

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Longitudinale Evaluation der
Konnektivität des motorischen
Handareals sowie der motorischen
Performance und
Gedächtniskonsolidierung uni- und
bipolar depressiver Patienten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lara Elisa Marten

aus

Hildesheim

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: PD Dr. med. R. Goya-Maldonado

Ko-Betreuer/in: PD Dr. rer. nat. P. Dechent

Prüfungskommission

Referent/in: PD Dr. med. R. Goya-Maldonado

Ko-Referent/in: PD Dr. rer. nat. P. Dechent

Drittreferent/in: Prof. Dr. hum. biol. M. Schön (Promotor-Vertreterin)

Datum der mündlichen Prüfung: 19.04.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Longitudinale Evaluation der Konnektivität des motorischen Handareals sowie der motorischen Performance und Gedächtniskonsolidierung uni- und bipolar depressiver Patienten“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
.....
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1 Einleitung	1
1.1 Bedeutung der Erforschung von Depression	1
1.2 Uni- und Bipolare Depression im Vergleich.....	2
1.3 Bedeutung motorischer Fähigkeiten und ihrer neuronalen Korrelate	4
1.4 Psychomotorisches Konzept.....	6
1.5 Motorische Performance.....	6
1.5.1 Behavioral.....	6
1.5.2 Neuronale Korrelate	8
1.6 Motorische Gedächtniskonsolidierung.....	9
1.6.1 Behavioral.....	9
1.6.2 Neuronale Korrelate	11
1.7 Zusammenhang der interessierenden neuronalen Regionen.....	12
1.8 Zusammenfassung Ziele und Hypothesen.....	15
2 Material und Methoden	17
2.1 Longitudinaler Aufbau der Studie.....	17
2.2 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.3 Umgang mit fehlenden Daten	20
2.4 Finger-Tapping-Test	20
2.4.1 Durchführung	20
2.4.2 Kennzahlen.....	21
2.5 Charakterisierung der Gruppen	23
2.5.1 Punktwerte Selbstbeurteilungsfragebögen	23
2.5.2 Punktwerte Fremdbeurteilungsfragebögen	23
2.5.3 Medication load	23
2.5.4 Auswertung relevanter Charakteristika der Probanden.....	28
2.6 Behaviorale Analyse	29
2.6.1 Ohne Kovariaten.....	30
2.6.2 Mit Kovariaten.....	30
2.7 Funktionelle Magnetresonanztomografie.....	32
2.7.1 Aufnahmeparameter	33
2.7.2 Preprocessing	34
2.8 Analyse funktioneller Konnektivitäten	40
2.8.1 Seed based functional connectivity analysis	41
2.8.2 Second level analysis	50

3	Ergebnisse.....	53
3.1	Nachträglicher Ausschluss von Probanden	53
3.2	Zeit zwischen den Studienvisiten.....	54
3.3	Charakterisierung der Gruppen	54
3.3.1	Eigenschaften aller Gruppen.....	54
3.3.2	Eigenschaften der Patientengruppen	60
3.4	Behaviorale Ergebnisse.....	64
3.4.1	Motorische Performance.....	64
3.4.2	Motorische Gedächtniskonsolidierung.....	76
3.5	Ergebnisse der Analyse funktioneller Konnektivitäten.....	83
3.5.1	Qualitätskontrolle seeds	83
3.5.2	Einfache Kontraste voll faktorielles Modell	84
3.5.3	Vergleiche unipolar depressive und gesunde Probanden voll faktorielles Modell.....	89
3.5.4	Vergleiche bipolar depressive und gesunde Probanden voll faktorielles Modell.....	91
3.5.5	Vergleiche bipolar und unipolar depressive Probanden voll faktorielles Modell.....	92
3.5.6	Veränderungen über die Zeit in den Probandengruppen voll faktorielles Modell	96
3.5.7	Lineare Regression motorische Performance	98
3.5.8	Lineare Regression motorische Gedächtniskonsolidierung	102
3.5.9	Lineare Regression BDI-II.....	103
3.5.10	Lineare Regression YMRS	103
4	Diskussion.....	105
4.1	Zusammenfassung der bedeutendsten Ergebnisse	105
4.2	Studienpopulation	106
4.3	Motorische Performance.....	108
4.3.1	Behavioral	108
4.3.2	Neuronal behavioraler Zusammenhang	113
4.4	Motorische Gedächtniskonsolidierung.....	119
4.4.1	Behavioral	119
4.4.2	Neuronal behavioraler Zusammenhang	123
4.5	Zusätzliche Ergebnisse	125
5	Zusammenfassung.....	127
6	Anhang	129
7	Literaturverzeichnis	144

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema Zusammenhang interessierender neuronaler Regionen und angenommene Bedeutung für die motorische Performance und Gedächtniskonsolidierung.....	15
Abbildung 2: Artefakt im Functional-connectivity-analysis-Ergebnis vor Anwendung ICA-AROMA, Beispielscan, <i>threshold</i> $p < 0,001$, <i>extended threshold</i> 0.....	38
Abbildung 3: Artefakt im Functional-connectivity-analysis-Ergebnis vor Anwendung ICA-AROMA, Beispielscan, <i>threshold</i> $p < 1$, <i>extended threshold</i> 0.....	38
Abbildung 4: Functional-connectivity-analysis-Ergebnis ohne Artefakt nach Anwendung ICA-AROMA, Beispielscan, <i>threshold</i> $p < 0,001$, <i>extended threshold</i> 0.....	40
Abbildung 5: Functional-connectivity-analysis-Ergebnis ohne Artefakt nach Anwendung ICA-AROMA, Beispielscan, <i>threshold</i> $p < 1$, <i>extended threshold</i> 0.....	40
Abbildung 6: Kugelförmiger <i>seed</i> , Radius 7 mm in normalisiertem T1-Bild eines Beispielprobanden.....	43
Abbildung 7: Maske der grauen Substanz des präzentralen Gyrus eines Beispielprobanden in dessen normalisiertem T1-Bild.....	44
Abbildung 8: Überlappung kugelförmiger <i>seed</i> , Radius 7 mm und Maske der grauen Substanz des präzentralen Gyrus eines Beispielprobanden in dessen normalisiertem T1-Bild...	46
Abbildung 9: Individualisierter <i>seed</i> eines Beispielprobanden in dessen normalisiertem T1-Bild.....	47
Abbildung 10: Lage der funktionellen Referenzkoordinaten im MNI-single-subject-Standardgehirn.....	49
Abbildung 11: Motorische Performance aller Gruppen im Zeitverlauf ohne einbezogene Kovariaten.....	66
Abbildung 12: Diagramm Zusammenhang Alter und motorische Performance zur Studienvsiste 1.....	68
Abbildung 13: Diagramm Zusammenhang Alter und motorische Performance zur Studienvsiste 2.....	69
Abbildung 14: Diagramm Zusammenhang Bildung und motorische Performance zur Studienvsiste 1.....	69
Abbildung 15: Diagramm Zusammenhang Bildung und motorische Performance zur Studienvsiste 2.....	70
Abbildung 16: Diagramm Zusammenhang Veränderung der Gesamtpunktzahl des YMRS und Veränderung der motorischen Performance.....	72
Abbildung 17: Diagramm Zusammenhang Gesamtanzahl der depressiven Episoden und Veränderung der motorischen Performance.....	73
Abbildung 18: Diagramm Zusammenhang Alter bei Auftreten der ersten Episode in Jahren und motorische Performance zur Studienvsiste 1.....	75
Abbildung 19: Diagramm Zusammenhang Alter bei Auftreten der ersten Episode in Jahren und motorische Performance zur Studienvsiste 2.....	75
Abbildung 20: Diagramm Zusammenhang Anzahl der Jahre zwischen erster Episode und Studienbeginn und motorische Performance zur Studienvsiste 1.....	76
Abbildung 21: Diagramm Zusammenhang Anzahl der Jahre zwischen erster Episode und Studienbeginn und motorische Performance zur Studienvsiste 2.....	76
Abbildung 22: Diagramm Zusammenhang Alter und motorische Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsiste 1.....	80
Abbildung 23: Diagramm Zusammenhang Alter und motorische Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsiste 2.....	80
Abbildung 24: Einfache positive Kontraste gesunde Probanden zur Studienvsiste 1 und 2.....	86

Abbildung 25: Einfache positive Kontraste unipolar depressive Probanden zur Studienvsitate 1 und 2	87
Abbildung 26: Einfache positive Kontraste bipolar depressive Probanden zur Studienvsitate 1 und 2	88
Abbildung 27: K2>U2 SMA, <i>threshold</i> pFWEc < 0,05	91
Abbildung 28: B1>U1 SMA, <i>threshold</i> pFWEc < 0,05	94
Abbildung 29: B2>U2 SMA, <i>threshold</i> pFWEc < 0,05	96
Abbildung 30: B2>B1 linker mittlerer Temporallappen, <i>threshold</i> pFWEc < 0,05	98
Abbildung 31: Trendcluster negative Korrelation mit motorischer Performance, <i>threshold</i> $p_{uncorrected} < 0,005$	99
Abbildung 32: Überlappung der Cluster: Trend negative Korrelation motorische Performance und „B1_U1“ und „B2_U2“	101
Abbildung 33: Keine Überlappung der Cluster: Trend negative Korrelation motorische Performance und „K2_U2“	102
Abbildung 34: Postuliertes neues Modell neuronaler Korrelate der motorischen Performance	119
Abbildung A1: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsitate 1, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten	129
Abbildung A2: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsitate 2, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten	130
Abbildung A3: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsitate 1, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen mit Kovariaten	131
Abbildung A4: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsitate 2, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen mit Kovariaten	131
Abbildung A5: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsitate 1, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen ohne Kovariaten	132
Abbildung A6: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsitate 2, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen ohne Kovariaten	133
Abbildung A7: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsitate 1, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen mit Kovariaten	134
Abbildung A8: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsitate 2, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen mit Kovariaten	134
Abbildung A9: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsitate 1, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten	135
Abbildung A10: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsitate 2, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten	136
Abbildung A11: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsitate 1, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen mit Kovariaten	137
Abbildung A12: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsitate 2, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen mit Kovariaten	137
Abbildung A13: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsitate 1, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen ohne Kovariaten	138
Abbildung A14: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsitate 2, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen ohne Kovariaten	139
Abbildung A15: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsitate 1, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen mit Kovariaten	140

Abbildung A16: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvisite 2, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen mit Kovariaten	140
Abbildung A17: Q-Q-Diagramm Residuum des Seed-Volumens der Scans der Studienvisite 1, Messwiederholungs-ANOVA der Seed-Größe	141
Abbildung A18: Q-Q-Diagramm Residuum des Seed-Volumens der Scans der Studienvisite 2, Messwiederholungs-ANOVA der Seed-Größe	142

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Von Patienten der AFFDIS-Kohorte regelmäßig eingenommene Medikamente und ihre Referenzbereiche zur Bestimmung des <i>medication load</i>	25
Tabelle 2: Nicht-psychotrope von Patienten der AFFDIS-Kohorte regelmäßig eingenommene Medikamente	28
Tabelle 3: Berechnete Kontraste der voll faktoriellen allgemeinen linearen Modelle der <i>second level analysis</i>	51
Tabelle 4: Geschlechterverteilung der Gruppen.....	54
Tabelle 5: Chi-Quadrat-Test Gleichverteilung der Geschlechter in den Gruppen.....	54
Tabelle 6: Alter in Jahren.....	55
Tabelle 7: Bildung in Jahren.....	55
Tabelle 8: Anzahl Patienten pro Antidepressivum.....	55
Tabelle 9: Anzahl Patienten pro Neuroleptikum.....	56
Tabelle 10: Anzahl Patienten pro anderem psychotropen Medikament.....	56
Tabelle 11: <i>Medication load</i> Studienvisite 1	57
Tabelle 12: Games-Howell-Post-Hoc-Test <i>medication load</i> Studienvisite 1.....	57
Tabelle 13: <i>Medication load</i> Studienvisite 2	57
Tabelle 14: Games-Howell-Post-Hoc-Test <i>medication load</i> Studienvisite 2.....	57
Tabelle 15: Differenz des <i>medication load</i>	58
Tabelle 16: Games-Howell-Post-Hoc-Test Differenz des <i>medication load</i>	58
Tabelle 17: Gesamtpunktzahl des BDI-II Studienvisite 1	59
Tabelle 18: Games-Howell-Post-Hoc-Test Gesamtpunktzahl des BDI-II Studienvisite 1	59
Tabelle 19: Gesamtpunktzahl des BDI-II Studienvisite 2	59
Tabelle 20: Games-Howell-Post-Hoc-Test Gesamtpunktzahl des BDI-II Studienvisite 2.....	59
Tabelle 21: Differenz der Gesamtpunktzahl des BDI-II	60
Tabelle 22: Games-Howell-Post-Hoc-Test Differenz der Gesamtpunktzahl des BDI-II	60
Tabelle 23: Häufigkeiten Händigkeit	60
Tabelle 24: Alter bei erster Episode in Jahren	60
Tabelle 25: Jahre seit erster Episode.....	61
Tabelle 26: Anzahl depressiver Episoden.....	61
Tabelle 27: Anzahl manischer und hypomanischer Episoden der bipolar depressiven Patienten	61
Tabelle 28: Gesamtpunktzahl MADRS Studienvisite 1.....	62
Tabelle 29: Gesamtpunktzahl MADRS Studienvisite 2.....	62
Tabelle 30: Differenz der Gesamtpunktzahl des MADRS	62
Tabelle 31: Gesamtpunktzahl YMRS Studienvisite 1	63
Tabelle 32: Gesamtpunktzahl YMRS Studienvisite 2	63
Tabelle 33: Differenz der Gesamtpunktzahl des YMRS.....	63
Tabelle 34: Deskriptive Statistik motorische Performance.....	64
Tabelle 35: Tests der Innersubjekteffekte motorische Performance alle Gruppen ohne Kovariaten.....	64
Tabelle 36: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Performance alle Gruppen ohne Kovariaten.....	65
Tabelle 37: Bonferroni-Post-Hoc-Test motorische Performance alle Gruppen ohne Kovariaten.....	65
Tabelle 38: Tests der Innersubjekteffekte motorische Performance alle Gruppen mit Kovariaten.....	67

Tabelle 39: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Performance alle Gruppen mit Kovariaten.....	67
Tabelle 40: Test auf Homogenität der Regressionssteigungen der Kovariaten motorische Performance alle Gruppen	68
Tabelle 41: Tests der Innersubjekteffekte motorische Performance Patientengruppen ohne Kovariaten.....	70
Tabelle 42: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Performance Patientengruppen ohne Kovariaten.....	71
Tabelle 43: Tests der Innersubjekteffekte motorische Performance Patientengruppen mit Kovariaten.....	72
Tabelle 44: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Performance Patientengruppen mit Kovariaten.....	74
Tabelle 45: Test auf Homogenität der Regressionssteigungen der Kovariaten motorische Performance Patientengruppen	74
Tabelle 46: Deskriptive Statistik motorische Gedächtniskonsolidierung	77
Tabelle 47: Tests der Innersubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung alle Gruppen ohne Kovariaten.....	77
Tabelle 48: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung alle Gruppen ohne Kovariaten	77
Tabelle 49: Tests der Innersubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung alle Gruppen mit Kovariaten.....	78
Tabelle 50: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung alle Gruppen mit Kovariaten	79
Tabelle 51: Test auf Homogenität der Regressionssteigungen der Kovariaten motorische Gedächtniskonsolidierung alle Gruppen	79
Tabelle 52: Tests der Innersubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung Patientengruppen ohne Kovariaten	81
Tabelle 53: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung Patientengruppen ohne Kovariaten	81
Tabelle 54: Tests der Innersubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung Patientengruppen mit Kovariaten.....	82
Tabelle 55: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung Patientengruppen mit Kovariaten.....	82
Tabelle 56: Test auf Homogenität der Regressionssteigungen der Kovariaten motorische Gedächtniskonsolidierung Patientengruppen	82
Tabelle 57: Deskriptive Statistik Seed-Größen.....	84
Tabelle 58: Tests der Innersubjekteffekte Seed-Größen.....	84
Tabelle 59: Tests der Zwischensubjekteffekte Seed-Größen	84
Tabelle 60: Cluster $K2 > U2$, <i>threshold</i> $p_{FWE} < 0,05$	90
Tabelle 61: Cluster $K2 > U2$, <i>threshold</i> $p_{FWEc} < 0,05$	90
Tabelle 62: Cluster $B1 > U1$, <i>threshold</i> $p_{FWE} < 0,05$	92
Tabelle 63: Cluster $B1 > U1$, <i>threshold</i> $p_{FWEc} < 0,05$	93
Tabelle 64: Cluster $B2 > U2$, <i>threshold</i> $p_{FWEc} < 0,05$	95
Tabelle 65: Cluster $B2 > B1$, <i>threshold</i> $p_{FWE} < 0,05$	97
Tabelle 66: Cluster $B2 > B1$, <i>threshold</i> $p_{FWEc} < 0,05$	97
Tabelle 67: Trendcluster negative Korrelation mit motorischer Performance, <i>threshold</i> $p_{uncorrected} < 0,005$	99
Tabelle 68: Cluster positive Korrelation mit BDI-II, <i>threshold</i> $p_{FWE} < 0,05$	103
Tabelle 69: Cluster positive Korrelation mit YMRS, <i>threshold</i> $p_{FWE} < 0,05$	104

Tabelle A1: Imputationen von Mittelwerten für fehlende oder ungenaue Angaben zur Häufigkeit symptomatischer Episoden	129
Tabelle A2: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Performance aller Gruppen ohne Kovariaten	130
Tabelle A3: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Performance aller Gruppen mit Kovariaten	132
Tabelle A4: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Performance der Patientengruppen ohne Kovariaten.....	133
Tabelle A5: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Performance der Patientengruppen mit Kovariaten.....	135
Tabelle A6: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Gedächtniskonsolidierung aller Gruppen ohne Kovariaten.....	136
Tabelle A7: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Gedächtniskonsolidierung aller Gruppen mit Kovariaten.....	138
Tabelle A8: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Gedächtniskonsolidierung der Patientengruppen ohne Kovariaten	139
Tabelle A9: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Gedächtniskonsolidierung der Patientengruppen mit Kovariaten	141
Tabelle A10: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA der Seed-Größe	142
Tabelle A11: Cluster $K1 > U1$, <i>threshold</i> pFWEc < 0,05	143
Tabelle A12: Cluster $B1 > B2$, <i>threshold</i> pFWEc < 0,05	143
Tabelle A13: Cluster negative Korrelation mit motorischer Gedächtniskonsolidierung, <i>threshold</i> pFWEc < 0,05.....	143
Tabelle A14: Cluster negative Korrelation mit BDI-II, <i>threshold</i> pFWEc < 0,05.....	143

Abkürzungsverzeichnis

aal	<i>Automated anatomical labeling</i>
AFFDIS	Funktionelle Magnetresonanztomografie Biomarker zur Differenzialdiagnostik affektiver Störungen
ANOVA	Varianzanalyse
APA	American Psychiatric Association
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar in der revidierten Form
BDNF	<i>Brain derived neurotrophic factor</i>
BOLD	<i>Blood oxygen level dependent</i>
cFWE	<i>Cluster level correction</i>
DGBS	Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMN	<i>Default mode network</i>
DSM-5	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen in der fünften Version
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
FTT	Finger-Tapping-Test
FWE	<i>Family wise error correction</i>
GLM	Allgemeines lineares Modell
HPC	Hippocampus
ICA	<i>Independent component analysis</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision German Modification
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MNI	Montreal Neurological Institute
pFWE	Auf Ebene aller Voxel im Gehirn korrigierte Irrtumswahrscheinlichkeit
pFWEc	Auf Clusterebene korrigierte Irrtumswahrscheinlichkeit
rhM1	Rechtes primäres motorisches Handareal
RS	<i>Resting state</i>
SCL-90-R	Symptom-Checkliste von L.R. Derogatis (2002) in der deutschen Version
SMA	Supplementäres motorisches Areal
SMN	<i>Sensory motor network</i>
TA	Aufnahmezeit
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
YMRS	Young-Mania-Rating-Scale

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der Erforschung von Depression

Uni- und bipolare Depressionen sind häufige Erkrankungen weltweit. Nicht nur in Industrienationen, wie Deutschland, haben sie eine hohe Prävalenz sowie Lebenszeitprävalenz, sondern auch in Schwellen- und Entwicklungsländern (Bromet et al. 2011; Smith 2014). Während die Prävalenz in einem Messzeitraum von zwölf Monaten für unipolare Depression in einkommensstarken Ländern mit 14,6% und die Lebenszeitprävalenz mit 5,5% angegeben wird, beträgt sie für Länder mit mittlerer und niedriger Einkommensstärke 11,1% bzw. 5,9% (Bromet et al. 2011). Insgesamt ist die unipolare Depression die Erkrankung, welche weltweit zu den meisten in Krankheit verbrachten Jahren führt (Smith 2014). Dies kommt durch die Häufigkeit und die lange Erkrankungsdauer der Patienten zustande (Smith 2014). Zusätzlich zur unipolaren Depression bedürfen allerdings auch die bipolaren Depressionen einer Betrachtung, da sie zwar niedrigere Prävalenzen haben, allerdings ebenso mit einer starken Beeinträchtigung der Betroffenen einhergehen können (Kessler et al. 2006). Die Prävalenz innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zwölf Monaten liegt für die bipolare Depression vom Typ I und Typ II (Definition der Typen siehe 1.2) in amerikanischen, europäischen und asiatischen Populationen zusammengenommen bei insgesamt 0,7%. Der Anteil der Patienten, bei welchen eine bipolare Erkrankung vom Typ I vorliegt, beträgt dabei 0,4%. Auf Typ II entfallen 0,3%. Die Lebenszeitprävalenz beträgt insgesamt 1%, wobei 0,6% auf Typ I und 0,4% auf Typ II entfallen (Merikangas et al. 2011). Depressionen sind potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen und führen zu großem Leiden bei den Betroffenen und ihren Angehörigen, zu eingeschränkter sozialer Funktion sowie hohen Krankheitskosten für die Gesellschaft (Kessler et al. 2006; Smith 2014; DGPPN et al. 2015; Young et al. 2015; DGBS und DGPPN 2019). Eine gute Diagnostik und Therapie sind daher essenziell jedoch verbesserungsbedürftig, da die Differenzialdiagnose gerade zwischen uni- und bipolarer Depression schwierig und häufig fehlerhaft ist (siehe 1.2) (Hirschfeld et al. 2003; DGBS und DGPPN 2019) sowie ein relevanter Anteil an Patienten trotz Therapie keine vollständige und langfristige Remission erreicht (Keller et al. 1984; Gitlin et al. 1995; Perlis et al. 2006). Funktionelle Hirnveränderungen sind im Sinne von Biomarkern der Erkrankungen interessant und daher gerade in Kombination mit Symptommessungen ein wichtiger Bereich der Erforschung von Depressionen. Sie haben das Potenzial Symptome zu erklären, die Differentialdiagnostik zu präzisieren und neue angepasste Therapieoptionen vorzuschlagen (Almeida und Phillips 2013), beispielsweise optimierte Targets für die transkranielle Magnetstimulation (Downar und Daskalakis 2013).

1.2 Uni- und Bipolare Depression im Vergleich

Die Definition der uni- oder bipolaren Depression kann anhand des im nordamerikanischen Raum gebräuchlichen diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen in der fünften Version (DSM-5) vorgenommen werden (APA et al. 2014) oder anhand der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision German Modification (ICD-10-GM) (DIMDI 2019), welche in Deutschland und in anderen Ländern Europas gebräuchlich ist. Beide Klassifikationssysteme sind hinsichtlich ihrer Codierung der Erkrankungen kompatibel (APA et al. 2014).

Depressive Symptome können im Rahmen vieler verschiedener Erkrankungen auftreten, können aber auch allein ein Krankheitsbild darstellen. Bei den affektiven Störungen stehen ausgeprägte Veränderungen der Stimmung und des Affekts im Mittelpunkt, welche nicht auf organische Ursachen zurückgeführt werden können. Hierbei kann es zu einer Verminderung oder einer Elevation der Stimmung und des Affekts kommen (APA et al. 2014; DIMDI 2019).

Um eine Verminderung der Stimmung und des Affekts korrekt als depressive Episode, auch Depression genannt, bezeichnen zu können, müssen verschiedene Kriterien erfüllt sein. Hierdurch können derartige Gefühle von gesunden Schwankungen des Affektes im Alltag abgegrenzt werden. Die Leitsymptome einer solchen Episode sind gedrückte Stimmung, Freudlosigkeit, Interessenverlust und verminderter Antrieb, welcher zu einer erhöhten Ermüdbarkeit und Einschränkung von Aktivitäten führt (DIMDI 2019, so zitiert in DGPPN et al. 2015). Mindestens zwei dieser Hauptsymptome müssen für mindestens zwei Wochen an den meisten Tagen und den meisten Stunden dieser Tage vorliegen. Sie dürfen nicht durch Substanzwirkungen (bspw. Alkohol) oder andere organische Ursachen erklärbar sein (bspw. Hirntumoren) (APA et al. 2014). Eine besonders starke Symptomatik kann auch bei kürzerer Dauer der Symptome eine frühere Diagnosestellung rechtfertigen (DGPPN et al. 2015).

Oggleich die Verminderung der Stimmung und des Affekts als Leitsymptom im Mittelpunkt einer Depression steht, so treten noch weitere Symptome im Zusammenhang mit dieser auf. Es können somatische Symptome wie Schlafstörungen, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust auftreten. Ebenfalls zu den somatischen Symptomen zählen psychomotorische Symptome, welche im Rahmen dieser Studie von besonderem Interesse sind (siehe 1.3). Hierbei gibt es die psychomotorische Hemmung auf der einen Seite und die Agitiertheit auf der anderen Seite. Als kognitive Einschränkung kann die Fähigkeit zur Konzentration, zum Nachdenken und zur Entscheidungsfindung beeinträchtigt sein. Es kann noch weitere das Gefühlsleben der Patienten betreffende Symptome geben, wie beispielsweise Schuldgefühle und ein Gefühl der Wertlosigkeit. Bei besonders schwerer Depressivität können auch Wahnideen und Halluzinationen die anderen Symptome begleiten und eine starke

psychomotorische Hemmung bis zum Stupor auftreten (APA et al. 2014; DGPPN et al. 2015; DIMDI 2019).

Durch die depressiven Symptome wird die Bewältigung des Alltags für die Patienten erschwert oder unmöglich. Die Patienten können durch suizidale Ideen und Handlungen oder starke Vernachlässigung der Grundbedürfnisse sogar in Lebensgefahr geraten (APA et al. 2014; DGPPN et al. 2015; DGBS und DGPPN 2019; DIMDI 2019).

Eine Elevation der Stimmung oder Reizbarkeit, welche der Situation nicht angemessen ist und daher als über das gesunde Maß von Schwankungen des Affektes hinausgehend auffällt, wird je nach Intensität als hypomanische bis manische Episode bezeichnet (APA et al. 2014; DGBS und DGPPN 2019). Für eine manische Episode sprechen das Vorliegen von rasant wechselnden, zum Teil unzusammenhängenden Gedanken und der ungefilterten Kommunikation dieser sowie anderen deutlich auffälligen expansiven Verhaltensweisen, wie Risikobereitschaft und soziale Enthemmung (DGBS und DGPPN 2019). Auch psychomotorische Symptome im Sinne einer Agitation, mit beispielsweise starkem Bewegungsdrang und schnellem Sprechtempo, kommen vor. Bei einer Hypomanie treten eher Konzentrationsschwierigkeiten auf und auch andere Symptome sind weniger auffällig und expansiv (DGBS und DGPPN 2019). Bei beiden Ausprägungen kann ein vermindertes Schlafbedürfnis bestehen (APA et al. 2014; DGBS und DGPPN 2019; DIMDI 2019). Insgesamt müssen mindestens drei (bei gereizter Stimmung vier) typische Symptome mindestens eine Woche, bei Hospitalisierung gegebenenfalls kürzer, für eine Manie und mindestens vier Tage für eine Hypomanie vorliegen. Sie dürfen nicht Ursache eines Substanzkonsums (bspw. Amphetamine) oder anderer organischer Ursachen (bspw. Hirntumor) sein (APA et al. 2014; DGBS und DGPPN 2019). Zum Teil wird die Unterscheidung zwischen Manie und Hypomanie auch anhand des Vorliegens einer Selbstgefährdung als typisch nur für die Manie vorgenommen (APA et al. 2014).

Durch persönlichkeitsfremdes, dem sozialen Kontext nicht angebrachtes und leichtsinniges Verhalten können manische Patienten in unangenehme oder gefährliche Situationen geraten. Auch kann die Manie von Wahnideen, wie beispielsweise Größenwahn, und Halluzinationen begleitet sein, was ebenfalls eine Gefahr darstellen kann (APA et al. 2014; DGBS und DGPPN 2019; DIMDI 2019).

Patienten, welche wiederholt depressive Episoden erleben, erhalten die Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung (DIMDI 2019). Treten manische oder hypomanische Episoden allein oder in Abwechslung mit depressiven Episoden auf, so ist die Erkrankung des Patienten als bipolare affektive Störung zu bezeichnen. Im DSM-5 aber auch in Anlehnung an dieses in der ICD-10-GM wird zwischen der bipolaren Störung Typ I und Typ II unterschieden. Während bei der bipolaren Störung vom Typ I manische Episoden in der Anamnese vorliegen, beschränken sich die Episoden gehobener Stimmung bei einer bipolaren Störung Typ II auf die Hypomanie (APA et al. 2014; DIMDI 2019).

Dass bipolar Erkrankte häufig fehldiagnostiziert werden, stellte eine Studie aus dem Jahr 2000 fest, in welcher 69% der Patienten zunächst die falsche Diagnose erhielten, meist die Diagnose einer unipolar depressiven Erkrankung (Hirschfeld et al. 2003). Eine klare Unterscheidung uni- und bipolar erkrankter Patienten ist einerseits aufgrund von zu beachtenden Unterschieden im Krankheitsverlauf relevant, insbesondere haben bipolar erkrankte Patienten ein höheres Rezidivrisiko (Coryell et al. 1987; Angst et al. 2003) und ein größeres Risiko für Suizidversuche (Coryell et al. 1987). Andererseits ist auch zu beachten, dass eine durch die fehlerhafte Diagnose gewählte ungeeignete, rein antidepressive Therapie das Risiko der Induktion einer Manie birgt (Altshuler et al. 1995) sowie die Frequenz, in welcher affektive Episoden auftreten, beschleunigen (Altshuler et al. 1995) und einen Zustand mit gemischten affektiven Symptomen auslösen kann (Dilsaver und Swann 1995). Ziel ist durch eine korrekte Diagnose und darauf fußende Therapie Gefahren, Leiden und Rückfälle durch die Erkrankung abzuwenden, sowie durch gute psychosoziale Funktionsfähigkeit die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern (DGPPN et al. 2015; DGBS und DGPPN 2019).

1.3 Bedeutung motorischer Fähigkeiten und ihrer neuronalen Korrelate

In beiden Klassifikationssystemen, ICD-10-GM und DSM-5, wird auch der motorischen Retardation als somatischem Symptom einer depressiven Phase Bedeutung beigemessen (APA et al. 2014; DIMDI 2019). Die motorische Retardation kann allerdings auch nach klinischer Remission noch als residuales Symptom bestehen bleiben (Rock et al. 2014; Roca et al. 2015), sodass eine Adressierung dieses Symptoms auch für die Langzeitfolgen der Erkrankung eine wichtige Bedeutung hat.

Zum einen kann die Verlangsamung im Berufs- sowie im Privatleben der Betroffenen eine Rolle spielen. Für ein Beispiel kann man sich einen depressiven Bankmitarbeiter vorstellen, welcher die Kontonummern der Kunden nur noch langsam übertragen kann, oder einen depressiven Vereinsvorsitzenden, der nur noch mühsam eine E-Mail an seine Vereinskameraden schreiben kann.

Zum anderen erhöht eine motorische Einschränkung bei als unipolar diagnostizierten Patienten die Wahrscheinlichkeit, dass sich diese später als bipolar depressiv herausstellen (Calugi et al. 2011). Zur Unterscheidung uni- und bipolar depressiver Patienten interessiert die Evaluation der motorischen Fähigkeiten daher auch im Sinne von Markern der Erkrankungen, was bisher jedoch zu wenig erforscht wurde.

Bei Verhaltensunterschieden ist ein neuronales Korrelat zu erwarten, welches in dieser Arbeit untersucht werden soll. Psychische Erkrankungen gehen mit funktionellen und zum Teil auch makrostrukturellen Hirnveränderungen einher. Erstere kann man mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) untersuchen. Für zweitere kommt unter anderem die

strukturelle Magnetresonanztomografie in Frage. Funktionelle Veränderungen sind empfindlicher zu detektieren, weil sie sich dynamischer verändern als makroskopische strukturelle Veränderungen. Dies lässt sich beispielsweise damit unterstützen, dass eine Studie im direkten Vergleich keine Volumenveränderungen, welche typisch für die bipolare Störung sind, bei bipolaren Patienten in ihrer ersten manischen Episode nachweisen konnte, während funktionelle Veränderungen bereits in dieser frühen Phase der Erkrankung detektierbar waren (Goikolea et al. 2019). Uni- und bipolar depressive Patienten können ähnliche funktionelle Veränderungen im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigen (Chase et al. 2013), aber auch deutliche Unterschiede zwischen einander (Chase et al. 2013; Goya-Maldonado et al. 2016).

Veränderungen können sowohl bei spezifischer Aktivierung des Gehirns während einer aufgabenbasierten fMRT (beispielsweise Chase et al. 2013) als auch im Ruhezustand, dem sogenannten *resting state* (RS), nachweisbar sein (beispielsweise Goya-Maldonado et al. 2016). Letzteres beruht auf den Erkenntnissen, dass die im Ruhezustand des Gehirns gemessenen Schwankungen der fMRT-Intensität einen physiologischen Hintergrund haben und auf das Zusammenspiel von Hirnregionen im Sinne einer Konnektivität hinweisen (Biswal et al. 1995). Damit können ganze funktionelle Netzwerke identifiziert werden, die auch direkte anatomische Zusammenhänge repräsentieren können aber nicht zwingend müssen (Heuvel et al. 2009). Im RS zusammenarbeitende Hirnregionen haben auch eine funktionelle Beziehung im Aktivitätszustand des Gehirns (Di et al. 2013). Dies rechtfertigt im RS gefundene Zusammenhänge auch im Hinblick auf aktive Prozesse, wie beispielsweise Verhalten, zu interpretieren.

Im Kern besteht das kortikale motorische System aus verschiedenen kortikalen Repräsentationen, welche die Bewegungsplanung und Durchführung unter Nutzung von Informationen anderer Hirnregionen realisieren (Weiss-Blankenhorn und Fink 2013), und die nicht nur wenn gerade Aktivitäten ausgeführt werden, sondern auch als *baseline* Konnektivität verbunden sind (Biswal et al. 1995; Xiong et al. 1999). Die Kernareale sind bilateral der primäre motorische Kortex, das supplementäre motorische Areal (SMA), das cinguläre motorische Areal sowie weitere prämotorische Areale und Areale des lateralen parietalen Kortex (Weiss-Blankenhorn und Fink 2013). Einfluss auf das motorische System nehmen unter anderem Aufmerksamkeit, Motivation, Intention und Bewegungsselektion durch andere Hirnregionen (Weiss-Blankenhorn und Fink 2013). Die Untersuchung psychomotorischer Symptome uni- und bipolar depressiver Probanden sollte nicht nur behavioral messbare Fähigkeiten umfassen, sondern auch neuronale Korrelate einbeziehen, weil ansonsten wichtige Chancen zur Differentialdiagnose und Entwicklung gezielt angepasster Therapieansätze verpasst werden. Dies lässt sich damit begründen, dass bei gleichartiger psychomotorischer Symptomatik bereits Unterschiede in assoziierten neuronalen RS Korrelaten beschrieben wurden (Cantisani et al. 2016). Dies konnte selbst bei psychomotorisch eingeschränkten Kindern und Jugendlichen ohne Diagnose aber mit

hohem Risiko für uni- oder bipolare Depression durch familiäre Disposition festgestellt werden (Singh et al. 2018), was hirnfunktionelle Korrelate psychomotorischer Einschränkung als sehr grundlegende und damit wegweisende Unterschiede zwischen uni- und bipolarer Depression erscheinen lässt.

1.4 Psychomotorisches Konzept

Neuronal begründete motorische Einschränkungen wurden oft als rein durch das neuronale motorische System bedingt angesehen und unter dieser Prämisse untersucht. Das ursprüngliche Konzept der psychomotorischen Einschränkung ist dabei in Vergessenheit geraten. Im psychomotorischen Konzept geht es um die Betrachtung der Interaktion von Hirnstrukturen, welche klassischerweise als entweder motorischen oder introspektiven Prozessen zugeordnet wurden (Northoff et al. 2021).

Untersuchungen konnten ein Zusammenspiel motorischer und introspektiver Hirnstrukturen zeigen, beispielsweise eine Interaktion zwischen dem posterioren cingulären Kortex – zuständig sowohl für somatosensorische Integration (Rolls 2019) als auch für emotionale Prozessierung und Grübeln (Berman et al. 2011; Ho et al. 2015; Preuss et al. 2020; Zhou et al. 2020) – und dem primären motorischen Kortex. Diese Verbindung hat sich als bedeutend für die Verbesserung motorischer Fähigkeiten von Schlaganfallpatienten gezeigt (Wu et al. 2020).

Beobachtungen derartiger Zusammenhänge unterstreichen die Notwendigkeit das Konzept der Psychomotorik wieder aufzugreifen, um die Interaktion von Menschen mit ihrer Umgebung mit treffenden Modellen der zugrundeliegenden neuronalen Korrelate zu beschreiben (Northoff et al. 2021). Oberstes Ziel der Hirnforschung sollte es sein, möglichst realitätsnahe Modelle zu formulieren, welche es mehr und mehr ermöglichen Verhalten und Verhaltenseinschränkungen zu verstehen und damit Ansatzpunkte für Behandlungen zu bieten.

Dieses Konzept aufgreifend beschäftigt sich diese Arbeit mit dem Zusammenhang zwischen motorischen Symptomen und neuronalen Korrelaten, welche im Sinne der Psychomotorik in Interaktion stehen.

1.5 Motorische Performance

1.5.1 Behavioral

Eine psychomotorische Einschränkung im Sinne einer Verminderung der motorischen Performance wird verstanden als die Verlangsamung und die Vermehrung von Fehlern in einer motorischen Aufgabe. Diese Art der Einschränkung konnte bereits mit verschiedenen Tests, welche unterschiedlichste Körperbewegungen untersuchten, bei depressiven

Probanden nachgewiesen werden (Swann et al. 1999; Werf-Eldering et al. 2010; Snyder 2013). Allerdings wurde auch schon eine schlechtere Performance nur der bipolar depressiven und nicht der unipolar depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen beschrieben (Blackburn 1975). Für den Finger-Tapping-Test (FTT) (siehe 2.4) gibt es insbesondere für Patienten mit unipolarer Depression sich widersprechende Ergebnisse in der Literatur. Einige Studien wiesen keine motorischen Einschränkungen nach (Dresler et al. 2010a; 2011; Genzel et al. 2015) wohingegen andere Unterschiede feststellten (Hueng et al. 2011; Lee et al. 2018). Bei Untersuchungen von bipolar Erkrankten zeigen sich eindeutiger Einschränkungen (Coffman et al. 1990; Shinn et al. 2019). Eine longitudinale Evaluation uni- und bipolarer Patienten während der Therapie einer depressiven Phase im Vergleich zu Kontrollpersonen ist jedoch nicht bekannt. Es konnte bereits gezeigt werden, dass residuale kognitive Einschränkungen auch nach der Remission depressiver Symptome bestehen bleiben können (Rock et al. 2014; Roca et al. 2015). Relevant zu klären ist allerdings noch die Frage, wie sich die FTT-Performance während einer Behandlung und möglicher Besserung depressiver Symptome bei Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen und im Vergleich zwischen uni- und bipolaren Patienten verändert.

Dabei ist die Beachtung von demografischen Unterschieden und Kennwerten des Krankheitsverlaufs wichtig, weil eine Beeinflussung der allgemeinen motorischen Performance durch sie gezeigt wurde. Es ist von Interesse welche Prädiktion sie auf mögliche Veränderungen in der motorischen Performance haben und ob es Gruppenunterschiede in den Einflüssen auf uni- und bipolar depressive Patienten gibt. Der Einfluss folgender Faktoren wurde gezeigt und wird in dieser Studie beachtet: Geschlecht (Männer besser als Frauen) (Shimoyama et al. 1990; Jiménez-Jiménez et al. 2011; Prigatano et al. 2020), Alter (negative Korrelation) (Shimoyama et al. 1990; Jiménez-Jiménez et al. 2011; Prigatano et al. 2020), Bildung (positive Korrelation) (Prigatano et al. 2020) sowie die Komplexität der depressiven Erkrankung (negative Korrelation) (Calugi et al. 2011). Zu letzterer wird sowohl die Schwere der depressiven Symptome als auch die Indikatoren für den Verlauf der Erkrankung: Anzahl der depressiven Episoden, Dauer der Erkrankung und Alter bei erstem Auftreten einer Episode gezählt (Calugi et al. 2011). Da manische Patienten und Patienten mit sowohl depressiven als auch manischen Symptomen im Gegensatz zu depressiven Patienten in verschiedenen anderen psychomotorischen Tests eine vergleichbare motorische Performance wie Kontrollpersonen zeigten (Swann et al. 1999), soll auch der Einfluss von aktivitätsgesteigerten Symptomen bis zur Manie auf die Performance im FTT einbezogen werden. Auch psychotrope Medikamente können auf die motorische Performance Einfluss nehmen (Shaw et al. 1987; Janzing et al. 2020). Die Auswirkungen der Medikation sollten aufgrund ihres variablen Einflusses mit bedacht werden, auch weil in einer üblichen psychiatrischen Behandlung eine Medikationsänderung typisch ist. Insbesondere ist darauf zu achten, ob in den Gruppen der uni- und bipolar depressiven Patienten eine vergleichbare Anzahl von Patienten Neuroleptika eingenommen hat, weil diese motorische Nebenwirkungen haben können (DGBS und DGPPN 2019; Rote Liste Service GmbH

2020). Neuroleptika können in der Behandlung der bipolaren Erkrankung leitliniengemäß bereits als erstes Medikament und damit häufiger zum Einsatz kommen als bei unipolarer Depression, wo sie erst zur Augmentation bei Therapieresistenz zum Einsatz kommen sollen (DGPPN et al. 2015; DGBS und DGPPN 2019). Ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne psychotrope Medikation zur Behandlung ihrer Erkrankung ist gerade bei bipolar erkrankten Patienten aufgrund einer sich dann meist auch unterscheidenden Schwere der Erkrankung nicht sinnvoll (Hassel et al. 2008). Da die Gruppierung von Patienten nach eingenommenen Medikamenten verschiedener Medikamentenklassen aufgrund deren Diversität zu vielen Subgruppen führt, wurde das Konzept des *medication load* entwickelt (Hassel et al. 2008). Dieser *medication load* erlaubt den *Load* der Medikation bestehend aus Medikamentenanzahl und Dosis als Kontrollparameter einzubeziehen. Frühere Untersuchungen verschiedener kognitiver Fähigkeiten von bipolaren Patienten haben Einschränkungen dieser Fähigkeiten als weitestgehend robust gegenüber einem Einfluss des *medication load* gezeigt (Delaloye et al. 2011; Ryan et al. 2012), daher wird eine Beeinflussung der Ergebnisse dieser Studie durch den *medication load* nicht erwartet. Auch die Veränderung der behavioralen und hirnfunktionellen Ergebnisse über die Zeit durch die antidepressive Therapie wird als nicht zwingend von *medication load* Veränderungen abhängig gesehen. Dies liegt darin begründet, dass überwiegend bereits medikamentös vorbehandelte Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden. Damit waren Therapieanpassungen der Behandler nicht zwingend mit einer Veränderung des *Loads* der Medikation bestehend aus Medikamentenanzahl und Dosis einhergehend, beispielsweise wenn lediglich ein Wirkstoffwechsel erfolgte (siehe auch 2.5.3). Dennoch sollte eine mögliche – bisher nicht untersuchte – Beeinflussung der motorischen Performance im FTT nicht außer Acht gelassen werden und der *medication load* daher dennoch als Einflussfaktor in die Analysen aufgenommen werden.

1.5.2 Neuronale Korrelate

Unter der Annahme motorischer Performance Defizite, stellt sich die Frage, welche funktionellen *baseline* Verknüpfungen, gemessen im RS, zwischen Hirnregionen das Ausmaß der motorischen Performance im FTT bei depressiven Patienten repräsentieren oder das Verständnis von Performanceunterschieden durch im RS gemessene, hirnfunktionelle Veränderungen erweitern. Für gesunde, rechtshändige Probanden wurde bereits die Konnektivität des rechten primären motorischen Handareals (rhM1) mit dem Ziel der Vorhersage der Performance im FTT untersucht. Das rhM1 liegt kontralateral zur im FTT tippenden, nicht dominanten, linken Hand und steuert deren Bewegung. Als Region zu welcher dessen Konnektivität untersucht wurde, wählten die Autoren das SMA (Herszage et al. 2020). Die Idee dahinter war, dass diese beiden Regionen sowohl im Aktivitätszustand als auch im RS als Kern des motorischen Systems angesehen werden können (Perez et al. 2007; Kasess et al. 2008; Grefkes et al. 2010; van den Heuvel und Hulshoff Pol 2010; Dayan und Cohen 2011; Kristo et al. 2014, so zitiert in Herszage et al. 2020). Das SMA wird vor allem

in Zusammenhang gebracht mit der Planung und Initiation von Bewegungen unter Integration von Signalen aus dem primären motorischen Kortex und anderen Regionen wie temporal und parietal gelegenen visuellen, somatosensorischen und auditorischen Arealen sowie dem Thalamus (Kaas und Stepniewska 2002; Amunts und Zilles 2013). Dabei können einfache Bewegungen proximaler Muskeln zwar direkt vom SMA zur Ausführung gebracht werden, für Bewegungen distaler Muskeln, wie der Handmuskeln, muss allerdings das primäre motorische Areal Signale aus dem SMA erhalten und verarbeiten (Amunts und Zilles 2013). Für Handbewegungen ist also bekanntermaßen eine enge Zusammenarbeit zwischen dem rhM1 und dem SMA von Nöten.

Es konnte gezeigt werden, dass die motorische Performance gesunder Probanden im FTT durch die RS Konnektivität des rhM1 mit dem SMA mit einer positiven Korrelation vorhergesagt werden kann (Herszage et al. 2020). Dies deckt sich mit den Ergebnissen bei Schlaganfallpatienten mit Einschränkungen der Hand, die gezeigt haben, dass eine bessere motorische Performance durch eine bessere Konnektivität des rhM1 mit dem SMA erklärt werden kann (Diekhoff-Krebs et al. 2017). Zu klären ist, ob diese Konnektivität auch die möglichen Unterschiede in der motorischen Performance uni- und bipolar depressiver Patienten erklären kann und sich somit unter der Annahme, dass es behaviorale Gruppenunterschiede gibt, auch zwischen den Gruppen unterscheidet. Zudem ist bisher offen, ob es eine Veränderung dieser Konnektivität durch eine antidepressive Therapie gibt.

Funktionelle Konnektivitäten können durch die Medikation entscheidend beeinflusst werden, weshalb die eingenommene Medikation als einflussnehmender Faktor berücksichtigt werden sollte (Phillips et al. 2008). Der in dieser Arbeit verwendete *medication load* (siehe 1.5.1 und 2.5.3) wurde in mehreren Studien hinsichtlich seines Einflusses auf verschiedene funktionelle Hirnveränderungen uni- und bipolar depressiver Patienten hin untersucht, wobei sich in den meisten Studien kein Einfluss (Hassel et al. 2008; Almeida et al. 2009b; Surguladze et al. 2010; Pan et al. 2011), in wenigen Fällen aber auch ein verbessernder Einfluss (Almeida et al. 2009a; 2010) oder ein verschlechternder Einfluss (Hassel et al. 2009) zeigte. Es ist offen welchen Einfluss die Medikation gemessen durch den *medication load* auf die Konnektivität zwischen rhM1 und SMA hat. Eine Beeinflussung wird allerdings nicht erwartet, da auch nicht von einer Auswirkung auf die mutmaßlich mit der rhM1-SMA-Konnektivität zusammenhängende FTT-Performance ausgegangen wird (siehe 1.5.1).

1.6 Motorische Gedächtniskonsolidierung

1.6.1 Behavioral

Die Gedächtniskonsolidierung ist die Fähigkeit neu Erlerntes vom Kurzzeitgedächtnis ins Langzeitgedächtnis zu überführen und damit eine langfristige Verbesserung bei der erneuten Nutzung des Gelernten zu erzielen (Urcelay und Miller 2008). Dieser Prozess benötigt Zeit (Urcelay und Miller 2008) und Schlaf hat eine fördernde Wirkung auf die motorische

Gedächtniskonsolidierung (Walker et al. 2002). Bei unipolar depressiven Patienten konnte eine Einschränkung in der übernachtlichen Gedächtniskonsolidierung des FTT im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gezeigt werden (Dresler et al. 2010a; 2011; Genzel et al. 2011; 2015). Dies konnte nicht durch Unterschiede in Schlafparametern erklärt werden (Genzel et al. 2015). Dies weist darauf hin, dass diese Einschränkungen nicht allein mit dem bei unipolarer Depression ebenfalls häufig auftretende Symptom einer Schlafstörung erklärt werden können.

Die motorische Gedächtniskonsolidierung scheint bei remittierten unipolar depressiven Probanden nicht eingeschränkt zu sein (Dresler et al. 2010a). Allerdings ist bisher nicht untersucht, wie sich die Fähigkeit zur motorischen Gedächtniskonsolidierung im Verlauf einer antidepressiven Behandlung entwickelt.

Bei bipolaren Patienten mit psychotischen Symptomen konnte keine Einschränkung der Gedächtniskonsolidierung des FTT im Vergleich zu Kontrollpersonen nachgewiesen werden (Shinn et al. 2019). Eine Untersuchung der motorischen Gedächtniskonsolidierung bei bipolaren Patienten in einer depressiven Phase fehlt allerdings bisher, ebenso wie eine longitudinale Evaluation während einer antidepressiven Behandlung.

Verschiedene Charakteristika der Probanden können die Fähigkeit zur motorischen Gedächtniskonsolidierung beeinflussen. Diese Charakteristika sind in den Blick zu nehmen, da mögliche Veränderungen der motorischen Gedächtniskonsolidierung im Rahmen einer antidepressiven Therapie von den Charakteristika begünstigt oder auch limitiert werden könnten. Gezeigt werden konnte ein Einfluss auf den Ist-Zustand für das Geschlecht (Männer besser als Frauen) (Genzel et al. 2012). Dieser ist vermutlich auf Unterschiede in der Hirnstruktur und Funktion zurückzuführen, welche während der fetalen Entwicklung der Individuen durch Sexualhormone vermittelt werden. Auch später werden Struktur und Funktion durch hormonelle Unterschiede und bei der Frau durch periodische Schwankungen dieser sowie ein sich bezüglich der Schlafspindelaktivität unterscheidendes Schlafmuster vermittelt (Genzel et al. 2012).

Ein Effekt des Alters (negative Korrelation) ist ebenfalls sowohl für unipolar und bipolar depressive Probanden als auch für Gesunde bekannt (Spencer et al. 2007; Dresler et al. 2010a; Nishida et al. 2016; Shinn et al. 2019). Für die Altersabhängigkeit der Fähigkeit zur motorischen Gedächtniskonsolidierung wird eine Veränderung der Hirnstruktur im Alter, beispielsweise des Hippocampus (HPC), sowie eine Verminderung der Schlafqualität diskutiert (Spencer et al. 2007). Zwar auch bei gesunden Kontrollpersonen auftretend, konnte eine Studie die Altersabhängigkeit bei unipolar depressiven Probanden verstärkt beobachten (Dresler et al. 2010a).

Nicht gezeigt werden konnte ein Zusammenhang der Schwere der Einschränkungen der motorischen Gedächtniskonsolidierung mit dem Ausmaß depressiver Symptome bei unipolar depressiven Patienten (Dresler et al. 2010a). Trotzdem ist ebenso wie für die motorische Performance (siehe 1.5.1) der Einfluss von Veränderungen der depressiven und

auch aktivitätsgesteigerten bis manischen Symptome auf die motorische Gedächtniskonsolidierung von Interesse. Der Einbezug gleicher Kovariaten in die Untersuchung beider Arten der motorischen Einschränkung – motorische Performance und motorische Gedächtniskonsolidierung – macht einen Vergleich möglich. Ebenfalls deshalb interessiert die Bildung der Probanden und die Komplexität der Erkrankung der Patienten (siehe 1.5.1) über deren Einfluss auf die motorische Gedächtniskonsolidierung bisher keine Erkenntnisse aus der Literatur bestehen.

Unklar ist der Einfluss der Medikation auf die motorische Gedächtniskonsolidierung. Die bisher beschriebenen Einschränkungen depressiver Probanden wurden in medikamentös behandelten Patientenkollektiven gefunden (Dresler et al. 2010a; 2011; Genzel et al. 2011; 2015; Shinn et al. 2019). Es konnten sowohl positive als auch negative Effekte von verschiedenen Medikamentenklassen auf die nächtliche Gedächtniskonsolidierung gezeigt werden (Dresler et al. 2010a; 2011). Auch wenn die in einer Studie mit Schlafüberwachung angesprochenen Effekte verschiedener Medikamentenklassen nicht im Zusammenhang mit Schlafveränderungen standen (Dresler et al. 2011), kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch Medikamente, beispielsweise einige Antidepressiva (Mayers und Baldwin 2005), ausgelöste Schlafveränderungen die motorische Gedächtniskonsolidierung depressiver Patienten beeinflussen (Dresler et al. 2010a). Dies fußt auf der Beobachtung, dass die motorische Gedächtniskonsolidierung gesunder Probanden besonders von Schlaf beeinflusst wird (Walker et al. 2002). Alles in allem sollten Medikationseinflüsse auf die motorische Gedächtniskonsolidierung bedacht werden, insbesondere da Änderungen in der Medikation im Rahmen einer antidepressiven Behandlung üblich sind. In früheren Studien haben sich verschiedene Gedächtnisfähigkeiten von bipolaren Patienten als weitestgehend robust gegenüber einem Einfluss des *medication load* gezeigt (Delaloye et al. 2011), welcher in dieser Studie zur Kontrolle für Medikationseffekte verwendet wird (siehe 1.5 und 2.5.3). Daher wird eine Einflussnahme des *medication load* auf die motorische Gedächtniskonsolidierung, welche eine Gedächtnisfähigkeit ist, nicht erwartet. Dennoch sollte eine mögliche Beeinflussung der motorischen Gedächtniskonsolidierung mittels Integration des *medication load* in die Analysen mitbedacht werden, weil diese spezielle Gedächtnisfähigkeit bisher in der Literatur nicht untersucht wurde.

1.6.2 Neuronale Korrelate

Im Aktivitätszustand des Gehirns während des FTT wurde eine verminderte Konnektivität des rechten HPC als Referenzregion mit dem medialen präfrontalen Kortex und dem motorischen Netzwerk bei unipolar depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen gezeigt (Genzel et al. 2015). Dabei korrelierte die Konnektivität des rechten HPC mit dem medialen präfrontalen Kortex mit der übernachtlichen motorischen Verbesserung im FTT (Genzel et al. 2015). Dass ein Zusammenhang zwischen motorischem Netzwerk, medialen präfrontalen Kortex und HPC eine Rolle für die motorische Gedächtniskonsolidierung zu spielen scheint, liefert Evidenz dafür, dass das prozedurale Lernen nicht wie angenommen

HPC unabhängig ist (Genzel et al. 2015). Dabei bleibt jedoch bisher offen, welche Konnektivitäten im RS des Gehirns die Rekrutierung des HPC für das motorische Lernen ermöglichen. Es wurde bereits gezeigt, dass der HPC bei unipolar depressiven Patienten mit motorischem Gedächtniskonsolidierungsdefizit im RS weniger Konnektivität zu seinem zweiten Netzwerk hatte. Als Regionen des sogenannten zweiten Netzwerks wurden hierbei die prä- und postzentralen Gyri sowie der temporale Kortex genannt (Genzel et al. 2015). Es wurde nicht untersucht, ob diese Konnektivitätsdefizite mit der motorischen Gedächtniskonsolidierung korrelieren. Es wurde die Vermutung geäußert, dass die Patienten eine eingeschränkte Fähigkeit zum Umschalten zwischen den Netzwerken des Aktivitäts- und Ruhezustandes haben, was die Verknüpfung des HPC zu den beiden Netzwerken stört und dadurch das Lernverhalten negativ beeinflusst (Genzel et al. 2015). Es ist zu klären, ob eine Verknüpfung des HPC mit seinem zweiten Netzwerk kritisch für die nächtliche motorische Gedächtniskonsolidierung ist und ob im Verlauf einer antidepressiven Behandlung Veränderungen dieser Konnektivität auftreten. Des Weiteren ist noch völlig unklar, ob man auch bei bipolar depressiven Patienten eine derartige Konnektivitätsveränderung beobachten kann, welche gegebenenfalls im Zusammenhang mit der motorischen Gedächtniskonsolidierung steht.

