | 82 | 200,86 ± 185,24 | 267,71 ± 234,44 | -0,69 | 0,489 |
| Insula anterior                 | L | 85 | 265,33 ± 206,85 | 236,48 ± 198,20 | -0,48 | 0,633 |
| Insula anterior                 | R | 86 | 246,86 ± 207,06 | 238,76 ± 271,10 | -0,50 | 0,615 |
| <b>Stärke</b>                   |   |    |                 |                 |       |       |
| Gyrus postcentralis             | R | 48 | 9,73 ± 4,38     | 11,05 ± 4,09    | -1,07 | 0,285 |
| Gyrus parietalis inferior       | R | 52 | 7,34 ± 2,29     | 5,99 ± 2,75     | -1,47 | 0,141 |
| Gyrus temporalis medius         | R | 76 | 5,21 ± 2,42     | 6,54 ± 2,55     | -1,52 | 0,128 |
| Ventromedialer Präfrontalkortex | R | 82 | 6,05 ± 1,89     | 7,96 ± 3,25     | -2,00 | 0,046 |
| Insula anterior                 | L | 85 | 8,49 ± 2,81     | 8,06 ± 3,52     | -0,64 | 0,521 |
| Insula anterior                 | R | 86 | 8,46 ± 3,04     | 7,91 ± 3,47     | -0,36 | 0,715 |
| <b>Pfadlänge</b>                |   |    |                 |                 |       |       |
| Gyrus postcentralis             | R | 48 | 5,53 ± 0,56     | 5,19 ± 0,48     | -1,85 | 0,064 |
| Gyrus parietalis inferior       | R | 52 | 5,28 ± 0,43     | 5,70 ± 0,77     | -1,85 | 0,064 |
| Gyrus temporalis medius         | R | 76 | 5,46 ± 0,56     | 5,34 ± 0,44     | -0,47 | 0,642 |
| Ventromedialer Präfrontalkortex | R | 82 | 5,65 ± 0,49     | 5,56 ± 0,62     | -0,57 | 0,571 |
| Insula anterior                 | L | 85 | 5,27 ± 0,40     | 5,49 ± 0,42     | -1,80 | 0,072 |
| Insula anterior                 | R | 86 | 5,29 ± 0,33     | 5,47 ± 0,46     | -0,94 | 0,346 |
| <b>CC</b>                       |   |    |                 |                 |       |       |
| Gyrus postcentralis             | R | 48 | 0,31 ± 0,11     | 0,31 ± 0,06     | -0,52 | 0,606 |
| Gyrus parietalis inferior       | R | 52 | 0,24 ± 0,07     | 0,26 ± 0,11     | -0,59 | 0,554 |
| Gyrus temporalis medius         | R | 76 | 0,21 ± 0,08     | 0,24 ± 0,09     | -0,67 | 0,505 |
| Ventromedialer Präfrontalkortex | R | 82 | 0,25 ± 0,07     | 0,29 ± 0,07     | -1,77 | 0,076 |
| Insula anterior                 | L | 85 | 0,24 ± 0,08     | 0,27 ± 0,09     | -0,92 | 0,359 |
| Insula anterior                 | R | 86 | 0,24 ± 0,08     | 0,28 ± 0,06     | -1,52 | 0,128 |

**Tabelle 15: Gruppenvergleich der Hub-Score-Parameter.** Es wurde ein nicht-parametrischer Mittelwertvergleich durchgeführt für die vier Parameter, die zum Hub-Score beitragen. Die sechs getesteten Regionen unterscheiden sich zwischen den Gruppen um zwei Punkte im Hub-Score. Die grau hinterlegte Zeile zeigt als einzige einen signifikanten unkorrigierten p-Wert. Nach einer Korrektur für multiple Tests (kritischer p-Wert für sechs Tests: 0,01) ist dies kein signifikantes Ergebnis.