Wie auch für die Konnektivitäten, die potenziell im Zusammenhang mit der motorischen Performance stehen (siehe 1.5.2), ist eine Beeinflussung der potenziell für die motorische Gedächtniskonsolidierung kritischen Konnektivitäten durch die Medikation gemessen mittels *medication load* prinzipiell möglich und daher in der Analyse als möglicher Einflussfaktor mitzubedenken. Die Studienlage zu anderen funktionellen Hirnveränderungen uni- und bipolar depressiver Patienten zeigt jedoch überwiegend, wenn auch nicht ausschließlich, keine Beeinflussung durch den *medication load* (Hassel et al. 2008; 2009; Almeida et al. 2009a; 2009b; 2010; Surguladze et al. 2010; Pan et al. 2011). Da verschiedene Gedächtnisfunktionen nicht vom *medication load* beeinflusst werden (siehe 1.6.1), wird auch für die potenziell mit der motorischen Gedächtniskonsolidierung assoziierten funktionellen Konnektivitäten von keiner Einflussnahme des *medication load* ausgegangen.

1.7 Zusammenhang der interessierenden neuronalen Regionen

Die zuvor beschriebenen Säulen der Motorik – Performance und Lernfähigkeit – werden durch verschiedene Hirnregionen realisiert und beeinflusst. Jedoch fällt auf, dass sowohl bei der motorischen Performance als auch der motorischen Gedächtniskonsolidierung Konnektivitäten von Relevanz sind, welche mit dem präzentralen Gyrus zusammenhängen. Weil diese Region sowohl für die offenen Fragen zur motorischen Performance als auch für die Fragen zur Lernfähigkeit eine Rolle spielt, wurde diese Region als Referenzregion gewählt (siehe Abbildung 1). Dies ermöglicht in einem Schritt die Fragestellungen der motorischen Performance sowie die der motorischen Gedächtniskonsolidierung zu untersuchen. Neben

der Effizienz und Verminderung des multiplen Testens, ist dadurch auch eine Interpretation eines möglichen Zusammenhanges beider Bestandteile motorischer Aktivität möglich.

Der präzentrale Gyrus bildet das primär motorische Areal, welches einen ersten Bewegungsentwurf für die kontralaterale Körperhälfte konstruiert. Es steht damit im Zentrum des sensomotorischen Systems, auch *sensory motor network* (SMN) genannt, weshalb eine Konnektivität zu den anderen Bereichen des sensomotorischen Netzwerks zu erwarten ist (Biswal et al. 1995; Xiong et al. 1999) (siehe Abbildung 1).

Das gesamte SMN als solches scheint im Zentrum psychomotorischer Einschränkungen zu stehen (Northoff et al. 2021). Hierbei sollen drei Mechanismen eine entscheidende Rolle spielen.

Einmal die Hoch- und Runterregulation des Netzwerkes durch subcortikale Einflüsse, wobei eine zu niedrige Aktivität des SMN zu Retardation und eine zu hohe Aktivität zu Agitation führen soll (Northoff et al. 2021). Diese These wird dadurch unterstützt, dass bei unipolar depressiven Probanden ein verminderter Blutfluss im primären motorischen Kortex, also einem Teil des SMN, nachgewiesen werden konnte, wenn diese an motorischer Retardation litten (Yin et al. 2018). Auch zeigte sich eine Korrelation mit dem Ausmaß psychomotorischer Retardation und es trat eine Erhöhung des Blutflusses nach acht Wochen antidepressiver Therapie der verlangsamteten Patienten auf (Yin et al. 2018). Es gibt also die Möglichkeit zu Veränderungen im SMN bei verlangsamteten Patienten durch eine antidepressive Therapie.

Ein anderer Aspekt, der als kritisch für die psychomotorische Funktion beschrieben wurde, ist die Balance zwischen den beiden RS-Netzwerken *default mode network* (DMN) und SMN (Northoff et al. 2021). Die Unterschiede in der Variabilität des SMN und der Variabilität des DMN können mit einem Waagschalenprinzip erklärt werden. In einer Manie überwiegt die Variabilität des SMN, während in einer Depression die des DMN überwiegt (Martino et al. 2016). In der Zusammenschau mit der Agitation als typischem Symptom der Manie und der Retardation als typischem Symptom der Depression wurde dann das Modell vorhergesagt, dass die Balance zwischen den Variabilitäten der beiden Netzwerke auch eine Rolle für die psychomotorischen Fähigkeiten spielt (Northoff et al. 2021). Experimentelle Evidenz hierfür steht allerdings noch aus (Northoff et al. 2021).

Als dritter Einflussfaktor auf die psychomotorische Funktion wurde das Verhältnis der Aktivität des SMN zum globalen Signal des Gehirns postuliert. Hierbei wurde angenommen, dass bei einer erhöhten Kontribution des SMN zum globalen Signal eine Agitation vorliegen dürfte, während bei einer verminderten Kontribution eine Retardation auftreten sollte (Northoff et al. 2021). Diese Schlussfolgerung beruht darauf, dass gezeigt werden konnte, dass bei bipolar depressiven Patienten in einer manischen Phase das globale Signal stärker von der Aktivität im SMN beeinflusst wird und dies im Zusammenhang mit ihrer psychomotorischen Aktivierung steht (Zhang et al. 2019, so zitiert in Northoff et al. 2021).

Über die Verbindung des präzentralen Gyrus mit dem HPC im Kontext des zweiten hippocampalen Netzwerks (Genzel et al. 2015) besteht auch eine mittelbare Konnektivität zum gesamten DMN (Andrews-Hanna et al. 2010) (siehe Abbildung 1). Auch die beschriebene, für die motorische Gedächtniskonsolidierung kritische Verbindung zwischen rechtem HPC und medialem präfrontalem Kortex im Aktivitätszustand (Genzel et al. 2015) (siehe 1.6.2) existiert im RS als ein Teil des DMN (Andrews-Hanna et al. 2010) und ist so mittelbar auch mit der Referenzregion im rhM1 über den rechten HPC verbunden.

Das DMN zeigt bei unipolarer Depression eine verminderte innere Konnektivität (Kaiser et al. 2015). Bei bipolaren Patienten in einer depressiven Phase trägt der HPC als Teil des DMN mehr zum globalen Signal bei als bei manischen oder remittierten bipolaren Patienten (Zhang et al. 2019). Beim Vorliegen depressiver Symptome finden sich also sowohl bei unipolar als auch bei bipolar depressiven Patienten Veränderungen im DMN. Dass die Unterschiede zu gesunden Probanden dabei keineswegs bei beiden Erkrankungen gleichartig sind, hat sich ebenfalls bereits gezeigt (Liu et al. 2015; Goya-Maldonado et al. 2016). Im RS gibt es eine höhere Konnektivität im DMN zum HPC bei unipolar depressiven Patienten verglichen mit bipolar depressiven (Goya-Maldonado et al. 2016). Bei diesen Unterschieden interessiert vor allem aber auch das Wechselspiel des DMN mit dem SMN aufgrund des in diesem Abschnitt weiter oben beschriebenen postulierten Zusammenhangs mit der Psychomotorik.

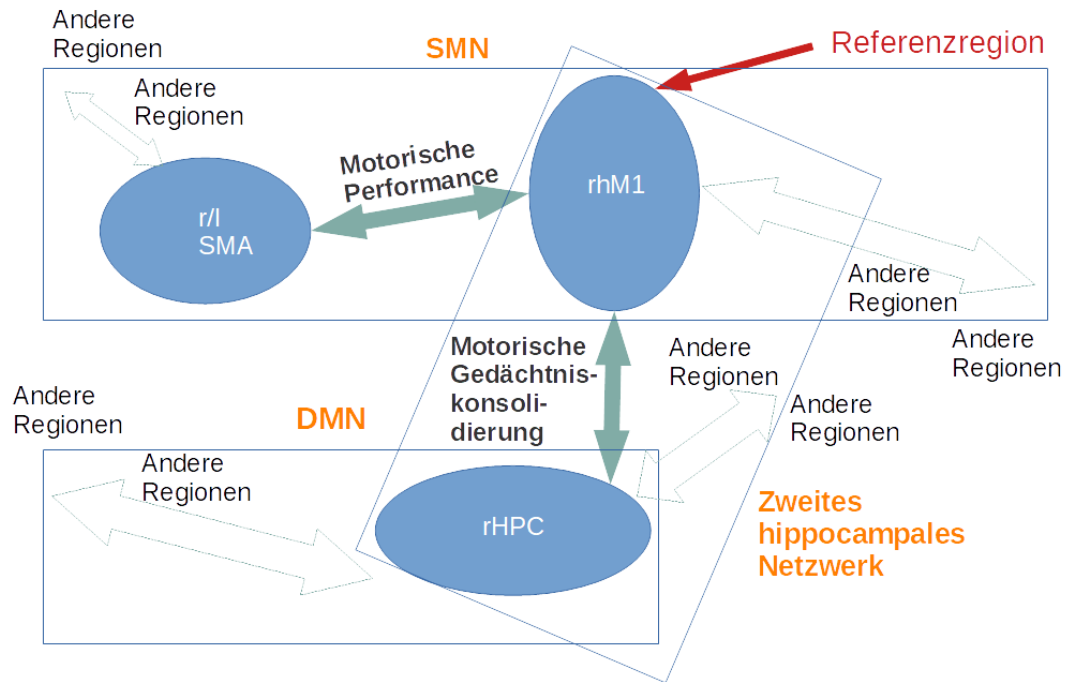


Abbildung 1: Schema Zusammenhang interessierender neuronaler Regionen und angenommene Bedeutung für die motorische Performance und Gedächtniskonsolidierung SMN = *sensory motor network*; DMN = *default mode network*; rhM1 = rechtes primäres motorisches Handareal; r/l SMA = bilaterales supplementäres motorisches Areal; rHPC = rechter Hippocampus; gefüllte grüne Pfeile = in den Hypothesen angenommene, für die motorischen Fähigkeiten bedeutende Konnektivitäten; ungefüllte Pfeile = Konnektivitäten, die sich in der Analyse gemäß der Literatur zeigen könnten; blaue Kästen = funktionelle neuronale Netzwerke; andere Regionen = andere Regionen innerhalb oder außerhalb des Netzwerks (Kasten); Eigene Abbildung

1.8 Zusammenfassung Ziele und Hypothesen

Zusammenfassend stellt sich also die Frage, wie sich die motorische Performance und Gedächtniskonsolidierung der uni- und bipolar depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen im Verlauf einer antidepressiven Behandlung verhalten. Dies soll aus behavioraler Sicht evaluiert werden und einflussnehmende neuronale Mechanismen im RS dazu aufgeklärt werden.

Dabei wird aus behavioraler Sicht die Hypothese aufgestellt, dass die motorische Performance und Gedächtniskonsolidierung bei den Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe eingeschränkt ist, sich aber im Verlauf einer antidepressiven Behandlung verbessert. Für die motorische Performance wird erwartet, dass die bipolar depressiven Patienten stärker beeinträchtigt sind als die unipolar depressiven, während bei der motorischen Gedächtniskonsolidierung die unipolar depressiven als stärker eingeschränkt erwartet werden. Dabei wird ein Einfluss der Faktoren Geschlecht (Männer besser als Frauen), Alter (Jüngere besser als Ältere), Bildung (mehr Bildungsjahre höhere Leistung), Komplexität der Erkrankung (jüngeres Erstmanifestationsalter, längere Erkrankung, höhere Episodenanzahl assoziiert mit stärkerer Einschränkung), Symptomausprägung (stärkere

Symptome stärkere Einschränkung) postuliert. Ein Einfluss des *Loads* der Medikation bestehend aus Medikamentenanzahl und Dosis wird nicht erwartet.

Aus neuronaler Sicht ergibt sich die Hypothese, dass die Konnektivität des rhM1 mit dem SMA bei beiden Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe vermindert sein wird, sich aber zwischen den Patientengruppen analog zu den erwarteten Einschränkungen der motorischen Performance unterscheidet und im Verlauf der antidepressiven Therapie verbessert. Es ist wichtig für die Medikation mittels *medication load* zu kontrollieren, ein Einfluss des *medication load* auf diese funktionelle Konnektivität wird allerdings als eher unwahrscheinlich angesehen. Eine Hypothese ist weiterhin, dass die rhM1-SMA-Konnektivität über alle Gruppen hinweg mit der motorischen Performance korreliert und außerdem in linearem Zusammenhang steht mit der Ausprägung der Symptome der Erkrankungen.

Außerdem besagt eine weitere Hypothese, dass die Konnektivität des rhM1 mit dem rechten HPC bei den Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger ausgeprägt sein wird, sich aber zwischen den Patientengruppen gleich der erwarteten Unterschiede in der motorischen Gedächtniskonsolidierung unterscheidet und im Verlauf der antidepressiven Therapie verbessert. Auch hier ist eine Kontrolle für die Medikation mittels *medication load* sinnvoll, ein Einfluss des *medication load* auf die Konnektivität wird hier aber ebenfalls als eher unwahrscheinlich angesehen. Zudem wird erwartet, dass die rhM1-HPC-Konnektivität über alle Gruppen hinweg mit der motorischen Gedächtniskonsolidierung korreliert und einen linearen Zusammenhang mit der Ausprägung der Symptome der Erkrankungen zeigt.

2 Material und Methoden

Die Daten, auf denen diese Arbeit beruht, wurden im Rahmen einer longitudinalen Beobachtungsstudie in den Jahren 2016–2017 an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) erhoben. Die Studie mit dem Namen „Funktionelle Magnetresonanztomografie Biomarker zur Differenzialdiagnostik affektiver Störungen“ (AFFDIS) wurde vom Ethikkomitee der UMG genehmigt. Die Antragsnummer des Ethikantrags lautet: EK 27/10/15. Die Durchführung oblag PD Dr. med. Roberto Goya-Maldonado und Sören Noack als Studienverantwortliche sowie unter ihrer Aufsicht Mitarbeitern der Arbeitsgruppe des Labors für systemische Neurowissenschaften und Bildgebung in der Psychiatrie. Vor der ersten Studienvisite erfolgte ein Aufklärungsgespräch über die Studie und die Probanden gaben ihr informiertes schriftliches Einverständnis.

In der Studie wurden zwei Patientengruppen sowie eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden untersucht. Eine Patientengruppe bildete unipolar depressive Patienten. Die andere Patientengruppe bestand aus bipolar depressiven Patienten. Die Patienten befanden sich in stationärer Behandlung in der UMG oder dem Asklepios Fachklinikum Göttingen. Die gesunden Probanden für die Kontrollgruppe wurden mithilfe von Aushängen und mündlicher Anwerbung rekrutiert, wobei auf eine Passung des Alters, des Geschlechts und des Bildungsstandes zu den Patienten geachtet wurde.

2.1 Longitudinaler Aufbau der Studie

Die Studie bestand aus zwei Studienvisiten, zwischen denen jeweils ungefähr vier bis fünf Wochen liegen sollten. In den Wochen zwischen den beiden Studienvisiten erhielten die Patienten eine übliche Behandlung ihrer Erkrankung, die von den zuständigen Ärzten und anderen Behandlern des multiprofessionellen Teams der beiden Krankenhäuser, welche nicht Teil des Studienteams waren (naturalistisches Design), bestimmt und realisiert wurde. Die Patienten erhielten zum Beispiel medikamentöse Umstellungen, Elektrokrampftherapie, Psychotherapie, Ergotherapie und anderes. Auch die Entlassung der Patienten konnte erfolgen. In diesem Fall wurde die zweite Studienvisite üblicherweise als ambulanter Termin durchgeführt. Das Ziel der Studie war somit die Beobachtung der Veränderung symptomatischer Patienten im Rahmen einer üblichen stationären Therapie. Die gesunde Kontrollgruppe erhielt keine Intervention zwischen den zwei Studienvisiten.

Der Aufbau der ersten und zweiten Studienvisite war gleich. Jede Studienvisite bestand jeweils aus Terminen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. An jedem der zwei Tage wurde der FTT durchgeführt. Zudem wurden an den Tagen Selbstauskunfts-Fragebögen, ein Interview für Fremdbeurteilungs-Fragebögen, eine Blutabnahme, das Training der Aufgaben während der fMRT und eine fMRT durchgeführt. An einem der beiden Tage einer Studienvisite wurde die fMRT durchgeführt wobei das Training der Aufgaben und die

Blutabnahme stets am selben Tag möglichst zeitnah zur fMRT erfolgte. Auch die Bearbeitung der Selbstauskunfts-Fragebögen und das Interview erfolgten an einem der Termine der jeweiligen Studienvsiste.

Die Probanden wurden angewiesen 24 Stunden vor der fMRT keinen Alkohol zu sich zu nehmen und zwei Stunden zuvor kein Koffein oder Nikotin zu konsumieren.

Es wurden verschiedene Selbstauskunfts-Fragebögen von den Probanden bearbeitet. Nicht alle wurden im Rahmen dieser Arbeit genutzt, da AFFDIS auch Daten für andere Forschungsprojekte lieferte und nicht alle diese Daten auch für das hier vorgestellte Projekt relevant waren. Relevant für dieses Projekt waren neben Fragen zum demografischen Hintergrund bei allen Probanden auch Fragen zur Krankheitsvorgeschichte der kranken Probanden. Diese Daten entsprachen den Angaben zu Studienbeginn.

Als demografischer Hintergrund wurde das Geschlecht, das Alter und die Bildungszeit in Jahren einbezogen. Als Bildungszeiten wurden alle Zeiten schulischer oder beruflicher Weiterbildung also beispielsweise auch Praktika und länger andauernde Fortbildungen gezählt. Zudem wurde die selbst benannte Händigkeit der Probanden zur Gruppenbeschreibung erhoben.

Als Parameter der Krankheitsvorgeschichte wurden das Alter bei Auftreten der ersten Episode der Erkrankung (depressiv, manisch oder hypomanisch), die Anzahl der depressiven, manischen und hypomanischen Episoden sowie die Anzahl der Jahre seit Erkrankungsbeginn erhoben.

Zudem wurde von den verschiedenen psychologischen Selbstauskunfts-Fragebögen das Beck-Depressions-Inventar in der revidierten Form (BDI-II), welches von allen Probanden ausgefüllt wurde, zur Messung depressiver Symptome sowie die Symptom-Checkliste von L.R. Derogatis (2002) in der deutschen Version (SCL-90-R), welche nur von den gesunden Probanden ausgefüllt wurde, zum Screening auf relevante psychische Belastung in dieses Projekt einbezogen.

Im Interview wurden der für dieses Projekt relevante Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) zur Beurteilung der Schwere der depressiven Symptome sowie der Young-Mania-Rating-Scale (YMRS) in der deutschen Version zur Beurteilung von manischen Symptomen eingesetzt.

Es wurde das BDI-II als primäre Skala für die depressiven Symptome gewählt. Der MADRS sollte nur als kontrollierende Skala bei relevanten Ergebnissen herangezogen werden. Das BDI-II korreliert stark mit dem MADRS, bietet aber den Vorteil, dass es verstärkt auf kognitive Symptome fokussiert und weniger die Stimmung, Ängstlichkeit und vegetative Symptome in den Blick nimmt (Uher et al. 2008), was in einem stärkeren Bezug zu den Fragestellungen dieser Studie mit einem kognitiven Test steht. Zudem wurde gezeigt, dass das BDI-II als Selbstbeurteilungsfragebogen besser mit der RS-Aktivität des Gehirns,

gemessen mittels Positronenemissionstomografie, korreliert als ein Fremdbeurteilungsfragebogen (in genannter Untersuchung der *Hamilton depression scale*) (Milak et al. 2010).

2.2 Allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Ein Einschlusskriterium war ein Alter der Probanden zwischen 18 und 65 Jahren. Als Maximalalter wurde ein Alter von 65 Jahren gewählt, da in der Literatur für eine Population ab 65 Jahren gezeigt wurde, dass Depressionen in dieser Altersgruppe häufig mit einem *mild cognitive impairment* einhergehen (Richard et al. 2013). Somit wären kognitive Einschränkungen bei Einschluss älterer Probanden nicht mehr sicher auf das Vorliegen uni- oder bipolarer Depressionen zurückzuführen gewesen. Um die gesamte Variabilität der Händigkeit in der Stichprobe abzubilden, konnten die Probanden sowohl rechts- als auch linkshändig sein.

Als unipolar depressive Patienten konnten Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wenn bei ihnen durch die behandelnden Ärzte die Diagnose einer depressiven Episode oder einer aktuell symptomatischen rezidivierenden depressiven Störung nach ICD-10-GM (DIMDI 2019) gestellt wurde. Als bipolar depressive Patienten konnten Patienten in die Studie eingeschlossen werden, wenn bei ihnen durch die behandelnden Ärzte die Diagnose einer bipolar affektiven Störung mit gegenwärtig depressiver Episode nach ICD-10-GM gestellt wurde (DIMDI 2019). Diese Diagnosen sollten möglichst die einzigen psychiatrischen Diagnosen der Patienten darstellen, jedoch gelang es nicht immer begleitende psychiatrische Erkrankungen, insbesondere in der Vorgeschichte, ganz auszuschließen. Allerdings musste die Diagnose der depressiven Episode, rezidivierenden depressiven Störung oder bipolar affektiven Störung nach dem Dafürhalten der behandelnden Ärzte der vorrangige Grund psychischer Belastung und Behandlung sein.

Als gesunde Kontrollpersonen konnten Probanden eingeschlossen werden, bei denen keine psychiatrische Erkrankung aktuell oder in der Vorgeschichte vorlag. Auch durften sie keine psychotropen Medikamente einnehmen. Zum Ausschluss aktueller allgemeiner psychischer Belastung der Kontrollpersonen wurde die SCL-90-R angewendet. Bei einer klinischen Relevanz, definiert als das Überschreiten des Grenzwerts der Skala (siehe 2.5.1), sollten die Probanden nachträglich ausgeschlossen werden. Es lag bei keinem gesunden Probanden ein klinisch relevanter T-Wert vor, sodass im Vergleich mit der Eichstichprobe des Tests eine Zugehörigkeit zur gesunden Population angenommen werden konnte. Zudem wurde im Sinne eines Doppelchecks der BDI-II Score betrachtet, um depressive Symptome zu erkennen. War dieser Wert klinisch auffällig, wurde zusätzlich die Skala „Depressivität“ des SCL-90-R separat ausgewertet und auf das Vorliegen klinischer Relevanz untersucht (siehe 2.5.1). Es musste allerdings kein Proband, der als gesunde Kontrollperson rekrutiert wurde, aufgrund des Symptomchecks nachträglich ausgeschlossen werden (siehe 3.1).

Ausschlusskriterien stellten Hirnverletzungen oder Hirnoperationen in der Vergangenheit oder neurologische Erkrankungen dar. Es durften auch keine anderen organischen Ursachen

für eine depressive Symptomatik vorliegen. Der Konsum von illegalen Substanzen im letzten Monat oder eine aktuelle Substanzabhängigkeit waren ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Auch Probanden, welche unfähig waren selbstständig in die Studie einzuwilligen oder die Aufgaben und Fragebögen zu bearbeiten, konnten nicht teilnehmen. Letzteres konnte beispielsweise bei Vorliegen einer starken Einschränkung der Sehkraft gegeben sein. Auch Probanden, bei welchen keine fMRT durchgeführt werden konnte, wurden ausgeschlossen.

2.3 Umgang mit fehlenden Daten

Fehlten einzelne Angaben in den Fragebögen, beispielsweise eine fehlende Beantwortung einzelner Items, oder in den Medikamentenplänen, beispielsweise eine fehlende Dosierung, wurden die Angaben der anderen Studienvisite übernommen, um möglichst wenige Probanden ausschließen zu müssen.

Bei drei Probanden fehlten die Ergebnisse eines FTT. Die Ergebnisse wurden mittels einer Imputation der Ergebnisse des entsprechenden Tages der anderen Studienvisite ersetzt.

Aufgrund der Schwierigkeit ihre Stimmung in der Rückschau genau zu erinnern, konnten einige Patienten die Anzahl ihrer symptomatischen Episoden nicht nennen und daher keine oder nur ungenaue Angaben machen. Hier wurde dann als spezielle Imputationstechnik die Ersetzung dieser Werte durch den Mittelwert durchgeführt (Häufigkeit der Durchführung und eingesetzte Mittelwerte siehe Anhang Tabelle A1).

Fehlten die Aufnahmen der fMRT oder die Daten einer gesamten Studienvisite, weil den Probanden eine vollständige Teilnahme nicht möglich war, wurden diese Probanden ausgeschlossen (siehe 3.1).

2.4 Finger-Tapping-Test

2.4.1 Durchführung

Der FTT, mit welchem die motorische Performance und Gedächtniskonsolidierung der Probanden gemessen wurde, wurde in Orientierung an Walker et al. (2002; 2003) mit leichten Modifizierungen wie im Folgenden beschrieben durchgeführt.

Der Test wurde am Computer durchgeführt. Es wurde den Probanden eine fünfgliedrige Zahlenfolge präsentiert. Diese mussten sie mit ihrer nicht-dominanten Hand auf einer modifizierten Computertastatur, welche nur Tasten für die Zahlen 1-4 enthielt, eintippen. Dabei wurde jeder Zahl ein bestimmter Finger zugeordnet. Der kleine Finger musste die Taste mit der Nummer eins bedienen, der Ringfinger die mit der Nummer zwei, der Mittelfinger die mit der Nummer drei und der Zeigefinger die mit der Nummer vier.

An den beiden Tagen der ersten Studienvisite wurde den Probanden die Zahlenfolge „4-1-3-2-4...“ präsentiert. Die Probanden mussten also die Finger in folgender Reihenfolge

zum Drücken benutzen: Zeigefinger, kleiner Finger, Mittelfinger, Ringfinger, Zeigefinger. Es gab zwölf 30 Sekunden dauernde Arbeitsphasen mit jeweils 20 Sekunden Pause zwischen ihnen. In den Arbeitsphasen wurde die Zahlenfolge des Tests eingeblendet, um das Arbeitsgedächtnis der Probanden weniger anzusprechen (Walker et al. 2002; 2003). Die Zahlenfolge musste von den Probanden so schnell und genau wie möglich während der Arbeitsphasen abgetippt werden. Jeder Tastendruck wurde auf dem Bildschirm mit der Einblendung eines Punktes visuell bestätigt. Es wurde allerdings nicht angezeigt, ob die richtige Taste gedrückt wurde. Der Computer zeichnete auf, wie oft die fünfgliedrige Folge eingetippt wurde, wie oft diese richtig war und wie viele Fehler gemacht wurden. In den 20 Sekunden Pause zwischen den Arbeitsphasen wurde die Zahlenfolge nicht angezeigt und die Probanden sollten das Tippen der Folge unterbrechen. Am Ende jeder Pause ertönte ein akustisches Signal, das den Wechsel zur Arbeitsphase markierte.

Am zweiten Tag der ersten Studienvisite wurde der Test erneut wie am ersten Tag durchgeführt und auch die präsentierte Folge war dieselbe. So konnte im Vergleich zu den Ergebnissen des Vortages der Lerneffekt über Nacht durch die motorische Gedächtniskonsolidierung gemessen werden.

An den beiden Tagen der zweiten Studienvisite war die Durchführung des Tests analog zu derjenigen der ersten Studienvisite. Allerdings wurde nun an beiden Tagen die Zahlenfolge „1-4-2-3-1...“ verwendet. Dementsprechend lautete die Bewegungsabfolge der Finger hier: kleiner Finger, Zeigefinger, Ringfinger, Mittelfinger, kleiner Finger. Die Abfolge, in welcher die Finger von den Probanden angesteuert werden mussten, unterschied sich also von der ersten zur zweiten Studienvisite, damit sich die Probanden ein neues Bewegungsmuster aneignen mussten.

Der FTT stellt bei Bewohnern westlicher Nationen, welche üblicherweise an die Nutzung einer Computertastatur gewöhnt sind, die Adaption einer bekannten Aufgabe dar und nicht das neue Erlernen einer motorischen Aufgabe (Genzel et al. 2011). Daher war bei der Verwendung verschiedener Zahlenfolgen kein Wiederholungseffekt des FTT im Studienverlauf zu erwarten, da die Aufgabe für jede neue Zahlenfolge eine neue Adaption darstellte. Dies bestätigte sich auch in der Literatur, wo kein Lerneffekt bei der Wiederholung des FTT mit einer anderen Sequenz offenbar wurde (Fischer et al. 2002). Das Studiendesign umfasste sicherheitshalber dennoch eine gesunde Kontrollgruppe, um die Unterscheidung möglicher longitudinaler Effekte in den Patientengruppen durch die Wiederholung des Tests von denen der Behandlung zu ermöglichen.

2.4.2 Kennzahlen

Für die Auswertung war nur die Anzahl der richtig getippten Folgen relevant, da so in einem Wert die Genauigkeit und die Geschwindigkeit des motorischen Vorgangs gemessen werden können (Walker et al. 2002; 2003).

Die motorische Performance wurde mit der Leistungsfähigkeit im FTT am ersten Tag jeder Studienvisite gemessen. Hierzu wurde der Mittelwert der richtig getippten Folgen der letzten drei Arbeitsphasen (10-12) berechnet. In der Literatur wurde gezeigt, dass bei gesunden Probanden die Leistung zwar während mehrerer Arbeitsphasen immer weiter ansteigt, allerdings in immer geringerem Ausmaß (Walker et al. 2003). Besonders auf die ersten drei Arbeitsphasen scheint ein Großteil der Performanceverbesserung während des Tests zu entfallen (Walker et al. 2003). Die jeweils letzten sechs Arbeitsphasen eines jeden FTT wurden als Plateau der Leistungsfähigkeit beschrieben (Manoach et al. 2010). Daher sollten für eine konsistente Performancemessung Arbeitsphasen des FTT einbezogen werden, in welchen sich bereits das Leistungsplateau ausgebildet hat.

Bei gesunden Probanden konnte eine signifikante Verbesserung über Nacht bei Einbezug der Ergebnisse der letzten drei Arbeitsphasen des ersten Testtags und Einbezug aller Arbeitsphasen der Testwiederholung am nächsten Tag gezeigt werden (Walker et al. 2003).

Bei unipolar depressiven Probanden wurde die Einschränkung der motorischen Gedächtniskonsolidierung gezeigt, wenn die Differenz der Mittelwerte der letzten drei Arbeitsphasen beider Tage untersucht wurde (Dresler et al. 2010a; 2011). Unter Einbezug der letzten sechs Arbeitsphasen beider Testtage in die Analyse, konnte bei gesunden Probanden im Gegensatz zu schizophrenen Patienten eine übernächtlige Verbesserung der Performance gezeigt werden (Manoach et al. 2010). Depressive Patienten scheinen ähnliche Einbußen in der Fähigkeit zum motorischen Lernen zu haben wie schizophrene, wenn man die letzten drei Arbeitsphasen von insgesamt acht des ersten Tages und alle sechs von sechs Arbeitsphasen des zweiten Tages einbezieht (Genzel et al. 2015).

In diesem Projekt wurde in Orientierung an Genzel et al. (2015) der Kennwert der motorischen Performance vom Mittelwert der letzten sechs Arbeitsphasen des zweiten Tages der entsprechenden Studienvisite abgezogen. Dieser Differenzwert stellte die Kennzahl der übernächtligen Gedächtniskonsolidierung dar. In die Kennwerte flossen in AFFDIS also die Arbeitsphasen zehn, elf und zwölf am ersten Tag sowie die Arbeitsphasen sieben bis zwölf am zweiten Tag ein, was allerdings einen Unterschied zur Referenzstudie von Genzel et al. (2015) darstellt, in welcher am ersten Testtag nur acht Arbeitsphasen und am zweiten Testtag nur sechs Arbeitsphasen durchgeführt wurden. Für den zweiten Tag wurden also in Genzel et al. (2015), anders als in dieser Studie, die ersten Arbeitsphasen des Tages einbezogen. Um zu kontrollieren, ob eine alternative Berechnung mit Nutzung dieser ersten Arbeitsphasen vom zweiten Tag zu anderen Ergebnissen führt, wurde die behaviorale Hauptanalyse der motorischen Gedächtniskonsolidierung wiederholt. Bei dieser alternativen Berechnung der Kennzahl der motorischen Gedächtniskonsolidierung wurde der Mittelwert der Arbeitsphasen zehn bis zwölf am ersten Tag vom Mittelwert der Arbeitsphasen eins bis sechs am zweiten Tag abgezogen.

2.5 Charakterisierung der Gruppen

2.5.1 Punktwerte Selbstbeurteilungsfragebögen

Das BDI-II wurde angewendet, um das Vorliegen depressiver Symptome in allen drei Gruppen auf einer Skala zu quantifizieren. Es wurde gemäß Testbeschreibung durch Addition aller Items die Gesamtpunktzahl (0 bis 63) gebildet und ein Cut-off-Wert von acht angenommen bei dessen Überschreiten von klinisch relevanten depressiven Symptomen auszugehen ist (Beck et al. 1996, so zitiert in Weyer und Koeppen 2015).

Die SCL-90-R wurde primär nur anhand ihrer Gesamtpunktzahl, dem sogenannten *global severity index* ausgewertet, um die Kontrollpersonen auf eine allgemeine psychische Belastung zu untersuchen. Dies sollte sicherstellen, dass keine Probanden als gesunde Probanden eingeschlossen wurden, bei welchen eine krankheitssuspekte psychische Belastung vorlag. Als Grenzwert wurde ein alters- und geschlechtsabhängiger T-Wert von 63 für den *global severity index* genommen. Bei Erreichen oder Überschreiten dieses Grenzwertes ist von einer relevanten psychischen Belastung auszugehen. Die Bestimmung der T-Werte erfolgte anhand der Bestimmungstabelle der repräsentativen Eichstichprobe Erwachsener (Franke 2002). Wurde eine klinische Auffälligkeit im BDI-II festgestellt, wurde zusätzlich die Skala „Depressivität“ der SCL-90-R, wie im Manual beschrieben, anhand der Bestimmungstabelle der repräsentativen Eichstichprobe Erwachsener ausgewertet. Als Grenzwert wurde hier ein T-Wert von 60 angenommen, über welchem von einer Auffälligkeit zu sprechen ist (Franke 2002), welche nicht vereinbar mit der Zugehörigkeit zur Kontrollgruppe gewesen wäre.

2.5.2 Punktwerte Fremdbeurteilungsfragebögen

Beim MADRS, welcher in dieser Arbeit zur Fremdbeurteilung der depressiven Symptome eingesetzt wurde, ist gemäß Testbeschreibung die Gesamtpunktzahl (0 bis 60) gebildet und ein Cut-off-Wert von zwölf angenommen worden, bei dessen Überschreiten von klinisch relevanten depressiven Symptomen auszugehen ist (Neumann und Schulte 1988, so zitiert in Weyer 2005).

Die Bildung der Gesamtpunktzahl (0 bis 60) des YMRS erfolgte gemäß Testbeschreibung ebenfalls durch Addition aller Items. Es wurde ein Cut-off-Wert von neun angenommen, bei dessen Überschreiten von klinisch relevanten manischen Symptomen auszugehen ist (Weyer und Koeppen 2015).

2.5.3 Medication load

Um die Einflüsse der Medikation auf die kranken Studienprobanden zu quantifizieren wurde für beide Studienvisiten ein *medication load* berechnet (Phillips et al. 2008). Hierbei wird jedem regelmäßig eingenommenen psychotropen Medikament ein Punktwert gegeben und die

Punktwerte dann zu einer Gesamtsumme addiert (Hassel et al. 2008; 2009; Versace et al. 2008; Almeida et al. 2009c).

Der *medication load* war besonders geeignet, da eine Auftrennung der Gruppen nach der eingenommenen Medikation zur Kontrolle der Medikationseinflüsse nicht erfolgen sollte, um die statistische Power zu bewahren und multiples Testen zu verhindern. Zudem bietet der *medication load* den Vorteil, dass auch andere Einflüsse, die sich in einer intensivierten Pharmakotherapie widerspiegeln, mit diesem Surrogatparameter einbezogen werden, insbesondere die höhere Komplexität der Erkrankung (Phillips et al. 2008).

In Orientierung an Konzepten zur Messung des *medication load* aus der Literatur (Hassel et al. 2008; 2009; Versace et al. 2008; Almeida et al. 2009c) wurde ein angepasstes Konzept zur Messung der Medikation entwickelt. Das Ziel in AFFDIS war, die am Tag der fMRT der jeweiligen Studienvisite eingenommene psychotrope Medikation möglichst präzise einzubeziehen, um den tagesaktuellen Einfluss dieser Medikamente zu bestimmen. Daher wurde bei den psychotropen Medikamenten eine Bestimmung ihrer Blutkonzentration angestrebt, wofür bei beiden Studienvisiten eine Blutabnahme erfolgte. Die Blutabnahme wurde mindestens zehn Stunden nach der letzten Einnahme des Medikaments durchgeführt, um die Konzentration nach dem First-pass-Effekt in der Leber zu bestimmen. Da die Einflüsse der psychotropen Medikation auf die Aktivität des Gehirns besonders wichtig zu beachten sind (Phillips et al. 2008), erfolgte die Blutabnahme möglichst zeitnah zur fMRT. Die Bestimmung der Medikamente im Blut erfolgte im Zentrallabor der UMG. In einem Ausnahmefall wurde aus organisatorischen Gründen Valproat im Labor amedes MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin in Göttingen bestimmt. Für eine Auflistung der psychotropen Medikamente, die von Patienten der Studie regelmäßig eingenommen wurden und im Zentrallabor der UMG zum Zeitpunkt der Studie bestimmt werden konnten, siehe Tabelle 1. Das Zentrallabor der UMG bzw. auch das amedes MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin Göttingen stellten Angaben über den für ein Medikamentenmonitoring zu berücksichtigendem Stoff im Blut und seine Referenzkonzentration zur Verfügung. Eine Auflistung dieser Informationen findet sich ebenfalls in Tabelle 1.

Bei Medikamenten, welche laborseitig nicht im Blut bestimmt werden konnten oder dies aus anderen Gründen bei einzelnen Probanden nicht möglich war, wurde die anamnestisch erhobene eingenommene Dosis berücksichtigt. Hierfür wurde der Referenzbereich gemäß der digitalen Version der Roten Liste Arzneimittelinformationen für Deutschland mit Stand Mai 2020 (Rote Liste Service GmbH 2020) recherchiert. Da in der Roten Liste die Referenzbereiche zum Teil für bestimmte Indikationen angegeben werden (Rote Liste Service GmbH 2020), die spezielle Indikation bei den Studienpatienten aber des Öfteren nicht bekannt war, wurde die am besten zur Erkrankung Depression oder bipolare Störung passende Indikation ausgewählt und dann für alle Patienten der jeweiligen Gruppe verbindlich angewendet. Eine Auflistung aller im *medication load* berücksichtigten

Medikamente, welche von in dieser Studie untersuchten Patienten regelmäßig eingenommen wurden, findet sich in Tabelle 1. Ebenso finden sich in Tabelle 1 die Referenzbereiche für die – dort ebenfalls angegebenen – angenommenen Indikationen und Formulierungen.

Die Zuordnung der Medication-load-Punktwerte erfolgte folgendermaßen: war das Medikament im Referenzbereich (Blut oder Dosis) wurde der Zahlenwert zwei vergeben, war es über dem Referenzbereich wurde der Zahlenwert drei vergeben. Bei Medikamenten unter dem Referenzbereich wurde der Zahlenwert eins vergeben. Wurde ein Medikament nicht oder nur bedarfsweise – also nicht regelmäßig – eingenommen erhielt es den Punktwert null.

Allerdings gab es Abweichungen von dieser Bepunktung für Hormone und Lithium. Bei letzterem gab es nur bei der Bepunktung anhand der Dosis, nicht jedoch bei der Blutbestimmung, eine Abweichung. Bei den Hormonen außer Melatonin wurde immer der Punktwert zwei vergeben, da davon ausgegangen wurde, dass deren Dosis von den behandelnden Ärzten auf den individuellen Bedarf des Patienten eingestellt wurde. Ebenso wurde dies für die Gabe von Lithium angenommen, da hierfür die Rote Liste die Eindosierung anhand der im Blut bestimmbaren Konzentration vorgibt, sodass auch bei fehlender Bestimmung von Lithium im Blut der Punktwert zwei für Lithium vergeben wurde.

Tabelle 1: Von Patienten der AFFDIS-Kohorte regelmäßig eingenommene Medikamente und ihre Referenzbereiche zur Bestimmung des *medication load*

Medikamenten-kategorie	Medikament	Messbarer Stoff im Blut oder Anwendungszweck des Referenzbereichs Rote Liste	Referenzbereich		
			Min.	Max.	Einheit
Anticholinergikum	Biperiden	Allgemein Tabletten oder Retardtabletten	3	16	mg
Antidepressiva	Agomelatin	Allgemein Tabletten	25	50	mg
	Amitriptyline	Blutmessung Amitriptylin + Nortriptylin	80	200	µg/L
	Amitriptyline	Allgemein Tabletten oder Retardtabletten	50	150	mg
	Bupropion	Allgemein Tabletten (Retardtabletten 300mg übliche Dosis)	150	300	mg
	Citalopram	Blutmessung Citalopram	50	110	µg/L
	Citalopram	Behandlung von Depressionen Filmtabletten	20	40	mg
	Duloxetin	Blutmessung Duloxetin	30	120	µg/L
	Duloxetin	Depressive Erkrankung magensaftresistente Hartkapseln	60	60	mg
	Escitalopram	Blutmessung Escitalopram	15	80	µg/L
	Escitalopram	Episoden einer <i>major depression</i> Tabletten	10	20	mg
	Mirtazapin	Blutmessung Mirtazapin	30	80	µg/L
	Mirtazapin	Allgemein Filmtabletten oder Schmelztabletten	15	45	mg

Medikamenten- kategorie	Medikament	Messbarer Stoff im Blut oder Anwendungszweck des Referenzbereichs Rote Liste	Referenzbereich		
			Min.	Max.	Einheit
	Sertralin	Blutmessung Sertralin	10	150	µg/L
	Sertralin	Depression und Zwangsstörung Tabletten	50	250	mg
	Tianeptin	Allgemein Filmtabletten	37,5	37,5	mg
	Trazodon	Zur ambulanten Behandlung Tabletten	200	400	mg
	Venlafaxin	Blutmessung Venlafaxin + O-Desmethylvenlafaxin	100	400	µg/L
	Venlafaxin	Episoden einer <i>major depression</i> Tabletten und Retardtabletten	75	375	mg
	Antihistaminika	Promethazin	Längerfristige Einnahme unabhängig der Indikation Tabletten	20	100
Antikonvulsiva	Lamotrigin	Blutmessung Lamotrigin	2	10	mg/L
	Lamotrigin	Zieldosis bipolare Störung Tabletten	200	200	mg
	Pregabalin	Blutmessung Pregabalin*	2*	5*	mg/L*
	Pregabalin	Bei generalisierter Angststörung Hartkapseln	150	600	mg
Benzodiazepine	Diazepam	Ambulante Therapie Tabletten	5	10	mg
	Lorazepam	Angst-, Spannungs- und Erregungszustände und dadurch bedingte Schlafstörungen Tabletten	0,5	2,5	mg
Dopamin Agonisten	Rotigotin	Restless-Legs-Syndrom transdermales Pflaster, Dosis pro 24h	1	3	mg
Hormone	Dehydro- epiandrosteron	Hormonsubstitutionsbedarf	individuell		
	Hydrocortison	Hormonsubstitutionsbedarf	individuell		
	L-Thyroxin	Hormonsubstitutionsbedarf	individuell		
	Melatonin	Allgemein Retardtabletten	2	2	mg
Phasen- prophylaktika (<i>mood stabilizer</i>)	Lithium	Blutmessung Lithium	0,6	1,2	mmol/L
	Lithium	Allgemein Tabletten	Referenz ist die Bestimmung im Blut		
	Valproinsäure	Blutmessung Valproinsäure (amedes MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin)	50	100	mg/L
	Valproinsäure	Blutmessung Valproinsäure (Zentrallabor UMG)	346	696	µmol/L
	Valproinsäure	Bipolare Störung unterschiedliche Formulierungen	1000	2000	mg
Muskelrelaxans	Baclofen	Allgemein Tabletten	30	75	mg
Neuroleptika	Aripiprazol	Blutmessung Aripiprazol	150	500	µg/L
	Aripiprazol	Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung Tabletten	15	30	mg

Medikamenten- kategorie	Medikament	Messbarer Stoff im Blut oder Anwendungszweck des Referenzbereichs Rote Liste	Referenzbereich		
			Min.	Max.	Einheit
	Benperidol	Allgemeine Erhaltungsdosis Tabletten	1	6	mg
	Haloperidol	Blutmessung Haloperidol	1	10	µg/L
	Haloperidol	Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden bei bipolarer Störung Typ I Tropfen	2	10	mg
	Olanzapin	Blutmessung Olanzapin	20	80	µg/L
	Olanzapin	Phasenprophylaxe bei bipolarer Störung Filmtabletten	5	20	mg
	Pipamperon	Minimum empfohlen bei Schlafstörungen, Maximum allgemeine Gabe Tabletten	40	360	mg
	Quetiapin	Blutmessung Quetiapin	100	500	µg/L
	Quetiapin	Zur Zusatztherapie bei depressiven Erkrankungen (Episoden einer <i>major depression</i>) Retardtabletten	50	300	mg
	Quetiapin	Empfohlene Tagesdosis zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolarer Störung Retardtabletten	300	300	mg
	Quetiapin	Empfohlene Tagesdosis zur Behandlung von schweren depressiven Episoden Filmtabletten	300	300	mg
	Risperidon	Blutmessung Risperidon + 9-OH-Risperidon	20	60	µg/L
	Risperidon	Manie im Rahmen einer bipolaren Störung Filmtabletten	1	6	mg
Nicht- Benzodiazepine	Zolpidem	Allgemein Filmtabletten	10	10	mg
	Zopiclon	Allgemein Filmtabletten	7,5	7,5	mg
Opioid Agonisten	Oxycodon/ Naloxon	Allgemein Retardtabletten	20/ 10	20/ 10	mg

Die Referenzbereiche der Blutmessungen wurden während der Durchführung der Studie (2016-2017) auf den Befundmitteilungen aus dem Labor abgedruckt und von diesen übernommen. Eine Ausnahme bilden die mit einem „*“ markierten Angaben. Hier wurde der therapeutische Referenzbereich erst am 31.07.2020 auf Nachfrage vom Zentrallabor der UMG telefonisch mitgeteilt. Die Referenzbereiche für die eingenommene Dosis der Medikamente wurden den Angaben der digitalen Version der Roten Liste Arzneimittelinformationen für Deutschland mit Stand Mai 2020 entnommen (Rote Liste Service GmbH 2020).

Medikamente, bei denen keine psychotropen Wirkungen zu erwarten sind, wurden in die Berechnung des *medication load* nicht einbezogen. Eine Auflistung der Medikamente, die Probanden von AFFDIS regelmäßig eingenommen haben, welche aber nicht im *medication load* berücksichtigt wurden, findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Nicht-psychotrope von Patienten der AFFDIS-Kohorte regelmäßig eingenommene Medikamente

Acetylsalicylsäure
Allopurinol
Amlodipin
Bisoprolol
Candesartan
Cholecalciferol
Diclofenac
Dihydralazin
Disulfiram
Doxazosin
Enalapril
Etoricoxib
Fluvastatin
Folsäure
Hydrochlorothiazid
Ibuprofen
Kalium
Lercanidipin
Metoprolol
Novaminsulfon
Omeprazol
Pantoprazol
Phenprocoumon
Ramipril
Spirolacton
Torasemid
Valsartan
Verschiedene B-Vitamine
Vitamin B1

2.5.4 Auswertung relevanter Charakteristika der Probanden

Die Charakteristika der Probanden, die in AFFDIS erhoben und als relevant für die Fragestellungen dieses Projektes angenommen wurden sind die folgenden: Geschlecht, Alter, Bildung in Jahren, *medication load*, Veränderung des *medication load* im Studienverlauf, BDI-II-Punktzahl, Veränderung der BDI-II-Punktzahl im Studienverlauf, MADRS-Punktzahl, Veränderung der MADRS-Punktzahl im Studienverlauf, YMRS-Punktzahl, Veränderung der YMRS-Punktzahl im Studienverlauf, Alter bei Auftreten der ersten Episode, Jahre seit der ersten Episode, Anzahl depressiver Episoden, Anzahl manischer Episoden, Anzahl hypomanischer Episoden und die Häufigkeit (siehe auch 1.5 und 1.6). Dabei wurde der Wert für die Jahre seit der ersten Episode als Wert für die Dauer der Erkrankung verwendet.

Für die statistische Aufbereitung der Charakteristika der Probanden wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 26.0.0.0 64-bit verwendet, auf welches im Folgenden nur noch als SPSS verwiesen wird. In allen damit durchgeführten statistischen Tests wurde bei einem zweiseitigen p-Wert kleiner 0,05 die Nullhypothese abgelehnt. Die Methodik der statistischen Aufbereitung der charakterisierenden Faktoren wurde in einer statistischen Beratung bestätigt¹.

Zunächst wurde für alle charakterisierenden Kennzahlen eine deskriptive Statistik betrachtet. Dann wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson untersucht, ob sich die Verteilungshäufigkeit der Geschlechter in den drei Studiengruppen signifikant unterschied. Hierbei gilt, dass die zweiseitige asymptotische Signifikanz des Chi-Quadrats nach Pearson zu beurteilen ist, wenn keine der Gruppen und Kategorien eine erwartete Häufigkeit kleiner fünf hat und die zweiseitige exakte Signifikanz nach Fisher, wenn mindestens eine Gruppe eine erwartete Häufigkeit kleiner fünf hat (Field 2013). Diesen Interpretationsregeln wurde entsprochen.

Die parametrischen Variablen wurden jeweils mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet. Dies wurde sowohl für die Variablen, welche für alle Gruppen erhoben wurden, als auch für die Variablen, die nur für die Patientengruppen vorlagen, durchgeführt. Eine einfaktorielle ANOVA ist bei zwei Kategorien der unabhängigen Variable äquivalent zu einem t-Test (Field 2013). Hierbei wurden diese einfaktoriellen ANOVAs a priori als robust gegenüber Verletzungen der Annahme der Normalverteilung angesehen (Schmider et al. 2010; Blanca et al. 2017). Die Voraussetzung der Varianzhomogenität wurde mittels Levene-Test getestet. Bei Verletzung der Annahme wurde eine Anpassung des F-Tests nach Brown-Forsythe durchgeführt (Brown und Forsythe 1974, so zitiert in Field 2013). Bei Unterschieden zwischen den drei Gruppen wurden Post-Hoc-Tests durchgeführt, um diese näher zu charakterisieren. Da er bei ungleichen Gruppen und Varianzhomogenität angewendet werden kann, wurde bei Verletzung der Annahme der Varianzhomogenität der Games-Howell-Post-Hoc-Test gewählt (Field 2013). Bei vorliegender Varianzhomogenität wurde als Post-Hoc-Test Bonferroni ausgewählt, welcher sich für ungleiche Gruppengrößen bei Varianzhomogenität eignet (Field 2013).

2.6 Behaviorale Analyse

Die statistische Analyse des Verhaltens der Probanden im psychomotorischen FTT wurde mithilfe des Programms SPSS durchgeführt. Für alle damit durchgeführten statistischen Tests wurde als Entscheidungsgrenze ein p-Wert von kleiner 0,05 zur Ablehnung der

¹ Statistische Kurzberatung des Instituts für Medizinische Statistik der UMG am 08.09.2020 durch Herrn Fabian Kück.

Nullhypothese angewendet. Die Methodik wurde im Rahmen einer statistischen Beratung bestätigt².

2.6.1 Ohne Kovariaten

Zur Überprüfung der Hypothesen zur motorischen Performance der Probanden wurde zunächst eine Messwiederholungs-ANOVA ohne Kovariaten durchgeführt. Ebenso wurde zur Überprüfung der Hypothesen zur motorischen Gedächtniskonsolidierung eine Messwiederholungs-ANOVA gleicher Struktur durchgeführt. Der Kennwert aus dem FTT für die motorische Performance bzw. für die motorische Gedächtniskonsolidierung trat dabei als abhängige Variable auf. Beide Kennwerte erfüllten die Voraussetzung für die Messwiederholungs-ANOVA, dass die abhängige Variable rational skaliert sein muss. Als Innersubjektfaktor trat die Zeit mit zwei Messzeitpunkten auf. Der Zwischensubjektfaktor war die Gruppe mit den drei Kategorien „gesund“, „unipolar“ und „bipolar“.

Die Messwiederholungs-ANOVA hat als eine zu prüfende Voraussetzung, dass die Residuen normalverteilt sein müssen (Field 2013). Hierzu wurden bei Durchführung die nicht-standardisierten Residuen der Messwiederholungs-ANOVA abgespeichert und mittels Q-Q-Diagrammen auf Normalverteilung untersucht. Insgesamt wird die ANOVA allerdings als robust gegenüber möglichen Verletzungen der Annahme der Normalverteilung angesehen (Schmider et al. 2010; Blanca et al. 2017), weshalb nur diese grafische Beurteilung erfolgte.

Eine weitere, zu prüfende Voraussetzung der Messwiederholungs-ANOVA ist die Varianzhomogenität. Zur Prüfung dieser wurde der Levene-Test durchgeführt. Bei Varianzhomogenität wurde der Games-Howell-Post-Hoc-Test ausgewertet, da er sich bei ungleichen Gruppen und Varianzhomogenität eignet (Field 2013). Bei Varianzhomogenität hingegen wurde der Bonferroni-Post-Hoc-Test betrachtet, welcher sich für ungleiche Gruppengrößen bei Varianzhomogenität eignet (Field 2013).

Die weitere Voraussetzung der Messwiederholungs-ANOVA, das Vorliegen von Sphärizität, ist bei einem Innersubjektfaktor mit nur zwei Stufen immer erfüllt (Field 2013).

Bei Vorliegen signifikanter Effekte wurde die Effektstärke in Form des partiellen Eta-Quadrats angegeben.

2.6.2 Mit Kovariaten

Um den Effekt der in der Einleitung beschriebenen Einflussfaktoren (siehe 1.5.1 und 1.6.1) auf die motorische Performance und Gedächtniskonsolidierung zu testen, wurden weitere Messwiederholungs-ANOVAs mit Einbezug dieser Faktoren als Kovariaten berechnet. Die Einflussfaktoren wurden in allen Gruppen durch die Variablen Geschlecht, Alter, Bildung in

² Statistische Kurzberatung des Instituts für Medizinische Statistik der UMG am 08.09.2020 durch Herrn Fabian Kück.

Jahren, Veränderung des *medication load* im Studienverlauf und Veränderung der BDI-II-Punktzahl im Studienverlauf repräsentiert. Für die Patientengruppen kamen noch die Variablen Veränderung der MADRS-Punktzahl im Studienverlauf, Veränderung der YMRS-Punktzahl im Studienverlauf, Alter bei Auftreten der ersten Episode, Jahre seit der ersten Episode (als Kennzahl der Dauer der Erkrankung) und die Anzahl depressiver Episoden hinzu.

Da der longitudinale Verlauf der Erkrankung betrachtet wird, wurden anstatt den absoluten Werten zu einer der Studienvisiten die Veränderungen des *medication load*, der BDI-II-Punktzahl, der MADRS-Punktzahl und der YMRS-Punktzahl einbezogen.

Um die in allen Gruppen erhobenen Faktoren zu untersuchen, wurde die unter 2.6.1 beschriebene Messwiederholungs-ANOVA zur motorischen Performance bzw. Gedächtniskonsolidierung um die Kovariaten ergänzt.

Für die nur in den Patientengruppen erhobenen Faktoren wurde zunächst die Messwiederholungs-ANOVA wie unter 2.6.1 beschrieben mit nur den Patientengruppen wiederholt und dann erneut unter Einbezug dieser Faktoren berechnet.

Unterscheidet sich der charakterisierende Faktor nicht zwischen den Gruppen kann er als Kovariate einbezogen werden. Damit kann für seinen Effekt kontrolliert und der korrigierte Effekt der unabhängigen Variable abgelesen werden. Bei einem signifikanten Unterschied des charakterisierenden Faktors zwischen den Gruppen, kann ebenso aus der Analyse herausgelesen werden, ob der charakterisierende Faktor in der untersuchten Studienpopulation die abhängige Variable beeinflusst oder ein möglicher Einfluss des Innersubjekt- oder Zwischensubjektfaktors allein vorliegt. Allerdings kann der Effekt der unabhängigen Variable nicht vom Effekt der Kovariate bereinigt werden, da ihr Einfluss mit der unabhängigen Variable interagiert (Field 2013).

Ob eine Kovariate eine positive oder negative Korrelation zur abhängigen Variablen zeigt, ist aus der Messwiederholungs-ANOVA nicht abzulesen. Daher wurde bei Vorliegen einer Beeinflussung des Zwischensubjektfaktors dies grafisch mittels einer Auftragung der Kovariate auf der x-Achse gegen die abhängige Variable einer der beiden Studienvisiten auf der y-Achse und gruppenbezogenen Ausgleichsgeraden geprüft. Bei Vorliegen einer Interaktion zwischen der Kovariate und dem Innersubjektfaktor Zeit wurde hingegen die Veränderung der abhängigen Variable auf der y-Achse aufgetragen.

Es wurde die Homogenität der Regressionssteigungen der Kovariaten untersucht, um eine Aussage darüber zu treffen, ob sich der Effekt der Kovariate signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet. Zur Prüfung der Homogenität der Regressionssteigungen wurde eine Messwiederholungs-ANOVA mit einem angepassten Modell gerechnet, in welchem die Interaktionen der unabhängigen Variable mit den Kovariaten getestet wurden (Field 2013).

2.7 Funktionelle Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie ermöglicht die Bildgebung des Körpers unter Nutzung des Signals von Magnetfeldern. In einem Magnetresonanztomograf werden die Protonen im menschlichen Körper entlang des Magnetfeldes des Tomografen ausgerichtet. Dabei ist die parallele Ausrichtung energetisch günstiger und wird von mehr Protonen eingenommen als die antiparallele Ausrichtung. Dadurch entsteht eine Längsmagnetisierung. Im Ruhezustand rotieren die Protonen ungleich um die Achse des Magnetfeldes, was präzidieren genannt wird, sodass keine Quermagnetisierung entsteht (Weishaupt et al. 2006).

Während der Messung wird die Ausrichtung der Protonen mittels eines Hochfrequenzpulses gleichmäßig auf parallel und antiparallel verteilt, sodass die Längsmagnetisierung aufgehoben wird. Die Präzession der Protonen hingegen wird durch den Hochfrequenzimpuls homogenisiert, sodass eine Quermagnetisierung entsteht (Weishaupt et al. 2006).

Für die Bildgebung werden die Informationen über die Rückkehr (Relaxation) der Protonen in ihren Ausgangszustand im Magnetfeld des Tomografen genutzt. Die Zeit, nachdem sich ein bestimmter Teil der Längsmagnetisierung wiederaufgebaut hat, wird T1-Zeit genannt. Die Zeit, nachdem sich ein bestimmter Teil der Quermagnetisierung abgebaut hat, wird T2-Zeit genannt (Weishaupt et al. 2006).

Die Protonen in den verschiedenen Geweben relaxieren unterschiedlich schnell. Dies macht man sich zunutze, indem man nach einer bestimmten Repetitionszeit (TR) erneut einen Hochfrequenzimpuls aussendet. So kann man, indem man das Ausmaß der Relaxation nach einer bestimmten Echozeit (TE) während der TR in einem Gewebe detektiert, auf dieses Gewebe rückschließen. Wenn man sich dabei vor allem auf die Längsmagnetisierung fokussiert, nimmt man eine T1-Wichtung vor. Wenn man sich vor allem auf die Quermagnetisierung fokussiert, nimmt man eine T2-Wichtung vor und wenn man besonders auf den exponentiellen Abfall der Quermagnetisierung fokussiert nimmt man eine T2*-Wichtung vor (Weishaupt et al. 2006; Stöcker und Shah 2013). Der exponentielle Abfall ist dort besonders ausgeprägt, wo sich die magnetischen Eigenschaften zwischen Geweben stark ändern (Weishaupt et al. 2006; Stöcker und Shah 2013).

Daher nutzt man die T2*-Wichtung für die funktionelle Bildgebung, in der man sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin zu Nutze macht, um die Aktivierung von Hirnregionen zu messen. Dass sich Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin in ihren magnetischen Eigenschaften unterscheiden, nennt man Blood-Oxygen-Level-dependent(BOLD)-Effekt (Weishaupt et al. 2006; Stöcker und Shah 2013).

Ist eine Neuronenpopulation stärker aktiv, steigt die Durchblutung durch den höheren Sauerstoffbedarf der Neuronen überproportional an und der Anteil an Oxyhämoglobin nimmt in diesem Bereich zu. Dieser Austausch von Desoxyhämoglobin gegen Oxyhämoglobin kann mit der fMRT gemessen werden (Stöcker und Shah 2013).

2.7.1 Aufnahmeparameter

Die strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomografie für AFFDIS erfolgte in der wissenschaftlichen Serviceeinrichtung MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie (Leitung: PD Dr. Peter Dechent) des Instituts für Kognitive Neurologie der UMG (Leitung: Prof. Dr. Melanie Wilke). Der verwendete Magnetresonanztomograf war der Siemens Magnetom Tim Trio, Syngo VB-17a aus Erlangen in Deutschland mit einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla. Für die Messungen wurde eine 32-Kanal-Kopfspule verwendet.

Neben anderen funktionellen Messungen während gehirnaktivierender Aufgaben wurde die für dieses Projekt wichtige Messung im RS durchgeführt. Hierbei hatten die Probanden Anweisung auf ein schwarzes Kreuz in der Mitte eines ihnen sichtbaren Bildschirms zu schauen und ihre Gedanken schweifen zu lassen. Beherrschten die Probanden Techniken der Meditation, so konnten sie diese anwenden. Die Probanden wurden angewiesen nicht einzuschlafen.

Im RS kommt es zur Korrelation von BOLD-Signal-Schwankungen im niederfrequenten Bereich ($<0,1$ Hz) zwischen verschiedenen Hirnregionen. Diese Korrelationen geben Hinweis auf eine funktionelle Konnektivität zwischen den Hirnregionen, bei denen man diese beobachtet (Biswal et al. 1995). Hieraus lassen sich ganze Netzwerke ableiten, die untersucht werden können (Grodd und Beckmann 2013).

Da die Bildgebung im RS nur wenig Kooperation der Probanden erfordert, ist sie besonders universell einsetzbar und eignet sich daher gut für den Vergleich verschiedenster Probandenkollektive (Grodd und Beckmann 2013).

Zur Aufnahme des RS wurde ein *gradient echo echo planar imaging* mit einem *multi band factor* drei genutzt. Die Aufnahme war gemäß *anterior posterior commissure alignment* ausgerichtet. Es wurde eine T2*-Wichtung mit einer TR von 2500 ms und einer TE von 33 ms vorgenommen. Es wurde ein Anregungswinkel (*flip angle*) von 70° verwendet. Es wurden 60 Schichten mit einer Dicke von 2 mm aufgenommen. Der verwendete Distanzfaktor betrug 10%. Die Voxelgröße betrug $2 \times 2 \times 2$ mm. Das Bildfeld (*field of view*) war 210 mm groß. Die Aufnahmezeit (TA) betrug 5:25 min. Es wurden 125 Volumen aufgenommen, nachdem jeweils die ersten 5 gemessenen Volumen von Seiten des Magnetresonanztomografen verworfen wurden.

Es wurde auch eine hochauflösende strukturelle Messung des Gehirns in sagittaler Orientierung mittels 3D-Sequenz-Technik durchgeführt. Die Aufnahme war gemäß *anterior posterior commissure alignment* ausgerichtet. Sie erfolgte in T1-Wichtung mit einer TR von 2250 ms, einer TE von 3,26 ms und einer Inversionszeit von 900 ms. Es wurde ein Anregungswinkel (*flip angle*) von 9° verwendet. Es wurden 176 Schichten mit einer Dicke von 1 mm aufgenommen. Der verwendete Distanzfaktor betrug 50%. Die Voxelgröße betrug $1 \times 1 \times 1$ mm. Das Bildfeld (*field of view*) war 256 mm groß. Die TA betrug 8:26 min.

2.7.2 Preprocessing

Die funktionellen Rohdaten aus dem Magnetresonanztomografen wurden vor der Analyse einer Vorverarbeitung unterzogen, dem sogenannten *preprocessing*. Diese Vorverarbeitung dient dazu Signalschwankungen in den fMRT-Bildern (Scans), die durch äußere Umstände und nicht durch die Hirnaktivität entstehen, auszugleichen und damit die Zuverlässigkeit der statistischen Auswertung zu erhöhen. Zudem wird dafür gesorgt, dass die Scans der einzelnen Probanden miteinander verglichen werden können.

Neben den üblichen Schritten des *preprocessing*: *slice timing correction*, *realignment*, *normalization*, *smoothing* und *nuisance regression* wurde noch der Schritt des Entfernens von Bewegungsartefakten mittels der sogenannten ICA-AROMA verwendet (siehe 2.7.2.1 bis 2.7.2.3). Daher wurde die nachfolgend beschriebene Abfolge der Schritte der Vorverarbeitung wie von den Entwicklern dieser Methode vorgeschlagen übernommen (Pruim et al. 2015a).

2.7.2.1 Preprocessing vor der ICA-AROMA

Es wurden alle 125 Volumen einer jeden funktionellen RS-Messung in die Vorverarbeitung und statistische Analyse einbezogen.

Um die fMRT-Bilder weiter verarbeiten zu können, mussten sie vom Speicherformat des Magnetresonanztomografen „DICOM“ in das Speicherformat des Verarbeitungsprogramms „NIFTI“ überführt werden. Die Konversion der Bilder erfolgte mittels des *dcm2nii tool* (Li et al. 2016), verfügbar unter <https://github.com/rordenlab/dcm2nii>. Hierbei wurde auch die zeitliche Abfolge der einzelnen Volumenmessungen jedes Scans registriert und abgespeichert, sodass diese Informationen für das *preprocessing* genutzt werden konnten.

Das weitere *preprocessing* erfolgte – mit Ausnahme des Schritts der ICA-AROMA – mittels auf dieses Projekt angepassten, in der Forschungsgruppe etablierten Skripten für das Programm SPM12 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, Großbritannien) unter Matlab 2015b (MathWorks, Natick, Massachusetts), auf welches im Folgenden nur noch als SPM12 verwiesen wird.

Der erste Schritt des *preprocessing* war die *slice timing correction* zur Korrektur der Intensitätsunterschiede in verschiedenen Schichten eines Volumens, die durch die Unterschiede im zeitlichen Verlauf des Signals bei Aufnahme der Schichten nacheinander innerhalb einer TR entstehen (Wohlschläger und Kellermann 2013).

Der zweite Schritt war das *realignment*. Dieses hatte das Ziel, die Intensitätsunterschiede in verschiedenen Voxeln, die durch Bewegungen des gescannten Probanden entstehen, zu verringern. Hierfür wurden die Bewegungen des Probanden in den drei Raumrichtungen und drei Rotationsrichtungen ausgelesen und die einzelnen Schichten des Scans auf ein festes Referenzbild orientiert (Wohlschläger und Kellermann 2013).

Daraufhin wurden die Bilder auf die anatomische Standardreferenz des Montreal Neurological Institute (MNI) angepasst (*normalization*), um die Scans zwischen den Probanden vergleichbar zu machen und schließlich in der Lage zu sein die Ergebnisse mit anderen Studien und mit Atlanten zur Bezeichnung der Hirnanatomie vergleichen zu können (Wohlschläger und Kellermann 2013). Hierzu wurde eine für jeden Probanden individuell definierte Verformungsmatrix genutzt, welche von dem Programm FreeSurfer Version 6.0 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) unter Ubuntu 18.0, auf welches im Folgenden nur noch als FreeSurfer verwiesen wird, berechnet wurde. Diese Verformungsmatrix (*deformation field*) beruht auf einer Segmentierung des Gehirns in graue und weiße Substanz sowie Liquorraum basierend auf den Informationen des strukturellen T1-Bildes. Mittels dieser Informationen für jedes Voxel wird dann seine individuelle Verformung bestimmt, um in die MNI-Referenz übertragen zu werden (Wohlschläger und Kellermann 2013). In FreeSurfer wurden die einzelnen Bereiche der grauen Substanz eines jeden Probanden mittels des Desikan-Killiany Atlas (Desikan et al. 2006) anatomischen Hirnregionen zugeordnet und es wurde jeweils eine individuelle Maske des Probanden für diese Hirnregion berechnet. Die Verformungsmatrix wurde nicht nur auf die funktionellen Bilder angewendet, sondern im gleichen Schritt auch auf die strukturellen T1-Bilder und die aus ihnen ebenfalls von FreeSurfer berechneten Masken der einzelnen Hirnregionen. Der Erfolg der *normalization* wurde anhand von zwei exemplarischen Scans überprüft. Hierfür wurde die Check-reg-Funktion von SPM12 genutzt. Es konnte das Übereinstimmen äußerer und innerer markanter anatomischer Strukturen zwischen dem funktionellen und strukturellen Bild sowie der Standardvorlage des MNI-Gehirns, die in SPM12 implementiert ist, bestätigt werden.

Im vierten Schritt erfolgte das *smoothing* (Glättung) bei dem – durch eine Gauß-Verteilung bestimmt – der Intensitätswert eines Voxels mit den Voxeln in seiner Nachbarschaft in einem bestimmten Umkreis verrechnet wird. Hierdurch verringert sich der Einfluss zufälliger Aktivitätsunterschiede zwischen individuellen Voxeln, da sie nach der Verrechnung nicht mehr überschwellig sind. Zudem werden auch nach der *normalization* bestehende minimale strukturelle Unterschiede zwischen den Probanden sowie leichte Diskrepanzen zwischen anatomischen Landmarken und funktionellen Regionen weniger einflussreich, da sich die vormaligen Unterschiede nach dem *smoothing* eher überlappen (Wohlschläger und Kellermann 2013). Für die Scans dieses Projektes wurde eine Halbwertsbreite (*full width at half maximum*, FWHM) der Größe 6x6x6 mm verwendet.

2.7.2.2 ICA-AROMA

Die geglätteten Bilder wurden dann der Korrektur von Bewegungsartefakten mittels ICA-AROMA unterzogen. Dies ist eine *independent component analysis* (ICA) basierte Technik zur Entfernung durch Bewegung ausgelöster artifizieller Signale (Pruim et al. 2015a).

Bei einer ICA wird das Signal des RS fMRT in mehrere raumzeitliche Komponenten zerlegt. Dabei sind die zeitlichen Signalverläufe der Voxel innerhalb einer Komponente möglichst ähnlich während sie von den Verläufen der Voxel der anderen Komponenten möglichst

unabhängig sind (Wohlschläger und Kellermann 2013). Die verschiedenen Komponenten enthalten Informationen über verschiedene Bestandteile des Signals, wie beispielsweise verschiedene Hirnnetzwerke aber auch Artefakte (Grodd und Beckmann 2013).

Im Rahmen der ICA-AROMA wird zunächst eine Zerlegung des Signals jedes Scans im Sinne einer ICA gemacht. Dann werden durch eine trainierte künstliche Intelligenz (*classifier*) die Komponenten in artifizielles und echtes Signal enthaltende Komponenten eingeteilt. Anschließend werden die Komponenten, die als artifizielles Signal enthaltend klassifiziert wurden, mittels einer linearen Regression entfernt (Pruim et al. 2015a). Der gesamte Prozess wurde von dem Programm ICA-AROMA v0.3-beta (verfügbar unter: <https://github.com/maartenmennes/ICA-AROMA>) übernommen. In wenigen Fällen musste nach einer Qualitätskontrolle die Selektion der Artefakt enthaltenden Komponenten jedoch noch manuell ergänzt werden (siehe 2.7.2.4).

Die Klassifikation der Komponenten als Bewegungsartefakt erfolgt bei diesem Prozess basierend auf verschiedenen Kriterien, welche theoretisch begründet sind. Diese Kriterien beziehen sich auf vier Eigenschaften, die eine ICA-Komponente haben kann, wenn man ihr Frequenzspektrum, ihren Zeitverlauf und ihre räumliche Ausdehnung betrachtet. Enthält sie besonders viel (mehr als 35%) hochfrequentes Signal oder hat ihr Signal eine hohe Korrelation mit den im *realignment* bestimmten Bewegungsparametern ist dies genauso ein Hinweis auf ein artifizielles Signal, wie das Vorliegen von Signal im Liquorraum oder über die Grenzen des Gehirns hinaus (Pruim et al. 2015a).

Die künstliche Intelligenz wurde auf die Erkennung dieser Kriterien trainiert, indem manuell von den Entwicklern der Software klassifizierte Komponenten eingepflegt wurden (Pruim et al. 2015a). Im Gegensatz zu einer anderen automatisierten Methode zur Entfernung von artifiziellem Signal mittels ICA, welche ICA-Fix genannt wird, bietet die ICA-AROMA den Vorteil, dass die klassifizierende künstliche Intelligenz nicht für jedes verwendete Datenset neu trainiert werden muss (Pruim et al. 2015a; b). Trotzdem ist das Ergebnis des Klassifikationsmechanismus belastbar (Carone et al. 2017).

Die ICA-AROMA als Strategie zur Entfernung bewegungsassoziierter Störsignale zeigte im Vergleich zu anderen Methoden, dass sie bei einer effektiven Entfernung des artifiziiellen Signals durch Bewegung wenig des interessierenden Signals entfernt und eine bessere Reproduzierbarkeit der Hirnnetzwerke ermöglicht (Pruim et al. 2015b; Parkes et al. 2018). Die statistische Analyse der Daten im Anschluss hat im Vergleich zu einigen anderen Methoden eine höhere Power, da die ICA-AROMA den Zeitverlauf des Signals nicht verändert und die zeitlichen Freiheitsgrade des Signals nur in begrenztem Umfang verringert werden (Pruim et al. 2015b). Allerdings ist die Veränderung der Freiheitsgrade individuell für jeden Scan verschieden, was das Potential hat die statistischen Ergebnisse zu beeinflussen (Parkes et al. 2018).

2.7.2.3 Preprocessing nach der ICA-AROMA

Nach der Bewegungskorrektur mittels ICA-AROMA erfolgte im fünften Schritt die *nuisance regression*, also die Entfernung von Signalen aus der weißen Substanz und dem Liquorraum, welche in der Betrachtung des RS nicht von Interesse sind und besonders bei einer *seed based analysis*, wie sie in diesem Projekt durchgeführt wurde, herauszurechnen sind (Grodd und Beckmann 2013). Die Signale aus dem Liquorraum zu entfernen, hilft zusätzlich dabei Signale durch Herzschlag und Atmung zu entfernen, da in vielen Studien gezeigt wurde, dass der Herzschlag und die Atmung Einfluss auf die Liquorbewegungen nehmen (Mascalchi et al. 1988; Klose et al. 2000). Um Signale der weißen Substanz und des Liquorraums zu entfernen, wurde der Zeitverlauf des Signals innerhalb einer Maske der MNI-Referenz von diesen Bereichen extrahiert. Dieser Zeitverlauf wurde dann genutzt, um mittels linearer Regression die Störsignale sowie ihre ersten Ableitungen aus den Scans zu entfernen. Damit waren die Daten der Magnetresonanztomografie bereit zur Auswertung.

2.7.2.4 Qualitätskontrolle

Nach der unten beschriebenen *seed based functional connectivity analysis* (siehe 2.8.1) erfolgte eine Qualitätskontrolle jedes einzelnen Scans, ob das in die statistische Auswertung einbezogene Signal noch Störsignale enthielt.

Dies war der Fall, nachdem eine andere Bewegungskorrektur im Rahmen des *preprocessing* angewendet worden war. Nach der *normalization* erfolgte bei diesem alten Ablauf kein *smoothing* und keine ICA-AROMA. Stattdessen wurde auf die *normalization* folgend nicht nur das Signal aus der weißen Substanz und dem Liquorraum, sondern zusätzlich noch die sechs Bewegungsparameter, die im Rahmen des *realignment* bestimmt wurden, und ihre ersten Ableitungen mittels linearer Regression aus dem Signal entfernt.

Es kam zum Sichtbarwerden eines Artefaktes in den individuellen Ergebnissen der *seed based functional connectivity analysis* vieler Scans (siehe ein Beispiel in Abbildung 2 und Abbildung 3). Diese artifizielle Korrelation wird durch eine Korrelation der im Rahmen der *multiband factor* drei Aufnahme innerhalb einer TR gleichzeitig aufgenommenen Schichten verursacht. Denn *multiband factor* drei bedeutet, dass die Schichten des Gehirns, welche innerhalb einer TR aufgenommen werden, in Paketen mit jeweils drei Schichten zur gleichen Zeit aufgenommen werden. Intensitätsschwankungen des Signals zum Zeitpunkt der Aufnahme der drei korrespondierenden Schichten führen zu einer starken Korrelation dieser. Die Intensitätsschwankungen können durch Bewegungen des Probanden oder aber auch durch Magnetfeldinhomogenitäten innerhalb des Magnetresonanztomografen verursacht werden.³

³ Diese Information verdanke ich Herrn Carsten Schmidt-Samoa aus dem Institut für kognitive Neurologie der UMG, der dies anhand von Beispielscans, in welchen ich das Artefakt beobachtet hatte, untersuchte und mir diese Erkenntnisse am 04.08.2020 im persönlichen Gespräch mitteilte.

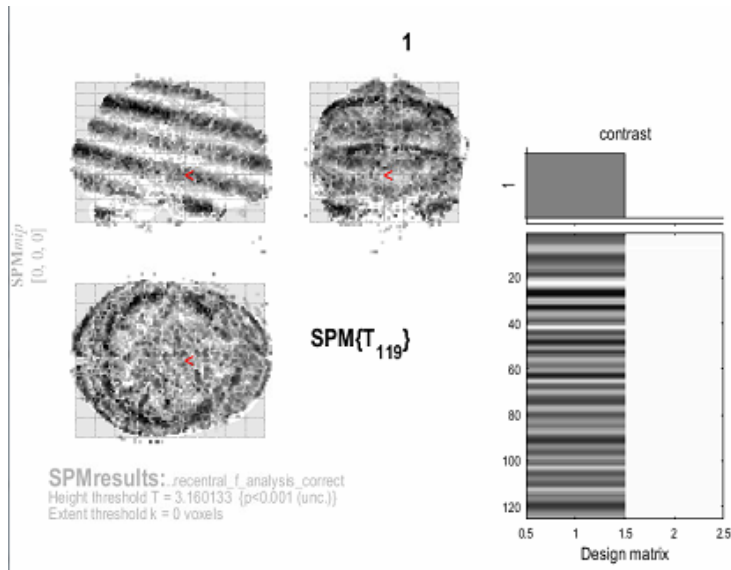


Abbildung 2: Artefakt im Functional-connectivity-analysis-Ergebnis vor Anwendung ICA-AROMA, Beispielscan, $threshold\ p < 0,001$, $extended\ threshold\ 0$ Originalanzeige SPM12; Kennung des Beispielscans: U_011_RS01

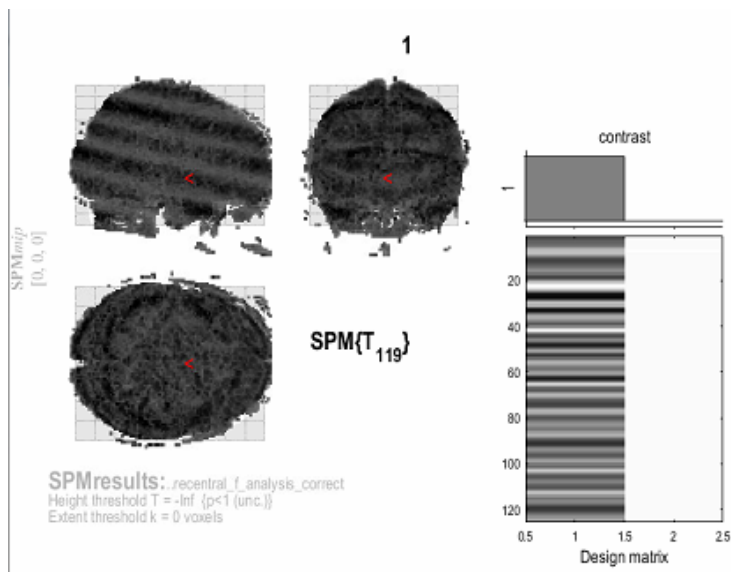


Abbildung 3: Artefakt im Functional-connectivity-analysis-Ergebnis vor Anwendung ICA-AROMA, Beispielscan, $threshold\ p < 1$, $extended\ threshold\ 0$ Originalanzeige SPM12; Kennung des Beispielscans: U_011_RS01

Um diese autokorrelierenden Intensitätsschwankungen herauszurechnen, wurde eine Anpassung des *preprocessing* notwendig. Solche Intensitätsschwankungen sind besonders gut im Rahmen einer ICA als Teil der Störsignalkomponenten zu identifizieren. Daher sollte man für jeden Scan eine individuelle ICA durchführen und die Komponenten, welche Störsignal enthalten, entfernen. Ein Verfahren, in welchem dieser Schritt automatisiert passiert, ist die ICA-AROMA, welche ursprünglich zwar für die Korrektur von Störsignalen

durch Bewegung entwickelt wurde, allerdings auch eine nützliche Option für die Entfernung weiterer Artefakte ist.⁴

Daher wurde der *preprocessing* Ablauf in den oben beschriebenen (siehe 2.7.2.1 - 2.7.2.3) vervollständigt, welcher die ICA-AROMA einbezog. Auch nach der Durchführung dieses *preprocessings* wurde eine Qualitätskontrolle der Daten nach der *seed based functional connectivity analysis* durchgeführt. Insgesamt enthielten nun weniger Scans noch artifizielles Signal, allerdings konnte auch die ICA-AROMA es bei einigen Scans nicht vollständig entfernen.

Bei den Scans, welche auch nach der ICA-AROMA noch artifizielles Signal aufwiesen, wurde mit Skripten ein allgemeines lineares Modell (GLM) für eine *functional connectivity analysis* der Zeitverläufe der Komponenten, welche von der ICA-AROMA nicht entfernt wurden, definiert (analog dem GLM beschrieben in 2.8.1.3). Dies ermöglichte die Ergebnisse der einzelnen Komponenten durchzuschauen und damit zu identifizieren, welche dieser Komponenten das artifizielle Signal enthielt. Die Komponenten, welche artifizielles Signal enthielten, wurden dann zusätzlich im *preprocessing* gemeinsam mit dem Signal der weißen Substanz und dem des Liquors in einer linearen Regression entfernt. Mit diesem Schritt war es möglich alle auch nach der automatischen Selektion der Komponenten mittels ICA-AROMA noch artifizielles Signal enthaltenden Scans zu bereinigen.

In einer finalen Qualitätskontrolle der Ergebnisse der *seed based functional connectivity analysis* wurden die positiven Kontraste aller Scans bei einem *threshold* von $p < 0,001$ und $p < 1$, *extended threshold* (voxel) von 0 untersucht und es war in keinem der Scans mehr artifizielles Signal zu sehen (siehe Beispiel in Abbildung 4 und Abbildung 5).

⁴ Diese Empfehlungen und ihre Begründungen erhielt ich von Herrn Carsten Schmidt-Samoa aus dem Institut für kognitive Neurologie der UMG in einem persönlichen Gespräch am 04.08.2020.

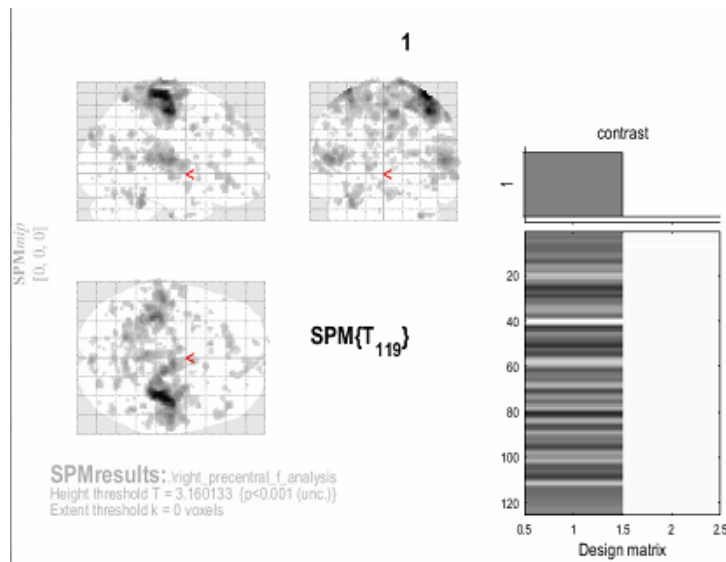


Abbildung 4: Functional-connectivity-analysis-Ergebnis ohne Artefakt nach Anwendung ICA-AROMA, Beispielscan, $threshold\ p < 0,001$, $extended\ threshold\ 0$ Originalanzeige SPM12; Kennung des Beispielscans: U_011_RS01

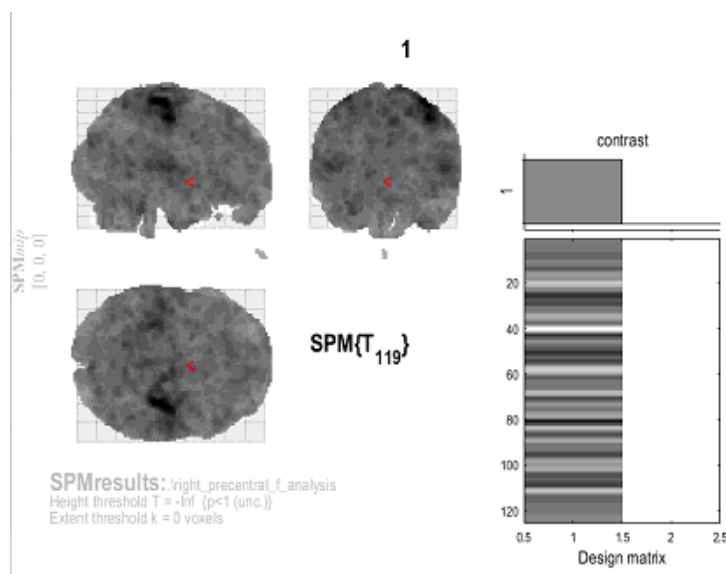


Abbildung 5: Functional-connectivity-analysis-Ergebnis ohne Artefakt nach Anwendung ICA-AROMA, Beispielscan, $threshold\ p < 1$, $extended\ threshold\ 0$ Originalanzeige SPM12; Kennung des Beispielscans: U_011_RS01

2.8 Analyse funktioneller Konnektivitäten

Nach der möglichst guten Bereinigung der fMRT-Daten von Störsignalen im *preprocessing* wurden die Daten zur Untersuchung der Hypothesen statistisch analysiert. Hierfür wurde zunächst für jeden einzelnen Scan eine *seed based functional connectivity analysis* durchgeführt deren Ergebnisse dann in einer *second level analysis* zusammengefasst und zwischen den verschiedenen Gruppen und Zeitpunkten verglichen wurden (Random-effects-Modell). Für die Analysen wurde das Programm SPM12 genutzt. Es wurde zudem die Toolbox für SPM12

MarsBaR in der Version 0.44 (<http://marsbar.sourceforge.net/>) genutzt, auf die nachfolgend als MarsBaR verwiesen wird.

2.8.1 Seed based functional connectivity analysis

Bei einer *seed based functional connectivity analysis* wird eine Region im Gehirn als Referenzregion (*region of interest*) ausgewählt, deren Konnektivität mit allen restlichen Voxeln untersucht wird. Hierfür wird der Zeitverlauf des BOLD-Signals in dieser Referenzregion mit dem Verlauf des BOLD-Signals in allen anderen Voxeln korreliert. Man definiert den zu untersuchenden Bereich der Referenzregion mittels eines sogenannten *seed* (auf Deutsch: Kern). Wenn eine hohe Korrelation der Zeitverläufe zwischen der Referenzregion und anderen Voxeln vorliegt, geht man von einer funktionellen Konnektivität, also einem funktionellen Zusammenhang, zwischen den Hirnregionen aus. Vorteilhaft hierbei ist, dass man hypothesengeleitet die Einbindung bestimmter Hirnregionen in die funktionelle Hirnstruktur untersuchen kann. Der Nachteil ist allerdings, dass man davon nicht zwangsläufig auf eine anatomische Konnektivität schließen kann, da die Hirnregionen auch durch den Einfluss einer oder mehrerer zwischengeschalteter Hirnregionen ein zueinander korrelierendes Aktivitätsmuster haben können. Außerdem kann man nicht auf die Gründe für die funktionelle Konnektivität schließen (Grefkes et al. 2013; Grodd und Beckmann 2013).

2.8.1.1 Seed-Definition

Für die *seed based analysis* muss man zunächst einen *seed* festlegen. In diesem Projekt lag der *seed* gemäß den Hypothesen (siehe 1.8) im rhM1. Die Lage des *seeds* sollte besonders präzise gewählt werden, da auch die in der Literatur beschriebene Korrelation zwischen der motorischen Performance und der rhM1-SMA-Konnektivität bei gesunden Probanden nach sehr präziser Auswahl des *seeds* in jedem einzelnen Probanden ermittelt wurde. Dort wurde die Lage des *seeds* für das rhM1 mittels transkranieller Magnetstimulation bestimmt (Herszage et al. 2020). Da allerdings eine transkranielle Magnetstimulation in AFFDIS nicht durchgeführt wurde, konnte dieser Ansatz nicht übernommen werden. Daher wurde eine andere Methode zur möglichst präzisen Wahl des *seeds* entwickelt.

In der Literatur wurde für die Lokalisation des SMA mittels Konnektivitätsanalyse zum rhM1 eine anatomische Bestimmung des rhM1 *seed* beschrieben. Hierbei wurde allerdings die Expertise von Neuroradiologen genutzt (Wongsripuemtet et al. 2018). Da letzteres die praktische Anwendung dieser Art von Seed-Definition auf einen limitierten Personenkreis begrenzt und diese Technik nicht auf die Definition von *seeds* in anderen Hirnregionen übertragbar ist, wurde für dieses Projekt ein stärker generalisierbarer Ansatz entwickelt, welcher zudem möglichst stark automatisiert abläuft, um weitestgehend unabhängig von menschlicher Expertise zu sein.

Für die linke Hemisphäre konnte gezeigt werden, dass die anatomische und die funktionelle Repräsentation des rhM1 im RS ebenso wie im Task-based-fMRT deutlich voneinander abweichen können (Hou et al. 2016). Diese Diskrepanz ist möglicherweise auch für die rechte Hemisphäre vorhanden, sodass die neue Seed-Definitionstechnik auch eine stärker funktionell orientierte Definition des *seeds* anstrebte.

In der Literatur wurde ein kugelförmiger *seed* an, in einer Metaanalyse von Task-based-fMRTs bestimmten, MNI-Koordinaten für das rhM1 gewählt, um letzteres möglichst genau zu adressieren (Pool et al. 2015). Hierbei wurde sich zur weiteren Präzession auf die Extraktion des Signals der Voxel beschränkt, welche als in der grauen Substanz gelegen identifiziert wurden (Pool et al. 2015). Allerdings kann auch so nicht ausgeschlossen werden, dass der kugelförmige *seed* wirklich nur Bereiche des präzentralen Gyrus erfasst und nicht etwa andere nahegelegene Bereiche des Gehirns, welche eine andere funktionelle Bedeutung haben, wie beispielsweise den postzentralen Gyrus. Dies wird noch problematischer durch die Tatsache, dass trotz *normalization* die Standardkoordinaten der Metaanalyse für das rhM1 nicht bei jedem Scan im tatsächlichen Bereich des rhM1 liegen dürften, da auch die *normalization* keine perfekte Anpassung der individuellen Hirnanatomie jedes Probanden an den MNI-Standard gewährleistet (Wohlschläger und Kellermann 2013). In diesem Projekt wurde also die in der Literatur beschriebene Seed-Definition anhand von funktionellen Koordinaten dahingehend optimiert, dass nur Signal aus der grauen Substanz des präzentralen Gyrus in die Analyse einbezogen wurde.

Es wurde – wie zuvor in der Literatur beschrieben (Pool et al. 2015) – ein kugelförmiger *seed* (siehe Abbildung 6) an den mittels Metaanalyse bestimmten MNI-Koordinaten für das rhM1 definiert, welcher dann mittels neuer Methodik angepasst wurde. Die durch eine Metaanalyse bestimmten MNI-Koordinaten (x, y, z) für das rhM1 lauteten: 40 -20 54 (Hardwick et al. 2013). Die Definition des kugelförmigen *seed* und der anschließende Export als NIFTI-Bild erfolgten mittels MarsBaR.

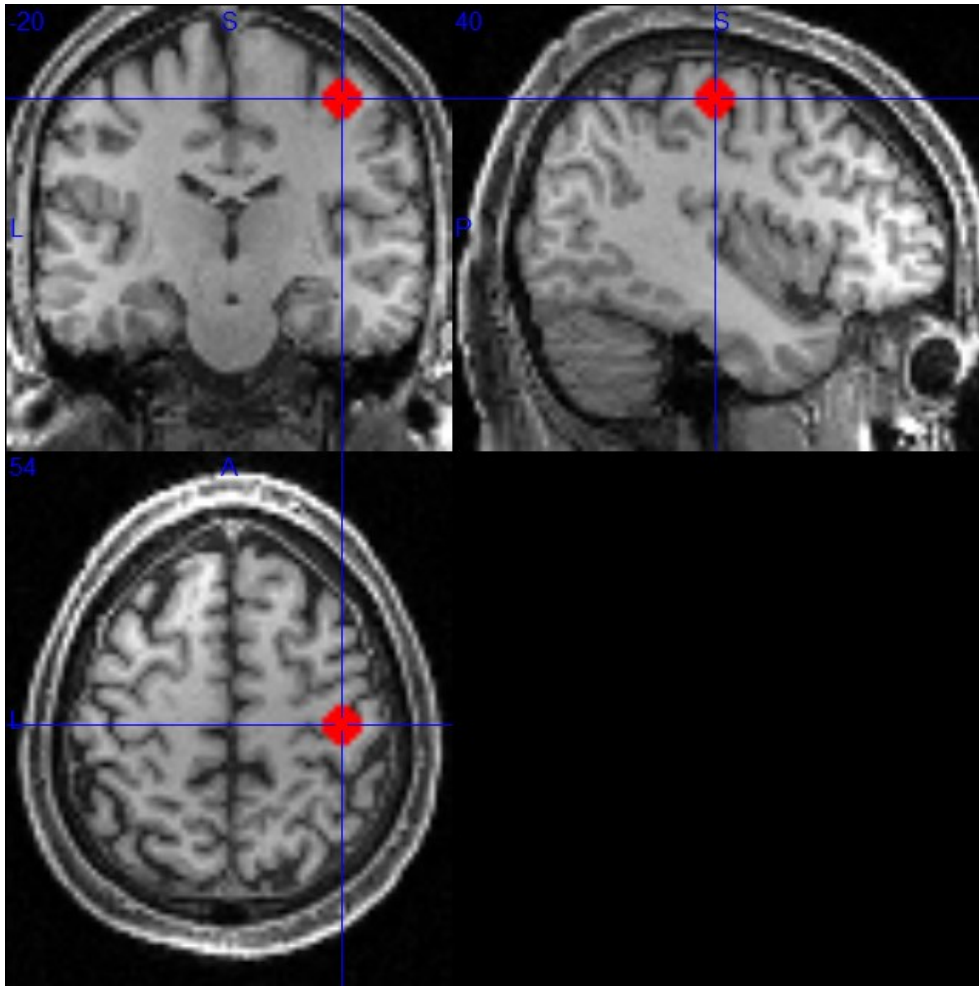


Abbildung 6: Kugelförmiger *seed*, Radius 7 mm in normalisiertem T1-Bild eines Beispielprobanden
Kennung des Beispielscans: U_011_RS01; eingestellte Schichten nach den funktionellen rhM1-Koordinaten $(x, y, z) = 40 -20 54$ (Hardwick et al. 2013), welche der Mittelpunkt des *seeds* sind.

Der kugelförmige *seed* wurde dann dahingehend modifiziert, dass er sich nur auf die graue Substanz des präzentralen Gyrus beschränkte. Als Referenz für die dazugehörigen Voxel wurde für jeden Scan individuell die mittels FreeSurfer bestimmte Maske der grauen Substanz des präzentralen Gyrus verwendet (siehe Beispiel Abbildung 7).⁵

⁵ Diese neuartige Idee zur Seed-Definition und den Hinweis auf die praktische Umsetzungsmöglichkeit verdanke ich Herrn PD Dr. Roberto Goya-Maldonado.

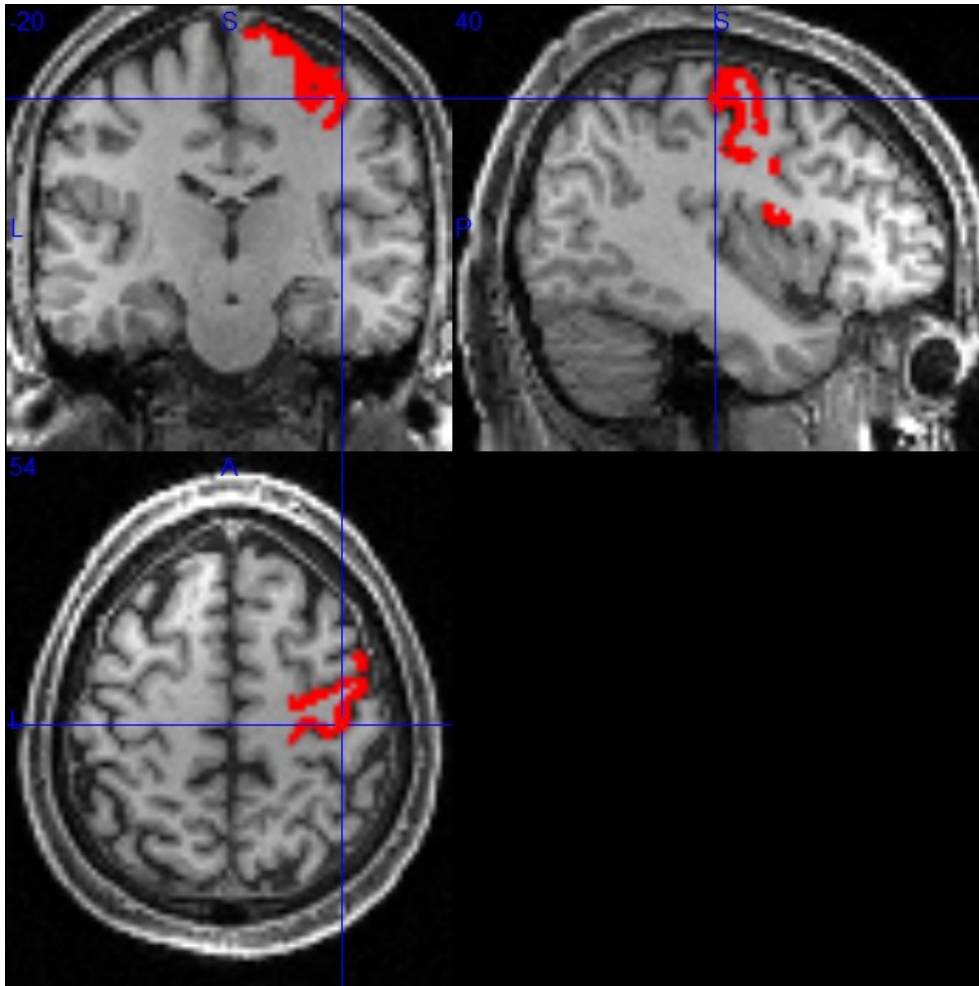


Abbildung 7: Maske der grauen Substanz des präzentralen Gyrus eines Beispielprobanden in dessen normiertem T1-Bild Kennung des Beispielscans: U_011_RS01; eingestellte Schichten nach den funktionellen rhM1-Koordinaten $(x, y, z) = 40 -20 54$ (Hardwick et al. 2013).

Diese Maske wurde dann mittels der ImCalc-Funktion von SPM12 mit der Maske des kugelförmigen *seed* kombiniert. Hierbei wurde als Rechenoperation zur Erzeugung einer binären Maske die Formel: $(i1+i2)/2$ gewählt. Wobei $i1$ für das NIFTI-Bild der FreeSurfer Maske und $i2$ für das NIFTI-Bild der kugelförmigen Maske stand. Um die Maske auf die sich zwischen den beiden Masken überlappenden Voxel zu beschränken, wurde die Implicit-zero-mask-Funktion von ImCalc angewendet. Die Individualisierung der *seeds* mittels der ImCalc-Funktion wurde durch ein Skript automatisiert, ebenso wie die anschließende Konversion der individualisierten *seeds* im „NIFTI“ Format in das für die *functional connectivity analysis* genutzte „mat“ Format mittels MarsBaR.

Die Größe des *seeds* wurde so gewählt, dass bei diesem Vorgehen möglichst nur der posteriore Teil der grauen Substanz des präzentralen Gyrus in die Analyse einbezogen wurde, da sich die funktionelle Lokalisation des motorischen Handareals meist dort befindet und nicht im anterioren Teil der grauen Substanz (Yousry et al. 1997). Davon ausgehend, dass bei den meisten Probanden die funktionellen Koordinaten des rhM1 im posterioren Teil des präzentralen Gyrus liegen dürften, weil dies für das MNI-single-subject-Standardgehirn der

Fall ist (siehe Abbildung 10) auf welches die Scans normalisiert wurden, war die anteriore-posteriore Ausdehnung des rhM1 von entscheidender Bedeutung für die Wahl des Radius der kugelförmigen Maske. Das motorische Handareal befindet sich in der anatomischen Struktur des sogenannten *hand knob*, welcher eine im axialen Schnitt omega- oder epsilonförmige und im sagittalen Schnitt hakenförmige Ausbuchtung des präzentralen Gyrius darstellt (Yousry et al. 1997). Bei einer Vermessung der anterioren-posterioren Ausdehnung dieses *hand knob* im sagittalen Schnitt betrug die mittlere Ausdehnung 17 mm (Yousry et al. 1997). Abzüglich der Dicke der grauen Substanz des präzentralen Gyrius von jeweils ca. 4 mm (Amunts und Zilles 2013) sollte der Abstand zwischen dem anterioren Grau und dem posterioren Grau im Mittel 9 mm sein.

In der Literatur wurde auch die Verwendung eines würfelförmigen *seed* mit der Kantenlänge 10 mm im rhM1 als effektiv zur Identifikation des SMA mittels Konnektivitätsanalyse beschrieben (Wongsupumtong et al. 2018). Ein kugelförmiger *seed*, der in diesen Würfel hineinpassen würde, hätte einen Radius von 5 mm.

In Orientierung an diesem Wert in Zusammenschau mit der Größencharakterisierung des motorischen Handareals wurde ein Radius von 7 mm gewählt, in der Hoffnung bei möglichst vielen Probanden nur Voxel des posterioren Graus des präzentralen Gyrius zu erfassen und gleichzeitig auch bei nicht optimaler Lage der MNI-Koordinaten des rhM1 in den individuellen Scans der Probanden noch genügend überlappende Voxel zu haben (siehe Abbildung 8).

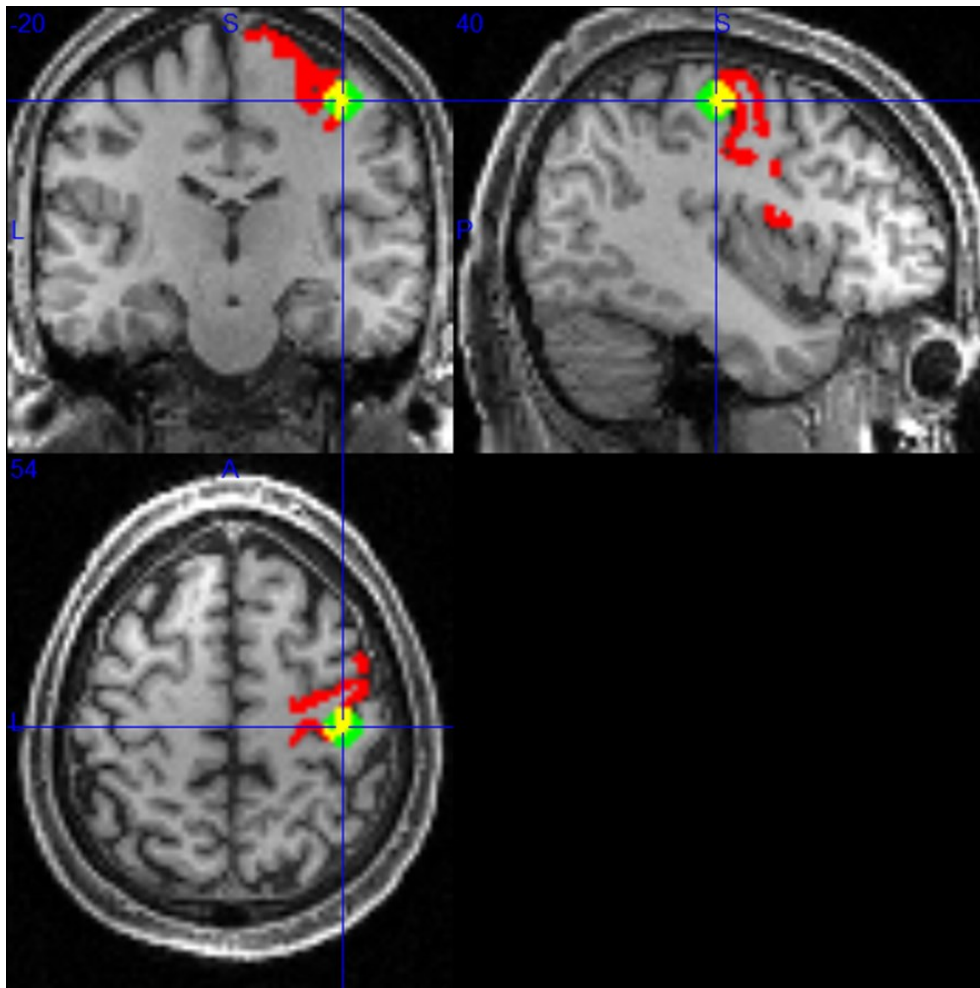


Abbildung 8: Überlappung kugelförmiger *seed*, Radius 7 mm und Maske der grauen Substanz des präzentralen Gyrus eines Beispielprobanden in dessen normalem T1-Bild Grün = kugelförmiger *seed* Radius 7 mm, rot = Maske der grauen Substanz des präzentralen Gyrus, gelb = Überlappung grün und rot, Voxel, welche die individualisierte Maske bilden; Kennung des Beispielscans: U_011_RS01; eingestellte Schichten nach den funktionellen rhM1-Koordinaten $(x, y, z) = 40 -20 54$ (Hardwick et al. 2013)

2.8.1.2 Qualitätskontrolle der seeds

Mittels der neuartigen Methode gelang es für alle Scans individualisierte *seeds* herzustellen (siehe Beispiel Abbildung 9).

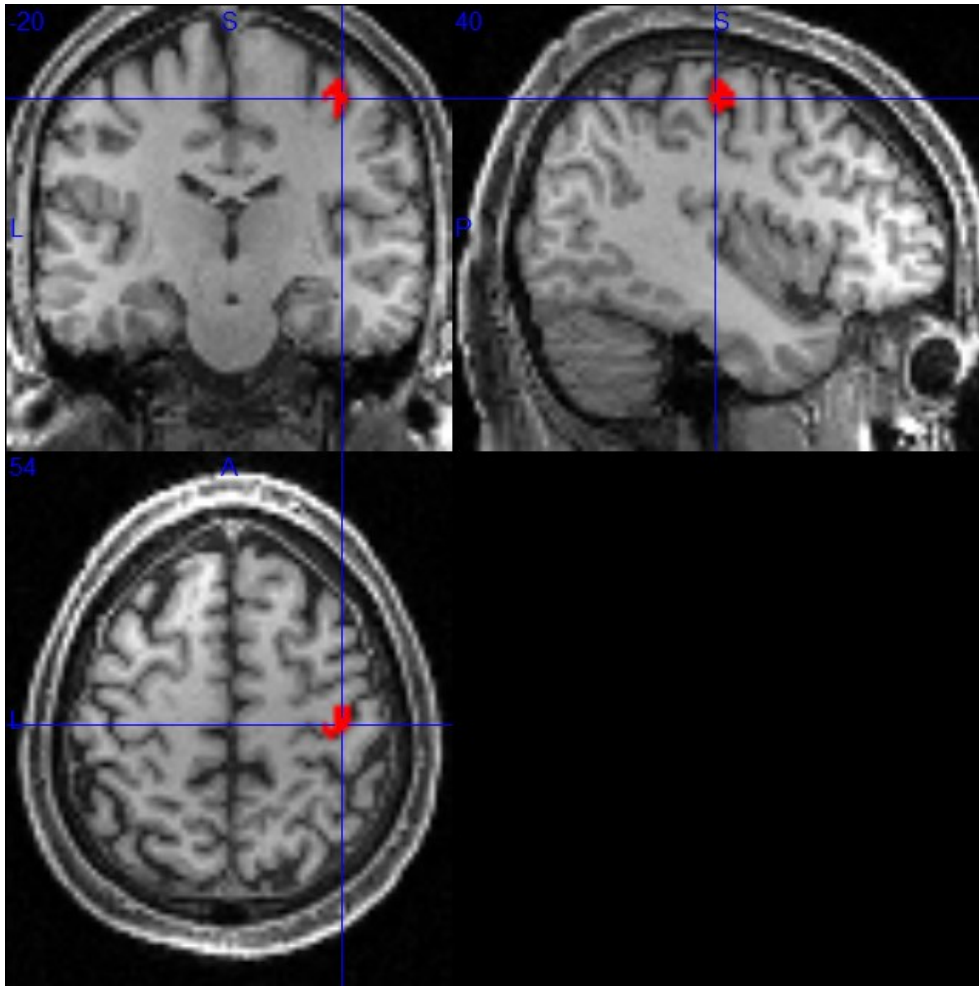


Abbildung 9: Individualisierter *seed* eines Beispielprobanden in dessen normalisiertem T1-Bild

Kennung des Beispielscans: U_011_RS01; eingestellte Schichten nach den funktionellen rhM1-Koordinaten $(x, y, z) = 40 -20 54$ (Hardwick et al. 2013)

Die erstellten *seeds* wurden einer Qualitätskontrolle mittels visueller Inspektion unterzogen. Zum einen wurde die anatomisch korrekte Lage der individuellen Maske im präzentralen Gyrus für jeden Scan einzeln überprüft. Hierfür wurden die individualisierten *seeds* als *overlay* auf ihren zugehörigen normalisierten T1-gewichteten Scans im Programm MRICron Version 2.1.45-1 64bit (2. Mai 2016, BSD Licence, www.mricron.com), auf welches im Folgenden nur noch als MRICron verwiesen wird, angezeigt. Zunächst wurde der *Sulcus centralis* anhand des „*Midline-Sulcus*“ Zeichens und des „*Upper T-sign*“ identifiziert (Wagner et al. 2013). Traf eines dieser Kriterien nicht zu, wurden weitere Kriterien beschrieben in Wagner et al. (2013) herangezogen, bis der *Sulcus centralis* mit mindestens zwei Kriterien sicher identifiziert wurde. War dies der Fall, wurde geschaut, ob die Maske im axialen Schnitt in der Nähe des *hand knob* des präzentralen Gyrus lag, sofern dieser sichtbar war.