## 11.8 Bildbewertung

| Bildkategorie                | Gesamtgruppe  | Patienten     | Kontrollen    | t-Test (p, unkor.) |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|
| <b>Saliensrating</b>         |               |               |               |                    |
| Hochsalient                  | 61,35 ± 11,11 | 63,70 ± 10,15 | 59,01 ± 11,96 | 0,31               |
| Niedrigsalient               | 38,69 ± 14,25 | 43,79 ± 15,25 | 33,58 ± 11,64 | 0,08               |
| Emotional                    | 60,06 ± 13,01 | 64,77 ± 11,83 | 55,35 ± 12,88 | 0,08               |
| Erotisch                     | 57,03 ± 16,72 | 61,29 ± 12,85 | 52,76 ± 19,48 | 0,22               |
| <b>Erotische Intensität</b>  |               |               |               |                    |
| Hochsalient                  | 44,46 ± 7,89  | 45,40 ± 9,81  | 43,52 ± 5,64  | 0,57               |
| Niedrigsalient               | 19,07 ± 9,68  | 20,52 ± 12,67 | 17,63 ± 5,55  | 0,48               |
| Emotional                    | 15,28 ± 9,34  | 16,92 ± 12,62 | 13,63 ± 4,15  | 0,40               |
| Erotisch                     | 65,39 ± 14,12 | 66,55 ± 15,02 | 64,23 ± 13,73 | 0,70               |
| <b>Emotionale Intensität</b> |               |               |               |                    |
| Hochsalient                  | 56,09 ± 12,03 | 57,40 ± 12,16 | 54,78 ± 12,29 | 0,61               |
| Niedrigsalient               | 39,11 ± 11,31 | 42,67 ± 12,07 | 35,55 ± 9,69  | 0,13               |
| Emotional                    | 53,74 ± 12,76 | 55,61 ± 11,82 | 51,88 ± 13,90 | 0,49               |
| Erotisch                     | 58,91 ± 14,24 | 61,27 ± 12,08 | 56,54 ± 16,30 | 0,43               |

**Tabelle 16: Mittelwerte für die Bewertung der verschiedenen Bildkategorien.** Die hochsaliente Bildkategorie besteht zur Hälfte aus erotischen Stimuli, die zweite Hälfte ähnelt den emotionalen Bildern. Der t-Test gibt das Ergebnis eines Vergleichs der Bildbewertungen zwischen depressiven Patienten und Kontrollen wider.

| Anzahl Probanden             | Gesamtgruppe 24 |       | Patienten 12 |       | Kontrollen** 12 |       | Weiblich* 6 |       | Männlich 18 |       |
|------------------------------|-----------------|-------|--------------|-------|-----------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
|                              | T               | p     | T            | p     | T               | p     | T           | p     | T           | p     |
| <b>Gepaarter T-Test</b>      |                 |       |              |       |                 |       |             |       |             |       |
| <b>Salienz</b>               |                 |       |              |       |                 |       |             |       |             |       |
| HS - LS                      | 6,68            | ***   | 4,37         | 0,001 | 4,98            | ***   | 2,26        | 0,074 | 7,73        | ***   |
| HS - Emo                     | 0,67            | 0,512 | -0,38        | 0,713 | 1,41            | 0,187 | -2,21       | 0,078 | 2,66        | 0,017 |
| HS - Sex                     | 1,58            | 0,128 | 0,89         | 0,392 | 1,29            | 0,224 | 0,90        | 0,411 | 1,32        | 0,203 |
| LS - Emo                     | -6,10           | ***   | -4,77        | 0,001 | -3,85           | 0,003 | -2,48       | 0,056 | -5,62       | ***   |
| LS - Sex                     | -4,72           | ***   | -2,98        | 0,013 | -3,59           | 0,004 | -0,58       | 0,587 | -5,45       | ***   |
| Emo - Sex                    | 0,78            | 0,445 | 0,72         | 0,484 | 0,41            | 0,693 | 2,58        | 0,049 | 0,01        | 0,990 |
| <b>Erotische Intensität</b>  |                 |       |              |       |                 |       |             |       |             |       |
| HS - LS                      | 13,47           | ***   | 7,97         | ***   | 11,51           | ***   | 3,61        | 0,015 | 21,04       | ***   |
| HS - Emo                     | 15,35           | ***   | 8,76         | ***   | 14,17           | ***   | 5,87        | 0,002 | 23,26       | ***   |
| HS - Sex                     | -10,74          | ***   | -7,25        | ***   | -7,64           | ***   | -3,17       | 0,025 | -11,71      | ***   |
| LS - Emo                     | 3,69            | ***   | 1,90         | 0,085 | 4,39            | 0,001 | 1,00        | 0,365 | 3,76        | 0,002 |
| LS - Sex                     | -13,70          | ***   | -8,50        | ***   | -10,85          | ***   | -3,63       | 0,015 | -18,26      | ***   |
| Emo - Sex                    | -14,60          | ***   | -8,82        | ***   | -12,06          | ***   | -4,41       | 0,007 | -18,32      | ***   |
| <b>Emotionale Intensität</b> |                 |       |              |       |                 |       |             |       |             |       |
| HS - LS                      | 6,53            | ***   | 4,71         | 0,001 | 4,59            | 0,001 | 0,37        | 0,724 | 10,16       | ***   |
| HS - Emo                     | 0,92            | 0,367 | 0,38         | 0,708 | 1,24            | 0,240 | -1,45       | 0,207 | 1,77        | 0,095 |
| HS - Sex                     | -1,34           | 0,194 | -1,16        | 0,270 | -0,66           | 0,526 | -0,73       | 0,499 | -1,08       | 0,293 |
| LS - Emo                     | -5,92           | ***   | -4,35        | 0,001 | -4,06           | 0,002 | -1,29       | 0,252 | -6,67       | ***   |
| LS - Sex                     | -6,19           | ***   | -4,12        | 0,002 | -4,46           | 0,001 | -0,70       | 0,513 | -8,60       | ***   |
| Emo - Sex                    | -1,66           | 0,111 | -1,07        | 0,307 | -1,32           | 0,215 | 0,84        | 0,442 | -1,99       | 0,063 |