Dann wurde im sagittalen Schnitt geprüft, ob die Maske im Bereich des präzentralen Gyrus lag und nur der posteriore Teil der grauen Substanz getroffen wurde. Zur Identifikation des präzentralen Gyrus wurde in der sagittalen Ansicht die anatomische Landmarke *pli de passage fronto-pariétal moyen* gewählt, welche funktionell mit dem motorischen Handareal assoziiert ist

(Boling et al. 1999; Alkadhi und Kollias 2004; Mangin et al. 2019). Auch die Nähe zu dieser Landmarke wurde inspiziert, um die Passung der Maske qualitativ abzuschätzen. Diese Landmarke ist hoch stabil und im sagittalen Schnitt leicht zu identifizieren (Muellen 2019)⁶. Die *pli de passage fronto-pariétal moyen* ist ein fetales Relikt (Cunningham 1890, so zitiert in Schweizer et al. 2014; Mangin et al. 2019; Muellen 2019), welches sich im sagittalen Schnitt als zapfenförmige Auswölbung in Richtung des postzentralen Gyrus darstellt (Yousry et al. 1997; Muellen 2019) (in Abbildung 10 posterior des Fadenkreuzes zu sehen). Dort trifft diese Vorwölbung auf eine im sagittalen Schnitt hakenförmig erscheinende Struktur des postzentralen Gyrus (Yousry et al. 1997; Muellen 2019) (in Abbildung 10 basal des Fadenkreuzes zu sehen). Ihre Vereinigung ist die Landmarke, welche konstant zu beobachten und leicht zu identifizieren ist (Muellen 2019), was sich auch in der AFFDIS Kohorte bestätigte.⁷

⁶ Es handelt sich bei der Quelle „(Muellen 2019)“ um eine Masterarbeit, da die Ergebnisse daraus zum Zeitpunkt des Entstehens dieser Arbeit noch nicht in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht worden sind. Zur Begründung, warum diese Informationen in diesem Projekt verwendet wurden, siehe Fußnote 7.

⁷ Die Empfehlung zur Verwendung der *pli de passage fronto-pariétal moyen* als Landmarke und damit Identifikationskriterium des präzentralen Gyrus erhielt ich in einem persönlichen Gespräch am 12.05.2020 von Dr. Renate Schweizer und Anna Muellen. Im Rahmen einer wissenschaftlichen Kooperation brachte mir Anna Muellen am 13.05.2020 die Identifikation dieser Landmarke nach den hier beschriebenen und von ihr als verlässlich gefundenen Identifikationskriterien bei, um deren praktische Nutzbarkeit bei wenig erfahrenen Anwendern zu erproben und zu beurteilen.

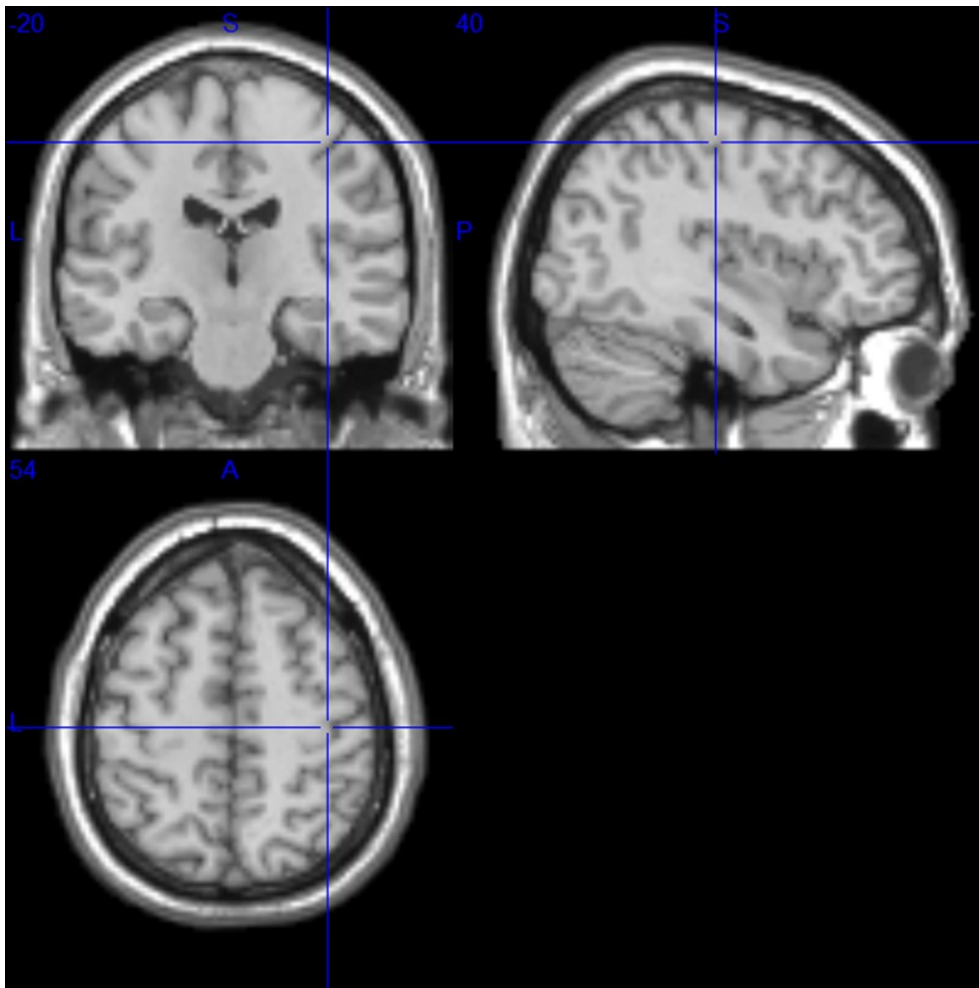


Abbildung 10: Lage der funktionellen Referenzkoordinaten im MNI-single-subject-Standardgehirn

Das Fadenkreuz zeigt die Position der MNI Koordinaten (x, y, z) für das rhM1: 40 -20 54 (Hardwick et al. 2013). Im axialen Schnitt ist die omega-förmige Vorwölbung des *hand knob* und im sagittalen Schnitt seine hakenförmige Struktur zu sehen (Yousry et al. 1997).

Der zweite Aspekt der Qualitätskontrolle bezog sich auf die Beurteilung der Größe der individualisierten *seeds*. Durch die Individualisierung der kugelförmigen Standardmaske unterschied sich das Volumen der *seeds* zwischen den Probanden. Es wurde getestet, ob sich die Seed-Größen signifikant zwischen den Gruppen oder den Zeitpunkten unterschieden, da dies die funktionellen Konnektivitätsergebnisse der *second level analysis* verzerren könnte. Hierfür wurde eine Messwiederholungs-ANOVA mit der Seed-Größe als abhängige Variable und den Gruppen als Zwischensubjektfaktor sowie der Zeit als Innersubjektfaktor mittels des Programms SPSS durchgeführt. Die Größe der *seeds* wurde hierfür mittels MarsBaR ermittelt und als Volumen in mm^3 angegeben. Die Messwiederholungs-ANOVA wurde mit einem analogen Vorgehen zu dem unter 2.6.1. beschriebenen durchgeführt.

2.8.1.3 Whole brain functional connectivity analysis

Für die nachfolgend beschriebenen Schritte wurden in der Arbeitsgruppe etablierte auf dieses Projekt angepasste Skripte verwendet.

Um die Konnektivität des individualisierten *seeds* jedes Scans mit den restlichen Voxeln des Gehirns zu untersuchen, wurde der Zeitverlauf des fMRT-Signals in den Voxeln dieses *seeds* unter Nutzung von MarsBaR extrahiert und gemittelt (Grodd und Beckmann 2013).

Der gemittelte Zeitverlauf wurde dann einem *band pass filtering* unterzogen, um Signale, welche nicht zu den Signalschwankungen echter Hirnaktivität im RS passen, zu entfernen. Es wurden Signale mit einer Frequenz unter 0,01 Hz und über 0,1 Hz durch einen Bandpass-Filter von 0,01 - 0,1 Hz entfernt, da darunter bzw. darüber keine Schwankungen des BOLD-Signals der Ruhenetzwerke zu erwarten sind (Biswal et al. 1995; Cordes et al. 2000; De Luca et al. 2006, so zitiert in Grodd und Beckmann 2013).

Im letzten Schritt wurde dann ein GLM mit den 125 Volumen der Messung des RS und dem gemittelten Zeitverlauf des Signals des *seeds* als Regressor definiert. Damit wurde dann mittels der Bildung eines positiven Kontrasts die positive Korrelation des Zeitverlaufs jedes Voxels mit dem gemittelten Zeitverlauf der Seed-Voxel bestimmt (Grodd und Beckmann 2013). Die entsprechenden Werte für die Korrelation jedes Voxels waren der Input für die *second level analysis*.

2.8.2 Second level analysis

Zum Vergleich der Konnektivitäten der rhM1 *seeds* zwischen den Gruppen und den Zeitpunkten wurden die Werte für die Korrelationen aus der *seed based functional connectivity analysis* in ein voll faktorielles GLM aufgenommen (Grodd und Beckmann 2013). Bei der Model-Matrix gab es sechs sogenannte *cells* wobei jede *cell* die Scans einer Gruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt enthielt.

Um für die Effekte der Medikation zu kontrollieren, wurde dieses voll faktorielle GLM einmal ohne weitere Regressoren und einmal mit den Werten des *medication load* als zusätzlicher Regressor definiert (siehe Tabelle 3).

Nach der Berechnung des voll faktoriellen GLM wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Kontraste gebildet, um Gruppenunterschiede und Unterschiede innerhalb der Gruppen im Verlauf der Zeit zu untersuchen. Dabei wurde immer nach höheren Konnektivitäten der Scans einer *cell* im Vergleich zu denen einer anderen *cell* kontrastiert.

Tabelle 3: Berechnete Kontraste der voll faktoriellen allgemeinen linearen Modelle der *second level analysis*

RS fMRT Ergebnisse der <i>seed based functional connectivity analysis</i> ↓→	K1	K2	U1	U2	B1	B2	<i>Medi- cation load</i>
K1	K1_pos, K1_neg	K1_K2	K1_U1	Nicht sinnvoll	K1_B1	Nicht sinnvoll	Zur Kontrolle für den <i>medication load</i> wurde ein weiteres Modell mit dem <i>medication load</i> als Regressor gebildet.
K2	K2_K1	K2_pos, K2_neg	Nicht sinnvoll	K2_U2	Nicht sinnvoll	K2_B2	
U1	U1_K1	Nicht sinnvoll	U1_pos, U1_neg	U1_U2	U1_B1	Nicht sinnvoll	
U2	Nicht sinnvoll	U2_K2	U2_U1	U2_pos, U2_neg	Nicht sinnvoll	U2_B2	
B1	B1_K1	Nicht sinnvoll	B1_U1	Nicht sinnvoll	B1_pos, B1_neg	B1_B2	
B2	Nicht sinnvoll	B2_K2	Nicht sinnvoll	B2_U2	B2_B1	B2_pos, B2_neg	

In der Spalte ganz links ist die *cell* des voll faktoriellen Modells aufgeführt, welche mit +1 in den Kontrast einfluss. In der obersten Zeile ist die *cell* des voll faktoriellen Modells aufgeführt, welche mit -1 in den Kontrast einfluss. Es ergaben sich die Kontrastnamen aus der *cell*, die mit +1 einfluss, vorn und der, die mit -1 einfluss, hinten. Bei den Kontrasten einer *cell* wurde ein positiver Kontrast mit +1 gebildet, was mit „cellname_pos“ benannt wurde. Analog dazu ergab sich die Benennung „cellname_neg“, wenn ein negativer Kontrast mit -1 erstellt wurde. K = gesunde Kontrollprobanden; U = unipolar depressive Probanden; B = bipolar depressive Probanden; 1 = Studienvs. 2 = Studienvs. 2

Um die Korrelation der motorischen Performance mit den Konnektivitäten des rhM1 zu untersuchen, wurde zur linearen Regression ein GLM mit den Werten der motorischen Performance als Regressor definiert und berechnet. Dabei wurde sowohl die positive als auch die negative Korrelation zwischen der motorischen Performance und den Konnektivitäten aus der *seed based functional connectivity analysis* mittels jeweils einem einfachen positiven bzw. negativen Kontrast berechnet. Die Korrelation der motorischen Gedächtniskonsolidierung mit den Konnektivitäten erfolgte in einem eigenen Modell auf die gleiche Art und Weise.

Auch die Korrelation von depressiven und manischen Symptomen mit den Konnektivitäten des rhM1 wurde untersucht. Analog zu den beschriebenen zwei linearen Regressionen wurde jeweils ein weiteres GLM mit den Werten für das BDI-II und den YMRS als Regressor definiert und berechnet.

Für die Auswertung der Ergebnisse wurden im Vorfeld die Schwellenwerte definiert, bei denen ein Cluster in einem der Kontraste als signifikant anzusehen war. Zunächst wurden alle Cluster in allen Kontrasten als signifikant angesehen, deren Voxel einen statistischen Schwellenwert aufwies, der nach *family wise error correction* (FWE) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ vereinbar war. Unter der FWE versteht man eine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen für alle im Gehirn befindlichen Voxel, damit eine

auf Ebene aller Voxel im Gehirn korrigierte Irrtumswahrscheinlichkeit (p_{FWE}) kleiner 0,05 erreicht wird (Wohlschläger und Kellermann 2013). Bei Clustern, welche diesen Schwellenwert überschritten, war es unerheblich, wo sich diese Cluster im Gehirn befanden. Diesen Schwellenwert anzuwenden, kontrolliert restriktiv den Typ-I-Fehler, also den Fehler ein signifikantes Ergebnis zu erhalten, welches im Zufall begründet liegt. Allerdings kann das Vorgehen zu konservativ sein und die Power einen tatsächlichen Effekt nachzuweisen zu niedrig, da nicht davon auszugehen ist, dass alle Voxel im Gehirn unabhängig voneinander sind und so die Anzahl unabhängiger Beobachtungen, die von der Bonferroni-Korrektur angenommen werden, zu hoch ist. Es erhöht sich die Typ-II-Fehler-Wahrscheinlichkeit, also die Wahrscheinlichkeit einen Effekt, der tatsächlich vorhanden ist, durch die restriktive Korrektur nicht nachweisen zu können, was zu einem unvollständigen Bild der Wirklichkeit führen kann (Wohlschläger und Kellermann 2013).

Weil die in den Hypothesen betrachteten Regionen bereits a priori anhand von in der Literatur beschriebenen Ergebnissen definiert wurden, verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Cluster in dieser Region nur durch Zufall als relevant gilt. Daher wurden zur Überprüfung der a priori definierten Hypothesen in einem zweiten Schritt alle Cluster gesammelt, deren Voxel einen unkorrigierten Schwellenwert von $p < 0,005$ aufwiesen. Hierbei wird von SPM12 ein Schwellenwert ausgegeben, welcher besagt, wie groß ein Cluster sein muss, um bei einer auf Clusterebene korrigierten Irrtumswahrscheinlichkeit (p_{FWEc}) kleiner 0,05 als relevant gelten zu können. Je größer ein Cluster ist, desto unwahrscheinlicher ist es, dass es nur durch Zufall vorliegt (Wohlschläger und Kellermann 2013). Es wurden nur die Cluster als signifikant angesehen, welche größer als der ausgegebene Schwellenwert waren. Dieses Vorgehen nennt man auch *cluster level correction* (cFWE). Die cFWE hat eine größere Power als die FWE, wodurch der Typ-II-Fehler sinkt, aber der Typ-I-Fehler ansteigt (Wohlschläger und Kellermann 2013). Daher wurden in diesem Projekt nur Cluster in den Regionen der Hypothesen bei diesem *threshold* als signifikant angesehen.

Bei allen signifikanten Clustern wurde die Lokalisation der Peak-Voxel als Orientierung der Lage des Clusters mittels des Automated-anatomical-labeling(aal)-Atlas-template (Tzourio-Mazoyer et al. 2002) in MRICron bestimmt. Die Anzeige der Cluster erfolgte sowohl in MRICron als auch in SPM12 als *overlay* auf dem *single subject T1 template* des MNI (Collins et al. 1998). Die Abbildungen wurden mittels MRICron oder MRICroGL Version 1.2.20200331 (Chris Rorden, BSD 2-Clause License, <https://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricrogl>) erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Nachträglicher Ausschluss von Probanden

Die Studie AFFDIS startete, bevor die Durchführung des FTT möglich war, sodass die ersten zehn Probanden der Kontrollgruppe, die ersten acht der unipolaren Patienten und die erste Person der bipolaren Patienten diesen nicht absolvierten. Diese Probanden waren nicht Teil dieses Projekts.

Nach der Einführung des FTT wurden in die Studie AFFDIS nach den allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien 102 Probanden eingeschlossen (38 Kontrollpersonen, 30 unipolare Patienten, 34 bipolare Patienten). Allerdings fielen für dieses Projekt noch einige Probanden aus der Auswertung heraus (siehe Folgendes).

Es konnten nicht alle Probanden beide fMRT absolvieren. Im Rahmen dieses Projektes wurden nur die Daten der Probanden ausgewertet, bei denen beiden Scans vorlagen. Drei Probanden hatten Metallteile im Körper, bei denen die Eignung für die fMRT unklar oder nicht gegeben war. Fünf Probanden hatten Angst vor der fMRT oder verweigerten aus anderen Gründen die fMRT bei mindestens einer Studienvisite. Zwei Probanden war aus gesundheitlichen Gründen die zweite fMRT nicht mehr möglich. Drei Probanden entschieden sich nach der ersten Studienvisite gegen eine weitere Studienteilnahme. Bei einem Probanden konnte wegen technischen Problemen des Magnetresonanztomografen die zweite fMRT nicht durchgeführt werden.

Nach der orientierenden Betrachtung der strukturellen Bilder der Magnetresonanztomografie mussten vier weitere Probanden aufgrund von Hirnanomalitäten nachträglich ausgeschlossen werden. In einem der Scans zeigten sich ein alter Hirninfarkt sowie Zeichen einer multiplen Sklerose. Bei einem der Probanden war der rechte Temporallappen nicht angelegt. Zwei Probanden hatten Zysten, die für die Auswertung dieses Projekts problematisch gewesen wären. Aufgrund der ausladenden Größe war eine Veränderung der Hirnstruktur bei einem Probanden nicht auszuschließen. Bei dem anderen Probanden befand sich die Zyste frontal-parietal, also nah des Bereichs, der im Rahmen dieses Projektes von besonderem Interesse war.

Bei vier Probanden fielen bei der Betrachtung der erhobenen Daten nachträglich Ausschlusskriterien auf. Ein Proband hatte das 66 Lebensjahr schon vollendet. Zwei Probanden gaben ein Schädelhirntrauma in der Vergangenheit an. Ein Proband litt an Intercostalneuralgien und einem chronischen Schmerzsyndrom, was aufgrund der möglichen Konnektivitätsveränderungen von Netzwerken im RS, welche auch bei Depressionen eine Rolle spielen (Baliki et al. 2008), als Ausschlusskriterium gewertet wurde.

Allgemein wurden Linkshänder nicht ausgeschlossen (siehe 2.2), wenn sie den FTT mit ihrer nicht-dominanten rechten Hand ausführten (siehe 2.4.1). Einer der linkshändigen Probanden

absolvierte den FTT allerdings mit seiner linken, also dominanten Hand anstatt mit seiner nicht dominanten Hand wie vorgesehen (siehe 2.4.1). Da hierbei eine höhere Performance im Vergleich zu den anderen Probanden zu erwarten war, die den FTT mit ihrer nicht dominanten Hand ausführten (Ekşioğlu und İşeri 2015), wurde dieser Proband ausgeschlossen.

Bei einem gesunden Probanden war das BDI-II klinisch auffällig (siehe 2.5.1). Hier wurde die Skala „Depressivität“ der SCL-90-R ausgewertet, welche einen T-Wert unter 60 ergab und damit nicht klinisch auffällig war (siehe 2.5.1). Dieser Proband wurde weiterhin als gesunder Proband in die Auswertung einbezogen.

Insgesamt konnten in die Auswertung dieses Projektes 79 Probanden (31 Kontrollpersonen, 27 unipolare Patienten, 21 bipolare Patienten) eingeschlossen werden.

3.2 Zeit zwischen den Studienvisiten

Die geplante Zeit zwischen den Studienvisiten von vier bis fünf Wochen konnte im Mittel eingehalten werden ($M \pm SD = 4,9 \pm 0,8$ Wochen). Der minimale zeitliche Abstand betrug 3,6 Wochen, der maximale 7,1 Wochen.

3.3 Charakterisierung der Gruppen

3.3.1 Eigenschaften aller Gruppen

3.3.1.1 Demografische Faktoren

Die Geschlechterverteilung der Gruppen (siehe Tabelle 4) unterschied sich nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4: Geschlechterverteilung der Gruppen

Gruppe	männlich		weiblich	
	absolut	relativ	absolut	relativ
Kontrollen	13	41,9%	18	58,1%
Unipolare	16	59,3%	11	40,7%
Bipolare	14	66,7%	7	33,3%
Summe	43	54,4%	36	45,6%

Tabelle 5: Chi-Quadrat-Test Gleichverteilung der Geschlechter in den Gruppen

Getestete Variable	Chi-Quadrat nach Pearson	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Geschlecht	3,473	0,176

Das Alter in Jahren unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 6). Die Gruppen waren also bezüglich ihrer Altersstruktur vergleichbar.

Tabelle 6: Alter in Jahren

Gruppe	M (Jahre)	SD (Jahre)	Min. (Jahre)	Max. (Jahre)	F-Wert	p-Wert
Kontrollen	41,7	14,3	19	62	/*	0,591*
Unipolare	39,6	15,3	20	65		
Bipolare	43,5	9,8	26	59		

*Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 5,469, $p = 0,006$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte, wurde eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes durchgeführt, woraus sich der hier angegebene p-Wert ergab.

Auch die Bildungsjahre waren zwischen den Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Bildung in Jahren

Gruppe	M (Jahre)	SD (Jahre)	Min. (Jahre)	Max. (Jahre)	F-Wert	p-Wert
Kontrollen	16,5	3,8	10	24	0,799	0,453
Unipolare	15,5	3,1	10	21		
Bipolare	16,8	4,0	10	25		

Der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 1,016, $p = 0,367$) lehnte die Annahme der Varianzhomogenität nicht ab.

3.3.1.2 Medikation

Die Anzahl der Patienten pro Antidepressivum findet sich in Tabelle 8. Die Anzahl der Patienten pro Neuroleptikum findet sich in Tabelle 9. Insgesamt war die Anzahl an Patienten, welche mindestens ein Neuroleptikum einnahmen, in den Gruppen vergleichbar (Studiensite 1: Unipolar = 12, Bipolar = 13; Studiensite 2: Unipolar = 12, Bipolar = 12). Die Anzahl der Patienten pro anderem regelmäßig eingenommenen, als psychotrop klassifizierten Medikament findet sich in Tabelle 10 nach weiteren Medikamentenklassen kategorisiert. Die Patienten nahmen zum Teil auch mehrere Medikamente ein und wurden dann mehreren Medikamenten zugerechnet.

Tabelle 8: Anzahl Patienten pro Antidepressivum

Medikament	Anzahl U, S1	Anzahl B, S1	Anzahl U, S2	Anzahl B, S2
Agomelatin	1	0	2	0
Amitriptylin	2	0	3	0
Bupropion	4	0	4	0
Citalopram	0	1	0	0
Duloxetin	5	2	4	2
Escitalopram	4	0	3	0
Mirtazapin	7	2	6	1
Sertralin	9	2	6	2
Tianeptin	1	0	1	0
Trazodon	1	0	1	0
Venlafaxin	4	7	7	6

U = unipolare Patienten; B = bipolare Patienten; S1 = Studiensite 1; S2 = Studiensite 2

Tabelle 9: Anzahl Patienten pro Neuroleptikum

Medikament	Anzahl U, S1	Anzahl B, S1	Anzahl U, S2	Anzahl B, S2
Aripiprazol	0	1	0	1
Benperidol	0	1	0	0
Haloperidol	0	0	0	1
Olanzapin	0	2	0	1
Pipamperon	0	0	1	0
Quetiapin	9	8	8	9
Risperidon	3	3	4	1

U = unipolare Patienten; B = bipolare Patienten; S1 = Studienvsiste 1; S2 = Studienvsiste 2

Tabelle 10: Anzahl Patienten pro anderem psychotropen Medikament

Medikamentenklasse	Medikament	Anzahl U, S1	Anzahl B, S1	Anzahl U, S2	Anzahl B, S2
Anticholinergika	Biperiden	0	1	0	1
Antihistaminika	Promethazin	0	2	0	2
Antikonvulsiva	Lamotrigin	1	2	2	1
	Pregabalin	2	1	2	0
Benzodiazepine	Diazepam	1	2	1	1
	Lorazepam	5	2	4	2
Dopaminagonisten	Rotigotin	1	0	1	0
Hormone	Dehydroepiandrosteron	1	0	1	0
	Hydrocortison	1	0	1	0
	L-Thyroxin	2	2	2	2
	Melatonin	1	1	0	1
Phasenprophylaktika (<i>mood stabilizer</i>)	Lithium	2	9	2	11
	Valproinsäure	0	3	0	4
Muskelrelaxantien	Baclofen	0	1	0	0
Nicht-Benzodiazepine	Zolpidem	0	1	0	0
	Zopiclon	1	0	0	0
Opioide/Opioid-antagonisten	Oxycodon/Naloxon	1	0	1	0

U = unipolare Patienten; B = bipolare Patienten; S1 = Studienvsiste 1; S2 = Studienvsiste 2

Aus der regelmäßigen Medikation der Probanden wurde wie beschrieben der *medication load* berechnet (siehe 2.5.3). Für die Kontrollprobanden betrug der *medication load* automatisch null, da sie keine psychotropen Medikamente einnehmen durften.

Die einfaktorielle ANOVA des *medication load* zur ersten Studienvsiste konnte nicht interpretiert werden, da keine Varianzhomogenität vorlag und auch keine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes gelang, da die Varianz der Kontrollgruppe null betrug (siehe Tabelle 11). Gemäß Games-Howell-Post-Hoc-Test unterschied sich der *medication load* zur ersten Studienvsiste nur zwischen den Kontrollpersonen und den Patientengruppen (siehe Tabelle 12). Zwischen den Patientengruppen gab es keinen Unterschied (siehe Tabelle 12). Die Patientengruppen erhielten also eine signifikante Menge an Medikamenten (*medication load* im

Mittel signifikant von 0 abweichend). Der *Load* der Medikation bestehend aus Medikamentenanzahl und Dosis unterschied sich allerdings nicht zwischen den Patientengruppen. Die gleichen Ergebnisse zeigten sich für die Studienvisite zwei (siehe Tabelle 13 und Tabelle 14).

Tabelle 11: Medication load Studienvisite 1

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Kontrollen	0	0	0	0	/*	/*
Unipolare	4,3	3	1	12		
Bipolare	4,5	2,4	0	8		

* Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 28,948, $p < 0,001$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte und eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes aufgrund einer Varianz von null in der Kontrollgruppe nicht gelang, wird kein F- und p-Wert angegeben. Es ist der Games-Howell-Post-Hoc-Test zu interpretieren (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Games-Howell-Post-Hoc-Test medication load Studienvisite 1

		p-Wert
Kontrollen	Unipolare	<0,001
	Bipolare	<0,001
Unipolare	Kontrollen	<0,001
	Bipolare	0,938
Bipolare	Kontrollen	<0,001
	Unipolare	0,938

Tabelle 13: Medication load Studienvisite 2

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Kontrollen	0	0	0	0	/*	/*
Unipolare	4,1	2,6	0	9		
Bipolare	3,8	2,3	0	8		

* Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 28,151, $p < 0,001$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte und eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes aufgrund einer Varianz von null in der Kontrollgruppe nicht gelang, wird kein F- und p-Wert angegeben. Es ist der Games-Howell-Post-Hoc-Test zu interpretieren (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Games-Howell-Post-Hoc-Test medication load Studienvisite 2

		p-Wert
Kontrollen	Unipolare	<0,001
	Bipolare	<0,001
Unipolare	Kontrollen	<0,001
	Bipolare	0,925
Bipolare	Kontrollen	<0,001
	Unipolare	0,925

Die einfaktorielle ANOVA der Differenz des *medication load* („delta_Medicationload_V1V2“) der beiden Studienvisiten war nicht interpretierbar, da keine Varianzhomogenität vorlag und eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes nicht gelang, da die Varianz der

Kontrollgruppe null betrug (siehe Tabelle 15). Allerdings unterschied sich die Differenz des *medication load* gemäß Games-Howell-Post-Hoc-Test nicht signifikant zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 16). Dies bedeutet, dass es keine signifikante Veränderung des *Loads* der Medikation bestehend aus Medikamentenanzahl und Dosis in den Patientengruppen gab. Dies ist daran zu erkennen, dass sich ihre Veränderung nicht signifikant von der Veränderung der Kontrollen, welche null betrug, unterschied.

Tabelle 15: Differenz des *medication load*

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Kontrollen	0	0	0	0	/*	/*
Unipolare	-0,2	1,9	-4	4		
Bipolare	-0,7	2,5	-7	4		

* Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 21,211, $p < 0,001$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte und eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes aufgrund einer Varianz von null in der Kontrollgruppe nicht gelang, wird kein F- und p-Wert angegeben. Es ist der Games-Howell-Post-Hoc-Test zu interpretieren (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Games-Howell-Post-Hoc-Test Differenz des *medication load*

		p-Wert
Kontrollen	Unipolare	0,867
	Bipolare	0,405
Unipolare	Kontrollen	0,867
	Bipolare	0,700
Bipolare	Kontrollen	0,405
	Unipolare	0,700

3.3.1.3 Depressive Symptomatik

In der einfaktoriellen ANOVA zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der von den Probanden selbst beurteilten depressiven Symptomatik zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite gemessen mittels der Gesamtpunktzahl des BDI-II (siehe Tabelle 17). Ein signifikanter Unterschied lag gemäß Games-Howell-Post-Hoc-Test zwischen der Kontrollgruppe und den Patientengruppen vor (siehe Tabelle 18). Zwischen den Patientengruppen zeigte sich kein Unterschied (siehe Tabelle 18). Die gleichen Ergebnisse zeigten sich für die Studienvisite zwei (siehe Tabelle 19 und Tabelle 20). Zudem lagen die Mittelwerte der Patientengruppen zu beiden Studienvisiten im depressiven Bereich (siehe Tabelle 17 und Tabelle 19). In der Zusammenschau mit den signifikanten Unterschieden zu den Kontrollpersonen, ist an beiden Studienvisiten von einer klinisch relevanten Belastung der Patientengruppen durch depressive Symptome auszugehen.

Tabelle 17: Gesamtpunktzahl des BDI-II Studienvisite 1

	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Kontrollen	2,6	3,7	0	19	/*	<0,001*
Unipolare	29,5	11,1	10	47		
Bipolare	21,1	16,7	2	53		

*Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 29,544, $p < 0,001$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte, wurde eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes durchgeführt, woraus sich der hier angegebene p-Wert ergab.

Tabelle 18: Games-Howell-Post-Hoc-Test Gesamtpunktzahl des BDI-II Studienvisite 1

		p-Wert
Kontrollen	Unipolare	<0,001
	Bipolare	<0,001
Unipolare	Kontrollen	<0,001
	Bipolare	0,128
Bipolare	Kontrollen	<0,001
	Unipolare	0,128

Tabelle 19: Gesamtpunktzahl des BDI-II Studienvisite 2

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Kontrollen	2,3	4,2	0	19	/*	<0,001*
Unipolare	20,2	14	1	46		
Bipolare	17,1	13,1	0	38		

*Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 23,126, $p < 0,001$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte, wurde eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes durchgeführt, woraus sich der hier angegebene p-Wert ergab.

Tabelle 20: Games-Howell-Post-Hoc-Test Gesamtpunktzahl des BDI-II Studienvisite 2

		p-Wert
Kontrollen	Unipolare	<0,001
	Bipolare	<0,001
Unipolare	Kontrollen	<0,001
	Bipolare	0,714
Bipolare	Kontrollen	<0,001
	Unipolare	0,714

Es zeigte sich ein Unterschied in der Differenz der Gesamtpunktzahl des BDI-II („delta_BDI-II“) zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 21). Der Games-Howell-Post-Hoc-Test offenbarte einen signifikanten Unterschied zwischen der Differenz des BDI-II der unipolar depressiven Patienten und der Differenz der Kontrollpersonen (siehe Tabelle 22). Für die bipolar depressiven Patienten verglichen mit den Kontrollpersonen zeigte sich kein Unterschied (siehe Tabelle 22). Ebenso unterschieden sich die Patientengruppen nicht (siehe Tabelle 22). Im Mittel sind alle Differenzen negativ, was bedeutet, dass im Mittel in allen Probandengruppen die Gesamtpunktzahl des BDI-II abnahm (siehe Tabelle 21). Man kann sagen, dass sich die unipolar depressiven Patienten signifikant in ihrer depressiven

Symptomatik verbessert haben, da ihre Verbesserung signifikant größer als die normale Schwankung repräsentiert durch die Kontrollgruppe war.

Tabelle 21: Differenz der Gesamtpunktzahl des BDI-II

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Kontrollen	-0,2	2,6	-6	8	/*	0,009*
Unipolare	-9,3	11,9	-42	7		
Bipolare	-3,9	13,3	-31	24		

*Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 11,396, $p < 0,001$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte, wurde eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes durchgeführt, woraus sich der hier angegebene p-Wert ergab.

Tabelle 22: Games-Howell-Post-Hoc-Test Differenz der Gesamtpunktzahl des BDI-II

		p-Wert
Kontrollen	Unipolare	0,002
	Bipolare	0,437
Unipolare	Kontrollen	0,002
	Bipolare	0,327
Bipolare	Kontrollen	0,437
	Unipolare	0,327

3.3.1.4 Händigkeit

Der Anteil der Linkshänder in den Studiengruppen war sehr gering (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Häufigkeiten Händigkeit

Gruppe	rechtshändig		linkshändig	
	absolut	relativ	absolut	relativ
Kontrollen	30	96,8%	1	3,2%
Unipolare	25	92,6%	2	7,4%
Bipolare	20	95,2%	1	4,8%

3.3.2 Eigenschaften der Patientengruppen

Das Alter, welches die Probanden der beiden Patientengruppen bei Auftreten ihrer ersten Krankheitsepisode im Mittel hatten (depressiv, manisch oder hypomanisch), unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Alter bei erster Episode in Jahren

Gruppe	M (Jahre)	SD (Jahre)	Min. (Jahre)	Max. (Jahre)	F-Wert	p-Wert
Unipolare	29,5	15,2	11	57	/*	0,182*
Bipolare	24,7	9,5	5	47		

*Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 9,666, $p = 0,003$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte, wurde eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes durchgeführt, woraus sich der hier angegebene p-Wert ergab.

Auch die Anzahl der Jahre zwischen Auftreten der ersten Episode und Studienbeginn zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Jahre seit erster Episode

Gruppe	M (Jahre)	SD (Jahre)	Min. (Jahre)	Max. (Jahre)	F-Wert	p-Wert
Unipolare	10,1	9,4	0	34	/*	0,161*
Bipolare	18,9	13,5	0	47		

*Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 5,287, $p = 0,026$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte, wurde eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes durchgeführt, woraus sich der hier angegebene p-Wert ergab.

Die Anzahl der depressiven Episoden der Patienten war zwischen den Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Anzahl depressiver Episoden

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Unipolare	4,8	3,8	1	16	2,899	0,095
Bipolare	7,2	6,1	0	25		

Der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 2,154, $p = 0,149$) lehnte die Annahme der Varianzhomogenität nicht ab.

Die deskriptive Statistik der Anzahl manischer und hypomanischer Episoden der bipolar depressiven Patienten findet sich in Tabelle 27. Von den 21 analysierten bipolaren Patienten hatten 18 (85,7%) die Diagnose einer Bipolar-Typ-I-Erkrankung aufgrund von mindestens einer manischen Episode in der Anamnese. Drei (14,3%) Patienten hatten keine manische, aber mindestens eine hypomanische Episode in der Anamnese und wurden daher als Bipolar-Typ-II eingestuft.

Tabelle 27: Anzahl manischer und hypomanischer Episoden der bipolar depressiven Patienten

	M	SD	Min.	Max.
Anzahl manische Episoden	2,9	3,6	0	15
Anzahl hypomanische Episoden	3,3	5,0	0	20

Anders als bei der Einschätzung der depressiven Symptome mittels des Selbstbeurteilungsfragebogens BDI-II (siehe 3.3.1.3), welcher in dieser Studie der primäre Maßstab zur Beurteilung depressiver Symptomatik ist, gab es bei der Fremdbeurteilung der depressiven Symptome mittels des MADRS einen signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite (siehe Tabelle 28). Die depressiven Symptome der unipolaren Patienten wurden höher beurteilt als die der bipolaren. Allerdings befanden sich die Mittelwerte beider Gruppen im depressiven Bereich (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Gesamtpunktzahl MADRS Studienvisite 1

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Unipolare	24,2	8,6	6	41	13,741	0,001
Bipolare	13,9	10,6	2	32		

Der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 4,007, $p = 0,051$) lehnte die Annahme der Varianzhomogenität nicht ab.

Zum Zeitpunkt der zweiten Studienvisite gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtpunktzahl des MADRS mehr (siehe Tabelle 29). Das Ausmaß der depressiven Symptome unterschied sich also in der Fremdbeurteilung nicht mehr zwischen unipolar und bipolar depressiven Patienten. Allerdings lagen die Werte des MADRS für die unipolar depressiven Patienten im Mittel noch im Bereich der klinischen Relevanz, während sie für die bipolaren Patienten darunter lagen (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Gesamtpunktzahl MADRS Studienvisite 2

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Unipolare	14,3	10,2	0	37	1,863	0,179
Bipolare	10,5	8,3	0	24		

Der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 0,836, $p = 0,365$) lehnte die Annahme der Varianzhomogenität nicht ab.

Bei der Beurteilung der Differenz des MADRS zwischen erster und zweiter Studienvisite („delta_MADRS“) fiel auf, dass sich die Gesamtpunktzahl des MADRS in beiden Patientengruppen im Mittel verringert hat, sie sich also von der ersten zur zweiten Studienvisite in ihren depressiven Symptomen im Mittel verbessert haben (siehe Tabelle 30). Das Ausmaß unterschied sich zwischen den beiden Gruppen und war bei den unipolar depressiven Patienten größer als bei den bipolar depressiven (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Differenz der Gesamtpunktzahl des MADRS

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Unipolare	-9,9	10,3	-35	12	5,179	0,028
Bipolare	-3,3	9,3	-20	21		

Der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 0,220, $p = 0,642$) lehnte die Annahme der Varianzhomogenität nicht ab.

Auffallend war, dass sich das Ausmaß der aktivitätsgesteigerten bis manischen Symptome gemessen mittels der Gesamtpunktzahl des YMRS zum Zeitpunkt der ersten Studienvisite zwischen den Patientengruppen signifikant unterschied (siehe Tabelle 31). Allerdings lagen die Gesamtpunktzahlen des YMRS im Mittel bei beiden Gruppen nicht im manischen Bereich (siehe Tabelle 31).

Es gab allerdings bipolar depressive Probanden, welche trotz der Diagnose einer depressiven Episode eine Gesamtpunktzahl des YMRS im klinisch relevanten Bereich erreichten. Zur ersten Studienvisite zeigte ein Patient sowohl klinisch relevante manische als auch depressive Symptome und fünf Probanden zeigten nur manische Symptome.

Ein Proband der als unipolar depressiv diagnostizierten Probanden zeigte zur ersten Studienvisite zusätzlich zu klinisch relevanten depressiven Symptomen im BDI-II und im MADRS auch klinisch relevante Symptome im YMRS (Gesamtpunktzahl: 12).

Alle unipolaren Patienten zeigten zur ersten Studienvisite entweder in der Selbst- oder der Fremdbeurteilung klinisch relevante depressive Symptome. Bei den bipolaren Patienten gab es drei Probanden, welche in keinem der beiden Fragebögen klinisch relevante depressive Symptome zeigten.

Insgesamt kann man sagen, dass die Gruppe der bipolaren Patienten recht heterogen in ihren Symptomen war und es nicht ganz gelungen ist, nur bipolaren Patienten in einer depressiven Episode mit ausschließlich depressiver Symptomatik in die Studie einzuschließen.

Tabelle 31: Gesamtpunktzahl YMRS Studienvisite 1

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Unipolare	1,7	2,6	0	12	/*	0,012*
Bipolare	6,1	6,9	0	24		

*Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 16,159, $p < 0,001$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte, wurde eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes durchgeführt, woraus sich der hier angegebene p-Wert ergab.

Zum Zeitpunkt der zweiten Studienvisite unterschieden sich die Gesamtpunktzahlen des YMRS zwischen den Probandengruppen nicht mehr (siehe Tabelle 32). Bei beiden lagen sie weiterhin im Mittel im klinisch nicht relevanten Bereich (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Gesamtpunktzahl YMRS Studienvisite 2

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Unipolare	1,4	1,7	0	7	1,532	0,222
Bipolare	2,3	3,5	0	12		

Der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 3,761, $p = 0,059$) lehnte die Annahme der Varianzhomogenität nicht ab.

Die Differenz der Gesamtpunktzahl des YMRS unterschied sich signifikant zwischen den beiden Patientengruppen (siehe Tabelle 33). Das heißt die bipolaren Patienten hatten eine stärkere Reduktion der Gesamtpunktzahl als die unipolaren (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Differenz der Gesamtpunktzahl des YMRS

Gruppe	M	SD	Min.	Max.	F-Wert	p-Wert
Unipolare	-0,3	2,1	-5	4	/*	0,025*
Bipolare	-3,7	6,2	-24	3		

*Da der Levene-Test (Basiert auf dem Mittelwert, Levene-Statistik = 13,860, $p = 0,001$) die Annahme der Varianzhomogenität ablehnte, wurde eine Brown-Forsythe-Korrektur des F-Wertes durchgeführt, woraus sich der hier angegebene p-Wert ergab.

3.4 Behaviorale Ergebnisse

3.4.1 Motorische Performance

3.4.1.1 Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten

Die Voraussetzung der Normalverteilung der Residuen der Messwiederholungs-ANOVA ohne Kovariaten wurde grafisch anhand der Q-Q-Diagramme getestet und als gegeben beurteilt (siehe Anhang Abbildung A1 und Abbildung A2)⁸.

Auch die Voraussetzung der Varianzhomogenität konnte nach Levene-Test angenommen werden (siehe Anhang Tabelle A2).

Die deskriptive Statistik der motorischen Performance ist Tabelle 34 zu entnehmen.

Tabelle 34: Deskriptive Statistik motorische Performance

	Gruppierung	M	SD
Motorische Performance Studienvisite 1	gesund	12,7	6,1
	unipolar	9,8	4,2
	bipolar	8,6	4,6
	Gesamt	10,6	5,4
Motorische Performance Studienvisite 2	gesund	14,4	5,8
	unipolar	12,1	5,0
	bipolar	10,8	4,7
	Gesamt	12,7	5,4

Es zeigte sich ein Unterschied des Innersubjektfaktors Zeit (siehe Tabelle 35). Allerdings zeigte sich keine Interaktion des Faktors Zeit und der Gruppe der Probanden (siehe Tabelle 35). In Zusammenschau mit der deskriptiven Statistik ist zu schlussfolgern, dass sich die Probanden von der ersten zur zweiten Studienvisite in ihrer motorischen Performance verbesserten (siehe Abbildung 11). Diese Verbesserung scheint also, entgegen der Erwartungen, nicht nur bei den Patientengruppen in Folge der antidepressiven Therapie aufzutreten, sondern alle Gruppen gleichermaßen zu betreffen.

Tabelle 35: Tests der Innersubjekteffekte motorische Performance alle Gruppen ohne Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	170,584	1	170,584	33,800	<0,001	0,308
Zeit * Gruppierung	2,323	2	1,161	0,230	0,795	0,006
Fehler(Zeit)	383,560	76	5,047			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1“

⁸ Im Rahmen einer statistischen Kurzberatung des Instituts für Medizinische Statistik der UMG am 08.09.2020 durch Herrn Fabian Kück wurde diese Beurteilung der Q-Q-Diagramme bestätigt.

Der Test der Zwischensubjekteffekte zeigte einen signifikanten Unterschied in der motorischen Performance zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 36). Im Bonferroni-Post-Hoc-Test wurde deutlich, dass dieser Unterschied durch den Unterschied zwischen den gesunden Kontrollpersonen und den bipolar depressiven Patienten erklärt werden kann (siehe Tabelle 37). Die bipolaren Patienten hatten eine schlechtere Performance als die gesunden Kontrollpersonen (siehe Tabelle 34 und Abbildung 11). Zwischen den Kontrollpersonen und den unipolar depressiven Probanden zeigte sich kein Unterschied (siehe Tabelle 37). Zwischen den Patientengruppen zeigte sich ebenfalls kein Unterschied (siehe Tabelle 37).

Tabelle 36: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Performance alle Gruppen ohne Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Konstanter Term	20037,403	1	20037,403	407,473	<0,001	0,843
Gruppierung	405,421	2	202,711	4,122	0,020	0,098
Fehler	3737,286	76	49,175			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1, Transformierte Variable: Mittel“

Tabelle 37: Bonferroni-Post-Hoc-Test motorische Performance alle Gruppen ohne Kovariaten

Gruppierung		Mittlere Differenz (I-J)	Standard Fehler	Sig.	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
gesund	unipolar	2,568	1,305	0,158	-0,628	5,763
	bipolar	3,837*	1,401	0,023	0,406	7,268
unipolar	gesund	-2,568	1,305	0,158	-5,763	0,628
	bipolar	1,269	1,443	1,000	-2,263	4,801
bipolar	gesund	-3,837*	1,401	0,023	-7,268	-0,406
	unipolar	-1,269	1,443	1,000	-4,801	2,263

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1; Grundlage: beobachtete Mittelwerte. Der Fehlerterm ist Mittel der Quadrate (Fehler) = 24,587. *Die mittlere Differenz ist auf dem 0,05-Niveau signifikant.“

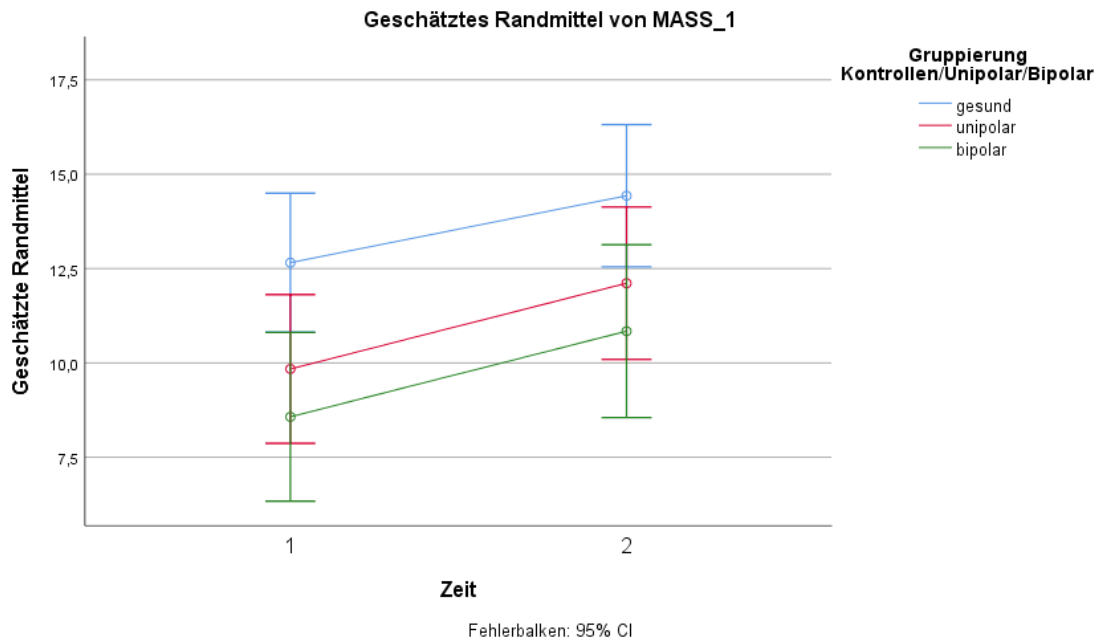


Abbildung 11: Motorische Performance aller Gruppen im Zeitverlauf ohne einbezogene Kovariaten

Originalabbildung von SPSS; MASS_1 = Messwiederholungs-ANOVA motorische Performance alle Gruppen ohne Kovariaten

3.4.1.2 Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen mit Kovariaten

Auch in der Messwiederholungs-ANOVA zur Untersuchung der Performance aller Gruppen mit Kovariaten wurden die Voraussetzungen Normalverteilung der Residuen und Varianzhomogenität erfüllt. Zur Untersuchung der Normalverteilung der Residuen wurden Q-Q-Diagramme (siehe Anhang Abbildung A3 und Abbildung A4)⁹ und zur Überprüfung der Varianzhomogenität der Levene-Test zu Rate gezogen (siehe Anhang Tabelle A3).

Im Gegensatz zur Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten (siehe 3.4.1.1) zeigte sich kein Effekt des Innersubjektfaktors Zeit mehr (siehe Tabelle 38). Zudem gab es keine Interaktion der Zeit mit der Gruppierung oder Interaktionen mit Kovariaten (siehe Tabelle 38).

⁹ Im Rahmen einer statistischen Kurzberatung des Instituts für Medizinische Statistik der UMG am 08.09.2020 durch Herrn Fabian Kück wurde diese Beurteilung der Q-Q-Diagramme bestätigt.

Tabelle 38: Tests der Innersubjekteffekte motorische Performance alle Gruppen mit Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	0,009	1	0,009	0,002	0,966	<0,001
Zeit * Geschlecht	0,643	1	0,643	0,123	0,727	0,002
Zeit * Alter	1,862	1	1,862	0,357	0,552	0,005
Zeit * Bildung	0,986	1	0,986	0,189	0,665	0,003
Zeit * delta_Medication-load_V1V2	1,974	1	1,974	0,379	0,540	0,005
Zeit * delta_BDI_II	3,593	1	3,593	0,689	0,409	0,010
Zeit * Gruppierung	0,696	2	0,348	0,067	0,935	0,002
Fehler(Zeit)	370,191	71	5,214			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1“

Der Test der Zwischensubjekteffekte zeigte, wie zuvor ohne Kovariaten (siehe 3.4.1.1), auch bei Einbezug der Kovariaten einen Effekt der Gruppe (siehe Tabelle 39). Zudem zeigten das Alter und die Bildungsjahre einen Einfluss auf die motorische Performance der Probanden (siehe Tabelle 39). In einem die Interaktionen der Zwischensubjekteffekte betrachtenden Modell dieser Messwiederholungs-ANOVA zeigte sich keine Interaktion der Kovariaten mit der Gruppierung (siehe Tabelle 40). Es lag also eine Homogenität der Regressionssteigungen vor. Es ist daher davon auszugehen, dass sich der Einfluss der Faktoren Alter und Bildungsjahre auf die Performance nicht zwischen den Gruppen unterschied. Beim Alter lag eine negative Korrelation vor (siehe Abbildung 12 und Abbildung 13), während bei den Bildungsjahren eine positive Korrelation vorlag (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15), was sich mit den Erwartungen (siehe 1.5.1) deckt. Die anderen Kovariaten zeigten keinen Einfluss auf die motorische Performance (siehe Tabelle 39).

Tabelle 39: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Performance alle Gruppen mit Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Konstanter Term	307,783	1	307,783	9,554	0,003	0,119
Geschlecht	3,207	1	3,207	0,100	0,753	0,001
Alter	758,375	1	758,375	23,542	<0,001	0,249
Bildung	521,322	1	521,322	16,183	<0,001	0,186
delta_Medication-load_V1V2	6,042	1	6,042	0,188	0,666	0,003
delta_BDI_II	14,772	1	14,772	0,459	0,500	0,006
Gruppierung	334,621	2	167,311	5,194	0,008	0,128
Fehler	2287,167	71	32,214			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1; Transformierte Variable: Mittel“

Tabelle 40: Test auf Homogenität der Regressionssteigungen der Kovariaten motorische Performance alle Gruppen

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Gruppierung * Geschlecht	62,882	2	31,441	0,893	0,415	0,028
Gruppierung * Alter	20,608	2	10,304	0,293	0,747	0,009
Gruppierung * Bildung	14,568	2	7,284	0,207	0,814	0,007
Gruppierung * delta_Medication-load_V1V2	21,179	1	21,179	0,601	0,441	0,010
Gruppierung * delta_BDI_II	1,417	2	0,709	0,020	0,980	0,001

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1; Transformierte Variable: Mittel“

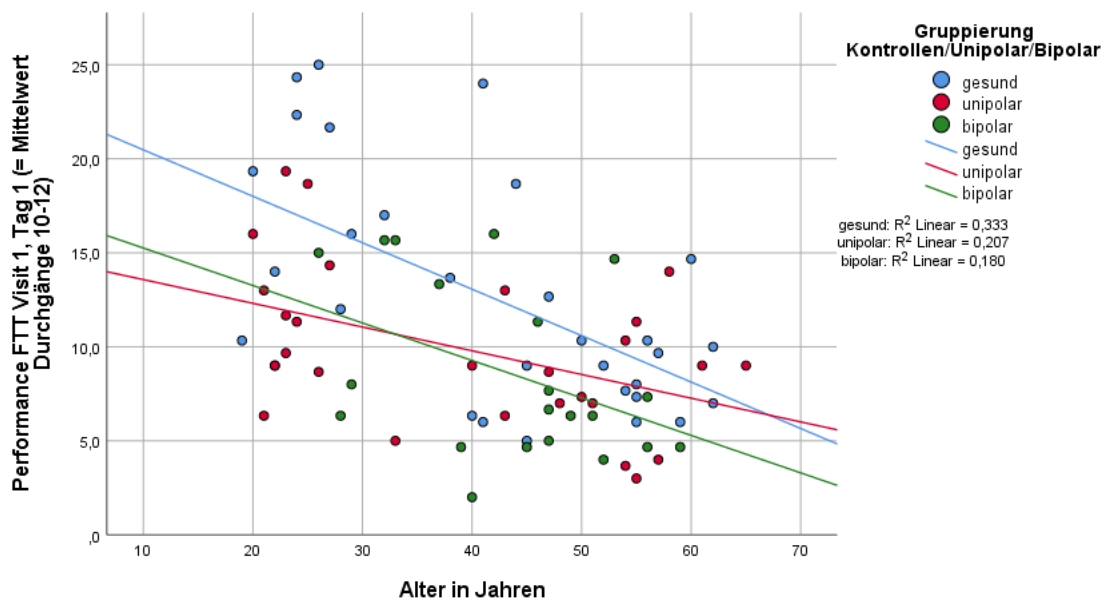


Abbildung 12: Diagramm Zusammenhang Alter und motorische Performance zur Studienvisite 1

Abbildung SPSS; Visit 1 = Studienvisite 1

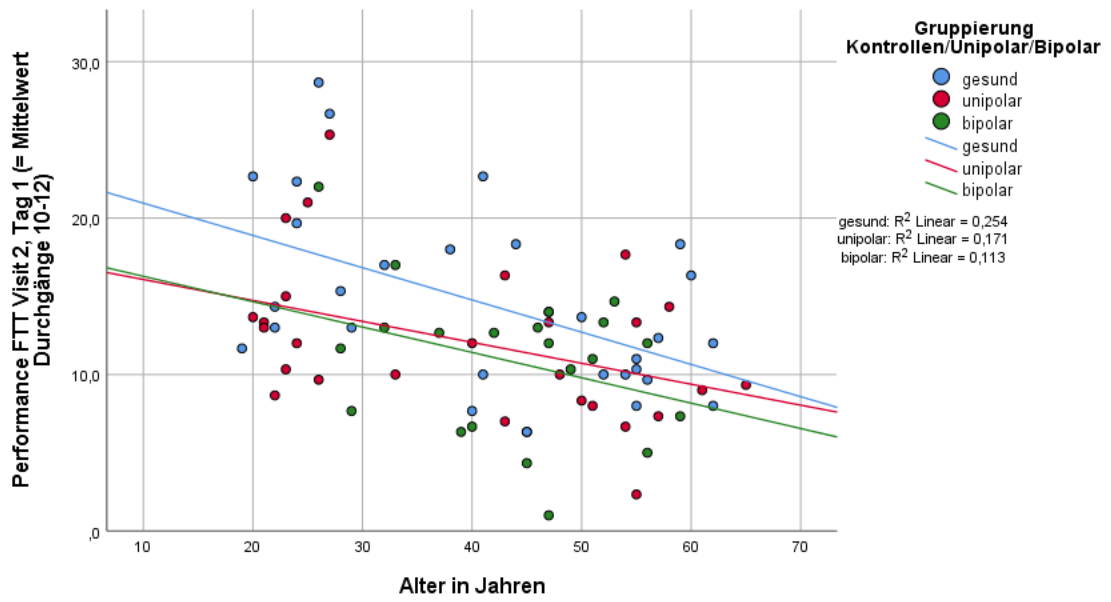


Abbildung 13: Diagramm Zusammenhang Alter und motorische Performance zur Studienvsited 2

Abbildung SPSS; Visit 2 = Studienvsited 2

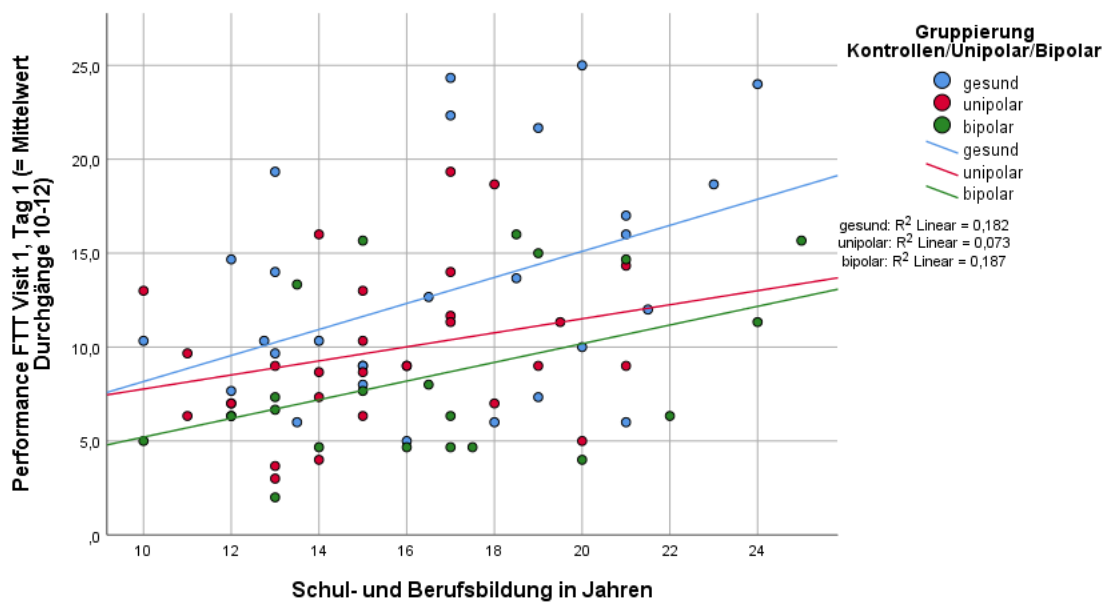


Abbildung 14: Diagramm Zusammenhang Bildung und motorische Performance zur Studienvsited 1

Abbildung SPSS; Visit 1 = Studienvsited 1

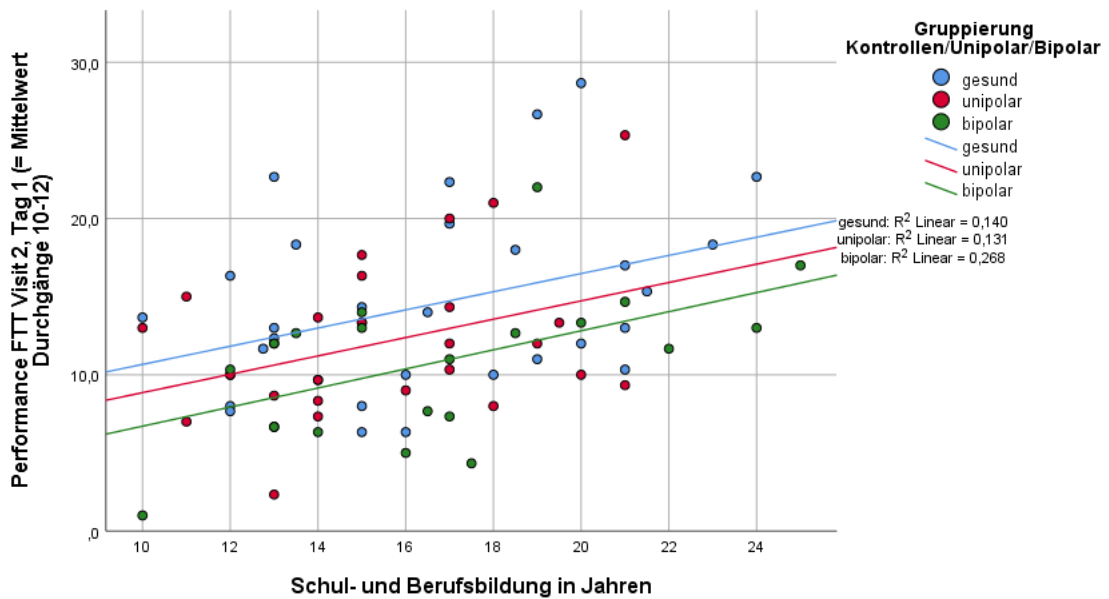


Abbildung 15: Diagramm Zusammenhang Bildung und motorische Performance zur Studienvisite 2
 Abbildung SPSS; Visit 2 = Studienvisite 2

3.4.1.3 Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen ohne Kovariaten

Auch bei Beschränkung der Messwiederholungs-ANOVA ohne Kovariaten auf die Patientengruppen wurden die Voraussetzungen Normalverteilung der Residuen (siehe Anhang Abbildung A5 und Abbildung A6)¹⁰ und Varianzhomogenität (siehe Anhang Tabelle A4) erfüllt.

Die Ergebnisse für die Patientengruppen decken sich mit denen unter Einbezug aller Gruppen (siehe 3.4.1.1). Es gab einen Einfluss der Zeit (siehe Tabelle 41), nicht aber der Gruppierung (siehe Tabelle 42). Es gab keine Interaktion zwischen der Zeit und der Gruppierung (siehe Tabelle 41).

Tabelle 41: Tests der Innersubjekteffekte motorische Performance Patientengruppen ohne Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	121,815	1	121,815	23,042	<0,001	0,334
Zeit *	<0,001	1	<0,001	<0,001	0,999	<0,001
Fehler(Zeit)	243,184	46	5,287			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1“

¹⁰ Im Rahmen einer statistischen Kurzberatung des Instituts für Medizinische Statistik der UMG am 08.09.2020 durch Herrn Fabian Kück wurde diese Beurteilung der Q-Q-Diagramme bestätigt.

Tabelle 42: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Performance Patientengruppen ohne Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Konstanter Term	10105,144	1	10105,144	268,388	<0,001	0,854
Gruppierung	38,042	1	38,042	1,010	0,320	0,021
Fehler	1731,956	46	37,651			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1; Transformierte Variable: Mittel“

3.4.1.4 Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen mit Kovariaten

Auch bei der Messwiederholungs-ANOVA mit Kovariaten, welche sich auf die Patientengruppen beschränkte, wurden die Voraussetzungen Normalverteilung der Residuen (siehe Anhang Abbildung A7 und Abbildung A8)¹¹ und Varianzhomogenität (siehe Anhang Tabelle A5) erfüllt.

Es blieb der zuvor auch ohne Kovariaten beobachtete Effekt der Zeit (siehe 3.4.1.3) bestehen, während eine Interaktion zwischen Zeit und Gruppierung erneut nicht nachgewiesen werden konnte (siehe Tabelle 43).

Die Zeit zeigte eine Interaktion mit der Veränderung des YMRS (siehe Tabelle 43). Hierbei handelte es sich um eine positive Korrelation, wie die Auftragung der Veränderung der Performance gegen die Veränderung des YMRS zeigt (siehe Abbildung 16). Dies bedeutet, dass eine Zunahme aktivitätsgesteigerter bis manischer Symptome im Rahmen der Behandlung depressiver Patienten, gemessen mittels YMRS, mit einer Verbesserung der motorischen Performance assoziiert war bzw. eine Abnahme der aktivitätsgesteigerten bis manischen Symptome mit einer Abnahme der motorischen Performance. Hingegen zeigte sich eine Veränderung depressiver Symptome, gemessen mittels MADRS, nicht als mit einer Veränderung der motorischen Performance zusammenhängend (siehe Tabelle 43).

Die Anzahl der depressiven Episoden zeigte eine Interaktion mit der Zeit (siehe Tabelle 43). Hierbei handelte es sich um eine negative Korrelation, wie an der Auftragung der Performanceveränderung gegen die Anzahl der depressiven Episoden zu erkennen ist (siehe Abbildung 17). Eine höhere Komplexität der Erkrankung, im Sinne einer höheren Anzahl depressiver Episoden, schränkte also die Möglichkeit depressiver Patienten zur motorischen Verbesserung ein. Interaktionen der Performanceveränderung mit dem Alter bei der ersten Episode sowie den Jahren seit der ersten Episode, ebenfalls Indikatoren einer höheren Komplexität der Erkrankung, zeigten sich hingegen nicht (siehe Tabelle 43).

¹¹ Im Rahmen einer statistischen Kurzberatung des Instituts für Medizinische Statistik der UMG am 08.09.2020 durch Herrn Fabian Kück wurde diese Beurteilung der Q-Q-Diagramme bestätigt.

Tabelle 43: Tests der Innersubjekteffekte motorische Performance Patientengruppen mit Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	33,070	1	33,070	7,696	0,008	0,158
Zeit * delta_MADRS	3,433	1	3,433	0,799	0,377	0,019
Zeit * delta_YMRS	19,446	1	19,446	4,525	0,039	0,099
Zeit * Alter_erste_Episode	0,777	1	0,777	0,181	0,673	0,004
Zeit * Jahre_seit_erster_Episode	7,017	1	7,017	1,633	0,208	0,038
Zeit * Anzahl_depressive_Episoden	36,481	1	36,481	8,489	0,006	0,172
Zeit * Gruppierung	1,458	1	1,458	0,339	0,563	0,008
Fehler(Zeit)	176,188	41	4,297			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1“

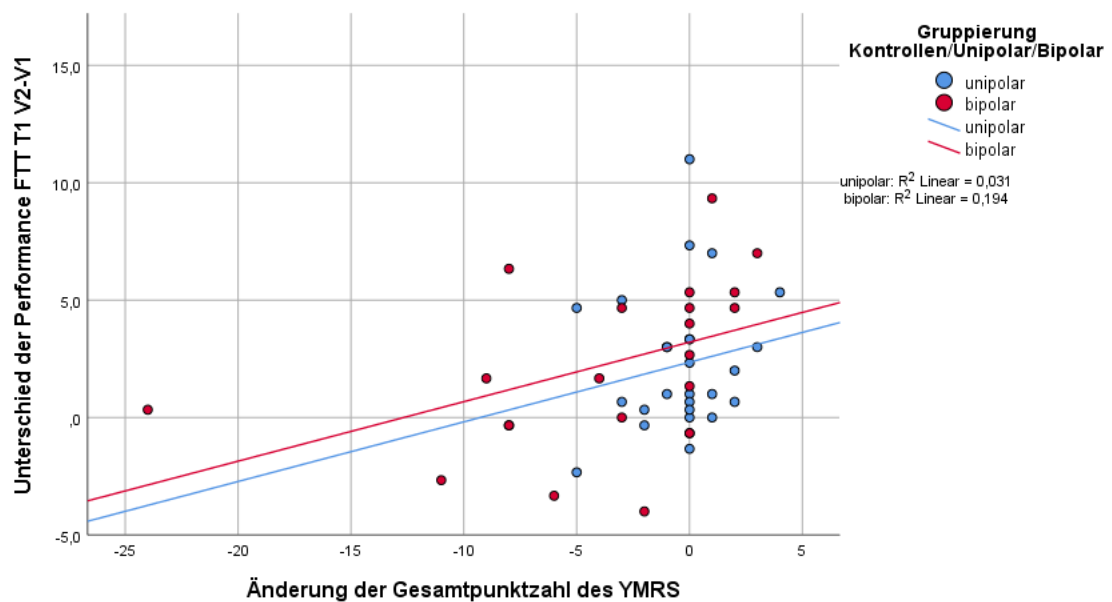


Abbildung 16: Diagramm Zusammenhang Veränderung der Gesamtpunktzahl des YMRS und Veränderung der motorischen Performance Abbildung SPSS; V1 = Studienvisite 1; V2 = Studienvisite 2; T1 = Tag 1

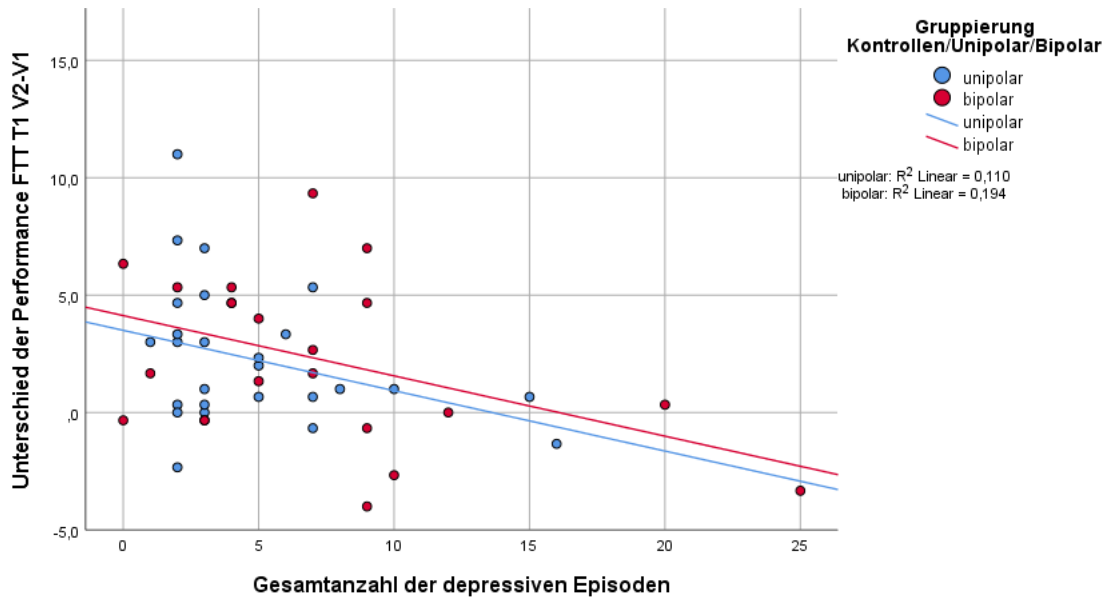


Abbildung 17: Diagramm Zusammenhang Gesamtanzahl der depressiven Episoden und Veränderung der motorischen Performance Abbildung SPSS; V1 = Studienvisite 1; V2 = Studienvisite 2; T1 = Tag 1

Auch unter Einbezug von Kovariaten zeigte sich, wie zuvor ohne Kovariaten (siehe 3.4.1.3), kein Unterschied in der motorischen Performance zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 44). Allerdings zeigte sich ein Einfluss des Alters bei der ersten Episode sowie der Jahre seit der ersten Episode auf die Performance (siehe Tabelle 44). Beide Faktoren wiesen eine negative Korrelation mit der motorischen Performance auf (siehe Abbildung 18 - Abbildung 21). Die Regressionssteigungen aller Kovariaten waren homogen (siehe Tabelle 45). Ein höheres Erkrankungsalter, aber auch eine längere Zeit seit der ersten Episode waren also mit einer schlechteren motorischen Performance assoziiert und dies unabhängig davon, ob Patienten an uni- oder bipolaren Depressionen litten. Interessant ist, dass es keinen Einfluss der Anzahl der depressiven Episoden auf die absolute motorische Performance gab (siehe Tabelle 44), sodass sich der Effekt der Jahre seit der ersten Episode nicht mit einer höheren Anzahl an depressiven Episoden erklären lässt.

Tabelle 44: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Performance Patientengruppen mit Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Konstanter Term	1733,301	1	1733,301	51,484	<0,001	0,557
delta_MADRS	5,409	1	5,409	0,161	0,691	0,004
delta_YMRS	24,814	1	24,814	0,737	0,396	0,018
Alter_erste_Episode	195,538	1	195,538	5,808	0,021	0,124
Jahre_seit_erster_Episode	148,011	1	148,011	4,396	0,042	0,097
Anzahl_depressive_Episoden	0,592	1	0,592	0,018	0,895	<0,001
Gruppierung	3,978	1	3,978	0,118	0,733	0,003
Fehler	1380,345	41	33,667			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1; Transformierte Variable: Mittel“

Tabelle 45: Test auf Homogenität der Regressionssteigungen der Kovariaten motorische Performance Patientengruppen

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Gruppierung * delta_MADRS	1,796	1	1,796	0,055	0,817	0,002
Gruppierung * delta_YMRS	0,435	1	0,435	0,013	0,909	<0,001
Gruppierung * Alter_erste_Episode	11,926	1	11,926	0,362	0,551	0,010
Gruppierung * Jahre_seit_erster_Episode	0,101	1	0,101	0,003	0,956	<0,001
Gruppierung * Anzahl_depressive_Episoden	102,636	1	102,636	3,116	0,086	0,080

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1; Transformierte Variable: Mittel“

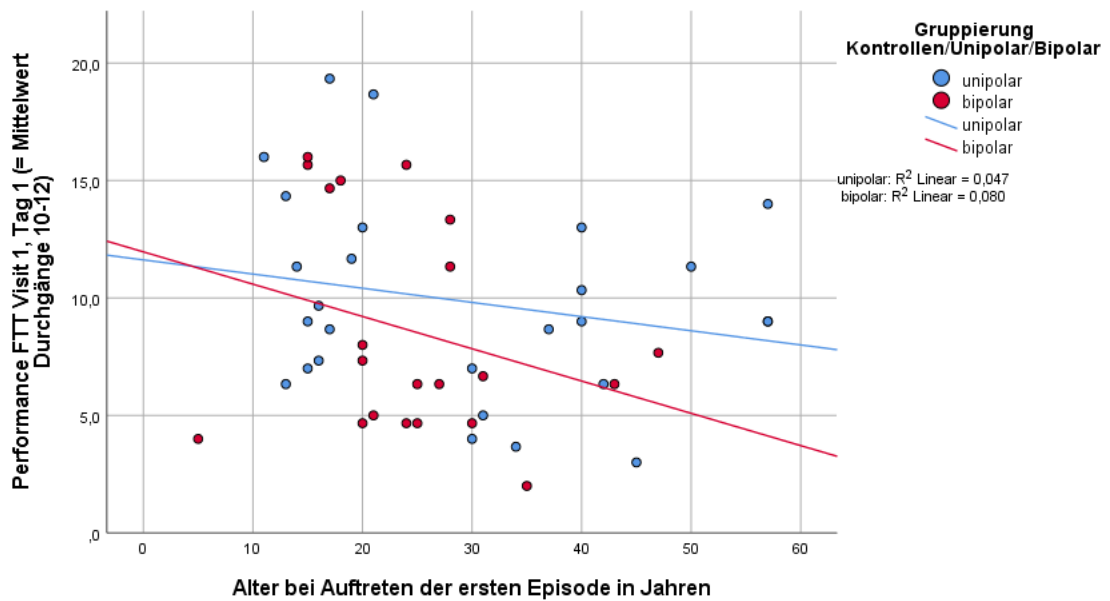


Abbildung 18: Diagramm Zusammenhang Alter bei Auftreten der ersten Episode in Jahren und motorische Performance zur Studienvisite 1 Abbildung SPSS; Visit 1 = Studienvisite 1

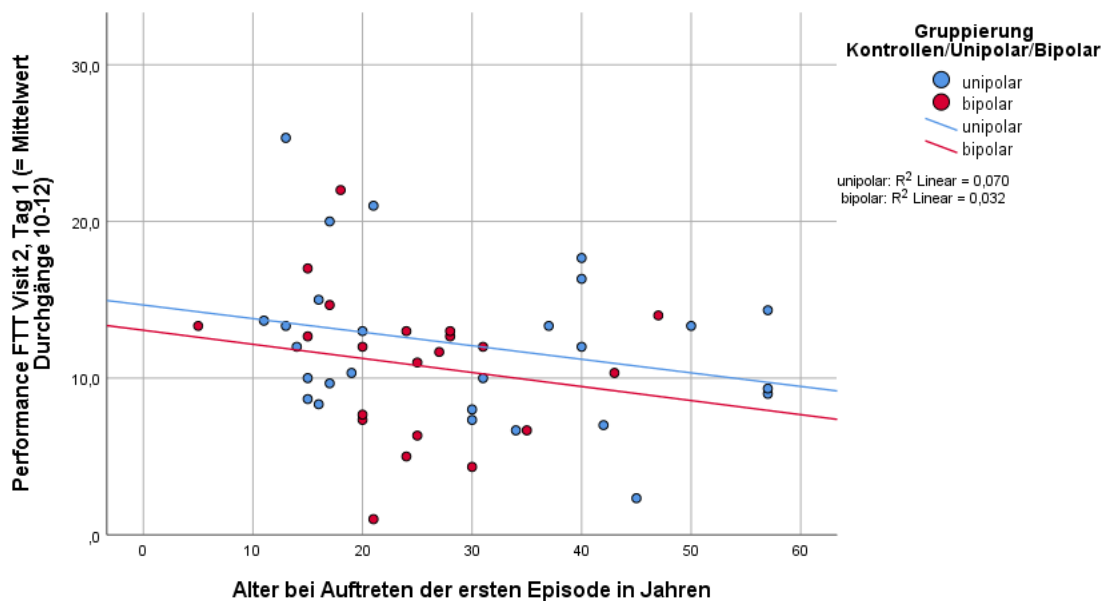


Abbildung 19: Diagramm Zusammenhang Alter bei Auftreten der ersten Episode in Jahren und motorische Performance zur Studienvisite 2 Abbildung SPSS; Visit 2 = Studienvisite 2

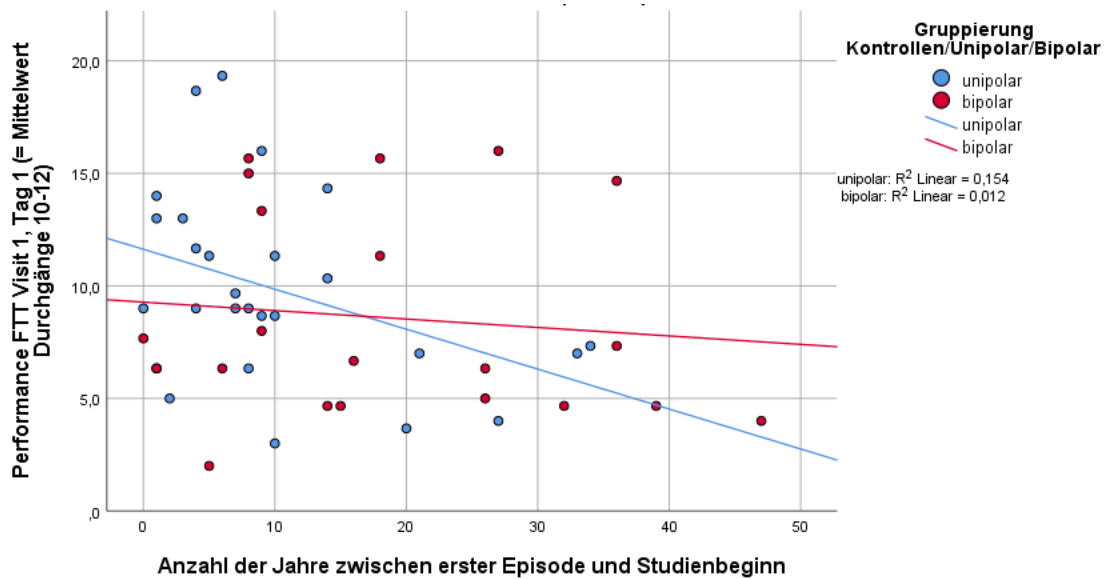


Abbildung 20: Diagramm Zusammenhang Anzahl der Jahre zwischen erster Episode und Studienbeginn und motorische Performance zur Studiervisite 1 Abbildung SPSS; Visit 1 = Studiervisite 1

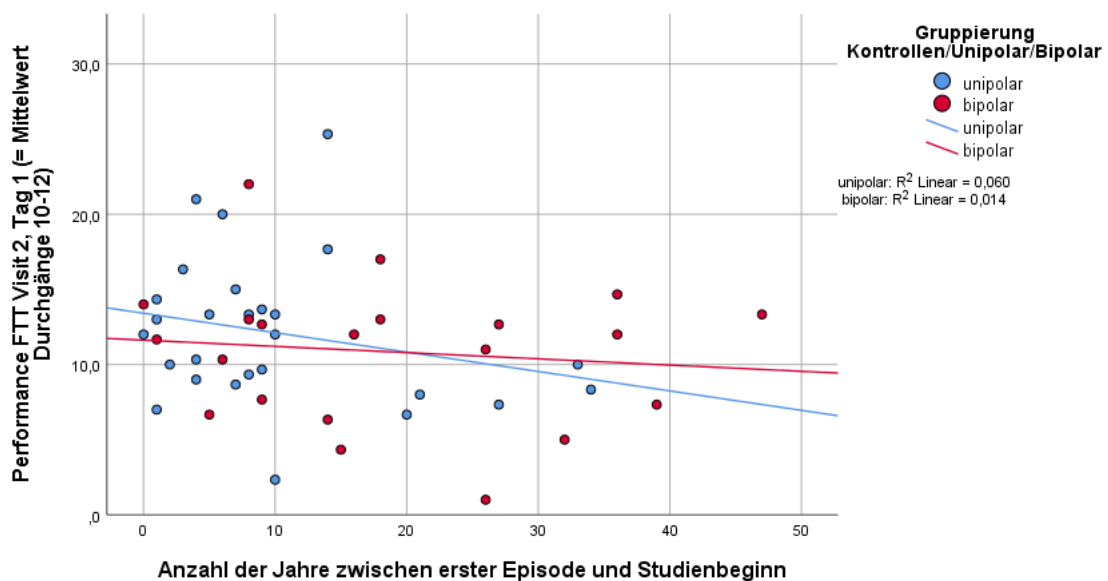


Abbildung 21: Diagramm Zusammenhang Anzahl der Jahre zwischen erster Episode und Studienbeginn und motorische Performance zur Studiervisite 2 Abbildung SPSS; Visit 2 = Studiervisite 2

3.4.2 Motorische Gedächtniskonsolidierung

3.4.2.1 Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten

In den Q-Q-Diagrammen der Residuen stellte sich die Voraussetzung der Normalverteilung der Residuen als gegeben dar (siehe Anhang Abbildung A9 und Abbildung A10)¹². Auch die Varianzhomogenität war gemäß Levene-Test gegeben (siehe Anhang Tabelle A6).

Die deskriptiven Statistiken der motorischen Gedächtniskonsolidierung sind Tabelle 46 zu entnehmen.

Tabelle 46: Deskriptive Statistik motorische Gedächtniskonsolidierung

	Gruppierung	M	SD
Motorische Gedächtniskonsolidierung Studiervisite 1	gesund	2,2	2,4
	unipolar	2,7	2,7
	bipolar	2,1	2,6
	Gesamt	2,3	2,5
Motorische Gedächtniskonsolidierung Studiervisite 2	gesund	1,9	2,4
	unipolar	2,2	3,6
	bipolar	1,1	1,5
	Gesamt	1,8	2,7

Es zeigte sich kein Effekt des Innersubjektfaktors Zeit (siehe Tabelle 47) oder des Zwischensubjektfaktors Gruppierung (siehe Tabelle 48). Auch gab es keine Interaktionen zwischen der Gruppierung und der Zeit (Tabelle 47). Entgegen den Hypothesen war die Fähigkeit der motorischen Gedächtniskonsolidierung bei den depressiven Patienten also nicht eingeschränkt und veränderte sich auch nicht im Verlauf der Behandlung. Auch in der Kontrollgruppe zeigte sich keine Veränderung der motorischen Gedächtniskonsolidierung, sodass man davon ausgehen kann, dass es keinen Effekt der Wiederholung des FTT nach ungefähr fünf Wochen gab.

Tabelle 47: Tests der Innersubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung alle Gruppen ohne Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	12,530	1	12,530	2,271	0,136	0,029
Zeit *						
Gruppierung	4,354	2	2,177	0,395	0,675	0,010
Fehler(Zeit)	419,329	76	5,517			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1“

Tabelle 48: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung alle Gruppen ohne Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Konstanter Term	631,701	1	631,701	77,326	<0,001	0,504
Gruppierung	16,665	2	8,333	1,020	0,365	0,026
Fehler	620,872	76	8,169			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1, Transformierte Variable: Mittel“

¹² Im Rahmen einer statistischen Kurzberatung des Instituts für Medizinische Statistik der UMG am 08.09.2020 durch Herrn Fabian Kück wurde diese Beurteilung der Q-Q-Diagramme bestätigt.

Bei der Wiederholung der Analyse unter Nutzung der alternativen Berechnung der Kennzahl der motorischen Gedächtniskonsolidierung (siehe 2.4.2) ergaben sich die gleichen Aussagen (Faktor „Zeit“: $F = 0,412$ $p = 0,523$; Interaktion „Zeit*Gruppierung“: $F = 0,505$ $p = 0,605$; Faktor „Gruppierung“: $F = 0,747$ $p = 0,477$).

3.4.2.2 Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen mit Kovariaten

Auch bei Einbezug der Kovariaten in die Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen konnten die Voraussetzungen der Normalverteilung der Residuen (siehe Anhang Abbildung A11 und Abbildung A12)¹³ und der Varianzhomogenität (siehe Anhang Tabelle A7) angenommen werden.

Weiterhin zeigte sich kein Effekt der Zeit (siehe Tabelle 49) oder der Gruppierung (siehe Tabelle 50).

Von den Kovariaten zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Alters auf die motorische Gedächtniskonsolidierung (siehe Tabelle 50). Da die Homogenität der Regressionssteigungen für die Kovariaten gegeben war (siehe Tabelle 51), schien der Einfluss des Alters auf die Gedächtniskonsolidierung gleichermaßen für alle Gruppen zu gelten. Es handelte sich um eine negative Korrelation (siehe Abbildung 22 und Abbildung 23). Die Erkenntnisse zum Einfluss des Alters entsprachen den Erwartungen (siehe 1.6.1). Die anderen untersuchten Kovariaten hatten keinen Einfluss auf die motorische Gedächtniskonsolidierung (siehe Tabelle 49 und Tabelle 50).

Tabelle 49: Tests der Innersubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung alle Gruppen mit Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	0,115	1	0,115	0,020	0,888	<0,001
Zeit * Geschlecht	1,108	1	1,108	0,191	0,663	0,003
Zeit * Alter	3,452	1	3,452	0,595	0,443	0,008
Zeit * Bildung	0,012	1	0,012	0,002	0,964	<0,001
Zeit * delta_Medication-load_V1V2	0,014	1	0,014	0,002	0,961	<0,001
Zeit * delta_BDI_II	2,642	1	2,642	0,456	0,502	0,006
Zeit * Gruppierung	3,771	2	1,886	0,325	0,723	0,009
Fehler(Zeit)	411,754	71	5,799			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1“

¹³ Im Rahmen einer statistischen Kurzberatung des Instituts für Medizinische Statistik der UMG am 08.09.2020 durch Herrn Fabian Kück wurde diese Beurteilung der Q-Q-Diagramme bestätigt.

Tabelle 50: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung alle Gruppen mit Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Konstanter Term	59,409	1	59,409	7,992	0,006	0,101
Geschlecht	7,413	1	7,413	0,997	0,321	0,014
Alter	59,518	1	59,518	8,007	0,006	0,101
Bildung	1,336	1	1,336	0,180	0,673	0,003
delta_Medication-load_V1V2	7,381	1	7,381	0,993	0,322	0,014
delta_BDI_II	10,233	1	10,233	1,377	0,245	0,019
Gruppierung	6,459	2	3,230	0,434	0,649	0,012
Fehler	527,784	71	7,434			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1; Transformierte Variable: Mittel“

Tabelle 51: Test auf Homogenität der Regressionssteigungen der Kovariaten motorische Gedächtniskonsolidierung alle Gruppen

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Gruppierung * Geschlecht	5,555	2	2,778	0,368	0,694	0,012
Gruppierung * Alter	15,952	2	7,976	1,057	0,354	0,033
Gruppierung * Bildung	9,262	2	4,631	0,613	0,545	0,019
Gruppierung * delta_Medication-load_V1V2	3,979	1	3,979	0,527	0,471	0,008
Gruppierung * delta_BDI_II	12,654	2	6,327	0,838	0,437	0,026

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1; Transformierte Variable: Mittel“

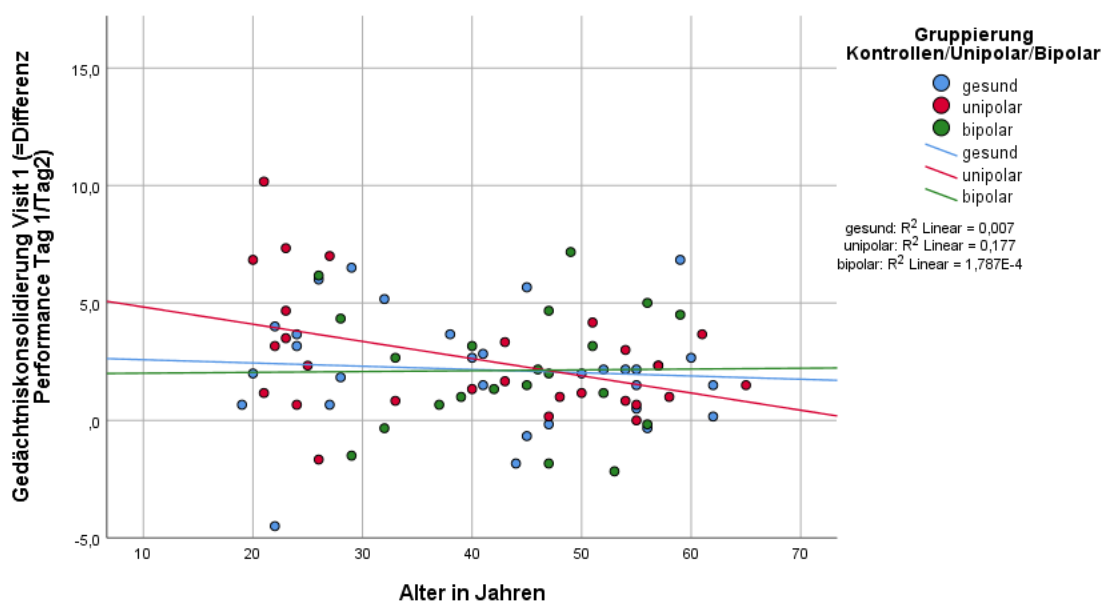


Abbildung 22: Diagramm Zusammenhang Alter und motorische Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsiste 1 Abbildung SPSS; Visit 1 = Studienvsiste 1

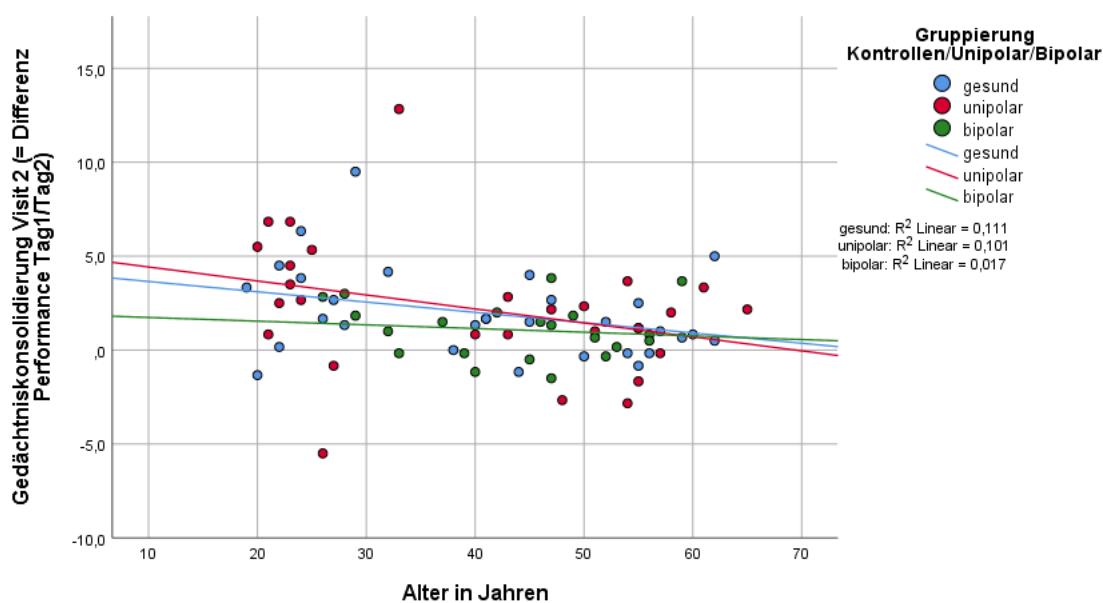


Abbildung 23: Diagramm Zusammenhang Alter und motorische Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsiste 2 Abbildung SPSS; Visit 2 = Studienvsiste 2

3.4.2.3 Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen ohne Kovariaten

Für die Messwiederholungs-ANOVA der motorischen Gedächtniskonsolidierung, welche sich nur auf die Patientengruppen beschränkte, konnte die Normalverteilung der Residuen angenommen werden (siehe Anhang Abbildung A13 und Abbildung A14)¹⁴. Die Varianz-

¹⁴ Im Rahmen einer statistischen Kurzberatung des Instituts für Medizinische Statistik der UMG am 08.09.2020 durch Herrn Fabian Kück wurde diese Beurteilung der Q-Q-Diagramme bestätigt.

homogenität hingegen war nicht anzunehmen (siehe Anhang Tabelle A8). Die Ergebnisse der Tests der Inner- und Zwischensubjekteffekte führten allerdings zum gleichen Schluss wie bei Einbezug aller Gruppen (siehe 3.4.2.1), nämlich, dass es keinen Effekt der Zeit (siehe Tabelle 52) oder der Gruppe (siehe Tabelle 53) auf die motorische Gedächtniskonsolidierung gab. Des Weiteren war auch hier keine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Gruppe gegeben (siehe Tabelle 52).

Tabelle 52: Tests der Innersubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung Patientengruppen ohne Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	13,040	1	13,040	2,128	0,151	0,044
Zeit * Gruppierung	2,193	1	2,193	0,358	0,553	0,008
Fehler(Zeit)	281,925	46	6,129			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1“

Tabelle 53: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung Patientengruppen ohne Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Konstanter Term	386,464	1	386,464	42,961	<0,001	0,483
Gruppierung	16,598	1	16,598	1,845	0,181	0,039
Fehler	413,798	46	8,996			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1, Transformierte Variable: Mittel“

3.4.2.4 Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen mit Kovariaten

Bei Einbezug der Kovariaten in die Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen wurde zusätzlich zur Normalverteilung der Residuen (siehe Anhang Abbildung A15 und Abbildung A16)¹⁵ auch die Varianzhomogenität (siehe Anhang Tabelle A9) als Voraussetzung erfüllt.

Die Ergebnisse decken sich mit den zuvor beschriebenen. Es war wiederum kein Effekt des Innersubjektfaktors Zeit (siehe Tabelle 54), des Zwischensubjektfaktors Gruppierung (siehe Tabelle 55) oder eine Interaktion der beiden (siehe Tabelle 54) existent.

Es konnte für keine der Kovariaten ein Einfluss auf die motorische Gedächtniskonsolidierung gezeigt werden (siehe Tabelle 54 und Tabelle 55). Eine Homogenität der Regressionssteigungen lag bei allen Kovariaten vor (siehe Tabelle 56).

¹⁵ Im Rahmen einer statistischen Kurzberatung des Instituts für Medizinische Statistik der UMG am 08.09.2020 durch Herrn Fabian Kück wurde diese Beurteilung der Q-Q-Diagramme bestätigt.

Tabelle 54: Tests der Innersubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung Patientengruppen mit Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	5,013	1	5,013	0,816	0,372	0,020
Zeit * delta_MADRS	4,963	1	4,963	0,808	0,374	0,019
Zeit * delta_YMRS	17,010	1	17,010	2,769	0,104	0,063
Zeit * Alter_erste_Episode	0,017	1	0,017	0,003	0,959	<0,001
Zeit * Jahre_seit_erster_Episode	6,545	1	6,545	1,065	0,308	0,025
Zeit * Anzahl_depressive_Episoden	9,787	1	9,787	1,593	0,214	0,037
Zeit * Gruppierung	2,723	1	2,723	0,443	0,509	0,011
Fehler(Zeit)	251,859	41	6,143			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1“

Tabelle 55: Tests der Zwischensubjekteffekte motorische Gedächtniskonsolidierung Patientengruppen mit Kovariaten

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Konstanter Term	150,293	1	150,293	17,933	<0,001	0,304
delta_MADRS	3,903	1	3,903	0,466	0,499	0,011
delta_YMRS	7,894	1	7,894	0,942	0,337	0,022
Alter_erste_Episode	27,418	1	27,418	3,272	0,078	0,074
Jahre_seit_erster_Episode	26,254	1	26,254	3,133	0,084	0,071
Anzahl_depressive_Episoden	3,233	1	3,233	0,386	0,538	0,009
Gruppierung	2,300	1	2,300	0,274	0,603	0,007
Fehler	343,608	41	8,381			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1; Transformierte Variable: Mittel“

Tabelle 56: Test auf Homogenität der Regressionssteigungen der Kovariaten motorische Gedächtniskonsolidierung Patientengruppen

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Gruppierung * delta_MADRS	0,156	1	0,156	0,019	0,891	0,001
Gruppierung * delta_YMRS	17,563	1	17,563	2,158	0,150	0,057
Gruppierung * Alter_erste_Episode	24,988	1	24,988	3,071	0,088	0,079
Gruppierung * Jahre_seit_erster_Episode	20,782	1	20,782	2,554	0,119	0,066
Gruppierung * Anzahl_depressive_Episoden	2,542	1	2,542	0,312	0,580	0,009

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1; Transformierte Variable: Mittel“

3.5 Ergebnisse der Analyse funktioneller Konnektivitäten

3.5.1 Qualitätskontrolle seeds

3.5.1.1 Anatomische Beurteilung

In der anatomischen Beurteilung wurden für 138 Scans von 69 Probanden ($\approx 87,3\%$ der Gesamtanzahl der Probanden) die automatisch erstellten, individualisierten Masken als gut passend beurteilt, da sie nahe des *hand knob* bzw. der *pli de passage fronto-pariétal moyen* des präzentralen Gyrus lokalisiert waren und nur dessen posteriores Grau umfassten.

Bei vier Scans von zwei Probanden ($\approx 2,5\%$ der Gesamtanzahl der Probanden) wurde in der automatischen Klassifizierung von FreeSurfer ein falscher Gyrus als präzentraler Gyrus klassifiziert. Es konnte dann aber manuell die korrekte FreeSurfer Maske des präzentralen Gyrus gefunden werden und mithilfe dieser gelang die Erstellung gut passender Masken. Durch diese manuelle Nacharbeit ließ sich der Anteil der gut passenden Masken auf 142 von 158 Scans bei 71 von 79 Probanden ($\approx 89,9\%$ der Gesamtanzahl der Probanden) erhöhen.

Bei sechs Scans von drei Probanden ($\approx 3,8\%$ der Gesamtanzahl der Probanden) war die Standardkoordinate für die funktionelle Handrepräsentation nicht in der Nähe des *hand knob* bzw. der *pli de passage fronto-pariétal moyen* gelegen, sodass die individualisierte Maske nach anatomischen Gesichtspunkten als nicht gut passend galt.

Dass die individualisierte Maske zusätzlich zu posteriorem Grau auch anteriores Grau des präzentralen Gyrus umfasste, war bei zehn Scans von fünf Probanden ($\approx 6,3\%$ der Gesamtanzahl der Probanden) der Fall.

Der Anteil der als nicht ideal passend klassifizierten Masken belief sich dementsprechend auf 16 von 158 Scans bei 8 von 79 Probanden ($\approx 10,1\%$ der Gesamtanzahl der Probanden).

3.5.1.2 Seed-Größen

Die Voraussetzungen Normalverteilung der Residuen beurteilt mittels Q-Q-Diagramm (siehe Anhang Abbildung A17 und Abbildung A18) und Varianzhomogenität beurteilt mittels Levene-Test (siehe Anhang Tabelle A10) waren bei der Messwiederholungs-ANOVA zur Qualitätskontrolle der Seed-Größen erfüllt.

Die deskriptive Statistik zur Seed-Größe findet sich in Tabelle 57. Es zeigte sich kein Einfluss des Innersubjektfaktors Zeit auf die Seed-Größe (siehe Tabelle 58). Zudem unterschied sich die Seed-Größe nicht zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 59). Allerdings gab es eine Interaktion zwischen der Zeit und der Gruppierung (siehe Tabelle 58). Es schien also einen unerwarteten Unterschied in der Veränderung der Seed-Größe über die Zeit zwischen den Gruppen zu geben. Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich für die Interpretation der neuronalen Ergebnisse die Maßgabe, dass Gruppenunterschiede zu einem Zeitpunkt und Unterschiede über die Zeit innerhalb einer Gruppe interpretiert werden können. Ein

Vergleich der Veränderungen über die Zeit zwischen den Gruppen sollte hingegen nicht vorgenommen werden, da dieser Vergleich verzerrt sein könnte.

Tabelle 57: Deskriptive Statistik Seed-Größen

	Gruppierung	M	SD
Volumen der individualisierten Masken für die Scans der Studienvsiste 1 in mm ³	gesund	521,8	139,6
	unipolar	463,4	185,7
	bipolar	470,9	189,6
	Gesamt	488,3	170,1
Volumen der individualisierten Masken für die Scans der Studienvsiste 2 in mm ³	gesund	507,9	128,6
	unipolar	469,0	189,4
	bipolar	485,3	197,5
	Gesamt	488,6	169,1

Tabelle 58: Tests der Innersubjekteffekte Seed-Größen

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Zeit	162,825	1	162,825	0,218	0,642	0,003
Zeit *						
Gruppierung	5634,652	2	2817,326	3,774	0,027	0,090
Fehler(Zeit)	56729,703	76	746,443			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1“

Tabelle 59: Tests der Zwischensubjekteffekte Seed-Größen

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.	Partielles Eta-Quadrat
Konstanter Term	36422225,086	1	36422225,086	636,142	<0,001	0,893
Gruppierung	74357,850	2	37178,925	0,649	0,525	0,017
Fehler	4351369,339	76	57254,860			

SPSS-Ausgabe: „Maß: MEASURE_1, Transformierte Variable: Mittel“

3.5.2 Einfache Kontraste voll faktorielles Modell

Die einfachen positiven Kontraste der einzelnen Gruppen zu den beiden Studienvsiten zeigten bei einer pFWE < 0,05 die in Abbildung 24, Abbildung 25 und Abbildung 26 sichtbaren Cluster. Wie dort zu erkennen, zeigte das rhM1 in allen Gruppen und zu jeder Studienvsiste eine positive Korrelation zum SMA.

Eine positive Konnektivität zum rechten HPC war nicht sichtbar, auch nicht bei der Erniedrigung des *threshold* auf pFWEc < 0,05.

Es waren noch positive Konnektivitäten zum prä- und postzentralen Gyrus der rechten und linken Seite sowie zu temporalen Regionen in den einfachen Kontrasten zu erkennen. Ganz allgemein kann man sagen, dass sich Regionen des SMN zeigten.

In den einfachen negativen Kontrasten zeigten sich bei einer pFWE < 0,05 keine Cluster innerhalb umschriebener Hirnregionen mit grauer Substanz. Es waren lediglich in den

Liquorräumen und in der weißen Substanz der linken Hemisphäre Cluster zu erkennen, letzteres lediglich bei den bipolar depressiven Probanden zur zweiten Studienvsiste. Auch bei der Erniedrigung des *thresholds* auf $pFWEc < 0,05$ zeigte sich keine negative Korrelation des rhM1 zum rechten HPC oder zum SMA.

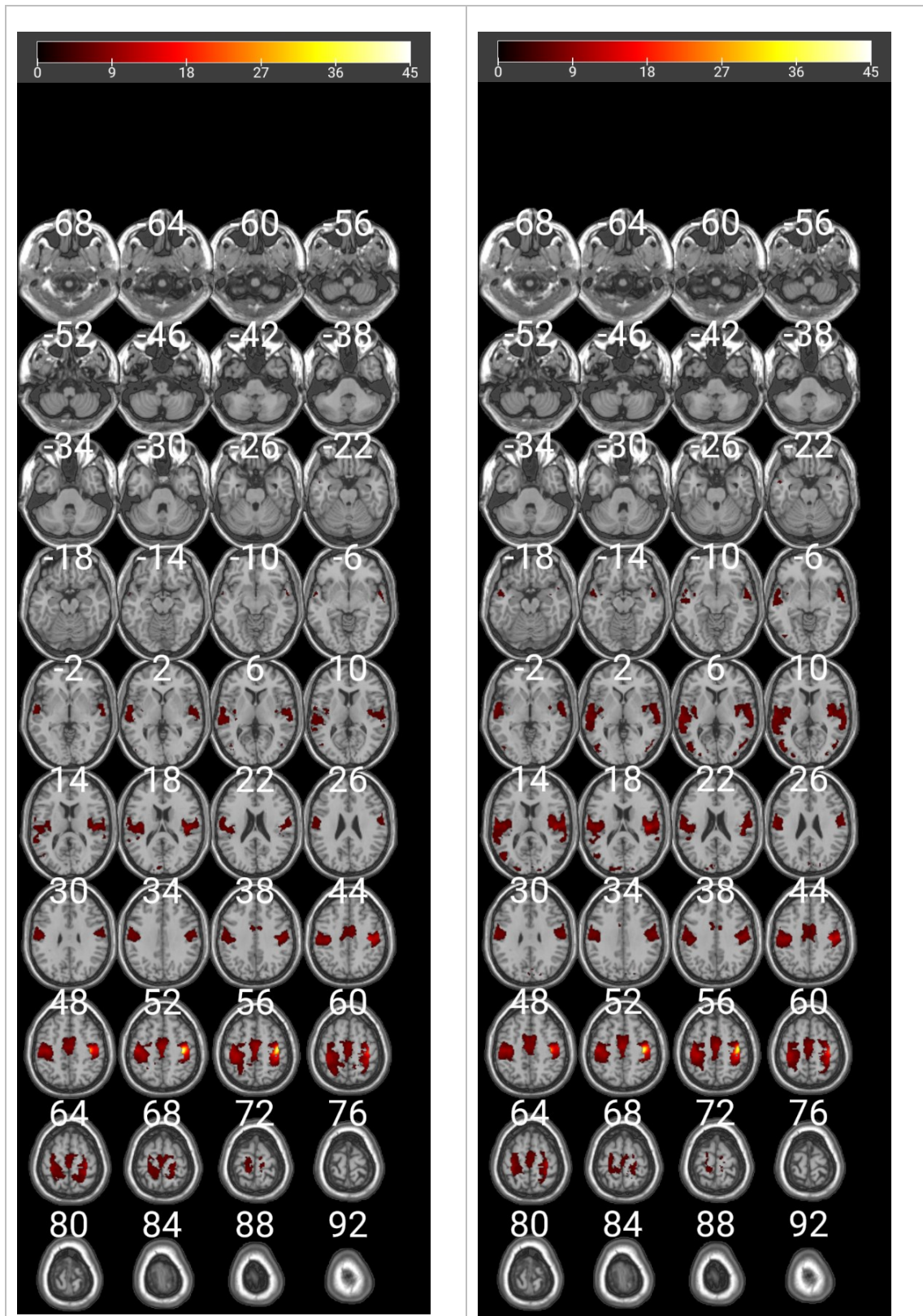


Abbildung 24: Einfache positive Kontraste gesunde Probanden zur Studienvisite 1 und 2 Kontraste des voll faktoriellen Modells ohne *medication load*, $p_{FWE} < 0,05$, Kontrast der Studienvisite 1 links, Kontrast der Studienvisite 2 rechts, Farbe zeigt funktionelle Konnektivität mit dem rhM1, Farbskala repräsentiert t-Werte, unterliegendes Bild ist das *single_subj_T1* von SPM12, Zahlen = MNI-z-Koordinate der gezeigten Schicht

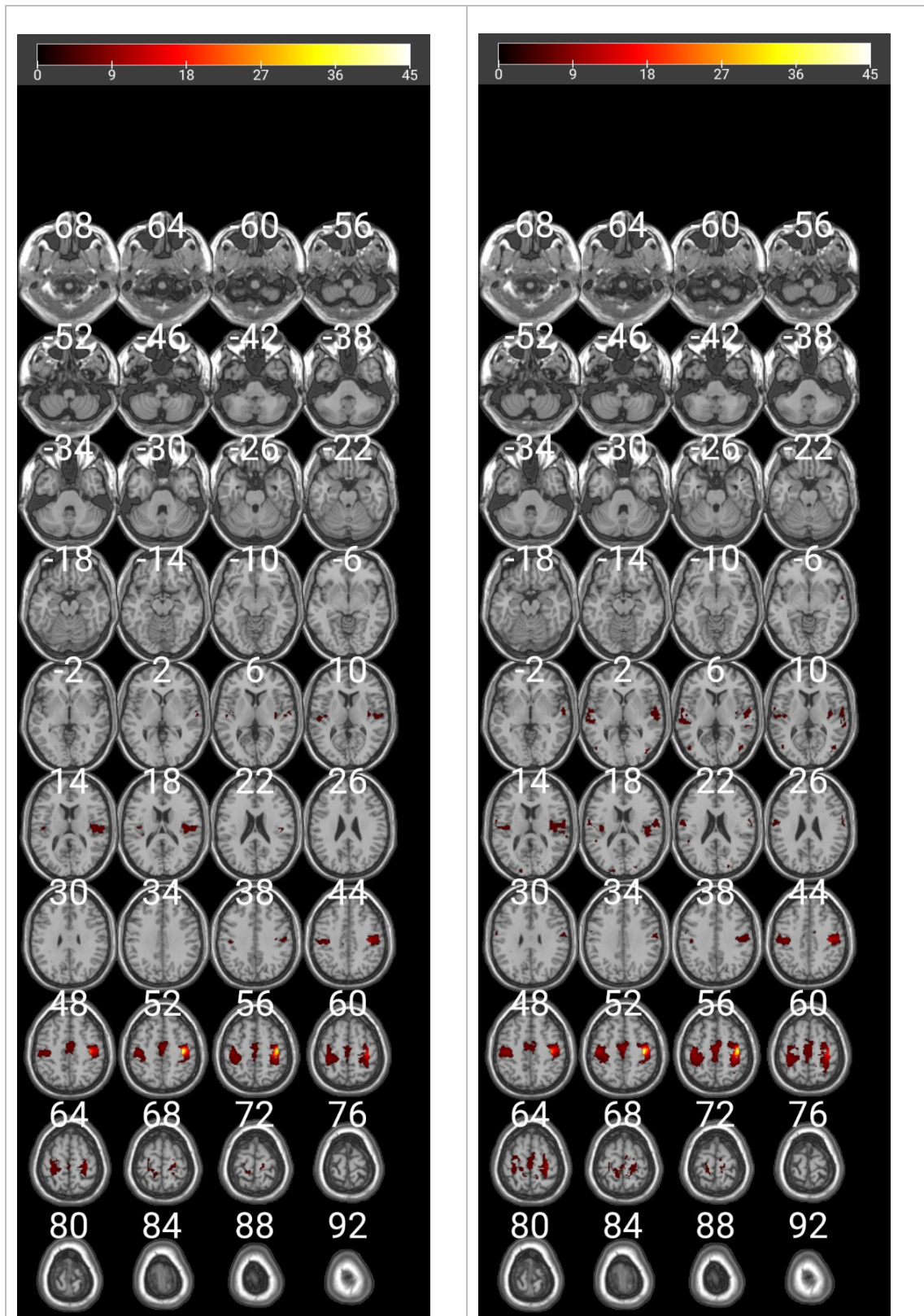


Abbildung 25: Einfache positive Kontraste unipolar depressive Probanden zur Studienvisite 1 und 2
 Kontraste des voll faktoriellen Modells ohne *medication load*, $p_{FWE} < 0,05$, Kontrast der Studienvisite 1 links,
 Kontrast der Studienvisite 2 rechts, Farbe zeigt funktionelle Konnektivität mit dem rhM1, Farbskala
 repräsentiert t-Werte, unterliegendes Bild ist das *single_subj_T1* von SPM12, Zahlen = MNI-z-Koordinate
 der gezeigten Schicht

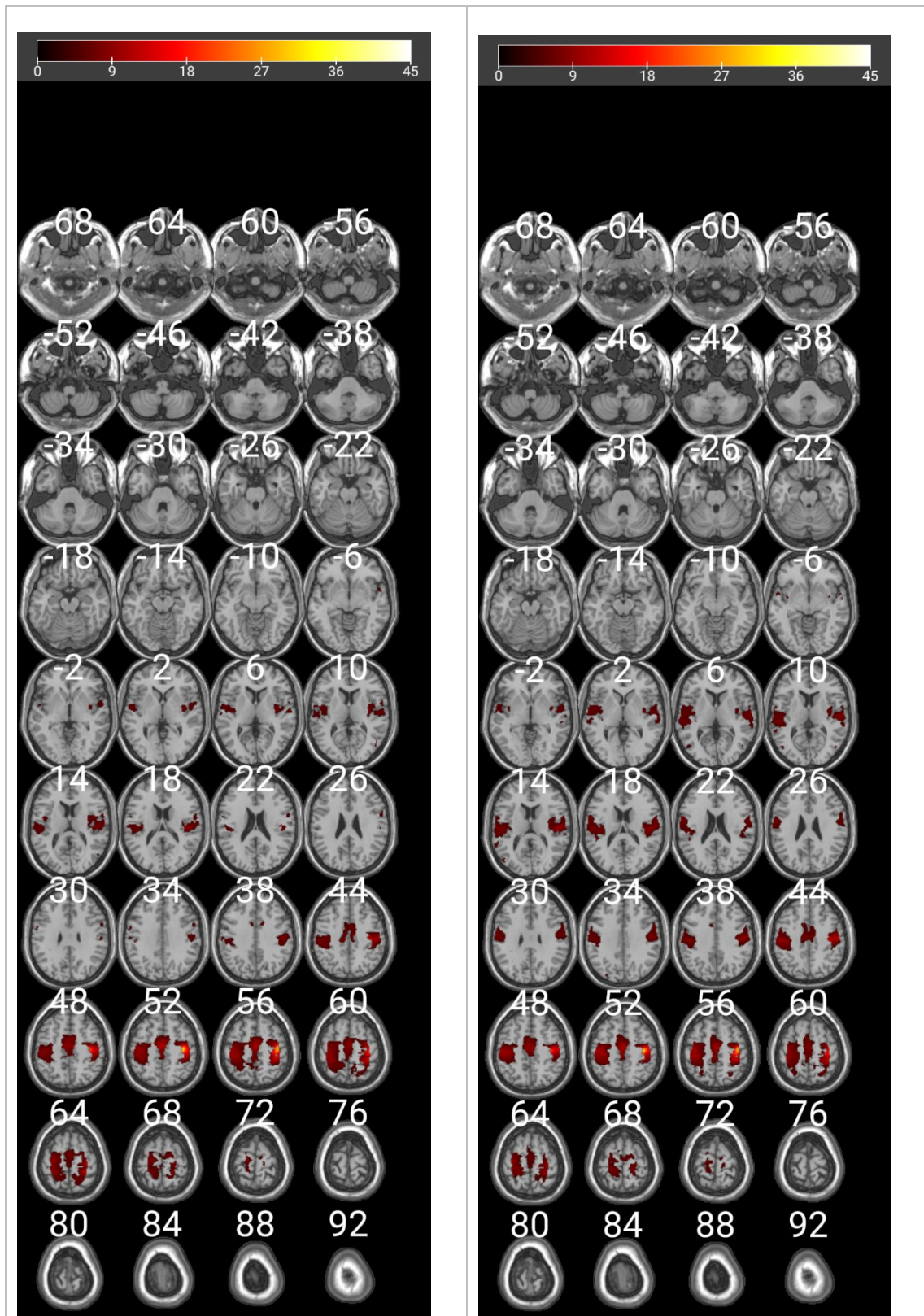


Abbildung 26: Einfache positive Kontraste bipolar depressive Probanden zur Studienvisite 1 und 2
 Kontraste des voll faktoriellen Modells ohne *medication load*, $p_{FWE} < 0,05$, Kontrast der Studienvisite 1 links, Kontrast der Studienvisite 2 rechts, Farbe zeigt funktionelle Konnektivität mit dem rhM1, Farbskala repräsentiert t-Werte, unterliegendes Bild ist das *single_subj_T1* von SPM12, Zahlen = MNI-z-Koordinate der gezeigten Schicht

3.5.3 Vergleiche unipolar depressive und gesunde Probanden voll faktorielles Modell

Im Vergleich der Kontraste der voll faktoriellen Modelle mit und ohne *medication load*, welche auf eine höhere Konnektivität der unipolar depressiven Probanden im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen zum Zeitpunkt der Studienvisite eins untersuchten („U1_K1“), gab es bei beiden *thresholds* keine Cluster, welche die FWE bzw. die cFWE überdauerten. Ebenso verhielt es sich mit den Kontrasten der Studienvisite zwei („U2_K2“).