**Tabelle 17: Vergleich der Bildkategorien nach der subjektiven Bewertung.** Der Unterschied zwischen niedrigrsalienten und emotionalen Bildern ist bezüglich des Erotik-Ratings überraschenderweise signifikant. Beide Mittelwerte (siehe Tabelle 16) sind jedoch im untersten Bereich der Skala angesiedelt und von einem erotischen Bildinhalt ist deshalb bei den niedrigrsalienten Bildern nicht auszugehen. Bei den Subgruppen sind die geringen Probandenzahlen zu berücksichtigen. (\* 4 Patientinnen/2 Kontrollprobandinnen;\*\* eine weibliche Kontrollprobandin ohne Rating; \*\*\* signifikanter p-Wert < 0,001). HS: hochsalient, LS: niedrigrsalient, Emo: emotionale Bildkategorie, Sex: erotische Bildkategorie

## 11.9 Zusammenhang von basaler Reaktionszeit und Graphparametern

|                              | L/R | Zeigefinger |       | Mittelfinger |       | HAMD-17-Werte |       |
|------------------------------|-----|-------------|-------|--------------|-------|---------------|-------|
|                              |     | R           | p     | R            | p     | R             | p     |
| <b>HAMD-17-Werte</b>         |     | 0,14        | 0,657 | -0,11        | 0,738 |               |       |
| <b>Gyrus supramarginalis</b> |     |             |       |              |       |               |       |
| <b>BCI</b>                   | L   | 0,00        | 0,989 | 0,03         | 0,870 | 0,17          | 0,605 |
|                              | R   | -0,54       | 0,005 | -0,43        | 0,030 | -0,14         | 0,656 |
| <b>Pfadlänge</b>             | L   | 0,06        | 0,784 | -0,12        | 0,578 | 0,18          | 0,567 |
|                              | R   | 0,46        | 0,021 | 0,41         | 0,043 | 0,32          | 0,312 |
| <b>Stärke</b>                | L   | -0,26       | 0,211 | 0,02         | 0,907 | -0,24         | 0,454 |
|                              | R   | -0,46       | 0,021 | -0,36        | 0,078 | -0,34         | 0,280 |
| <b>CC</b>                    | L   | -0,17       | 0,426 | 0,09         | 0,657 | -0,27         | 0,399 |
|                              | R   | 0,08        | 0,689 | 0,23         | 0,259 | -0,29         | 0,365 |
| <b>Gyrus angularis</b>       |     |             |       |              |       |               |       |
| <b>BCI</b>                   | L   | -0,07       | 0,745 | -0,13        | 0,547 | -0,67         | 0,017 |
|                              | R   | -0,07       | 0,731 | 0,19         | 0,365 | -0,83         | 0,001 |
| <b>Pfadlänge</b>             | L   | -0,13       | 0,521 | 0,08         | 0,715 | 0,57          | 0,052 |
|                              | R   | -0,09       | 0,653 | 0,04         | 0,868 | 0,61          | 0,034 |
| <b>Stärke</b>                | L   | 0,08        | 0,712 | 0,14         | 0,493 | -0,67         | 0,018 |
|                              | R   | -0,05       | 0,828 | 0,10         | 0,650 | -0,62         | 0,032 |
| <b>CC</b>                    | L   | 0,05        | 0,810 | 0,34         | 0,095 | -0,34         | 0,279 |
|                              | R   | 0,09        | 0,656 | 0,12         | 0,564 | -0,09         | 0,778 |

**Tabelle 18: Korrelation von TPJ-Graphparametern mit Reaktionszeitreferenz und HAMD-Werten.** Diese Tabelle veranschaulicht, dass die Korrelation von Graphparametern im Gyrus angularis mit Reaktionszeitveränderungen nach visuellen Stimuli nicht durch eine motorische Komponente verursacht wird. Vielmehr korreliert die im Vortest gemessene Reaktionszeit für Zeige- und Mittelfinger mit Graphparametern im Gyrus supramarginalis. TPJ: temporoparietale Junktion; L: links; R: rechts; BCI: Betweenness Centrality Index; CC: Clusteringkoeffizient.