Bei den Kontrasten, welche auf eine höhere Konnektivität der gesunden Kontrollpersonen im Vergleich zu den unipolar depressiven Probanden zur Studienvisite eins untersuchten („K1_U1“), zeigte lediglich der Kontrast des voll faktoriellen Modells mit *medication load* bei einem *threshold* von $pFWEc < 0,05$ ein überschwelliges Cluster. Dessen Lokalisation befand sich allerdings nicht in einer Region der Hypothesen (Peak-Voxel im Bereich des linken postzentralen Gyrus), sodass dieses Ergebnis nicht als belastbar galt (siehe Anhang Tabelle A11).

Im Kontrast der Studienvisite zwei hingegen („K2_U2“) zeigte sich ohne Einbezug des *medication load* in das Modell bei einem $pFWE < 0,05$ ein Cluster im Bereich des rechten rolandischen Operculums (siehe Tabelle 60). Weil sich dieser Unterschied nicht mehr zeigte, wenn für die Medikation mittels des *medication load* kontrolliert wurde, kann man einen Einfluss der Medikation auf diese Konnektivität annehmen. Bei der Verringerung des *thresholds* auf $pFWEc < 0,05$ war das Cluster im Bereich des rechten rolandischen Operculums hingegen nur in dem Modell mit Einbezug des *medication load* präsent. Es hatte dabei eine größere Ausdehnung und umfasste auch noch Bereiche der rechten Insula (siehe Tabelle 61). Die inkonstante, sich zwischen den *thresholds* unterscheidende Beeinflussung durch den *medication load* machte dieses Cluster allerdings nur eingeschränkt interpretierbar. Die umfassten Regionen entsprachen auch nicht Regionen der Hypothesen, weshalb die Ergebnisse des liberaleren *thresholds* für dieses Cluster nicht verlässlich genug waren.

Allerdings zeigte der „K2_U2“ Kontrast beim liberaleren *threshold* auch noch ein anderes Cluster, welches Teile des rechten SMA, also einer Region der Hypothesen, umfasste (siehe Tabelle 61 und Abbildung 27). Es gab also scheinbar eine höhere Konnektivität des rhM1 zum SMA bei den Kontrollpersonen im Vergleich zu den unipolar depressiven Probanden zur Studienvisite zwei. Dieser Unterschied war zur Studienvisite eins noch nicht vorhanden. Allerdings war dieser Konnektivitätsunterschied nur bei Korrektur des Einflusses der Medikation mittels *medication load* signifikant, was bedeutet, dass die Unterschiede in der Medikation diese Konnektivitätsdifferenz verschleiern.

Auch gab es noch ein weiteres Cluster um den linken supramarginalen Gyrus, welches bei diesem *threshold* sichtbar war, allerdings umfasste es keine Region der Hypothesen (siehe Tabelle 61).

Tabelle 60: Cluster K2>U2, *threshold* pFWE < 0,05

Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
40 -20 20	Rolandic_Oper_R_2332	4,902	4,716	<0,001	1

K = gesunde Probanden, U = unipolar depressive Probanden; 2 = Studienvsiste 2; Kontrast aus dem voll faktoriellen Modell ohne *medication load*. Bei Einbezug des *medication load* in das Modell war bei diesem *threshold* kein Cluster mehr signifikant.

Tabelle 61: Cluster K2>U2, *threshold* pFWE_c < 0,05

Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
44 -20 20	Rolandic_Oper_R_2332	4,121	4,005	<0,001	304
58 -18 18	Rolandic_Oper_R_2332	3,706	3,620	<0,001	
36 -12 18	Insula_R_3002	3,519	3,444	<0,001	
-58 -20 24	SupraMarginal_L_6211	4,040	3,930	<0,001	585
-46 -24 20	Rolandic_Oper_L_2331	3,739	3,650	<0,001	
-56 -12 38	Postcentral_L_6001	3,724	3,637	<0,001	
2 -18 44	Cingulum_Mid_R_4012	3,858	3,761	<0,001	328
-10 4 46	Cingulum_Mid_L_4011	3,799	3,706	<0,001	
10 4 48	Supp_Motor_Area_R_2402	3,436	3,366	<0,001	

K = gesunde Probanden, U = unipolar depressive Probanden; 2 = Studienvsiste 2; Korrekturfaktor cFWE: k_E 304; Kontrast aus dem voll faktoriellen Modell mit Einbezug des *medication load*. Ohne Einbezug des *medication load* in das Modell war bei diesem *threshold* kein Cluster signifikant.

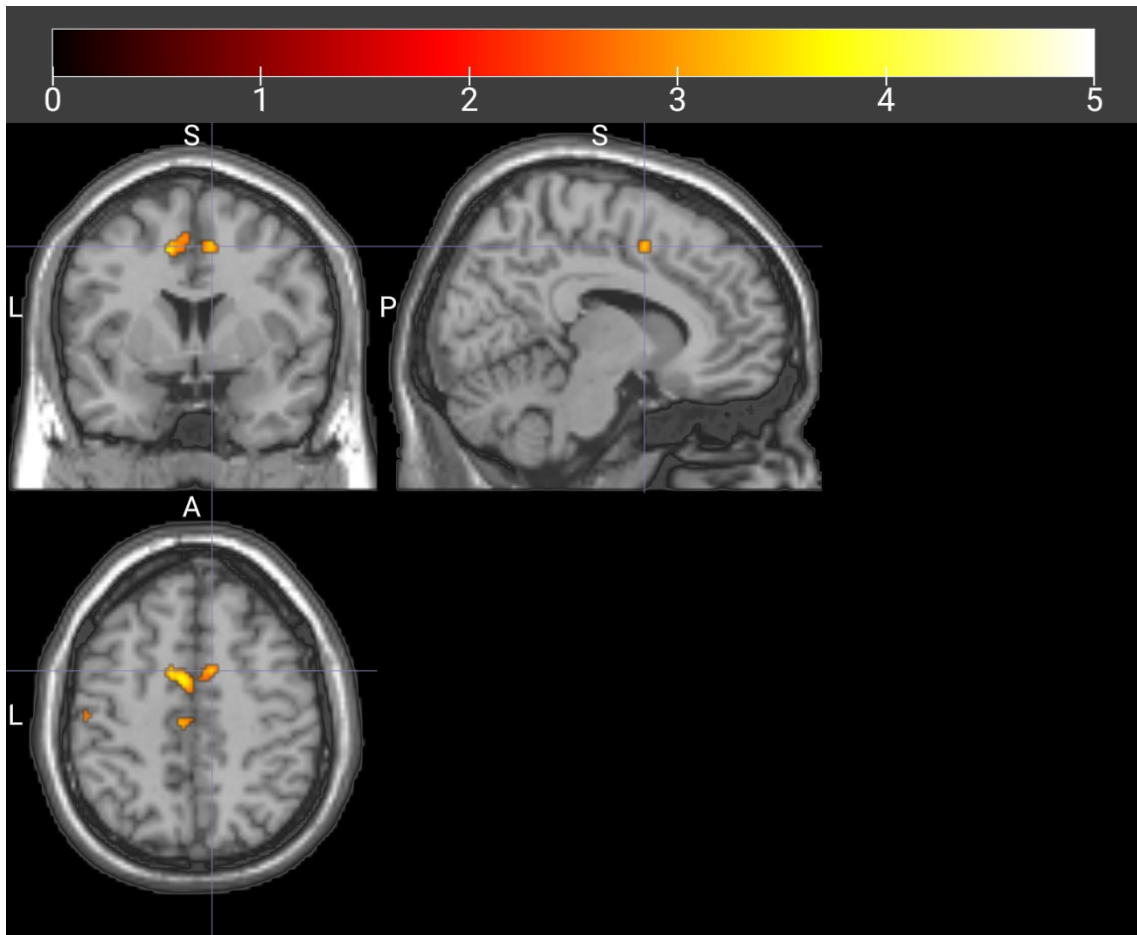


Abbildung 27: K2>U2 SMA, $\text{threshold } p_{FWEc} < 0,05$ K = gesunde Probanden, U = unipolar depressive Probanden, 2 = Studienvisite 2; rhM1-Konnektivität aus dem voll faktoriellen Modell mit Einbezug des *medication load*; eingestellte Schichten nach den Koordinaten des Peak-Voxels im rechten SMA (x, y, z) = 10 4 48 (siehe Tabelle 61); Farbskala repräsentiert t-Werte

Weil die Gruppenunterschiede nur zur zweiten Studienvisite auftraten, stellte sich die Frage, ob es im Verlauf der Studie in der Gruppe der gesunden oder der unipolar depressiven Probanden eine dies erklärende Veränderung der Konnektivität des rhM1 gab. Sowohl in den Kontrasten „U1_U2“ bzw. „U2_U1“, als auch in „K1_K2“ bzw. „K2_K1“ gab es bei beiden *thresholds* keine signifikanten Cluster (siehe auch 3.5.6).

3.5.4 Vergleiche bipolar depressive und gesunde Probanden voll faktorielles Modell

Bei der Untersuchung auf mehr rhM1-Konnektivität der bipolaren Probanden verglichen mit den Kontrollpersonen zur Studienvisite eins („B1_K1“) zeigten sich sowohl im voll faktoriellen Modell mit als auch ohne *medication load* bei beiden *thresholds* mit FWE bzw. cFWE keine überschwelligen Cluster. Die gleichen Ergebnisse ergaben sich für die zweite Studienvisite („B2_K2“).

Ebenso zeigten sich zu beiden Studienvisiten keine höheren Konnektivitäten des rhM1 der gesunden Probanden verglichen mit den bipolar depressiven Probanden („K1_B1“, „K2_B2“). Es gab keine nach der FWE oder der cFWE überschwelligen Cluster.

3.5.5 Vergleiche bipolar und unipolar depressive Probanden voll faktorielles Modell

In den Kontrasten, welche auf eine höhere rhM1-Konnektivität der unipolar depressiven Probanden verglichen mit den bipolaren Probanden untersuchten („U1_B1“, „U2_B2“), gab es zu beiden Studienvisiten, bei beiden *thresholds*, sowohl ohne als auch mit Einbezug des *medication load* in das voll faktorielle Modell keine signifikanten Cluster.

In den umgekehrten Kontrasten, welche auf höhere Konnektivitäten des rhM1 bei bipolar depressiven Probanden verglichen mit unipolaren untersuchten, gab es hingegen zu beiden Studienvisiten signifikante Cluster.

Zur Studienvisite eins („B1_U1“) gab es bereits bei der pFWE < 0,05 ein signifikantes Cluster im Bereich des linken SMA (siehe Tabelle 62), welches bei der Verringerung des *thresholds* auf pFWE_c < 0,05 größer wurde und beidseitig das SMA umfasste (siehe Tabelle 63 und Abbildung 28). Auch bei Einbezug des *medication load* in das Modell waren die Cluster nahezu unverändert präsent (siehe Tabelle 62 und Tabelle 63).

Tabelle 62: Cluster B1>U1, *threshold* pFWE < 0,05

Modell ohne <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-4 -16 54	Supp_Motor_Area_L_2401	5,097	4,889	<0,001	2
Modell mit <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-4 -16 54	Supp_Motor_Area_L_2401	5,105	4,895	<0,001	2

B = bipolar depressive Probanden, U = unipolar depressive Probanden; 1 = Studienvisite 1

Tabelle 63: Cluster B1>U1, *threshold* pFWEc < 0,05

Modell ohne <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-4 -16 54	Supp_Motor_Area_L_2401	5,097	4,889	<0,001	876
4 -12 56	Supp_Motor_Area_R_2402	4,246	4,121	<0,001	
-10 -8 52	Cingulum_Mid_L_4011	4,079	3,967	<0,001	
24 -40 64	Postcentral_R_6002	4,667	4,504	<0,001	527
32 -40 60	Postcentral_R_6002	4,271	4,144	<0,001	
46 -26 54	Postcentral_R_6002	3,906	3,806	<0,001	
-14 -18 70	Paracentral_Lobule_L_6401	4,608	4,451	<0,001	270
-30 -16 52	Precentral_L_2001	3,792	3,700	<0,001	
-30 -18 66	Precentral_L_2001	3,727	3,640	<0,001	
-40 -32 54	Postcentral_L_6001	3,761	3,672	<0,001	664
-32 -40 50	Parietal_Inf_L_6201	3,682	3,598	<0,001	
-20 -52 56	Parietal_Sup_L_6101	3,622	3,542	<0,001	
Modell mit <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-4 -16 54	Supp_Motor_Area_L_2401	5,105	4,895	<0,001	864
4 -12 56	Supp_Motor_Area_R_2401	4,265	4,138	<0,001	
-10 -8 52	Cingulum_Mid_L_4011	4,077	3,964	<0,001	
24 -40 64	Postcentral_R_6002	4,659	4,496	<0,001	534
32 -40 60	Postcentral_R_6002	4,300	4,169	<0,001	
46 -26 54	Postcentral_R_6002	3,910	3,810	<0,001	
-14 -18 70	Paracentral_Lobule_L_6401	4,602	4,445	<0,001	272
-30 -16 52	Precentral_L_2001	3,800	3,708	<0,001	
-30 -18 66	Precentral_L_2001	3,726	3,638	<0,001	
-40 -32 54	Postcentral_L_6001	3,771	3,680	<0,001	658
-32 -40 50	Parietal_Inf_L_6201	3,698	3,612	<0,001	
-20 -52 56	Parietal_Sup_L_6101	3,621	3,540	<0,001	

B = bipolar depressive Probanden, U = unipolar depressive Probanden; 1 = Studienvs. 1; Korrekturfaktor cFWE Modell ohne *medication load*: k_E 270, Korrekturfaktor cFWE Modell mit *medication load*: k_E 272

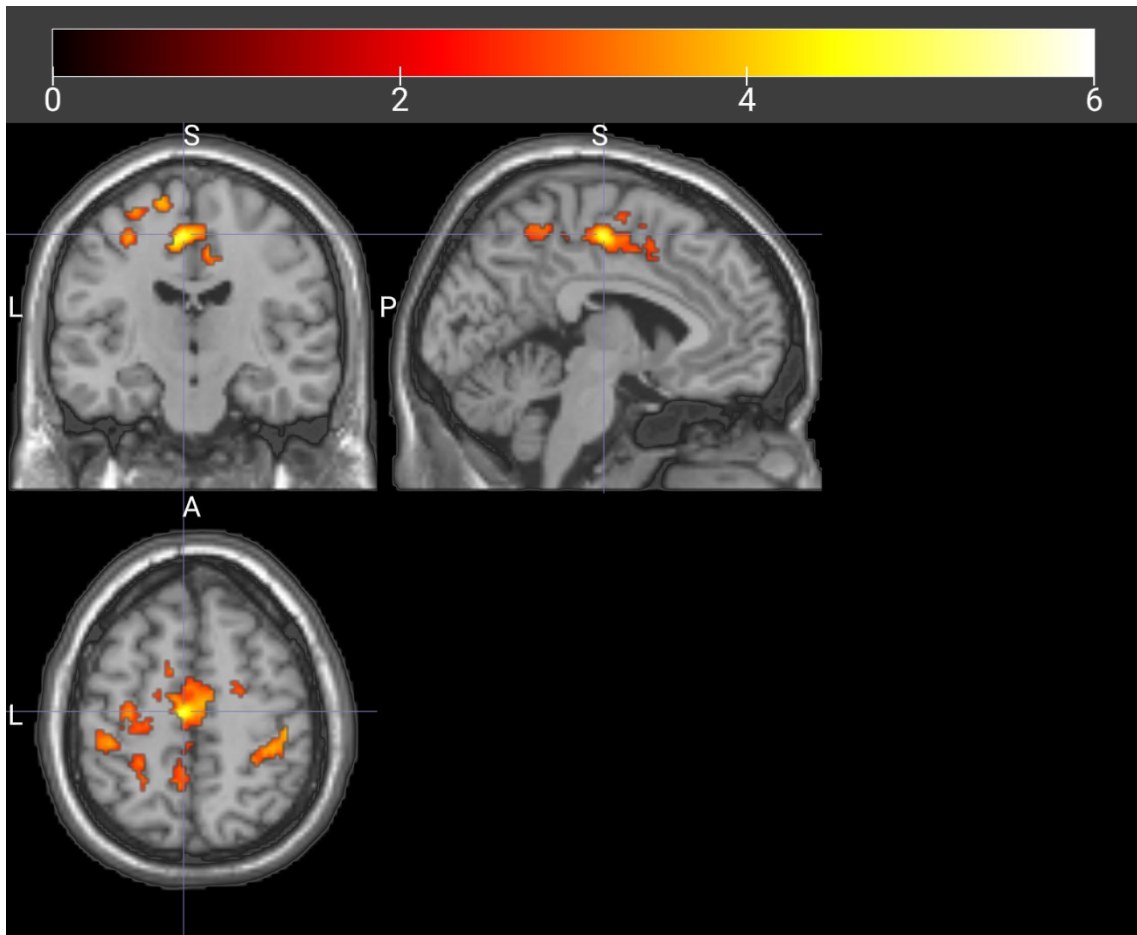


Abbildung 28: B1>U1 SMA, $threshold$ pFWEc < 0,05 B = bipolar depressive Probanden, U = unipolar depressive Probanden; 1 = Studienvsiste 1; rhM1-Konnektivität aus dem voll faktoriellen Modell ohne Einbezug des *medication load*; eingestellte Schichten nach den Koordinaten des stärksten Peak-Voxels im linken SMA (x, y, z) = -4 -16 54 (siehe Tabelle 63); Farbskala repräsentiert t-Werte

Zur Studienvsiste zwei („B2_U2“) hingegen waren beim restriktiveren *threshold* keine Cluster mehr präsent. Bei der Anwendung des liberaleren *thresholds* jedoch waren erneut Cluster sichtbar, welche auch das SMA umfassten (siehe Tabelle 64 und Abbildung 29). Ohne Einbezug des *medication load* lagen Peak-Voxel auch im Bereich des SMA während bei Einbezug des *medication load* die Peak-Voxel nicht mehr im Bereich des SMA lagen (siehe Tabelle 64). Letzteres ergab sich allerdings vermutlich daraus, dass hierbei zwei Cluster in Kontakt traten, welche zuvor voneinander separiert waren (siehe Tabelle 64), denn das SMA war auch bei Einbezug des *medication load* noch in diesem größten Cluster repräsentiert.

Tabelle 64: Cluster $B2 > U2$, *threshold* $p_{FWEc} < 0,05$

Modell ohne <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-2 -16 44	Cingulum_Mid_L_4011	4,596	4,440	<0,001	746
-2 -6 54	Supp_Motor_Area_L_2401	4,105	3,991	<0,001	
-4 2 48	Supp_Motor_Area_L_2401	3,640	3,559	<0,001	
-38 -12 58	Precentral_L_2001	4,570	4,417	<0,001	1076
-28 -18 64	Precentral_L_2001	4,353	4,219	<0,001	
-46 -32 50	Postcentral_L_6001	3,868	3,772	<0,001	
52 -18 48	Postcentral_R_6002	3,999	3,893	<0,001	328
48 -16 36	Postcentral_R_6002	3,715	3,629	<0,001	
36 -34 54	Postcentral_R_6002	3,554	3,478	<0,001	
-56 -24 16	SuprMarginal_L_6211	3,709	3,623	<0,001	288
-42 -24 20	Rolandic_Oper_L_2331	3,649	3,566	<0,001	
-62 -18 16	Postcentral_L_6001	2,993	2,946	0,002	
Modell mit <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-38 -12 58	Precentral_L_2001	4,677	4,512	<0,001	1983
-2 -16 44	Cingulum_Mid_L_4011	4,617	4,458	<0,001	
-28 -18 64	Precentral_L_2001	4,399	4,260	<0,001	
52 -18 48	Postcentral_R_6002	4,060	3,948	<0,001	367
48 -16 36	Postcentral_R_6002	3,743	3,654	<0,001	
22 -38 58	Keine Region im aal-Atlas	3,580	3,501	<0,001	
-56 -24 16	SupraMarginal_L_6211	3,702	3,616	<0,001	297
-42 -24 20	Rolandic_Oper_L_2331	3,664	3,580	<0,001	
-62 -18 16	Postcentral_L_6001	3,003	2,955	0,002	

B = bipolar depressive Probanden, U = unipolar depressive Probanden; 2 = Studienvsiste 2; Korrekturfaktor cFWE Modell ohne *medication load*: k_E 288, Korrekturfaktor cFWE Modell mit *medication load*: k_E 297

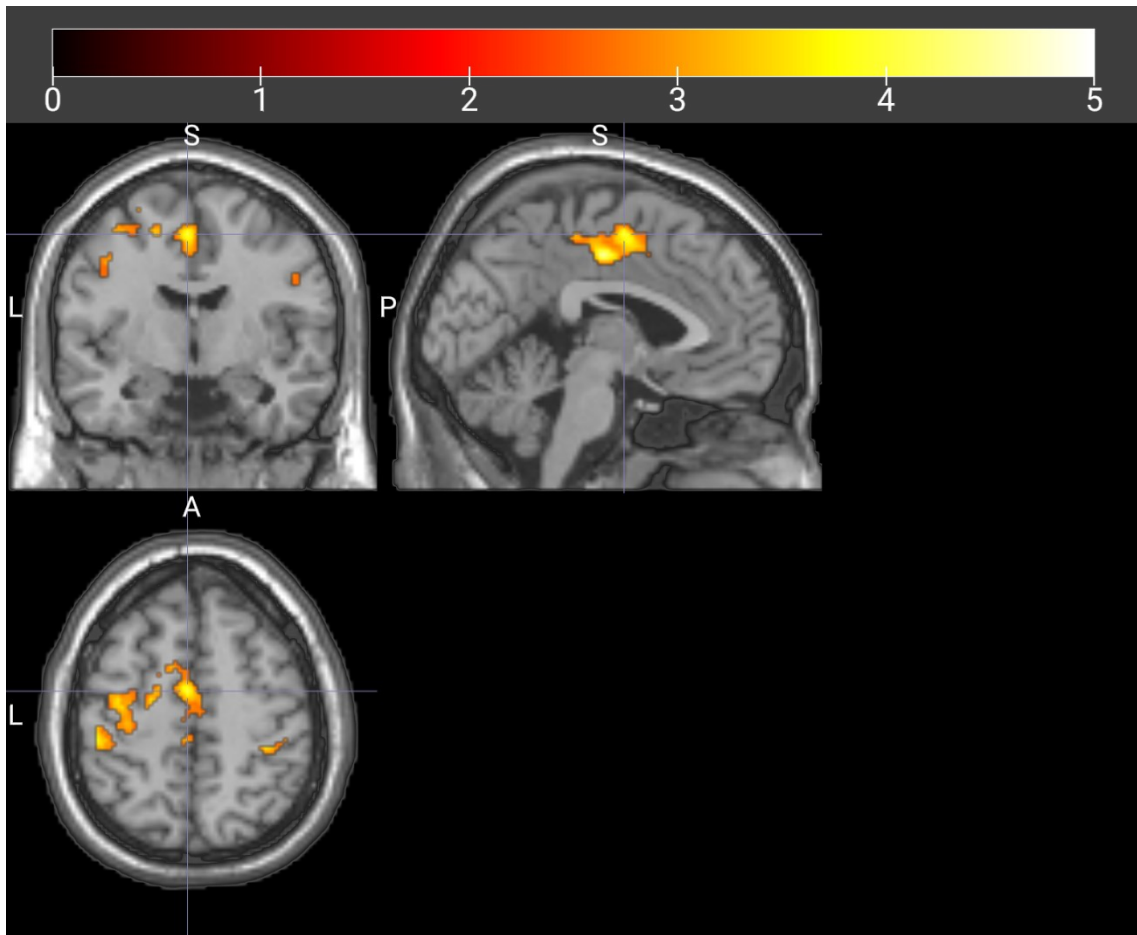


Abbildung 29: B2>U2 SMA, $\text{threshold } pFWEc < 0,05$ B = bipolar depressive Probanden, U = unipolar depressive Probanden; 2 = Studienvisite 2; rhM1-Konnektivität aus dem voll faktoriellen Modell ohne Einbezug des *medication load*; eingestellte Schichten nach den Koordinaten des stärksten Peak-Voxels im linken SMA ($x, y, z = -2 -6 54$) (siehe Tabelle 64); Farbskala repräsentiert t-Werte

Daraus ergibt sich die Frage, ob es in den Gruppen zwischen den beiden Studienvisiten Veränderungen in der Konnektivität des rhM1 zum SMA gegeben hat, welche erklären, dass der Konnektivitätsunterschied zur zweiten Studienvisite geringer war und daher nur bei einem liberaleren *threshold* sichtbar. Sowohl in den Kontrasten „U1_U2“ und „U2_U1“ als auch in den Kontrasten „B1_B2“ und „B2_B1“ gab es bei beiden *thresholds* keine signifikanten Cluster, welche das SMA einbezogen.

Wie Tabelle 63 und Tabelle 64 sowie Abbildung 28 und Abbildung 29 zu entnehmen ist, gab es bei Anwendung des liberaleren *thresholds* zu beiden Studienvisiten auch noch weitere signifikante Cluster, welche sich allerdings nicht im Bereich der in den Hypothesen definierten Regionen befanden.

3.5.6 Veränderungen über die Zeit in den Probandengruppen voll faktorielles Modell

In der Gruppe der Kontrollpersonen gab es weder eine Konnektivitätszunahme noch eine Konnektivitätsabnahme des rhM1 während der Studie. Es gab keine signifikanten Cluster in

den Kontrasten „K1_K2“ und „K2_K1“ der voll faktoriellen Modelle, welche bei einem *threshold* von $p_{FWE} < 0,05$ oder $p_{FWEc} < 0,05$ signifikant waren.

Ebenso wie bei den gesunden Probanden verhielt es sich bei den unipolar depressiven Probanden. Auch hier konnten keine Konnektivitätsveränderungen mittels der Kontraste „U1_U2“ und „U2_U1“ festgestellt werden.

Bei den bipolar depressiven Probanden hingegen war eine Veränderung im Zeitverlauf festzustellen. Bei einem $p_{FWE} < 0,05$ zeigte sich eine höhere Konnektivität zum Zeitpunkt der Studienvisite zwei verglichen mit der Studienvisite eins („B2_B1“) im Bereich des linken mittleren Temporallappens (siehe Tabelle 65). Dieses Cluster war sowohl ohne Einbezug des *medication load* als auch mit dessen Einbezug signifikant (siehe Tabelle 65). Bei Verringerung des *threshold* auf $p_{FWEc} < 0,05$ vergrößerte sich das Cluster im linken mittleren Temporallappen (siehe Tabelle 66 und Abbildung 30) und war weiterhin sowohl ohne als auch mit Einbezug des *medication load* präsent (siehe Tabelle 66).

Tabelle 65: Cluster B2>B1, *threshold* $p_{FWE} < 0,05$

Modell ohne <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-58 -54 -2	Temporal_Mid_L_8201	4,859	4,677	<0,001	1
Modell mit <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-58 -54 -2	Temporal_Mid_L_8201	5,001	4,803	<0,001	5

B = bipolar depressive Probanden, 1 = Studienvisite 1, 2 = Studienvisite 2

Tabelle 66: Cluster B2>B1, *threshold* $p_{FWEc} < 0,05$

Modell ohne <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-58 -54 -2	Temporal_Mid_L_8201	4,859	4,677	<0,001	221
-52 -38 6	Temporal_Mid_L_8201	3,252	3,192	0,001	
-56 -38 -2	Temporal_Mid_L_8201	2,965	2,918	0,002	
Modell mit <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-58 -54 -2	Temporal_Mid_L_8201	5,001	4,803	<0,001	242
-52 -38 6	Temporal_Mid_L_8201	3,371	3,305	<0,001	
-56 -38 -2	Temporal_Mid_L_8201	2,999	2,952	0,002	

B = bipolar depressive Probanden, 1 = Studienvisite 1, 2 = Studienvisite 2; Korrekturfaktor cFWE Modell ohne *medication load*: k_E 221, Korrekturfaktor cFWE Modell mit *medication load*: k_E 242

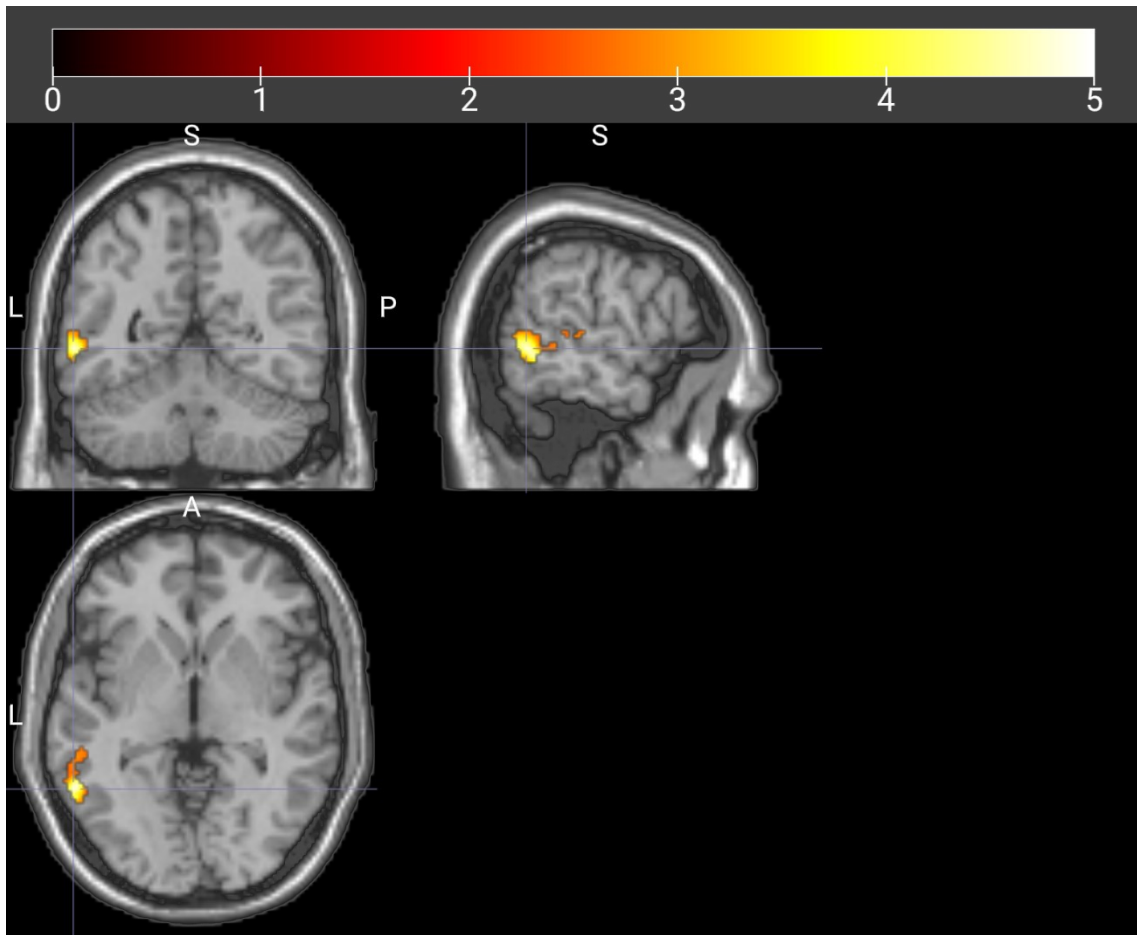


Abbildung 30: B2>B1 linker mittlerer Temporallappen, $threshold\ pFWEc < 0,05$ B = bipolar depressive Probanden, 1 = Studienvsiste 1, 2 = Studienvsiste 2; rhM1-Konnektivität aus dem voll faktoriellen Modell ohne Einbezug des *medication load*; eingestellte Schichten nach den Koordinaten des stärksten Peak-Voxels im linken mittleren Temporallappen ($x, y, z = -58 -54 -2$) (siehe Tabelle 66); Farbskala repräsentiert t-Werte

Die Kontraste zur höheren Konnektivität des rhM1 der bipolar depressiven Probanden zur Studienvsiste eins verglichen mit der Studienvsiste zwei („B1_B2“) zeigten sowohl im Modell mit als auch ohne *medication load* nur beim liberalen *threshold* ein signifikantes Cluster. Dieses Cluster befand sich allerdings nicht in einer Region der Hypothesen und die Peak-Voxel konnten gemäß aal-Atlas auch keiner Region zugeordnet werden (siehe Anhang Tabelle A12). Das angesprochene Cluster befand sich in der weißen Substanz des rechten Frontallappens.

3.5.7 Lineare Regression motorische Performance

In der linearen Regression mit der motorischen Performance als Regressor ergaben sich bei beiden *thresholds* keine signifikanten Cluster. Was allerdings auffiel, war ein Trend zu einer negativen Korrelation zwischen der motorischen Performance und der Konnektivität zum SMA. Bei einem *threshold* von $p\ uncorrected < 0,005$ war ein Cluster im Bereich des linken SMA zu sehen (siehe Abbildung 31), welches allerdings die cFWE nicht überstand und dessen Peak-Voxel im Bereich des linken Cingulums lag (siehe Tabelle 67). Ein anderes, ebenfalls

die cFWE nicht überdauerndes, Cluster lag im Bereich des rechten SMA (siehe Tabelle 67 und Abbildung 31).

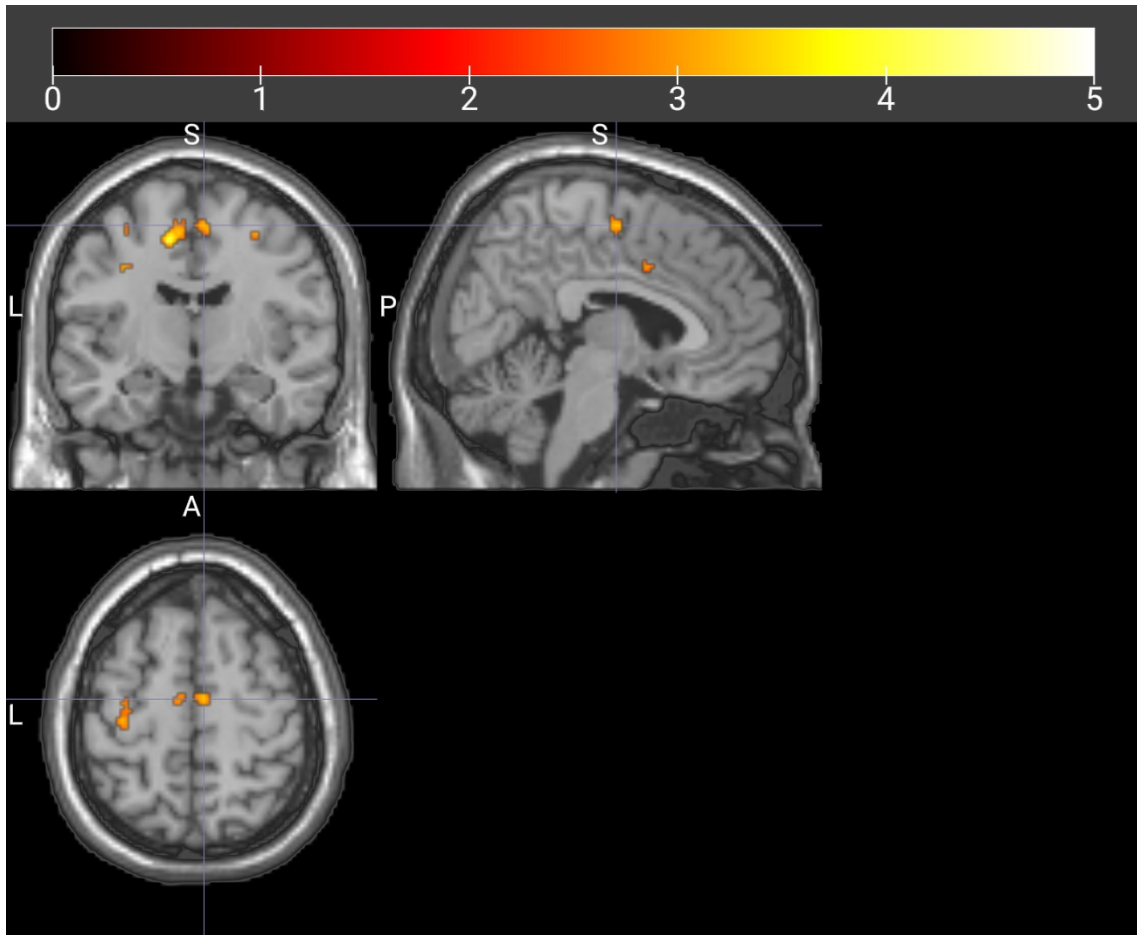


Abbildung 31: Trendcluster negative Korrelation mit motorischer Performance, *threshold*

$p_{\text{uncorrected}} < 0,005$ rhM1-Konnektivität aus der linearen Regression mit der motorischen Performance, negative Korrelation; Diese Cluster sind nicht verlässlich, sondern lediglich als Trend interpretierbar, weil sie die cFWE nicht überdauern; eingestellte Schichten nach den Koordinaten des Peak-Voxels im Bereich des rechten SMA (x, y, z) = 6 -10 58 (siehe Tabelle 67); Farbskala repräsentiert t-Werte

Tabelle 67: Trendcluster negative Korrelation mit motorischer Performance, *threshold*

$p_{\text{uncorrected}} < 0,005$

Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z_E	$p_{\text{uncorrected}}$	k_E
-12 -10 50	Cingulum_Mid_L_4011	4,131	4,018	<0,001	72
6 -10 58	Supp_Motor_Area_R_2402	3,314	3,252	0,001	27

Diese Cluster liegen im Bereich des SMA (siehe Abbildung 31), überdauern allerdings keine cFWE, sodass sie nicht verlässlich interpretierbar sind und nur als Trend gelten dürfen.

Die beschriebenen Trendcluster lagen in jenem Bereich des SMA, bei dem zur Studienvsiste eins der Unterschied zwischen uni- und bipolaren Probanden in der Konnektivität gezeigt wurde („B1_U1“, siehe Abbildung 32). In dem Bereich, wo es zur Studienvsiste zwei einen Unterschied gab („B2_U2“), war keine Überlappung mit dem Trendcluster der motorischen

Performance zu sehen. Dies sind Hinweise darauf, dass möglicherweise die bipolar depressiven Probanden ein anderes Konnektivitätsverhalten des rhM1 bei schlechter motorischer Performance zeigten als die anderen Gruppen. Dies würde erklären, warum in einer gemeinsamen linearen Regression unter Einbezug aller Probanden, wie hier durchgeführt, keine Konnektivität den Zusammenhang für alle Gruppen zutreffend erklären kann und daher beim *cFWE threshold* kein Cluster identifiziert werden konnte.

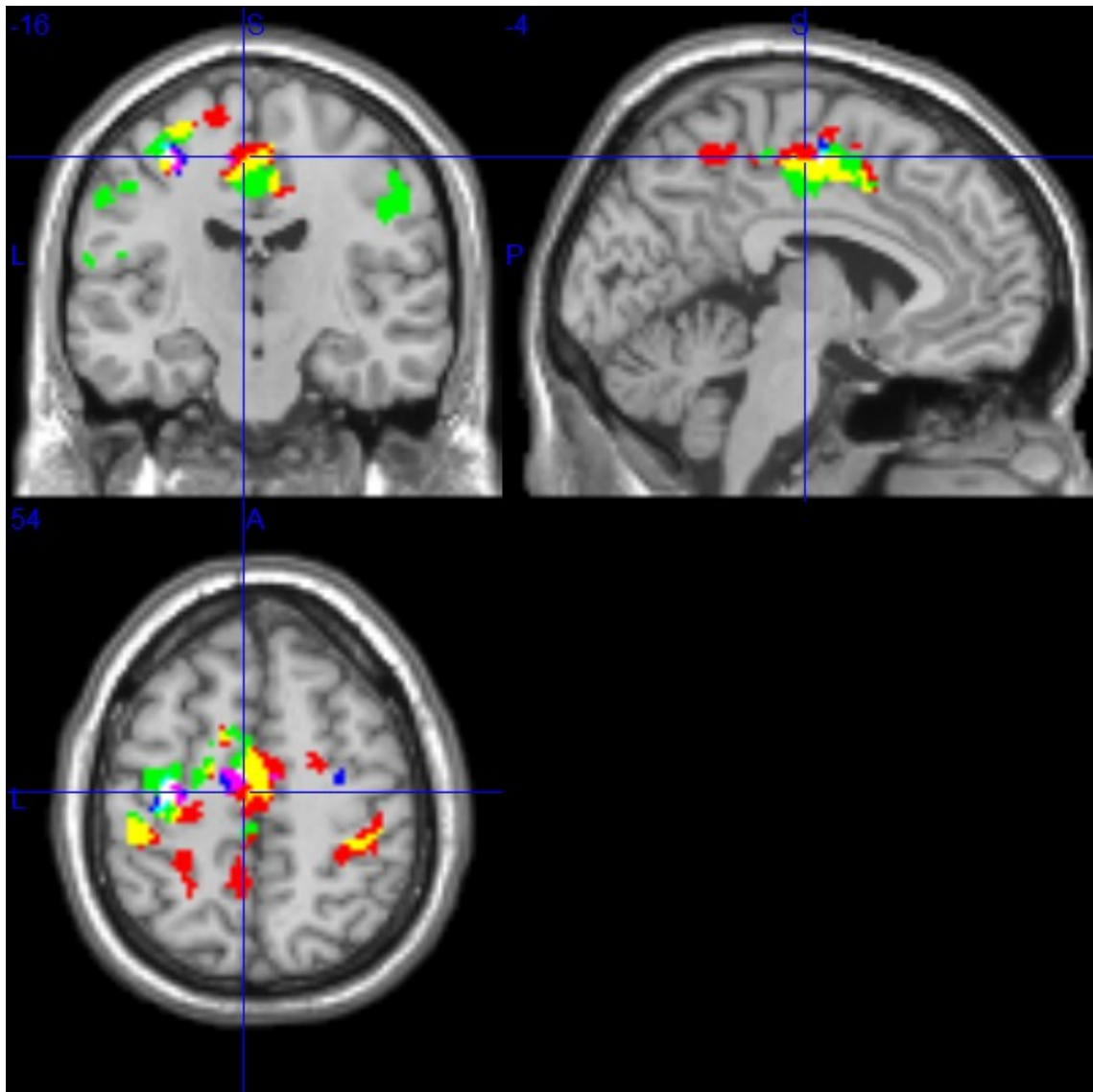


Abbildung 32: Überlappung der Cluster: Trend negative Korrelation motorische Performance und „B1_U1“ und „B2_U2“ B = bipolar depressive Probanden, U = unipolar depressive Probanden, 1 = Studienvisite 1, 2 = Studienvisite 2; blau = Cluster bei $\text{threshold } p_{\text{uncorrected}} < 0,005$ der negativen Korrelation mit motorischer Performance (überdauert keine cFWE, lediglich als Trend betrachtet); rot = Cluster aus dem „B1_U1“ Kontrast des Modells ohne *medication load*, $\text{threshold } p_{\text{FWEc}} < 0,05$; grün = Cluster aus dem „B2_U2“ Kontrast des Modells ohne *medication load*, $\text{threshold } p_{\text{FWEc}} < 0,05$; pink = Überlappung rot und blau, gelb = Überlappung rot und grün; hellblau = Überlappung grün und blau (nicht sichtbar im Bereich des SMA); weiß = Überlappung aller Farben (nicht sichtbar im Bereich des SMA); eingestellte Schichten nach den Koordinaten des stärksten Peak-Voxels im Bereich des SMA ($x, y, z = -4 -16 54$ (bei „B1_U1“ vorliegend) (siehe Tabelle 63); Alle Voxel der Cluster sind unabhängig ihres t-Wertes mit einer Farbintensität von 1 dargestellt, da diese Abbildung lediglich ihre räumliche Position verdeutlichen soll. Die Repräsentation der t-Werte durch eine Farbskala findet sich in den jeweiligen Einzelabbildungen der Kontraste (siehe Abbildung 28, Abbildung 29, Abbildung 31)

Der Unterschied der Konnektivität zum SMA, welcher sich zur zweiten Studienvisite zwischen den gesunden und den unipolar depressiven Probanden zeigte („K2_U2“), lag nicht in dem Bereich des SMA, in welchem sich die Trendcluster aus der linearen Regression der motorischen Performance präsentierten (siehe Abbildung 33). Dies legt nahe, dass die

Unterschiede zwischen unipolar depressiven und gesunden Probanden tendenziell eher nicht mit der motorischen Performance im FTT zusammenzuhängen.

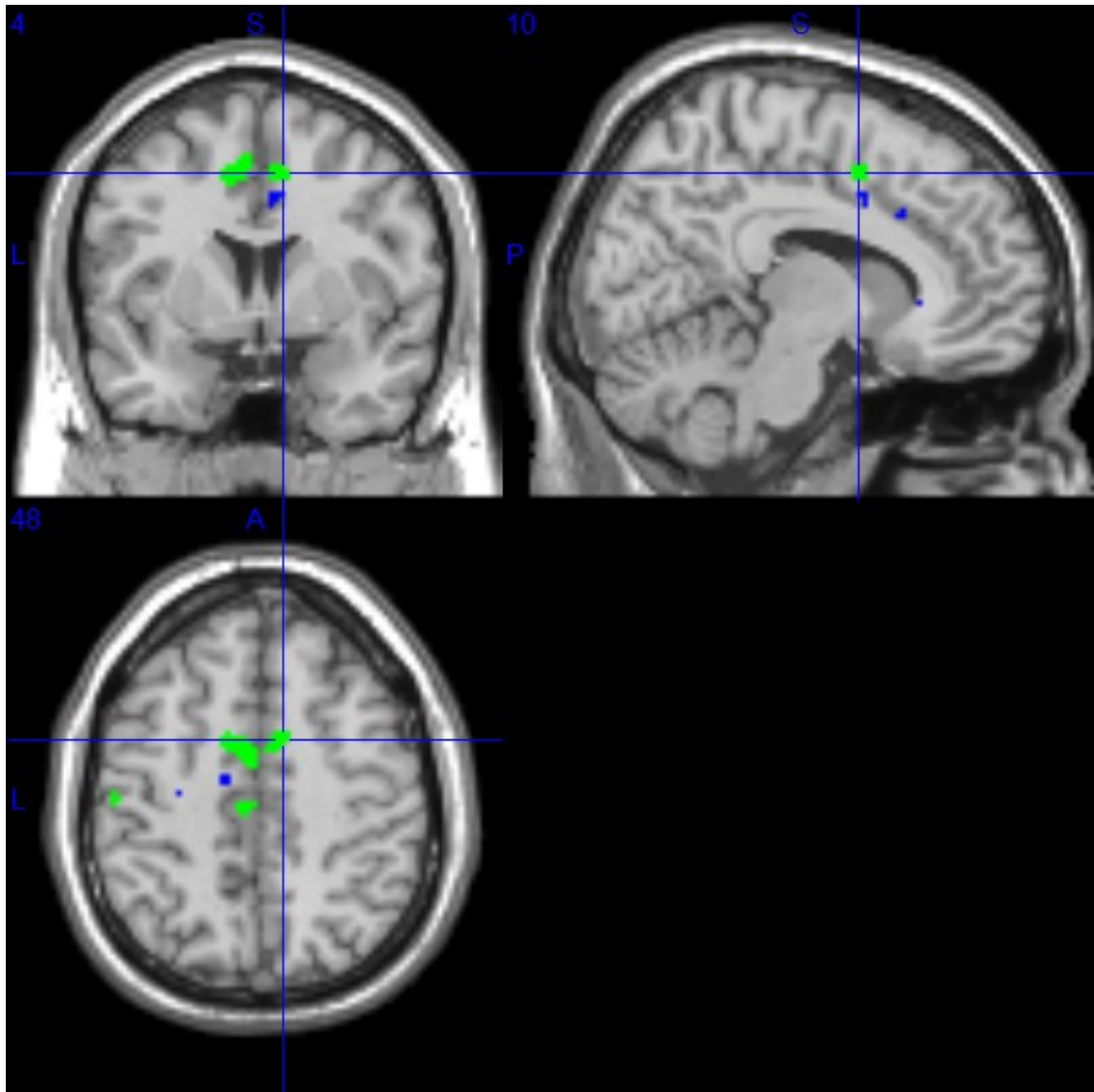


Abbildung 33: Keine Überlappung der Cluster: Trend negative Korrelation motorische Performance und „K2_U2“ blau = Cluster bei $\text{threshold } p_{\text{uncorrected}} < 0,005$ der negativen Korrelation mit motorischer Performance (überdauert keine cFWE, lediglich als Trend betrachtet); grün = Cluster aus dem „K2_U2“ Kontrast des voll faktoriellen Modells mit *medication load*, $\text{threshold } p_{\text{FWEc}} < 0,05$; hellblau = Überlappung blau und grün (nicht vorhanden); eingestellte Schichten nach den Koordinaten des Peak-Voxels im rechten SMA des „K2_U2“ Kontrasts $(x, y, z) = 10\ 4\ 48$ (siehe Tabelle 61); Alle Voxel der einzelnen Cluster sind unabhängig ihres t-Wertes mit einer Farbtintensität von 1 dargestellt, da diese Abbildung lediglich ihre räumliche Position verdeutlichen soll. Die Repräsentation der t-Werte durch eine Farbskala findet sich in den jeweiligen Einzelabbildungen der Kontraste (siehe Abbildung 27 und Abbildung 31)

3.5.8 Lineare Regression motorische Gedächtniskonsolidierung

Bei der linearen Regression der motorischen Gedächtniskonsolidierung ergaben sich beim restriktiven threshold von $p_{\text{FWE}} < 0,05$ keine signifikanten Cluster. Bei Verringerung des thresholds auf $p_{\text{FWEc}} < 0,05$ gab es eine negative Korrelation der motorischen

Gedächtniskonsolidierung mit Clustern in frontalen Regionen. Diese Korrelation konnte allerdings nicht als verlässlich gelten, da diese Regionen nicht Teil der a priori definierten Hypothesen waren (siehe Anhang Tabelle A13). Die Hypothese, dass die Konnektivität des rhM1 mit dem HPC eine Rolle für die motorische Gedächtniskonsolidierung spielt, konnte nicht bestätigt werden. Es gab bei beiden *thresholds* kein Cluster im HPC.

3.5.9 Lineare Regression BDI-II

In der linearen Regression des BDI-II zeigte sich beim restriktiven *threshold* von $pFWE < 0,05$ eine positive Korrelation der depressiven Symptome gemessen durch den BDI-II mit einem Cluster, welches keiner klaren Region im aal-Atlas zugerechnet werden konnte, allerdings nahe des Thalamus lag (siehe Tabelle 68). Dieses Cluster war zudem nur zwei Voxel groß, weshalb seine Aussagekraft eingeschränkt ist.

Tabelle 68: Cluster positive Korrelation mit BDI-II, *threshold* $pFWE < 0,05$

Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
4 -6 2	Keine Region im aal-Atlas, Nähe zum Thalamus_R_7102	5,213	4,998	<0,001	2

Beim liberaleren *threshold* ($pFWEc < 0,05$) zeigte sich lediglich eine negative Korrelation mit einem Cluster im Bereich des linken prä- und postzentralen Gyrus und linken mittleren Temporallappen sowie einem Cluster im Bereich des rechten prä- und postzentralen Gyrus und rechten supramarginalen Gyrus (siehe Anhang Tabelle A14). Diese Cluster umfassten allerdings nicht das SMA oder den HPC als Regionen der Hypothesen und konnten daher nicht als belastbar angesehen werden.

3.5.10 Lineare Regression YMRS

In der linearen Regression des YMRS zeigte sich beim restriktiven *threshold* von $pFWE < 0,05$ nur eine positive Korrelation zu einem Cluster mit einer Größe von nur einem Voxel, welches daher von fraglicher Bedeutung ist (siehe Tabelle 69). Ebenso war dessen Lokalisation nicht im Bereich einer Region des aal-Atlas. Die größte Nähe bestand zum linken rolandischen Operculum mit 2 mm Abstand. Ebenfalls in der Nähe war aber auch der linke postzentrale Gyrus mit 4 mm Abstand.

Tabelle 69: Cluster positive Korrelation mit YMRS, *threshold* pFWE < 0,05

Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-44 -18 26	Keine Region im aal-Atlas, Nähe zum Rolandic_Oper_L_2331 (Abstand 2 mm), Nähe zum Postcentral_L_6001 (Abstand 4 mm)	5,436	5,056	<0,001	1

Bei einem liberaleren *threshold* von pFWE_c < 0,05 zeigten sich weder beim positiven noch beim negativen Kontrast des YMRS überschwellige Cluster.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der bedeutendsten Ergebnisse

Relevant zur Verbesserung der Differentialdiagnostik uni- und bipolarer Depression sowie der Adressierung unterschiedlich ausgeprägter psychomotorischer Einschränkung ist ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen, woraus in der Folge gezieltere und damit potenziell bessere Therapieoptionen entwickelt werden können (Almeida und Phillips 2013; Downar und Daskalakis 2013). Psychomotorische Einschränkungen kommen bei beiden Erkrankungen vor und können auch als Residuum unabhängig von einer Remission anderer Symptome durch Therapie bestehen bleiben, weshalb Studien mit Fokus auf diesen nötig zur weiteren Verbesserung der Prognose sind (APA et al. 2014; Rock et al. 2014; Roca et al. 2015; DIMDI 2019). Fehldiagnosen insbesondere bipolar depressiver Patienten sind ein relevantes klinisches Problem, welches zu einer ungeeigneten Therapie und dadurch schlechterem Outcome der betroffenen Patienten führt (Altshuler et al. 1995; Dilsaver und Swann 1995; Hirschfeld et al. 2003; DGPPN et al. 2015; DGBS und DGPPN 2019). Diese Arbeit konnte weiter zur Unterscheidung uni- und bipolarer Depression über psychomotorische Unterschiede und deren neuronale Korrelate beitragen, da sich deutliche Unterschiede zeigten. Nach der erstmals durchgeführten longitudinalen Untersuchung der motorischen Performance im FTT depressiver Probanden unter antidepressiver Behandlung zeigte sich, dass nur die bipolaren Probanden signifikant schlechter als die Kontrollpersonen waren. Zudem zeigte sich eine Verbesserung im FTT nach fünf Wochen in allen Gruppen.

Nachdem diese Studie auf besonders präzise, neuartige Art und Weise das rhM1 adressierte, offenbarten sich funktionelle neuronale Unterschiede zwischen den Gruppen. Besonders ausgeprägt aber überraschend entgegen den Hypothesen war, dass bipolar depressive Patienten eine höhere Konnektivität des rhM1 zum SMA hatten als unipolar depressive, obwohl sich ihre Performance nicht signifikant unterschied. Ein aus den Hypothesen erwarteter Konnektivitätsunterschied dieser Regionen zwischen bipolaren Patienten und Kontrollen konnte hingegen nicht nachgewiesen werden, obwohl auf behavioraler Seite die bipolar depressiven Probanden eine im Vergleich zu Kontrollen schlechtere Performance zeigten. Im Gegensatz zu den Erkenntnissen über gesunde Probanden (Herszage et al. 2020) ist die rhM1-SMA-Konnektivität nicht oder nicht allein geeignet, die motorische Performance bei depressiven Patienten zu erklären. In der Zusammenschau der behavioralen und neuronalen Ergebnisse mit den Symptomkennwerten eröffnet sich die Diskussion über ein neues Modell, welches das psychomotorische Konzept aufgreifend anstrebt, motorische Performanceeinschränkungen uni- und bipolar depressiver Patienten treffender zu erklären. Über die motorische Gedächtniskonsolidierung konnten weniger wegweisende Ergebnisse gewonnen werden, da sich keinerlei Einschränkungen oder Veränderungen im Zeitverlauf

bei den Gruppen zeigten, weder im Verhalten noch in der rhM1-HPC-Konnektivität. Hierfür sind verschiedene Ursachen zu diskutieren.

4.2 Studienpopulation

Es ist gelungen Populationen uni- und bipolarer Patienten auszuwählen, in denen die demografischen Faktoren, die Komplexität ihrer Erkrankung und das Ausmaß ihrer Medikation im Mittel vergleichbar waren. Für letzteres war neben einer Vergleichbarkeit des *medication load* auch die Einnahme von Neuroleptika als psychotrope Medikamente mit möglichen motorischen Nebenwirkungen relevant (DGBS und DGPPN 2019; Rote Liste Service GmbH 2020). Die Anzahl von Patienten mit Neuroleptikaeinnahme war in der uni- und bipolaren Gruppe vergleichbar, obwohl Neuroleptika bei bipolarer Störung Medikamente der ersten Wahl bei unipolarer Depression aber erst der zweiten Wahl bei Versagen der Erstwahltherapie sind (DGPPN et al. 2015; DGBS und DGPPN 2019). Möglicherweise begründet die Rekrutierung stationär therapierter und damit meist besonders schwer erkrankter Patienten die vergleichbare Anzahl. Andere Therapieformen, wie Elektrokrampftherapie, Psychotherapie, Ergotherapie und ähnliches, wurden im Rahmen der stationären Therapie sehr individuell eingesetzt, wodurch ihre möglichen Effekte nicht einheitlich und damit eindeutig erfasst werden konnten. Dies ist eine Limitation, welche sich aus dem naturalistischen Design der Studie ergibt. Die Kontrollgruppe passte hinsichtlich der demografischen Faktoren zu den beiden Patientengruppen, was einen unverzerrten, verlässlichen Vergleich ermöglichte.

In der Symptomatik zu Beginn der Studie unterschieden sich die Patientengruppen. Zwar war ihre Selbstbeurteilung (BDI-II) der depressiven Symptome im Mittel gleich, durch die sich unterscheidende Fremdbeurteilung (MADRS) ließ sich allerdings eine Tendenz zu einer stärkeren Symptomatik der unipolar depressiven Patienten erkennen. Das BDI-II stellte jedoch in dieser Studie aufgrund seines stärkeren Fokus auf kognitiven Symptomen (Uher et al. 2008) und stärkeren Bezugs zur RS Hirnaktivität (Milak et al. 2010) den maßgeblichen Bewertungsmaßstab dar (siehe 2.1). Zudem könnte die Tendenz zu einer stärkeren Depressivität der unipolaren Patienten auch nur so erscheinen, weil die Gruppe der bipolar depressiven Patienten bezüglich der Symptomatik heterogener war, da es dort zusätzlich bei der ersten Studienvisite auch Patienten mit manischen Symptomen gab. Im Mittel ist es aber gelungen bipolare Patienten in einer aktuell depressiven Phase in die Studie einzuschließen. Die Teilnahme von Patienten mit manischen Symptomen repräsentiert die Tendenz einiger bipolar Erkrankter, sehr schnell in ihrem Affekt zu schwanken. Einerseits könnte die im Mittel höhere Punktzahl des YMRS der bipolaren Patienten mit dem Vorhandensein manischer Patienten in der Gruppe zusammenhängen, andererseits könnte sich hier auch ein höheres Ausmaß aktivitätsgesteigerter Symptome der bipolaren Patienten allgemein, trotz ihrer depressiven Symptomatik, gezeigt haben. Beide Annahmen konnten durch einen erneuten Blick in die Daten als einflussnehmend erkannt werden. Der YMRS-Mittelwert der

bipolaren Gruppe zur Studienvsiste eins lag bei Berechnung ohne manische Probanden niedriger ($M \pm SD = 2,4 \pm 2,4$) als bei Berechnung mit Einbezug aller bipolaren Probanden ($M \pm SD = 6,1 \pm 6,9$; siehe 3.3.2). Der Mittelwert lag aber dennoch leicht höher als der Mittelwert der unipolaren Gruppe ($M \pm SD = 1,7 \pm 2,6$; siehe 3.3.2). Das zusätzliche Auftreten von Symptomen der anderen Polarität bei bipolaren Patienten in einer manischen, hypomanischen oder depressiven Phase beschreibt man als Phase mit gemischten Merkmalen (*mixed features*) (APA et al. 2014). Das Auftreten solcher Phasen ist mit Merkmalen eines höheren Schweregrads der Erkrankung vergesellschaftet (Shim et al. 2015). Auch in dieser Studienpopulation war die Problematik zu beachten, dass man bei einer Gruppe unipolar depressiver Patienten immer auch fehldiagnostizierte bipolare Patienten eingeschlossen haben kann. Eine Punktzahl im YMRS im klinisch relevanten Bereich bei einem als unipolar depressiv diagnostizierten Probanden ist ein Hinweis darauf, dass dies auch in dieser Studie aufgetreten sein könnte. Aufgrund der hohen Rate an fehldiagnostizierten, meist als unipolar diagnostizierten, bipolaren Patienten (Hirschfeld et al. 2003) ist dies allerdings nicht verwunderlich und kann für Einzelfälle schwerlich verhindert werden. Insgesamt ist allerdings davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der unipolaren Patienten korrekt ihrer Gruppe zugeordnet wurde, da die mittlere Zeit seit dem Auftreten der ersten Episode 10,1 Jahre (SD 9,4) betrug und die in der Literatur beschriebene mittlere Zeit vom ersten Arztkontakt bis zum Erkennen von als unipolar depressiv fehldiagnostizierten an einer bipolaren Störung erkrankten Patienten mit 7,5 Jahren (SD 9,8) darunter liegt (Ghaemi et al. 1999). Davon ausgehend ist also nicht zu erwarten, dass sich unipolare Patienten, die im Mittel derart lang erkrankt sind wie in AFFDIS, noch als bipolar herausstellen. Zudem erfolgte die Eingruppierung der Patienten in AFFDIS nach der durch die professionellen Behandler der Patienten im stationären Setting gestellten Diagnose, wodurch die Eingruppierung nicht auf einer Momentaufnahme eines Verantwortlichen, sondern der Beurteilung multipler Eindrücke eines multiprofessionellen Teams beruhte. Patienten müssen im Mittel vier Behandler konsultieren, um die korrekte Diagnose einer bipolaren Störung statt einer Fehldiagnose zu erhalten (Hirschfeld et al. 2003), was zeigt, dass mehrere Beurteilungen von Vorteil sind.

Da die Gesamtpunktzahl des BDI-II der Patientengruppen im Mittel im depressiven Bereich lag und sich stärker verminderte als die der Kontrollpersonen, lässt sich schlussfolgern, dass das Ziel der Studie, Probanden in einer depressiven Phase einzuschließen und dann während einer im Mittel wirksamen antidepressiven Therapie zu beobachten, erfüllt wurde. Diese Annahme wird ebenso von dem Mittelwert des MADRS im depressiven Bereich und der im Mittel Verminderung seiner Punktzahl gestützt. Eine stärkere Abnahme der MADRS Punktzahl wurde bei den unipolar depressiven Patienten beobachtet und könnte vermuten lassen, dass diese stärker auf die Therapie angesprochen haben. Eine zwischen den Patientengruppen vergleichbare Veränderung der BDI-II-Punktzahl als primär in dieser Studie berücksichtigter Maßstab depressiver Symptomatik bestätigte dies jedoch nicht. Im Vergleich zu den unipolaren Patienten konnte in der Gruppe der bipolar erkrankten

Patienten eine Verminderung der mittleren Gesamtpunktzahl des YMRS gemessen werden, was bedeutet, dass die bipolaren Patienten im Mittel nicht nur eine antidepressive, sondern eine insgesamt wirksame stabilisierende Therapie ihrer Erkrankung erhielten.

Um eine bessere Repräsentation der gesamten Gruppe der an uni- oder bipolaren Depressionen erkrankten Patienten zu erreichen, wurden Linkshänder in diesem Projekt nicht ausgeschlossen. Hierbei könnte als Limitation angeführt werden, dass die Fokusregion dieses Projektes im rechten primär motorischen Kortex eher in die Steuerung der linken Körperhälfte involviert ist. Allerdings scheint es im Konnektivitätsmuster des rechten primär motorischen Kortex gemäß einer *seed based whole brain connectivity analysis* aus der Literatur keine signifikanten Unterschiede zwischen gesunden rechts und linkshändigen Probanden zu geben (Pool et al. 2015). Zudem war die Anzahl der linkshändigen Probanden sehr gering und vergleichbar in allen Gruppen (Anzahl Linkshänder Kontrollen: 1, Unipolare: 2, Bipolare 1). Wiederholungen der Analysen dieses Projekts lieferten unter Ausschluss von Linkshändern mit den Hauptergebnissen dieser Arbeit übereinstimmende Ergebnisse.

4.3 Motorische Performance

4.3.1 Behavioral

Die motorische Performance der bipolar depressiven Patienten – gemessen mittels der Anzahl richtig getippter Folgen im FTT – war im Vergleich zu den Kontrollpersonen, wie gemäß den Hypothesen erwartet, eingeschränkt. Die unipolar depressiven Probanden schienen im Mittel zwischen den bipolar depressiven und den gesunden Probanden zu liegen. Die Unterschiede zu den Kontrollen bzw. den bipolar depressiven Probanden waren nicht signifikant. Dass bei beiden Erkrankungen eine motorische Verlangsamung ein bekanntes Symptom (APA et al. 2014; DIMDI 2019) ist, spiegelt sich also auch in diesen Ergebnissen wider. Diese Studie liefert Evidenz, dass bipolar depressive Patienten im FTT eher motorische Einschränkungen zeigen als unipolar depressive. Bisher kam die Evidenz für diese Annahme aus Studien zu jeweils nur unipolarer Depression oder bipolarer Erkrankung (Coffman et al. 1990; Dresler et al. 2010a; 2011; Genzel et al. 2015; Shinn et al. 2019). Auch die Studien, welche FTT-Einschränkungen unipolar depressiver Probanden nachwiesen, verglichen diese nicht mit bipolar depressiven Probanden (Hueng et al. 2011; Lee et al. 2018). Als erste Studie mit sowohl einer Gruppe uni- als auch bipolar depressiver Probanden im direkten Vergleich miteinander und im Vergleich zu Kontrollpersonen, könnten die hier erzielten Ergebnisse belastbarer sein. Zudem ist diese Studie die erste zum FTT, welche eine Performanceeinschränkung bei bipolaren Probanden mit vornehmlich depressiven statt, wie in der Literatur (Coffman et al. 1990; Shinn et al. 2019), psychotischen Symptomen nachwies. Weil das Vorliegen psychotischer Symptome bei anderen psychomotorischen Tests per se ein schlechteres Abschneiden wahrscheinlicher macht (Albus et al. 1996), ist es relevant, dass hier herausgefunden werden konnte, dass nicht nur bipolare Patienten mit psychotischen

Symptomen als kleinere Subgruppe sondern bipolar depressive Patienten im Allgemeinen von Einschränkungen der FTT-Performance betroffen sind.

Nun könnte man dadurch bestärkt, dass sich unipolar diagnostizierte Patienten eher als tatsächlich bipolar erkrankt herausstellen, wenn sie unter mittels eines Fragebogens evaluierter motorischer Verlangsamung leiden (Calugi et al. 2011), annehmen, dass bei allen motorischen Tests ein Unterschied der Erkrankungen besteht. Sprich man könnte annehmen, dass die motorische Einschränkung allgemein ein Kontinuum darstellt von Gesunden ohne Einschränkungen über unipolar depressive mit geringen Einschränkungen, die jedoch stärker ausgeprägt sind je mehr bipolare Merkmale sie zeigen, bis hin zu bipolar depressiven Patienten mit starken Einschränkungen. Eine Beschreibung einer Einschränkung in einem motorischen Test bei nur bipolar nicht aber unipolar depressiven Patienten im Vergleich mit Kontrollpersonen in der gleichen Studie ist in der Literatur bisher jedoch nicht bekannt. Ebenfalls entgegen der Annahme eines Kontinuums zeigte sich für verschiedene Tests keine Tendenz in Richtung einer stärkeren Einschränkung der bipolar depressiven Patienten verglichen mit den unipolar depressiven (Swann et al. 1999). Im Gegenteil konnte eine Studie sogar Einschränkungen unipolar depressiver Probanden verglichen mit den bipolaren zeigen (Popescu et al. 1991) und es wurden auch bereits Testreihen beschrieben in denen bipolare Patienten keine motorischen Einschränkung zeigten (Ha et al. 2014). Die psychomotorische Verlangsamung bei uni- und bipolarer Depression scheint also nicht generell bei einer der beiden Erkrankungen stärker ausgeprägt zu sein als bei der anderen, sondern beide Erkrankungen scheinen behaviorale Muster zu haben, welche sich in einigen speziellen Fähigkeiten unterscheiden und in anderen gleichen. Manche psychomotorischen Fähigkeiten scheinen dabei auch gar nicht eingeschränkt zu sein. Dass in dieser Studie eine psychomotorische Fähigkeit gefunden wurde, welche nur bipolare, nicht aber unipolare Probanden von Kontrollpersonen unterscheidet, ist also etwas Besonderes und relevant für die Verknüpfung mit neuronalen Unterschieden, weil letztere möglicherweise Erklärungen für die behavioralen Unterschiede liefern.

In der longitudinalen Betrachtung der FTT-Performance war festzustellen, dass sich diese in allen Gruppen gleichermaßen verbesserte. Es gibt scheinbar Lerneffekte in allen Gruppen über den Zeitraum von fünf Wochen. Dies war nicht zu erwarten, da der FTT bei der hier betrachteten Studienpopulation die Adaption einer bekannten Aufgabe repräsentieren sollte (siehe 2.4.1) (Genzel et al. 2011). Außerdem konnten bei gesunden Probanden keine Wiederholungseffekte gezeigt werden, wenn, wie in AFFDIS, bei der erneuten Durchführung des FTT durch eine andere Zahlenfolge ein neu anzueignendes Bewegungsmuster abgefragt wurde, auf welches die erlernten Bewegungsabläufe des ersten Testdurchlaufs nicht angewendet werden konnten (Fischer et al. 2002). Beim FTT als neue Aufgabe in einer äthiopischen Studienpopulation ohne Erfahrungen mit einer Tastatur zeigte sich allerdings, dass die Ausführung einer zweiten Sequenz nach der Übung und Konsolidierung einer ersten Sequenz bei gesunden Probanden erleichtert war (Genzel et al. 2011). Bei unipolar depressiven Patienten gab es keinen solchen Unterschied und die

Ausführung der zweiten Sequenz war für sie vergleichbar schwierig, wie die der ersten Sequenz. Daraus wurde geschlussfolgert, dass es depressive Patienten schwerer haben erlernte Fähigkeiten auf neue Zusammenhänge anzuwenden (Genzel et al. 2011). Die Erleichterung der Ausführung wurde in der äthiopischen Population mit den Verbesserungen von Durchgang zu Durchgang jedes einzelnen Testdurchlaufs gemessen (Genzel et al. 2011). Hier in AFFDIS wurde allerdings der absolute Unterschied der motorischen Performance zwischen den Visiten untersucht und daraus eine Verbesserung von Studienvisite eins zu Studienvisite zwei durch Lerneffekte abgeleitet. Die äthiopischen Patienten erhielten im Gegensatz zu AFFDIS keine Therapie als Intervention zwischen den Studienvisiten, welche auch nur 24 Stunden auseinander lagen. Als Grund, warum sich bei AFFDIS alle Gruppen gleich stark in ihrer Performance verbesserten, könnte man – unter Berücksichtigung der genannten Limitationen durch ein sich unterscheidendes Studiendesign – argumentieren, dass die antidepressive Therapie in AFFDIS den uni- und bipolar depressiven Patienten erst ermöglicht hat, die Fertigkeiten, die sie in der ersten Studienvisite erworben haben, für die zweite Studienvisite zu nutzen. Dass der Effekt der Zeit bei Einbezug der Kovariaten aller Gruppen nicht mehr signifikant war, stellt eine Limitation der Interpretation der Performanceveränderung dar. Weil der Effekt der Zeit bei Einbezug der Kovariaten nicht mehr bestand, ist er wahrscheinlich gering und überdauerte daher die restriktive Korrektur für mögliche Einflussfaktoren nicht. Keine der einbezogenen Kovariaten zeigte eine signifikante Beeinflussung der Performanceveränderung über die Zeit, daher kann keine der Kovariaten allein den Wegfall der Signifikanz des Zeiteffekts erklären.

Wie zu erwarten, hat sich ein Effekt des Alters und der Bildung auf die FTT-Performance gezeigt, wohingegen das Geschlecht entgegen der Erwartung keinen Effekt gezeigt hat. Gemäß Homogenität der Regressionssteigungen wirkten die Einflussfaktoren gleichermaßen auf die drei Gruppen. Die motorische Performance wurde also sowohl bei gesunden als auch bei uni- und bipolar depressiven Probanden vom Alter und der Bildung, nicht aber vom Geschlecht, beeinflusst. In der Literatur wurde die Korrelation zwischen FTT-Performance und Bildung für gesunde Probanden auf eine höhere Aufmerksamkeit und Fähigkeit Informationen zu prozessieren zurückgeführt (Prigatano et al. 2020). Das auch die Performance uni- und bipolar depressiver Probanden durch Bildung positiv beeinflusst wurde, könnte ein Hinweis sein, dass auch sie bei höherer Bildung eine bessere Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung hatten. Dass das Alter einen Einfluss auf die Performance hat, wurde in der Literatur auf eine niedrigere Tippgeschwindigkeit durch eine alterungsbedingt langsamere neuronale Weiterleitung und Muskelkontraktion zurückgeführt (Ekşioğlu und İseri 2015). Gemäß den Ergebnissen von AFFDIS scheint dies die uni- und bipolar depressiven Probanden gleichermaßen, wie die Kontrollpersonen zu betreffen. Auch bei Geschlechtsunterschieden spielt vor allem die Tippgeschwindigkeit eine Rolle, wodurch Männer mehr Tippfolgen schaffen als Frauen (Shimoyama et al. 1990; Jiménez-Jiménez et al. 2011). Bei kurzen Tippphasen von 10 s haben die Männer auch insgesamt eine bessere Performance (Prigatano et al. 2020). Möglicherweise ist der fehlende

Geschlechterunterschied auf eine längere Tippphase – in AFFDIS 30 s – zurückzuführen. Insbesondere auch die Start- und Stoppphasen der Männer scheinen schneller als die der Frauen zu sein (Prigatano et al. 2020).

Verblüffend ist, dass das Alter bei der ersten Episode sowie die Jahre seit der ersten Episode zwar einen Einfluss auf die motorische Performance beider Patientengruppen zeigten, sich aber kein Einfluss der Anzahl depressiver Episoden erkennen ließ. Dies widerspricht den Ergebnissen aus der Literatur, in welcher diese drei Einflussfaktoren, welche allesamt die Komplexität und Schwere der Erkrankung widerspiegeln, gemeinsam mit einer höheren psychomotorischen Retardation vergesellschaftet waren (Calugi et al. 2011). Zudem ist ein jüngeres Alter bei Auftreten der ersten Episode mit einer höheren Anzahl depressiver Episoden sowohl bei unipolar depressiven (Zisook et al. 2007) als auch bei bipolar depressiven Patienten (Suominen et al. 2007) vergesellschaftet, weshalb gleichartige Effekte auftreten sollten. Dass dies nicht beobachtet werden konnte, könnte neben echten Unterschieden der Limitation unterliegen, dass die Patienten durch die retrospektive Evaluation zum Teil große Schwierigkeiten hatten eine konkrete Anzahl depressiver Episoden anzugeben. Dieser Problematik wurde zwar versucht mit Imputationen beizukommen (siehe 2.3), allerdings spiegelten die imputierten Werte möglicherweise die Realität doch nicht gut wider. Es zeigte sich in dieser Studie eine negative Korrelation zwischen motorischer Performance und Alter bei der ersten Episode, sprich je älter die Probanden erkrankten, desto schlechter schnitten sie im FTT ab. Der Zusammenhang zwischen dem Alter bei der ersten Episode und psychomotorischen Einschränkungen wurde bisher wenig untersucht. Während für einzelne andere psychomotorische Tests ein gleichartiger Zusammenhang, wie hier beobachtet, beschrieben wurde (Grant et al. 2001; Naismith et al. 2003), war über den FTT bisher nichts bekannt. Entgegen diesen Testergebnissen steht, dass ein jüngeres Erkrankungsalter mit einer stärkeren psychomotorischen Einschränkung – erfasst durch einen Selbstbeurteilungsfragebogen – assoziiert beschrieben wurde (Calugi et al. 2011). Möglicherweise nehmen Patienten mit jüngeren Erkrankungsalter psychomotorische Einschränkungen als gravierender wahr. Möglich wäre auch, dass die wahrgenommenen und selbst als eingeschränkt bewerteten psychomotorischen Fähigkeiten andere, bisher nicht mithilfe gezielter Tests in Zusammenhang mit dem Erkrankungsalter gesetzte, Fähigkeitsbereiche widerspiegeln.

Dass lediglich ein Effekt der Anzahl depressiver Episoden, nicht aber des Alters bei der ersten Episode und der Jahre seit der ersten Episode auf die Veränderungen der Performance über die Zeit erkennbar war, ist ebenso paradox. Auch hier wäre ein gleiches Einflussverhalten der drei Parameter für Komplexität und Schwere der Erkrankung durch ihre Korrelation miteinander zu erwarten gewesen. Möglicherweise kommt auch hier die Limitation zum Tragen, dass genaue Angaben über den Krankheitsverlauf für die Patienten durch die retrospektive Evaluation schwierig zu machen waren. So ist es nur vorsichtig möglich zu sagen, dass Patienten mit einer höheren Komplexität der Erkrankung auch weniger Potential zur Verbesserung der motorischen Performance im Rahmen einer

antidepressiven Therapie haben. Eine behavioral beobachtete Einschränkung der Verbesserungsmöglichkeiten bei länger andauernder, komplexerer Erkrankung passt allerdings gut zu den Erkenntnissen über Unterschiede in der neuronalen Plastizität durch veränderte Konzentrationen von Signalproteinen, insbesondere dem *brain derived neurotrophic factor* (BDNF). Der BDNF ist ein Protein, welches eine wichtige Rolle für die synaptische Plastizität spielt (Binder und Scharfman 2004) und dessen Blutkonzentration mit der Konzentration im Hirngewebe bei verschiedenen Säugetieren gut korreliert (Klein et al. 2011). Bei schweren psychiatrischen Erkrankungen, zu denen in der entsprechenden Studie auch affektive Störungen zählten, zeigte sich die Konzentration des BDNF im Blut vermindert und stieg während einer stationären Therapie typischerweise an (Nuernberg et al. 2016). Letzteres bestätigte sich für die Behandlung einer depressiven Episode bei unipolarer Depression (Brunoni et al. 2008) jedoch nicht für die einer bipolaren Depression (Fernandes et al. 2015). Lediglich bei der Behandlung manischer Episoden zeigte sich der Anstieg (Fernandes et al. 2015). Der BDNF scheint also im Zusammenhang mit klinischen Veränderungen bei affektiven Störungen zu stehen. Mehrfach konnte für die bipolare Störung gezeigt werden, dass der BDNF-Blutspiegel negativ mit Indikatoren einer komplexeren länger andauernden Erkrankung, beispielsweise der Anzahl depressiver Episoden, korreliert (Kauer-Sant'Anna et al. 2009; Aas et al. 2019). Allerdings findet sich auch gegenteilige Evidenz, sodass dies nicht immer zu gelten scheint (Fernandes et al. 2015). Für die unipolare Depression gelang eine Metaanalyse zu diesem Zusammenhang in Ermangelung von Studien gemäß Brunoni et al. (2008) nicht. Zusammenfassend lässt sich dennoch sagen, dass es zumindest Hinweise darauf gibt, dass länger andauernde und schwer verlaufende depressive Erkrankungen über molekulare Veränderungen die neuronale Plastizität einschränken und daraus resultierend die Möglichkeit zur Verhaltensänderung begrenzt wird. Die in dieser Arbeit beobachteten Zusammenhänge zwischen Krankheitsfaktoren und Verhalten sind also nicht als beliebig anzusehen, obgleich sie sich zum Teil widersprechen.

Dass die Veränderung der Symptomschwere der depressiven Symptome, gemessen mittels Selbst- oder Fremdbeurteilung, die Veränderung der motorischen Performance nicht beeinflusste, bedeutet, dass eine Verbesserung anderer depressiver Symptome nicht zwangsläufig auch motorische Symptome verbessert. Dies steht in einer Linie mit den Beschreibungen des Vorliegens von residualen kognitiven Einschränkungen und motorischen Symptomen bei remittierter Depression (Rock et al. 2014; Roca et al. 2015).

Die Änderung der motorischen Performance wurde im statistischen Modell nicht durch die Differenz des *Loads* der Medikation bestehend aus Medikamentenanzahl und Dosis beeinflusst, was Hinweis darauf gibt, dass Veränderungen des *medication load* mögliche Lerneffekte nicht induziert oder verhindert haben. Diese Erkenntnisse über den *medication load* sind neu, da er zuvor nicht in einer Studie zum FTT eingesetzt wurde. Jedoch waren die Änderungen im *medication load* in dieser Studie absolut gesehen im Mittel klein und nicht signifikant unterschiedlich von Null. Zudem ist bei allen Überlegungen zur Medikation

limitierend zu bedenken, dass ihr Einfluss gemessen mittels des *medication load* nicht alle Aspekte möglicher Medikationseinflüsse abdecken kann. Die Substanzgruppen und ihre verschiedenen Auswirkungen konnten ebenso wie die individuelle Pharmakologie der Substanzen nicht differenziert werden.

Dass von den Faktoren Symptom- und Medikationsänderung, die eine antidepressive Therapie charakterisieren, kein Einfluss auf die Veränderung der motorischen Performance gezeigt wurde, limitiert die Überlegungen von oben, dass die antidepressive Therapie die Lerneffekte in den Patientengruppen erst ermöglichte.

Eine Steigerung der Gesamtpunktzahl des YMRS zeigte eine positive Korrelation mit der Veränderung der motorischen Performance über die Zeit. Da die Werte des YMRS aber im Mittel zu beiden Studienvisiten im klinisch unauffälligen Bereich lagen, kann man hier nur über einen Einfluss aktivitätsgesteigerter Symptome auf die Performanceveränderung spekulieren. Die klare Mehrheit der Patienten zeigte keine klinisch relevanten manischen Symptome. Eine Steigerung der Aktivität der Patienten im Verlauf der Studie scheint also der motorischen Retardation entgegenzuwirken und im Zusammenhang mit ihrer Verbesserung zu stehen. Im Mittel lag allerdings eine Verringerung des YMRS in den Patientengruppen vor, sodass dieser Effekt nicht auf die Gruppen im Allgemeinen zutrifft, sondern auf diejenigen Patienten, welche sich im YMRS gesteigert haben. Die generelle Verminderung unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen und war bei den bipolar depressiven Patienten stärker ausgeprägt als bei den unipolar depressiven, bei welchen die Veränderung sehr nah an Null lag. Die im Mittel deutliche Reduktion der YMRS Punktzahl der bipolaren Patienten trotz einer Steigerung der FTT-Performance ist am ehesten mit einer adäquaten Therapie der Patienten mit manischen Symptomen zu begründen, da diese mutmaßlich das Mittel der Gruppe stark beeinflussten.

4.3.2 Neuronal behavioraler Zusammenhang

Die Hypothese, dass die motorische Performance im FTT auch bei uni- und bipolar depressiven Patienten, ebenso wie bei gesunden Probanden (Herszage et al. 2020), von der RS Konnektivität des rhM1 mit dem SMA abhängt, konnte nicht bestätigt werden. Die lineare Regression konnte bei einer $p_{FWEc} < 0,05$ keinen solchen Zusammenhang zeigen. Allerdings zeigte sie bei einem *threshold* von $p_{uncorrected} < 0,005$ einen überraschenden Trend in Richtung einer negativen Korrelation der motorischen Performance mit der rhM1-SMA-Konnektivität, welcher konträr zur positiven Korrelation bei gesunden Probanden in der Literatur steht (Herszage et al. 2020). In einer gemeinsamen linearen Regression von gesunden und depressiven Probanden zeigten sich also nicht die gleichen Ergebnisse, wie für gesunde Probanden allein, woraus abgeleitet werden kann, dass die rhM1-SMA-Konnektivität eine Verbindung ist, die bei Depressiven verändert ist. Einige Probanden – am ehesten die Patientengruppen – hatten dem Trend zufolge eine stärkere rhM1-SMA-Konnektivität, je schlechter sie im FTT abschnitten, was die Spekulation zulässt, dass es sich

bei der Intensivierung der Konnektivität um einen Kompensationsmechanismus handelt (siehe unten diese Vermutung im Kontext eines neuen Erklärungsmodells). Es lässt sich also Schlussfolgern, dass die Konnektivität zwischen rhM1 und SMA nicht der einzige Mechanismus und vor allem nicht der hauptsächliche Mechanismus ist, welcher in allen Gruppen mit der motorischen Performance zusammenhängt. Dies wird dadurch untermauert, dass die rhM1-SMA-Konnektivität unipolarer Patienten zur zweiten Studienvisite im Vergleich zu den Kontrollen vermindert war, sich allerdings ihre Performance nicht unterschied. Ebenso zeigte sich ein deutlicher Unterschied dieser Konnektivität zwischen den uni- und bipolar depressiven Probanden zu beiden Studienvisiten, ebenfalls ohne signifikanten behavioralen Unterschied. Auf der anderen Seite zeigte sich bei der vorhandenen behavioralen Einschränkung bipolar depressiver Patienten gegenüber den Kontrollen bei keiner Studienvisite ein Konnektivitätsunterschied. Mangels Literatur über weitere Untersuchungen der rhM1-SMA-Konnektivität bei depressiven Patienten lässt sich nicht sagen, ob diese Konnektivität möglicherweise für mit anderen Tests gemessene psychomotorische Fähigkeiten von Patienten kritisch ist. Sollten weitere Studien allerdings ebenso zeigen können, dass die rhM1-SMA-Konnektivität nicht in einem klaren Zusammenhang mit motorischen Einschränkungen steht, obgleich sie zentraler Teil des motorischen Systems ist (Perez et al. 2007; Kasess et al. 2008; Grefkes et al. 2010; van den Heuvel und Hulshoff Pol 2010; Dayan und Cohen 2011; Kristo et al. 2014, so zitiert in Herszage et al. 2020), könnte dies die Bedeutung des psychomotorischen Konzepts in der Erforschung uni- und bipolarer Depressionen weiter unterstreichen. Wenn eine Konnektivität des motorischen Systems, welche nicht nur bei gesunden Probanden (Herszage et al. 2020), sondern auch bei eingeschränkten Schlaganfallpatienten kritisch für die motorische Performance der Hand ist (Diekhoff-Krebs et al. 2017), Einschränkungen bei depressiven Patienten nicht erklären kann, gibt es wahrscheinlich andere dahinterstehende funktionelle Mechanismen bei Depressiven. Nach dem psychomotorischen Konzept liegt es nah zu vermuten, dass Konnektivitäten von introspektiven zu motorischen Hirnarealen wesentlich sind (Northoff et al. 2021). Möglicherweise sind diese bei Depressionen für Einschränkungen sogar wesentlicher als die Konnektivitäten des motorischen Systems an sich. Eine kritische Zusammenarbeit motorischer Regionen mit auch für introspektive Prozesse relevanten Regionen, wie beispielsweise dem posterioren cingulären Kortex (Wu et al. 2020), welcher nicht nur somatosensorische Integration (Rolls 2019), sondern auch emotionale Prozessierung und Grübeln vermittelt (Berman et al. 2011; Ho et al. 2015; Preuss et al. 2020; Zhou et al. 2020), würde jedenfalls naheliegend erklären, warum motorische Einschränkungen im Zusammenhang mit Erkrankungen auftreten, bei denen wesentliche weitere Symptome das Gefühlsleben der Patienten betreffen.

Die rhM1-SMA-Konnektivität als Teil des SMN spiegelt einen Teil von dessen funktioneller Konnektivität wider. Dass nicht die absolute Konnektivität des SMN für die Retardation auf der einen Seite und die Agitation auf der anderen Seite entscheidend ist, sondern ihr

Wechselspiel mit dem DMN wurde bereits als Model postuliert (Northoff et al. 2021). Dabei sollte in einer depressiven Phase bipolarer Patienten – wie in AFFDIS untersucht wurde – die Aktivität des DMN gegenüber dem SMN überwiegen (Martino et al. 2016). Für unipolar depressive Patienten wurde so ein Zusammenhang noch nicht beschrieben. Allerdings konnte gezeigt werden, dass unipolar depressive Patienten in einer depressiven Phase eine höhere Konnektivität des DMN zeigen als gesunde Kontrollpersonen (Greicius et al. 2007; Kaiser et al. 2015) und als bipolar depressive Patienten (Goya-Maldonado et al. 2016). Zur ersten Studienvisite befanden sich beide Patientengruppen gemäß dem im depressiven Bereich liegenden mittleren BDI-II und MADRS in einer depressiven Phase. Es war also eine erhöhte Aktivität und Konnektivität des DMN in beiden Gruppen zu erwarten. Die Konnektivität im SMN unterschied sich aber offenbar und war bei den bipolar depressiven Patienten im Vergleich mit den unipolar depressiven stärker ausgeprägt. Eine Kippung des SMN-DMN-Verhältnisses Richtung SMN wurde als förderlich für psychomotorische Fähigkeiten postuliert (Northoff et al. 2021). Dieses Modell scheint hier jedoch nicht eindeutig zuzutreffen, weil die bipolaren Patienten behavioral eingeschränkt waren und die unipolaren nicht. Diese Diskrepanz bietet das Potential für die Entwicklung eines neuen Erklärungsmodells für motorische Performanceunterschiede in depressiven und gesunden Probanden. Das Modell setzt bei der, aus den Ergebnissen abgeleiteten, Vermutung an, dass die Kopplung zwischen dem DMN und dem SMN bei den Gruppen nicht dieselbe ist, sodass sich DMN Veränderungen nicht gleichartig auf das SMN auswirken und andersherum.

Limitierend muss dabei allerdings bedacht werden, dass die hier untersuchte Studienpopulation der bipolaren Patienten zum Studienzeitpunkt eins nicht nur depressive Symptome aufwies, sondern ein Patient depressive und manische und fünf Patienten manische Symptome zeigten. Ob der behaviorale Performanceunterschied durch die manischen Patienten relevant beeinflusst wurde, bleibt als Limitation in dieser Studie unklar. In dieser Studie wurden die manischen Probanden nicht ausgeschlossen, da die Studienpopulation sonst möglicherweise nur noch aus Probanden ohne das vor allem bei schwerer Erkrankung auftretende Phänomen der schnellen Phasenwechsel oder der gemischten Episoden bestanden hätte und damit weniger die klinische Realität abgebildet hätte. Alle Probanden hatten durch ihre Behandler vor Einschluss in die Studie die Diagnose einer depressiven Episode der bipolaren Störung erhalten. Manische Patienten zeigen in verschiedenen psychomotorischen Tests tendenziell weniger Einschränkungen der motorischen Performance als depressive bipolare Patienten (Blackburn 1975) und teilweise auch vergleichbare Ergebnisse wie gesunde Kontrollen, jedoch keine Überlegenheit gegenüber den Kontrollen (Swann et al. 1999). Eine Zunahme der aktivitätsgesteigerten Symptome, gemessen mittels des YMRS, korrelierte mit einer stärkeren Verbesserung der Performance bzw. eine Abnahme der YMRS Punktzahl korrelierte mit einer Verschlechterung der Performance. Dies passt mit der Annahme der Literatur zusammen, dass bei Agitation eine höhere Aktivität des SMN vorliegt und die Retardation verringert ist, was motorische Fähigkeiten verbessert (Martino et al. 2016; Northoff et al. 2021). Diese

Aussage ist jedoch eine Vereinfachung auf Tendenzen, da auch bei Manie eine verminderte absolute Performance vorliegen kann, wie für den FTT bekannt (Shinn et al. 2019). Leider gibt es insgesamt wenige Studien zur psychomotorischen Performance manischer Patienten – vermutlich, weil bei starker Ausprägung der Manie die Datenerhebung deutlich erschwert ist – sodass offenbleibt, bei welchen Charakteristika oder welcher Symptomausprägung manische Patienten eine Einschränkung zeigen und wann nicht.

Im Mittel verringerten sich die aktivitätsgesteigerten Symptome beider Patientengruppen und diese Veränderung war in der Gruppe der bipolaren Patienten gegenüber den unipolaren auch signifikant. Die depressiven Symptome hingegen veränderten sich tendenziell bei den unipolar depressiven Patienten stärker als bei den bipolar depressiven, jedoch nach primärem Maßstab (BDI-II) im Gegensatz zum MADRS nicht signifikant. Im Waagschalenmodell der Literatur müsste dann – insbesondere bei den bipolar depressiven Probanden – zur zweiten Studienvisite eine schlechtere Performance vorliegen, da die Aktivität des SMN bei annähernd gleichbleibender DMN-Aktivität vermindert anzunehmen wäre und so die Symptome eher in Richtung Retardation weisen sollten (Martino et al. 2016). Dem entgegenstehend verbesserte sich in allen Gruppen die motorische Performance von der ersten zur zweiten Studienvisite, auch bei den bipolaren Patienten. Die Analyse der Symptome und des Verhaltens spricht also ebenfalls eher gegen den einfachen Zusammenhang zwischen SMN-DMN-Aktivitätsunterschied und daraus resultierender Agitation oder Retardation.

Falls das neue Modell, dass bipolare Patienten eine geringere Kopplung des SMN und des DMN haben und daher ihre motorische Performance eingeschränkt ist, zutrifft, könnte auch erklärbar sein, warum sich in der linearen Regression der motorischen Performance kein signifikantes Cluster, sondern nur ein Trend, erkennen ließ. Vielleicht ist die Verknüpfung des rhM1 mit dem SMA tatsächlich förderlich für die motorische Performance. Eine Verbesserung dieser Verknüpfung wird möglicherweise als Kompensationsmechanismus in den Gehirnen der bipolaren Patienten rekrutiert. Dies könnte verstärkt möglich sein, je mehr sich das SMN vom DMN entkoppelt hat und desto schlechter also auch die Performance ist. Das könnte den Trend einer negativen Korrelation zwischen der motorischen Performance und der rhM1-SMA-Konnektivität erklären. Dass dieser Zusammenhang nur als Trend unter dem *threshold* existiert, könnte daran liegen, dass eine Kompensation bei den nicht eingeschränkten Probanden – insbesondere aus der Gruppe der gesunden Probanden aber möglicherweise auch der unipolar depressiven – nicht nötig ist. Bei Gesunden wirkt sich eine bessere Konnektivität performancesteigernd aus (Herszage et al. 2020), was möglicherweise hier dem Trendcluster entgegenwirkt.

Die Idee eines Kompensationsmechanismus wird dadurch unterstützt, dass die exakte Region des Trends sich mit der exakten Region des Unterschieds zwischen uni- und bipolar depressiven Probanden zur Studienvisite eins deckt, zu der die motorisch eingeschränkte Gruppe der bipolaren Patienten – möglicherweise kompensatorisch – eine erhöhte rhM1-

SMA-Konnektivität zeigte. Nun stellt sich allerdings zwangsläufig die Frage, warum die rhM1-SMA-Konnektivität der bipolaren Probanden dann keinen Unterschied zu jener der gesunden Kontrollen zeigte, zu welchen sie sich im Verhalten unterschieden. Dies passt zu dem Modell, dass die hohen Konnektivitäten zwischen dem rhM1 und dem SMA sich entsprechen, weil dies ein Kompensationsmechanismus der motorisch eingeschränkten bipolaren Probanden ist. Behavioral erreichen sie aber scheinbar trotzdem nicht das Niveau der gesunden Probanden, da vermutlich die Kopplung aus DMN und SMN mehr über die motorische Performance entscheidet. Die unipolar depressiven Probanden haben so einen Kompensationsmechanismus anscheinend nicht. Bei ihnen sind SMN und DMN mutmaßlich gut gekoppelt, allerdings als antikorrelierte Netzwerke, sofern das postulierte Modell der Antikorrelation beider Netzwerke (Northoff et al. 2021) auch auf unipolar depressive Patienten zutrifft. Dann wäre die rhM1-SMA-Konnektivität durch die Suppression des SMN bei Induktion des DMN in der depressiven Phase generell niedriger und der Unterschied wurde daher im Vergleich zur kompensatorisch hochregulierten Konnektivität der bipolaren Probanden in dieser Studie signifikant.

Entgegen dieser Annahme steht, dass die Konnektivität des rhM1 mit dem SMA zur zweiten Studienvisite bei den unipolar depressiven Patienten verglichen mit den Kontrollen vermindert ist. Ihre motorische Performance unterscheidet sich nicht und eigentlich wäre aufgrund der Reduktion der depressiven Symptome von einer Verminderung der DMN-Aktivität und der entsprechenden Erhöhung der Aktivität des SMN auszugehen. Dies lässt Zweifel daran aufkommen, dass diese gegenteilige Beziehung der beiden Netzwerke neben den bipolaren Patienten, für welche sie in der Literatur gezeigt wurde (Martino et al. 2016), auch für unipolar depressive Patienten gilt. Das Cluster des angesprochenen Konnektivitätsunterschieds lag in keinem räumlichen Zusammenhang mit dem Trend der negativen Korrelation von motorischer Performance und rhM1-SMA-Konnektivität, da es nicht mit dem Trendcluster überlappte. Der Konnektivitätsunterschied trat also ohne behaviorales Korrelat auf.

In manischen und depressiven Phasen wurden starke Unterschiede in der Aktivität der zusammenhängenden Netzwerke DMN und SMN festgestellt (Martino et al. 2016). Vermeintlich unipolar depressive Patienten stellen sich bei einer motorischen Einschränkung eher als bipolar heraus (Calugi et al. 2011). Möglicherweise entkoppeln die starken Oszillationen der Netzwerkaktivität zwischen Manie und Depression die beiden Netzwerke voneinander, was zu einer motorischen Einschränkung führt. Da dieser Mechanismus bei den unipolaren Patienten nicht auftritt, könnten sie weniger von motorischen Einschränkungen betroffen sein. Diese Idee wird davon unterstützt, dass die Schwere der Erkrankung gemessen mittels Jahren seit der ersten Episode mit der motorischen Performance in dieser Studie korrelierte. Allerdings ist diese Aussage dadurch limitiert, dass unklar bleibt, warum die Anzahl der depressiven Episoden dann nicht auch einen signifikanten Einfluss zeigte und warum in dieser Studie ein höheres Alter bei der ersten Episode eine schlechtere Performance bedingte (siehe auch 4.3.1).

Das neue Modell, dass die Kopplung von DMN und SMN für die motorische Performance kritisch ist, wird von einer Beobachtung bei Schlaganfallpatienten gestützt. Bei sich in Rehabilitation befindenden Schlaganfallpatienten war die Konnektivität zwischen dem primär motorischen Handareal des SMN und dem posterioren cingulären Kortex des DMN positiv mit der motorischen Performance korreliert (Wu et al. 2020).

Auch lässt sich eine Logik in dem neuen Modell erkennen, wenn man bedenkt, dass das DMN ein task-negatives Netzwerk ist, also bei der Ausführung von Aufgaben supprimiert werden muss, während das SMN task-positiv ist und aktiver werden muss (Fox et al. 2005). Diese für die adäquate Ausführung von Aufgaben wichtige Abstimmung könnte bei einer verminderten negativen Kopplung der beiden Netzwerke eingeschränkt sein.

Zusammenfassend kann man sagen, dass diese Studie, wie in der Literatur gefordert, erste Erkenntnisse über einen – bisher nur aufgrund von neurofunktionellen Ergebnissen postulierten – möglichen Zusammenhang zwischen der SMN-DMN-Wechselwirkung und experimentell gemessener motorischer Retardation liefert (Northoff et al. 2021). Es stellte sich dabei heraus, dass es zu einfach ist, die psychomotorische Retardation und Agitation als Symptome von Depression und Manie mit einer Balance des DMN und des SMN zu erklären (Northoff et al. 2021). Vielmehr begründen die Ergebnisse dieser Arbeit ein neues hypothetisches Modell, dass eine Entkopplung der Netzwerke entscheidend für das Vorliegen einer psychomotorischen Einschränkung hält (siehe Abbildung 34).

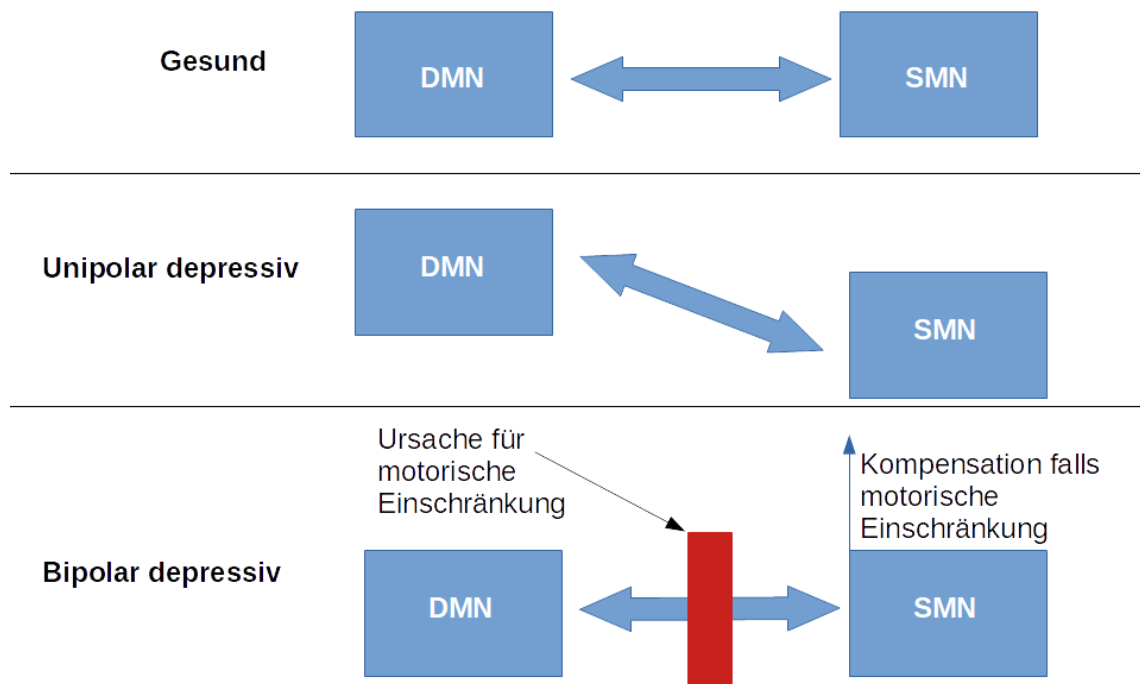


Abbildung 34: Postuliertes neues Modell neuronaler Korrelate der motorischen Performance

SMN = *sensory motor network*; DMN = *default mode network*; blaue Pfeile in zwei Richtungen = Kopplung der Netzwerke; blauer Pfeil in eine Richtung nach oben = Anstieg interner Konnektivität des SMN; Roter Block = Blockade der Kopplung; Eigene Abbildung

Allerdings ist eine *seed based analysis* mit einem *seed* im Bereich des rhM1 nicht ausreichend, um dieses Modell zu untermauern. Hierzu ist eine direkte Konnektivitätsanalyse der beiden Netzwerke bei Probanden mit und ohne Defizite in der motorischen Performance nötig. Diese weitere Untersuchung sollte sowohl uni- als auch bipolare Probanden einbeziehen, da die Aufdeckung von möglichen Unterschieden des Konnektivitätsverhaltens des DMN und des SMN ein vielversprechender neuer Ansatz zur Unterscheidung von Patienten mit uni- und bipolarer Depression ist.

4.4 Motorische Gedächtniskonsolidierung

4.4.1 Behavioral

Diese Studie war die erste, welche die Fähigkeit der motorischen Gedächtniskonsolidierung des FTI² im Verlauf einer antidepressiven Behandlung untersucht hat. Hierbei zeigte sich sowohl in der Probandengruppe als auch in den Patientengruppen keine Verbesserung der motorischen Gedächtniskonsolidierung. Da allerdings die motorische Gedächtniskonsolidierung der beiden Patientengruppen zur ersten Studienvisite nicht eingeschränkt war, bleibt offen, ob eine antidepressive Therapie helfen kann, das in der Literatur beschriebene motorische Gedächtniskonsolidierungsdefizit zu beheben, sofern es besteht. Um dies näher zu untersuchen, wäre zunächst wichtig aufzuklären, unter welchen

Umständen depressive Probanden vom motorischen Gedächtniskonsolidierungsdefizit betroffen sind, um gezielt ihr Ansprechen auf eine antidepressive Therapie zu evaluieren.

Dass das Alter negativ auf die motorische Gedächtniskonsolidierung wirkt, konnte in dieser Studie für alle Gruppen gleichermaßen gezeigt werden. Dass sich die Effekte des Alters nicht zwischen uni- und bipolar depressiven Patienten und im Vergleich zu gesunden Probanden unterscheiden, kann diese Studie zum Wissensstand neu beitragen. Zuvor wurde der Effekt des Alters nur in Studien mit der einen oder der anderen Erkrankung und einer Kontrollgruppe nachgewiesen (Dresler et al. 2010a; Shinn et al. 2019). In einer Studie konnte der Effekt des Alters sogar nur für die Gruppe der unipolar depressiven Patienten nachgewiesen werden (Nishida et al. 2016).

Bezüglich weiterer Einflussfaktoren konnte, außer dem bereits beschriebenen Einfluss des Alters auf die motorische Gedächtniskonsolidierung, kein Einfluss anderer Faktoren in AFFDIS gezeigt werden. Interessanterweise konnte auch für das Geschlecht, entgegen der Literatur, kein Effekt festgestellt werden (Genzel et al. 2012). Der Geschlechterunterschied wird durch den hormonellen Status der Frauen (Genzel et al. 2012) und auch die mögliche Einnahme von Kontrazeptiva beeinflusst (Genzel et al. 2014). Diese möglichen Unterschiede zwischen den Frauen wurden in dieser Studie nicht kontrolliert. Da es eine Homogenität der Regressionssteigungen für das Geschlecht zwischen den Gruppen gab, wird jedoch von einer gleichmäßigen Verteilung möglicher mit dem weiblichen Geschlecht einhergehender Faktoren auf die motorische Gedächtniskonsolidierung ausgegangen.

Obleich die motorische Gedächtniskonsolidierung des FTT bereits in mehreren Studien bei unipolar depressiven Patienten als eingeschränkt gezeigt werden konnte (Dresler et al. 2010a; 2011; Genzel et al. 2011; 2015), schien die in dieser Studie betrachtete Gruppe unipolar depressiver Patienten von dieser Einschränkung nicht betroffen zu sein. Wenn dies auch seltener beschrieben wurde, findet sich in der Literatur eine Studie in welcher ebenfalls kein Konsolidierungsdefizit unipolar depressiver Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen beobachtet wurde (Nishida et al. 2016). Um der Frage auf den Grund zu gehen, warum in AFFDIS kein Konsolidierungsdefizit nachgewiesen werden konnte, sind die Studien über die motorische Gedächtniskonsolidierung des FTT bei unipolar depressiven Probanden zu vergleichen. Wie dies schon für die motorische Performance galt (siehe 4.3.1), ist auch für die Gedächtniskonsolidierung wichtig, ob es sich beim FTT um eine neue Aufgabe oder die Adaptation einer bekannten Aufgabe handelt. Daher ist auch hier die Vergleichbarkeit von AFFDIS mit einer Studie an äthiopischen Patienten ohne Erfahrung mit der Nutzung einer Computertastatur limitiert (Genzel et al. 2011).

Da in einer Studie festgestellt wurde, dass bei der Aufteilung der depressiven Probanden in eine Gruppe unter und eine Gruppe über dreißigjähriger Probanden nur die über dreißigjährigen ein Defizit in der motorischen Gedächtniskonsolidierung zeigten (Dresler et al. 2010a), ist beim Vergleich der Studien besonderes Augenmerk auf das Alter der Studienpopulationen zu legen. Zwar war das mittlere Alter der unipolaren Gruppe in

AFFDIS niedriger als das der anderen Studien mit Nachweis eines Defizits der motorischen Gedächtniskonsolidierung (Dresler et al. 2010a; 2011; Genzel et al. 2015). Der minimale Unterschied zwischen der unipolaren AFFDIS Gruppe und einer motorisch eingeschränkten unipolaren Gruppe der anderen Studien betrug allerdings nur 2,2 Jahre (Dresler et al. 2010a: $M \pm SD = 41,8 \pm 12,6$) und das mittlere Alter in AFFDIS ($M \pm SD = 39,6 \pm 15,3$) lag auch deutlich über 30 Jahren. Ein deutlicher Unterschied des mittleren Alters (9,6 Jahre bei der Gruppe der unipolar depressiven) war nur zu der Studie (Nishida et al. 2016: $M \pm SD = 30,0 \pm 2,9$) festzustellen, welche ebenfalls kein Gedächtniskonsolidierungsdefizit nachwies, wobei hier AFFDIS das höhere mittlere Alter aufwies. Unter Einbezug des Alters in das statistische Modell der Messwiederholungs-ANOVA wurde für die Effekte des Alters korrigiert. Auch nach dieser Korrektur wurde kein Effekt der Gruppe für die motorische Gedächtniskonsolidierung offenbar, sodass es unwahrscheinlich erscheint, dass die Altersstruktur der AFFDIS Population das Fehlen des Konsolidierungsdefizits der unipolar depressiven Probanden erklären kann.

Im Vergleich mit einer Studie, welche ein motorisches Konsolidierungsdefizit unipolar depressiver Probanden nachwies, zeigte sich ein jüngeres Alter der ersten Episode in AFFDIS (AFFDIS: $M \pm SD = 29,5 \pm 15,2$; Dresler et al. 2011: $M \pm SD = 38,1 \pm 11,4$). Da sich die in Krankheit verbrachte Zeit im Sinne von Jahren seit dem ersten Auftreten einer Episode (AFFDIS: $M \pm SD = 10,1 \pm 9,4$; Dresler et al. 2011 (Monatsangabe des Artikels umgerechnet in Jahre): $M \pm SD = 10,0 \pm 10,4$) und der Anzahl der depressiven Episoden (AFFDIS: $M \pm SD = 4,8 \pm 3,8$; Dresler et al. 2011: $M \pm SD = 3,1 \pm 2,2$) nicht deutlich unterschied, scheint ein Ergebnisunterschied durch eine andere Krankheitskomplexität eher unwahrscheinlich. Außerdem würde man bei Einflüssen durch die Krankheitskomplexität auch eine Korrelation der motorischen Gedächtniskonsolidierung mit den Krankheitsparametern erwarten, was in dieser Studie untersucht wurde und sich nicht als gegeben gezeigt hat.

Bei den anderen im Vergleich betrachteten Faktoren der Studienpopulationen Geschlecht, Bildung und BDI-II konnte kein auffälliger Unterschied zu den Studien beobachtet werden, welche für unipolar depressive Probanden ein motorisches Gedächtniskonsolidierungsdefizit nachwiesen (Dresler et al. 2010a; 2011; Genzel et al. 2015). Deutliche Gemeinsamkeiten mit der Studie (Nishida et al. 2016), welche ebenfalls kein Gedächtniskonsolidierungsdefizit feststellte, konnten auch nicht ausgemacht werden. Die Studienpopulationen waren also hinsichtlich der gemessenen Charakteristika vergleichbar, weshalb sich die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich eines motorischen Gedächtniskonsolidierungsdefizits unipolar depressiver Probanden nicht auf diese zurückführen lassen.

Auch eine zu geringe Power durch zu kleine Gruppen in AFFDIS scheint unwahrscheinlich, da bei der Untersuchung von ebenfalls drei Gruppen (unipolar depressive, gesunde und schizophrene Probanden) mit einer Gruppengröße von jeweils 16 Probanden pro Gruppe ein Gedächtniskonsolidierungsdefizit der unipolar depressiven Gruppe festgestellt wurde

(Genzel et al. 2015). Die Wiederholung der behavioralen Analyse mit einer näher an Genzel et al. (2015) orientierten Berechnung (siehe 2.4.2) der Kennzahl der motorischen Gedächtniskonsolidierung zeigte vergleichbare Ergebnisse wie die Hauptanalyse. Die Berechnungsunterschiede können den fehlenden Nachweis des motorischen Gedächtniskonsolidierungsdefizits also ebenfalls nicht erklären.

Es bleibt daher unklar, warum ein motorisches Gedächtniskonsolidierungsdefizit der unipolar depressiven Patienten gemessen mittels des FTT in den verschiedenen Studien einschließlich AFFDIS nicht konstant vorhanden war. Eine mögliche Ursache könnte ein heterogenes Vorhandensein des Symptoms der beeinträchtigten motorischen Gedächtniskonsolidierung in verschiedenen Subgruppen der unipolaren Depression sein. Patienten mit der Diagnose einer unipolaren Depression können sich stark in ihren Symptomen unterscheiden, obgleich sie alle unter einer Diagnose zusammengefasst werden (APA et al. 2014). Es gibt Hinweise darauf, dass die motorische Gedächtniskonsolidierung durch den Cortisolspiegel der Patienten beeinflusst wird (Dresler et al. 2010b). Für verschiedene Subgruppen der unipolaren Depression – beispielsweise atypische versus melancholische Depression – wurden sich unterscheidende Cortisolspiegel gefunden (Karlović et al. 2012; Lamers et al. 2013). Eine mögliche Erklärung wäre daher, dass sich die Probanden der verschiedenen Studien hinsichtlich einer nicht untersuchten Subgruppenzugehörigkeit unterscheiden und die differierenden Fähigkeiten zur motorischen Gedächtniskonsolidierung durch sich unterscheidende Cortisolspiegel vermittelt wurden. Weitere Studien zur motorischen Gedächtniskonsolidierung sollten daher bei der Rekrutierung genauer die Heterogenität depressiver Symptome beachten, die Probanden möglicherweise nach Subgruppen unterteilen und Cortisolspiegel als Einflussfaktor einbeziehen, um genauer zu bestimmen, bei welchen unipolar depressiven Patienten mit einer Einschränkung der motorischen Gedächtniskonsolidierung zu rechnen ist.

In einer Linie mit einer vorherigen Studie bei bipolaren Patienten mit psychotischen Symptomen (Shinn et al. 2019) zeigten auch die bipolaren Patienten in einer depressiven Phase von AFFDIS keine Einschränkung der motorischen Gedächtniskonsolidierung. Dabei fiel auf, dass die Probanden in AFFDIS im Mittel deutlich älter waren und sich dennoch nicht als eingeschränkt in der motorischen Gedächtniskonsolidierung zeigten (AFFDIS: $M \pm SD = 39,6 \pm 15,3$; Shinn et al. 2019: $M \pm SD = 29,8 \pm 9$). Man könnte annehmen, dass es keine Einschränkungen der motorischen Gedächtniskonsolidierung, gemessen mit dem FTT, bei bipolar depressiven Patienten gibt. Dies wird davon gestützt, dass in der Literatur bei bipolar depressiven Patienten im Gegensatz zu unipolar depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden keine Einschränkung der funktionellen Konnektivität zwischen HPC und medialem präfrontalen Cortex nachgewiesen wurde (Chen et al. 2018), welche als kritisch für die motorische Gedächtniskonsolidierung des FTT bei unipolar depressiven und schizophrenen Probanden gezeigt wurde (Genzel et al. 2015). Der Zusammenhang zwischen der Konnektivität des HPC mit dem medialen präfrontalen Cortex und der motorischen Gedächtniskonsolidierung könnte möglicherweise zu einem

vielversprechenden Biomarker zur Unterscheidung von uni- und bipolarer Depression entwickelt werden. Hierfür muss allerdings noch genauer erforscht werden, unter welchen Umständen unipolar depressive Probanden ein Defizit der motorischen Gedächtniskonsolidierung präsentieren.

In dieser Studie gab es keinen Hinweis auf den Einfluss von Kovariaten auf zeitliche Veränderungen der motorischen Gedächtniskonsolidierung. Aufgrund eines fehlenden Unterschiedes zur ersten Studienvisite kann mit diesen Ergebnissen allerdings keine Differenzierung der Prognose von depressiven Probanden, welche unter einem Gedächtniskonsolidierungsdefizit leiden, getroffen werden, was ursprünglich das Ziel der Untersuchung dieser Kovariaten war. Möglicherweise spielen diese hier als Kovariaten untersuchten Faktoren doch eine Rolle für das Veränderungspotential des Defizits betroffener Patienten im Rahmen einer Therapie, zeigten jedoch keinen Einfluss in einer Population, welche nicht von dem Defizit betroffen ist.

Ein Einbezug der Änderung des *Loads* der Medikation bestehend aus Medikamentenanzahl und Dosis in das statistische Modell hat in dieser bezüglich der motorischen Gedächtniskonsolidierung uneingeschränkter Studienpopulation depressiver Probanden keinen Einfluss auf die Veränderung der Fähigkeit zur motorischen Gedächtniskonsolidierung gehabt. Dass die motorische Gedächtniskonsolidierung uneingeschränkter depressiver Patienten nicht vom *medication load* beeinflusst wurde, lässt allerdings keinen Schluss über Patienten mit Einschränkungen zu. Zudem ist ebenfalls – wie bereits oben erwähnt (siehe 4.3.1) – limitierend zu bedenken, dass in dieser Studie keine Differenzierung nach Medikamentenklassen und individueller Pharmakologie vorgenommen wurde.

4.4.2 Neuronal behavioraler Zusammenhang

Die Hypothese, dass die RS Konnektivität des rhM1 mit dem rechten HPC in einem Zusammenhang mit der motorischen Gedächtniskonsolidierung steht, konnte nicht bestätigt werden. Die lineare Regression mit der motorischen Gedächtniskonsolidierung als Regressor zeigte kein Cluster im Bereich des HPC.

Mit einem *seed* im Bereich des rechten HPC konnte in der Literatur für unipolar depressive Probanden im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine verminderte Konnektivität zum präzentralen Gyrus gezeigt werden (Genzel et al. 2015), während sich dieser Konnektivitätsunterschied bei einem *seed* im rhM1 in AFFDIS weder bei den unipolar noch bei den bipolar depressiven Probanden zeigte. Dies könnte verschiedene Gründe haben. Ein Grund könnte sein, dass ein Konnektivitätsunterschied doch kritisch für die Fähigkeit zur motorischen Gedächtniskonsolidierung ist, er sich aber in den Patientengruppen von AFFDIS nicht zeigte, weil bei ihnen kein motorisches Gedächtniskonsolidierungsdefizit vorlag. Da allerdings die lineare Regression keine Korrelation dieser interessierenden Konnektivität mit der motorischen Gedächtniskonsolidierung gezeigt hat, erscheint dieser Erklärungsansatz unwahrscheinlich. Auf der anderen Seite könnten auch Unterschiede zwischen Subgruppen

der unipolaren Depression das Fehlen des Nachweises der Konnektivität in der linearen Regression bedingen. Zwischen Subgruppen unipolarer Depression bestehen funktionelle RS Konnektivitätsunterschiede – beispielsweise im den HPC beinhaltenden limbischen System (Drysdale et al. 2017). Auf behavioraler Ebene spielten Subgruppenunterschiede mutmaßlich ebenfalls eine Rolle (siehe 4.4.1), wodurch eine Relevanz auch für assoziierte funktionelle neuronale Korrelate möglich erscheint.

Eine andere Begründung, warum in dieser Studie kein Defizit in der rhM1-HPC-Konnektivität nachgewiesen werden konnte, könnte sein, dass das rhM1 im Vergleich zu anderen Regionen mit dem HPC nur eine gering ausgeprägte Konnektivität hat, welche unterhalb der statistischen *thresholds* liegt. Als Zentrum des SMN (Biswal et al. 1995; Xiong et al. 1999) sind die Konnektivitäten des präzentralen Gyrus zu anderen Regionen möglicherweise viel stärker ausgeprägt als die zum zweiten hippocampalen Netzwerk. Das rhM1 liegt im Zentrum des motorischen Systems (Perez et al. 2007; Kasess et al. 2008; Grefkes et al. 2010; van den Heuvel und Hulshoff Pol 2010; Dayan und Cohen 2011; Kristo et al. 2014, so zitiert in Herszage et al. 2020), wodurch die Konnektivitäten zu Regionen des motorischen Systems wichtig für die Ausführung von Bewegungen sind. Beim zweiten hippocampalen Netzwerk soll es sich erst um ein nachgeschaltetes Netzwerk handeln, welches die Konsolidierung von ausgeführten Bewegungen ermöglicht (Genzel et al. 2015), was vermuten lässt, dass die Konnektivität zu diesem weniger stark ausgeprägt ist als die des motorischen Netzwerks. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die zur motorischen Gedächtniskonsolidierung wichtige Konnektivität zwischen motorischem Kortex und HPC über das Striatum vermittelt wird (Albouy et al. 2013). Die rhM1-HPC-Konnektivität ist also möglicherweise nicht unmittelbar und daher schwach ausgeprägt, was von den Ergebnissen dieser Arbeit unterstützt wird, wonach in keinem Kontrast eine Konnektivität zum rechten HPC zu erkennen war, auch in den einfachen Kontrasten nicht.

Eine weitere mögliche Begründung für den nicht detektierbaren Unterschied der Konnektivität zwischen HPC und präzentralem Gyrus könnte sein, dass andere Bereiche des präzentralen Gyrus diese verminderte Konnektivität aufweisen, nicht aber das rhM1. Das in der Literatur beschriebene Cluster (Genzel et al. 2015), welches einen Unterschied zwischen unipolar depressiven und Kontrollpersonen zeigt, ist zwar recht groß (Cluster size $k = 472$) allerdings liegt der Peak-Voxel nicht im rhM1 sondern in einem anderen Bereich des präzentralen Gyrus. Es ist nicht beschrieben oder abgebildet worden, ob auch das rhM1 in dieses Cluster inkludiert war (Genzel et al. 2015). Sollte es nicht Teil des Clusters gewesen sein, würde dies die Vermutung, dass diese Konnektivität für die motorische Gedächtniskonsolidierung des FTT entscheidend ist, unwahrscheinlich machen. Für den FTT sind vor allem Handbewegungen entscheidend. Im präzentralen Gyrus ist nach dem Modell des Homunculus jeder motorisch steuerbaren Körperregion ein bestimmter Bereich zugeordnet (Amunts und Zilles 2013). Gemäß dem in der Literatur beschriebenen Modell werden die Informationen des motorischen Kortex im aktiven Zustand zum HPC und von diesem zum medialen präfrontalen Kortex weitergeleitet, wodurch die Konsolidierung

ermöglicht wird (Schendan et al. 2003; Albouy et al. 2008; Genzel et al. 2015). Diese Konnektivität sollte sich auch im RS zeigen und im Aktivitätszustand genutzt werden. Die Informationen des motorischen Kortex müssten aus dem Bereich des rhM1 stammen, um die Konsolidierung der Handmotoraufgabe zu ermöglichen. Damit müsste auch eine Konnektivität zwischen dem rhM1 und dem HPC vorliegen, sollte dieses Modell zutreffen.

Zusammenfassend kann man schlussfolgern, dass diese Studie die Erkenntnis geliefert hat, dass sich mit einer *seed based functional connectivity analysis* mit einem *seed* im Bereich des rhM1 vermutlich nicht gut die Konnektivität des primären motorischen Kortex mit dem HPC untersuchen lässt, da andere Regionen, insbesondere Regionen des motorischen Systems dessen Zentrum das primäre motorische Areal ist (Perez et al. 2007; Kasess et al. 2008; Grefkes et al. 2010; van den Heuvel und Hulshoff Pol 2010; Dayan und Cohen 2011; Kristo et al. 2014, so zitiert in Herszage et al. 2020), wie beispielsweise das hier auch untersuchte SMA, prominentere Konnektivitätsmuster zeigen. Zudem müsste man, um der Bedeutung dieser Konnektivität für Einschränkungen der motorischen Gedächtniskonsolidierung depressiver Patienten weiter auf den Grund zu gehen, eine Population depressiver Probanden mit dieser behavioralen Einschränkung untersuchen, was in AFFDIS nicht gegeben war.

4.5 Zusätzliche Ergebnisse

Die Zunahme der Konnektivität zwischen rhM1 und linkem mittleren Temporallappen von der ersten zur zweiten Studienvisite nur in der bipolaren Gruppe ist spannend für weitere longitudinale Untersuchungen, da es sich hier offenbar um eine funktionelle Veränderung im Rahmen einer antidepressiven Therapie handelt, die bei bipolaren nicht aber bei unipolaren Patienten auftritt. Weil sich diese Konnektivität in den linearen Regressionen mit der motorischen Performance und motorischen Gedächtniskonsolidierung nicht gezeigt hat, ist sie für diese vermutlich nicht kritisch.

Das Ergebnis, dass die unipolar depressiven Probanden zur zweiten Studienvisite eine eingeschränkte Konnektivität des rhM1 zum rechten rolandischen Operculum im Vergleich mit den Kontrollpersonen hatten, welche allerdings bei verschiedenen *thresholds* unterschiedlich vom *medication load* beeinflusst wurde, ist schwer einzuordnen. Unter der Prämisse, dass bei dieser nicht in den Hypothesen festgelegten Region nur die Ergebnisse des restriktiven $pFWE < 0,05$ *thresholds* interpretiert werden sollten, lässt sich sagen, dass dieser Konnektivitätsunterschied anscheinend mit einem sich unterscheidenden *Load* der Medikation bestehend aus Medikamentenanzahl und Dosis assoziiert ist. Kontrolliert man für den *medication load*, unterscheidet sich diese Konnektivität beim restriktiven $pFWE < 0,05$ *threshold* nicht mehr. Auch weil das Cluster beim restriktiven *threshold* nur aus einem Voxel bestand, wird dieses als nicht relevant angesehen.

Auch die beiden Ergebnisse der linearen Regressionen mit den depressiven, gemessen durch den BDI-II, bzw. aktivitätsgesteigerten bis manischen Symptomen, gemessen durch den YMRS, werden als zu unspezifisch für eine valide Interpretation angesehen. Insbesondere sind die Cluster nicht relevant, weil sie bei $p_{FWE} < 0,05$ nur ein bzw. zwei Voxel groß sind. Die rhM1-Konnektivitäten zum SMA und dem HPC als Regionen der Hypothesen zeigten keine lineare Korrelation mit der Ausprägung der Symptome der Erkrankungen, sprich mit der BDI-II oder der YMRS Punktzahl.

5 Zusammenfassung

Uni- und bipolare Depressionen sind mit einer gemeinsamen Lebenszeitprävalenz von ca. 6,5% häufige Erkrankungen, welche zu starken Einschränkungen des Alltags der Betroffenen führen können. Obwohl klinisch weniger häufig als das Gefühlsleben der Patienten beachtet, können auch psychomotorische Symptome, wie ein Defizit der motorischen Performance und Gedächtniskonsolidierung, auftreten, selbst in Remission als residuales Symptom bestehen bleiben und viel Leid für die Patienten bedeuten. Es gibt Hinweise auf Unterschiede bei diesen Defiziten zwischen uni- und bipolar depressiven Patienten, was im Sinne der wichtigen Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder für eine adäquate Therapie bedeutsam ist. Die longitudinale Evaluation der motorischen Performance und Gedächtniskonsolidierung im Rahmen einer antidepressiven Therapie im direkten Vergleich uni- und bipolar depressiver Patienten bot das Potential, Biomarker der beiden Erkrankungen, dahinterstehende neuronale Mechanismen sowie Veränderungen durch Behandlung aufzudecken. Es wurden bei beiden Patientengruppen sich im Rahmen der Therapie verbessernde Einschränkungen erwartet, für die Performance jedoch ausgeprägter bei den Bipolaren und für die Gedächtniskonsolidierung ausgeprägter bei den Unipolaren.

Als neuronale Korrelate der beiden Fähigkeiten motorische Performance und motorische Gedächtniskonsolidierung wurden im *resting state* des Gehirns mittels funktioneller Magnetresonanztomografie untersuchte Verbindungen des primären motorischen Handareals angenommen. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Verbindung zum supplementären motorischen Areal kritisch für die motorische Performance aller Gruppen ist. Diese funktionelle Konnektivität stellt eine *baseline* Verbindung innerhalb des *sensory motor network* des *resting state* dar. Als kritisch für die motorische Gedächtniskonsolidierung wurde die funktionelle Konnektivität zum rechten Hippocampus angenommen, welche eine *baseline* Verbindung zwischen dem *sensory motor network* und einer Region des *default mode network* darstellt. Selbst gehört diese Verbindung zum zweiten hippocampalen Netzwerk bestehend aus Hippocampus, temporalem Kortex und prä- und postzentralen Gyri.

Es wurde neben einer gesunden Kontrollgruppe je eine Gruppe uni- und bipolarer Patienten in einer depressiven Phase rekrutiert und nach etwa fünf Wochen antidepressiver Therapie erneut untersucht. Als psychomotorischer Test wurde der Finger-Tapping-Test gewählt, bei dem die Probanden mit ihrer nicht dominanten Hand eine Zahlenfolge auf einer Computertastatur so schnell und genau wie möglich tippen mussten. Dies entsprach der Performance. Durch die Wiederholung des Tests am nächsten Tag einer Studienvisite konnte der Performanceunterschied nach einer Nacht Schlaf als ein Maß der übernachtlichen Gedächtniskonsolidierung bestimmt werden.

Zur Untersuchung des Verhaltens wurden Messwiederholungs-Varianzanalysen durchgeführt. Zur neuronalen Analyse wurde zunächst ein gegenüber dem allgemeinen Standard verbessertes *preprocessing* mit Einbezug einer *independent component analysis* basierten

automatischen Bewegungsartefaktkorrektur (genannt: ICA-AROMA) durchgeführt. Dann wurde mittels neuer Methodik unter Nutzung einer FreeSurfer-Segmentierung eine individualisierte Referenzmaske für das rechte primäre motorische Handareal jedes Probanden definiert. Diese Maske bildete die Seed-Region einer *functional connectivity analysis*. Nach einer Qualitätskontrolle der Ergebnisse, bei welcher sich nach dem optimierten *preprocessing* im Gegensatz zum Standard auch keine Artefakte durch die Multiband-Faktoraufnahme mehr zeigten, wurde eine *second level analysis* durchgeführt. Hierbei wurde mittels der Kontraste eines voll faktoriellen Modells auf Gruppen- und Zeitunterschiede hin untersucht. Zudem wurden lineare Regressionen mit der motorischen Performance und Gedächtniskonsolidierung sowie mit Symptommesswerten durchgeführt.

Die motorische Performance zeigte sich nur bei den bipolaren Patienten als eingeschränkt gegenüber den Kontrollpersonen. Die anderen Gruppen unterschieden sich nicht. Entgegen den Hinweisen aus der Literatur ergaben sich Lerneffekte der Wiederholung des Finger-Tapping-Test nach fünf Wochen in allen Gruppen. Die in der Literatur für gesunde Probanden beschriebene positive Korrelation der Performance mit der Konnektivität zwischen rechtem primärem motorischen Handareal und supplementärem motorischen Areal bestätigte sich in dieser Studie unter Einbezug von Patientengruppen nicht. Im Gegenteil schien ein Kompensationsmechanismus diese Konnektivität bei den behavioral eingeschränkten bipolaren Patienten noch zu verstärken. Vielmehr ergaben sich Hinweise dafür, dass die Kopplung des *sensory motor network* und des *default mode network* die Fähigkeit zur motorischen Performance beeinflusst. Dies steht entgegen dem Waagschalenmodell der Literatur nach dem die Aktivitäts- und Konnektivitätsbalance der Netzwerke eine Rolle spielen soll. Mit weiteren Studien ist zu klären, ob sich eine Entkopplung auch mit anderen Methoden nachweisen lässt und ob die Ursache möglicherweise die Oszillation zwischen Manie und Depression bei bipolaren Patienten ist. Durch weitere Untersuchungen sollte dann auch klarer als hier werden, inwieweit diese Veränderung auch bei unipolar depressiven Patienten auftritt.

Die motorische Gedächtniskonsolidierung zeigte sich in dieser Arbeit, entgegen mehreren Beschreibungen in der Literatur, nicht als eingeschränkt. Es konnte nicht geklärt werden, warum dies der Fall war, was dieses Symptom als inkonstant vorhanden erscheinen lässt. Bei dieser nicht eingeschränkten Studienpopulation ergab sich keine Korrelation der motorischen Gedächtniskonsolidierung mit der Konnektivität zwischen rechtem primärem motorischen Handareal und rechtem Hippocampus. Mehr noch scheint die Konnektivität zum Hippocampus zu gering ausgeprägt zu sein, als dass sie mit einem *seed* im rechten primärem motorischen Handareal gut erfasst werden kann.

Die Unterscheidung uni- und bipolarer Depression wurde durch die differierenden Performanceeinschränkungen im Finger-Tapping-Test vorangetrieben. Auch die neuronalen Korrelate unterschieden sich, müssen allerdings weiter untersucht werden, um sie im Kontext noch mehr Regionen umfassender funktioneller Hirnveränderungen zu verstehen.

6 Anhang

Tabelle A1: Imputationen von Mittelwerten für fehlende oder ungenaue Angaben zur Häufigkeit symptomatischer Episoden

Fehlende Angabe	Anzahl Patienten mit fehlender Angabe	Eingesetzter Mittelwert
Unipolar depressive Probanden		
Anzahl depressive Episoden	3	7
Bipolar depressive Probanden		
Anzahl depressive Episoden	2	9
Anzahl manische Episoden	2	3
Anzahl hypomanische Episoden	1	6

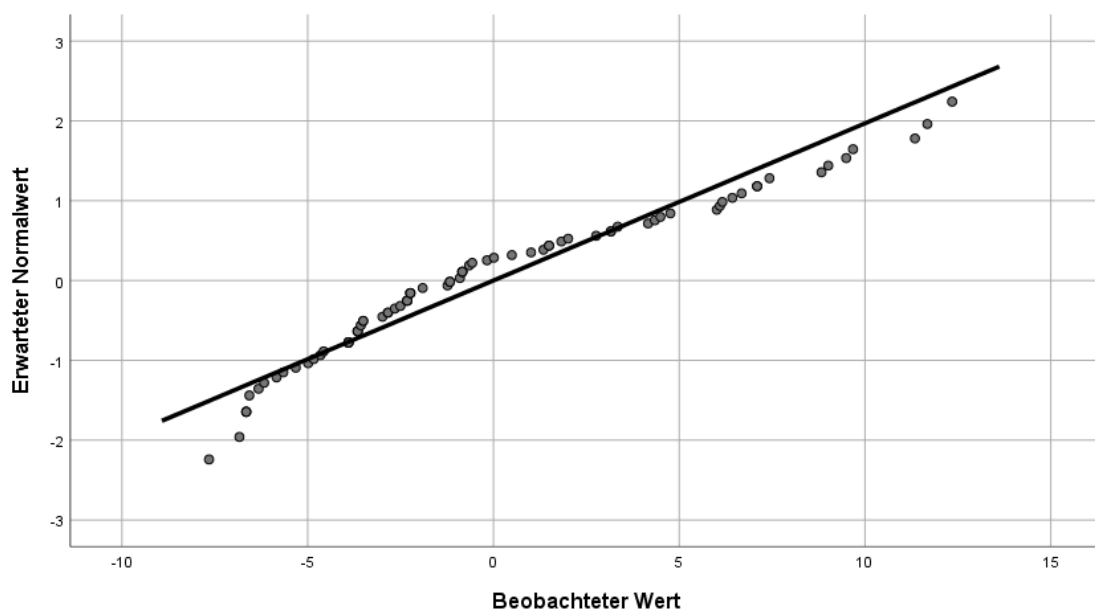


Abbildung A1: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsited 1, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten Abbildung aus SPSS

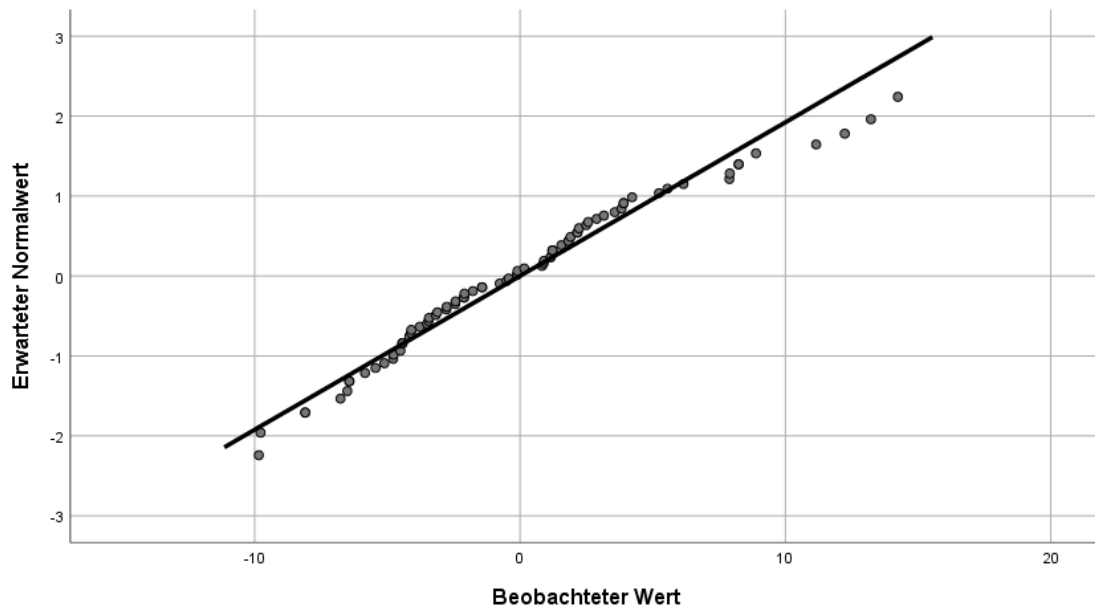


Abbildung A2: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvisite 2, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten Abbildung aus SPSS

Tabelle A2: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Performance aller Gruppen ohne Kovariaten

		Levene-Statistik	df1	df2	Sig.
Motorische Performance Studienvisite 1	Basiert auf dem Mittelwert	3,031	2,000	76,000	0,054
	Basiert auf dem Median	1,534	2,000	76,000	0,222
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	1,534	2,000	66,955	0,223
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	2,850	2,000	76,000	0,064
Motorische Performance Studienvisite 2	Basiert auf dem Mittelwert	0,929	2,000	76,000	0,399
	Basiert auf dem Median	0,717	2,000	76,000	0,491
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	0,717	2,000	73,633	0,492
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	0,803	2,000	76,000	0,452

SPSS-Ausgabe: „Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist. Design: Konstanter Term + Gruppierung ; Innersubjektdesign: Zeit“

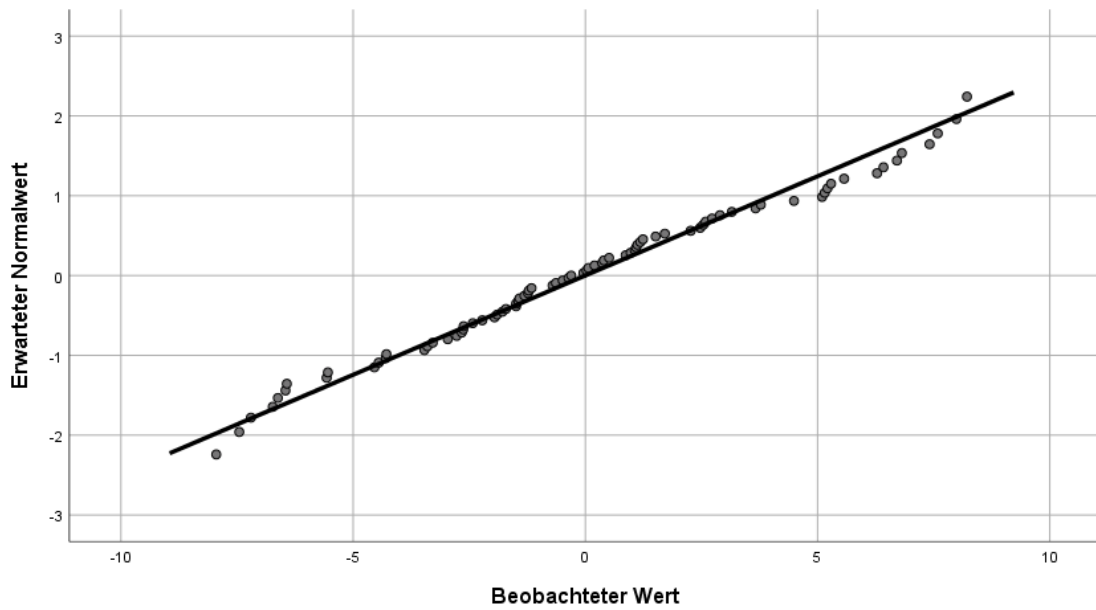


Abbildung A3: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsitate 1, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen mit Kovariaten Abbildung aus SPSS

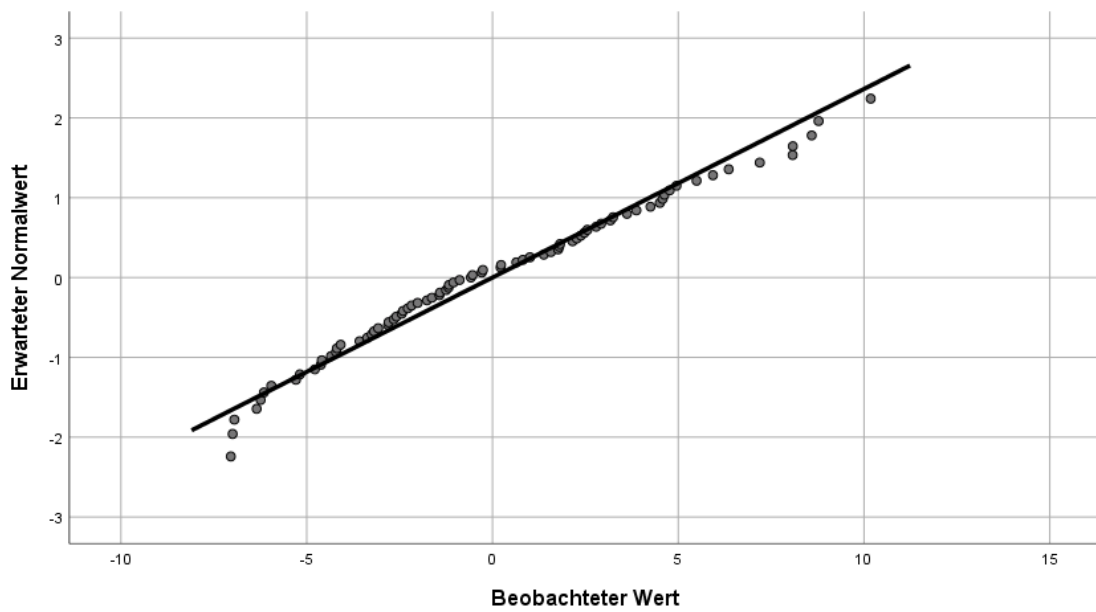


Abbildung A4: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsitate 2, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen mit Kovariaten Abbildung aus SPSS

Tabelle A3: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Performance aller Gruppen mit Kovariaten

	F	df1	df2	Sig.
Motorische Performance Studienvsited 1	1,097	2,000	76,000	0,339
Motorische Performance Studienvsited 2	0,884	2,000	76,000	0,417

SPSS-Ausgabe: „Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist. Design: Konstanter Term + Geschlecht + Alter + Bildung + delta_Medicationload_V1V2 + delta_BDI_II + Gruppierung; Innersubjektdesign: Zeit“

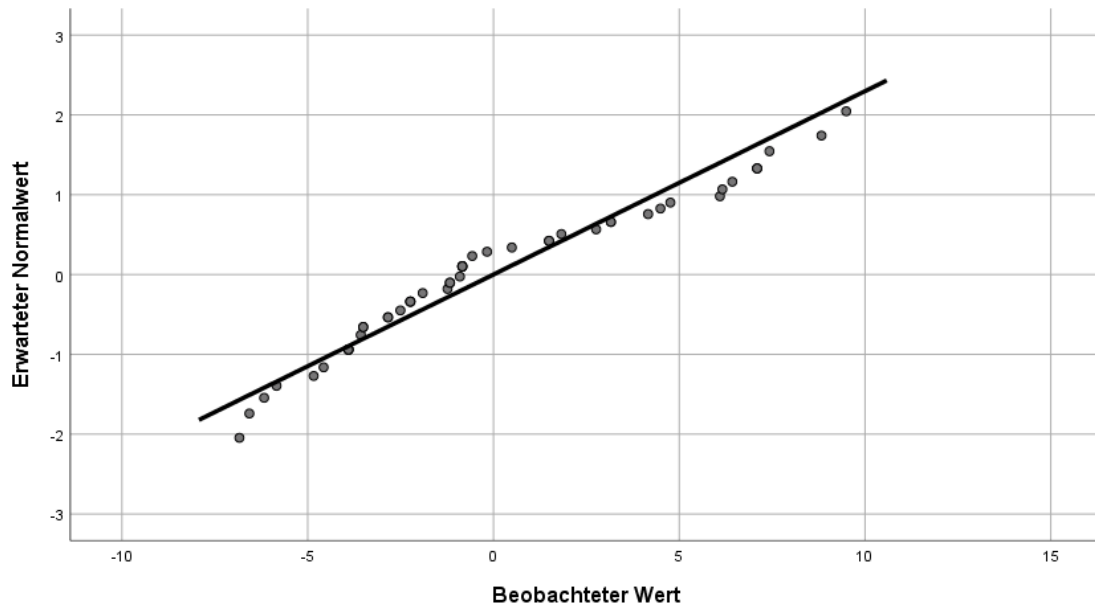


Abbildung A5: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsited 1, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen ohne Kovariaten Abbildung aus SPSS

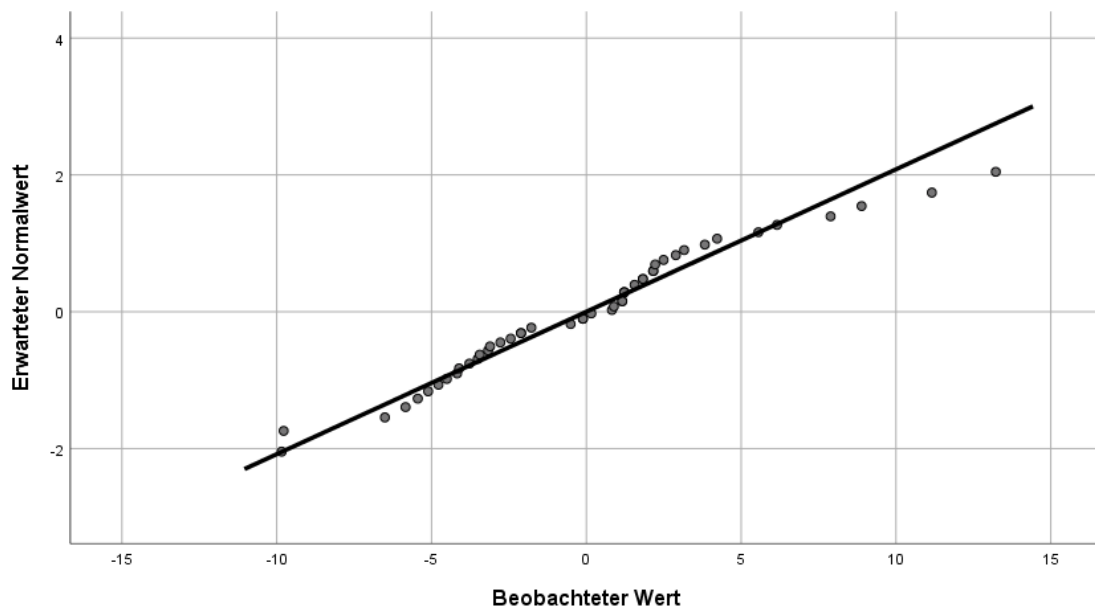


Abbildung A6: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvisite 2, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen ohne Kovariaten Abbildung aus SPSS

Tabelle A4: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Performance der Patientengruppen ohne Kovariaten

		Levene-Statistik	df1	df2	Sig.
Motorische Performance Studienvisite 1	Basiert auf dem Mittelwert	0,880	1,000	46,000	0,353
	Basiert auf dem Median	0,210	1,000	46,000	0,649
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	0,210	1,000	44,669	0,649
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	0,879	1,000	46,000	0,353
Motorische Performance Studienvisite 2	Basiert auf dem Mittelwert	0,030	1,000	46,000	0,863
	Basiert auf dem Median	0,095	1,000	46,000	0,759
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	0,095	1,000	45,850	0,759
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	0,021	1,000	46,000	0,886

SPSS-Ausgabe: „Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist. Design: Konstanter Term + Gruppierung; Innersubjektdesign: Zeit“

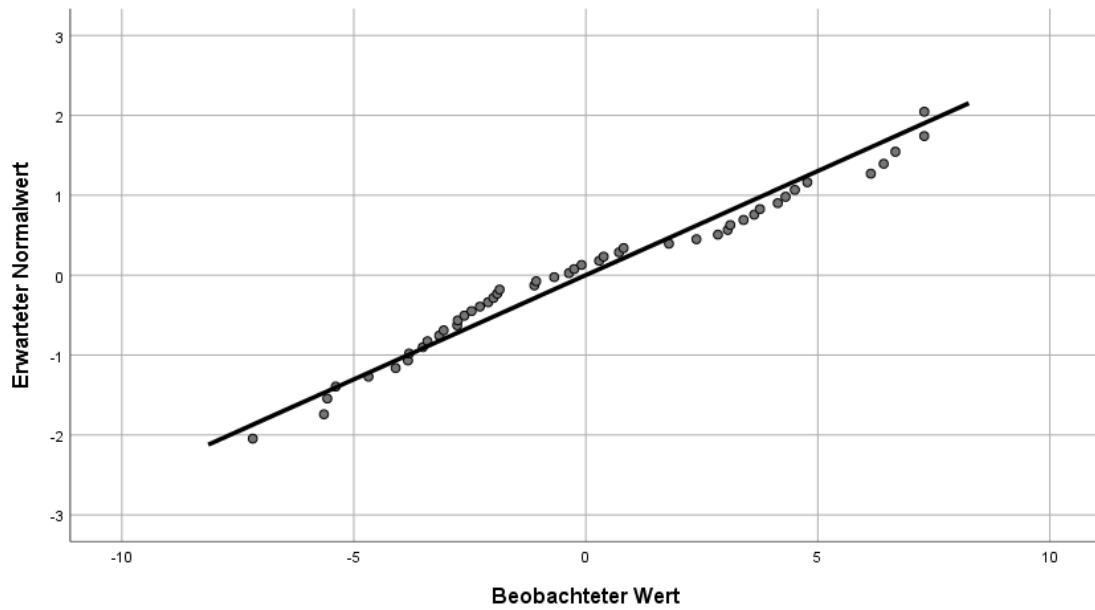


Abbildung A7: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsited 1, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen mit Kovariaten Abbildung aus SPSS

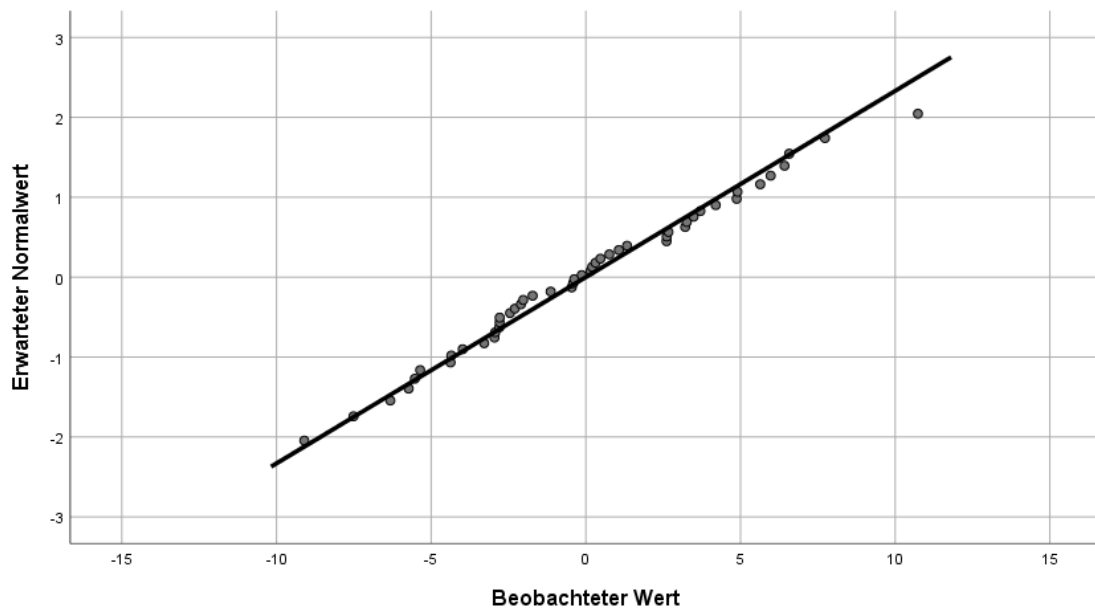


Abbildung A8: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Performance zur Studienvsited 2, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen mit Kovariaten Abbildung aus SPSS

Tabelle A5: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Performance der Patientengruppen mit Kovariaten

	F	df1	df2	Sig.
Motorische Performance Studienvsited 1	0,001	1,000	46,000	0,982
Motorische Performance Studienvsited 2	0,005	1,000	46,000	0,941

SPSS-Ausgabe: „Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist. Design: Konstanter Term + delta_MADRS + delta_YMRS + Alter_erste_Episode + Jahre_seit_erster_Episode + Anzahl_depressive_Episoden + Gruppierung; Innersubjektdesign: Zeit“

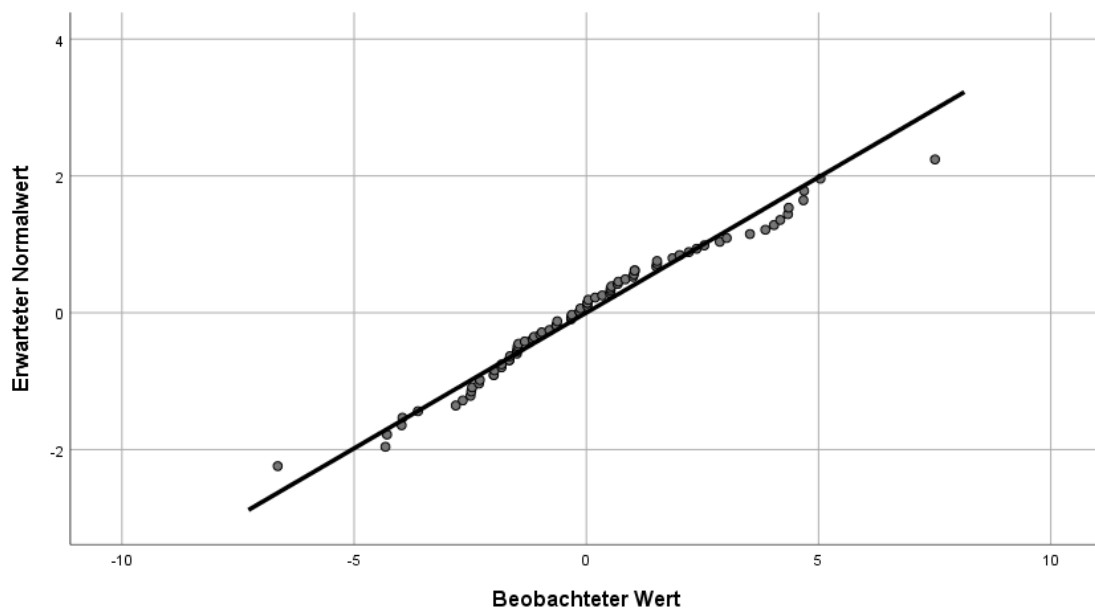


Abbildung A9: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsited 1, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten Abbildung SPSS

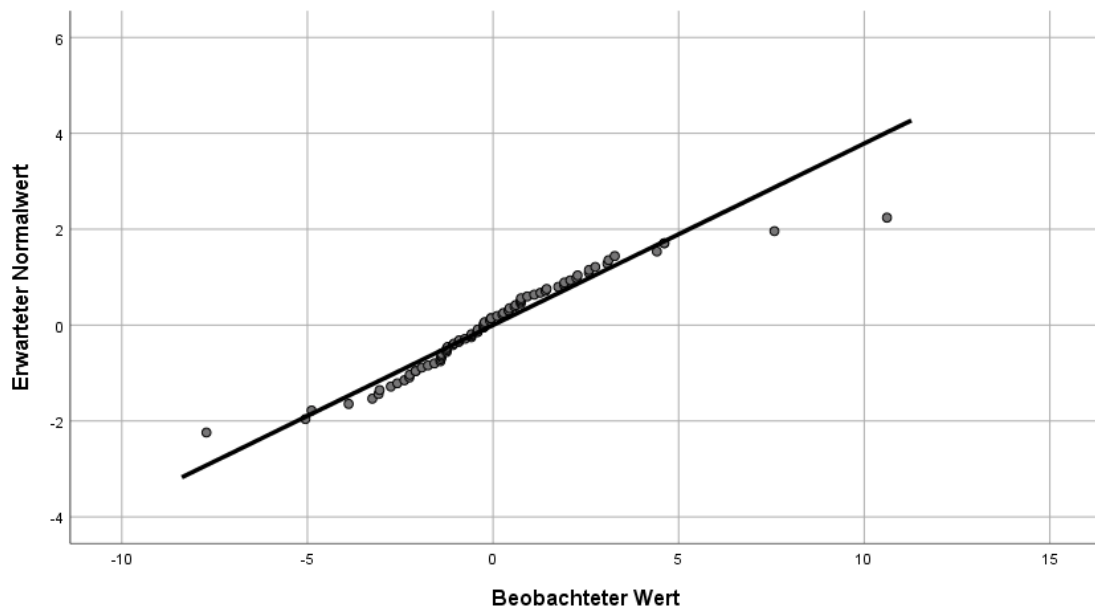


Abbildung A10: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsitate 2, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen ohne Kovariaten Abbildung SPSS

Tabelle A6: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Gedächtniskonsolidierung aller Gruppen ohne Kovariaten

		Levene-Statistik	df1	df2	Sig.
Motorische Gedächtniskonsolidierung Studienvsitate 1	Basiert auf dem Mittelwert	0,306	2,000	76,000	0,737
	Basiert auf dem Median	0,198	2,000	76,000	0,821
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	0,198	2,000	71,373	0,821
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	0,259	2,000	76,000	0,772
Motorische Gedächtniskonsolidierung Studienvsitate 2	Basiert auf dem Mittelwert	3,177	2,000	76,000	0,047
	Basiert auf dem Median	3,092	2,000	76,000	0,051
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	3,092	2,000	53,566	0,054
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	3,176	2,000	76,000	0,047

SPSS-Ausgabe: „Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist. Design: Konstanter Term + Gruppierung; Innersubjektdesign: Zeit“

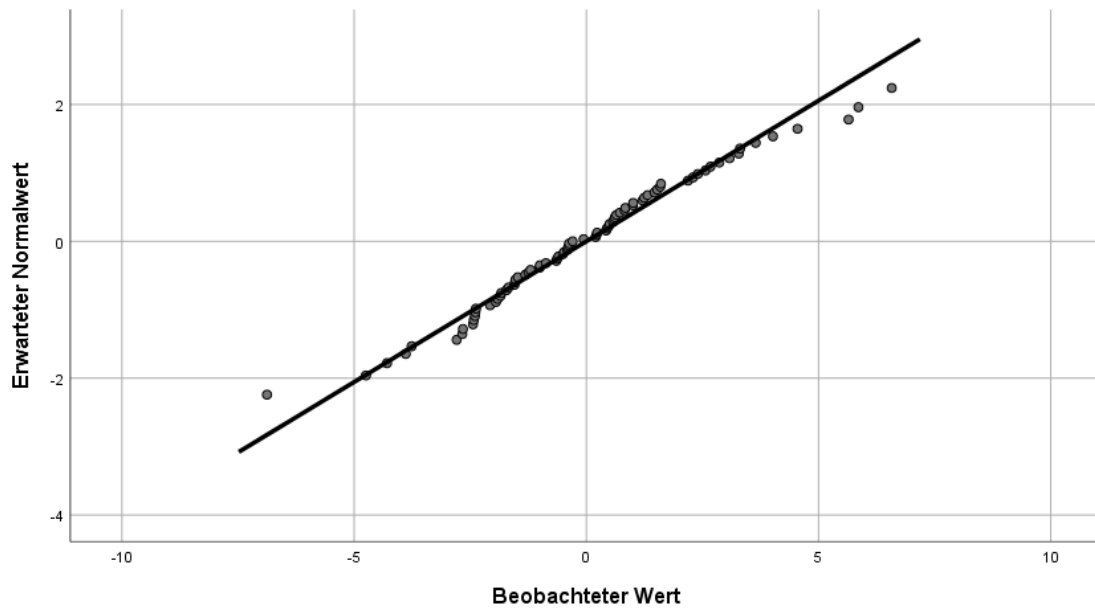


Abbildung A11: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvisite 1, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen mit Kovariaten Abbildung SPSS

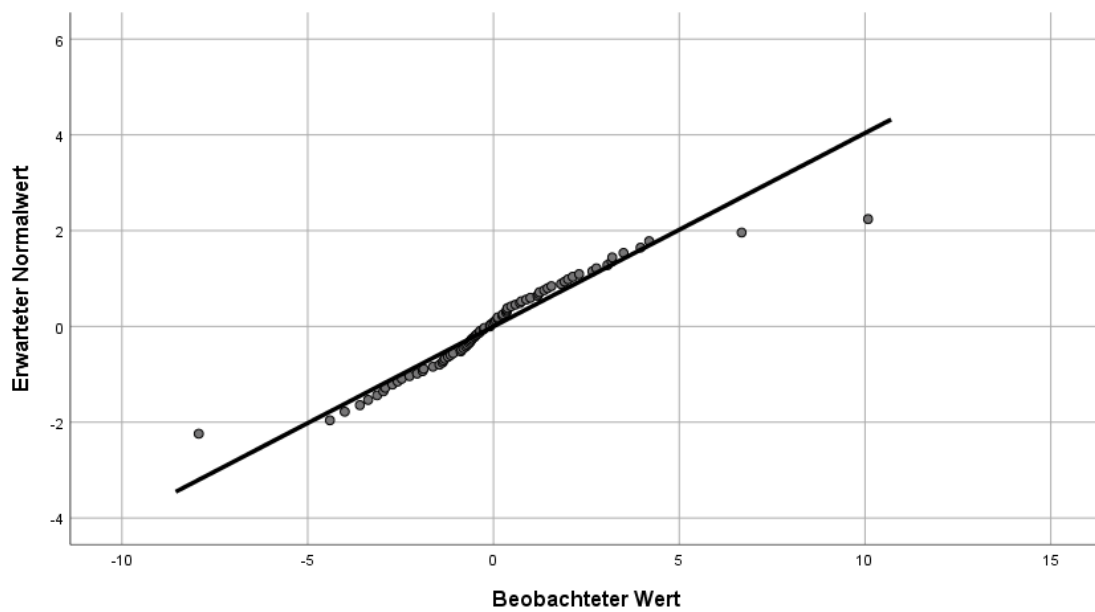


Abbildung A12: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvisite 2, Messwiederholungs-ANOVA aller Gruppen mit Kovariaten Abbildung SPSS

Tabelle A7: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Gedächtniskonsolidierung aller Gruppen mit Kovariaten

	F	df1	df2	Sig.
Motorische Gedächtniskonsolidierung Studienvisite 1	0,242	2,000	76,000	0,786
Motorische Gedächtniskonsolidierung Studienvisite 2	2,840	2,000	76,000	0,065

SPSS-Ausgabe: „Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist. Design: Konstanter Term + Geschlecht + Alter + Bildung + delta_Medicationload_V1V2 + delta_BDI_II + Gruppierung; Innersubjektdesign: Zeit“

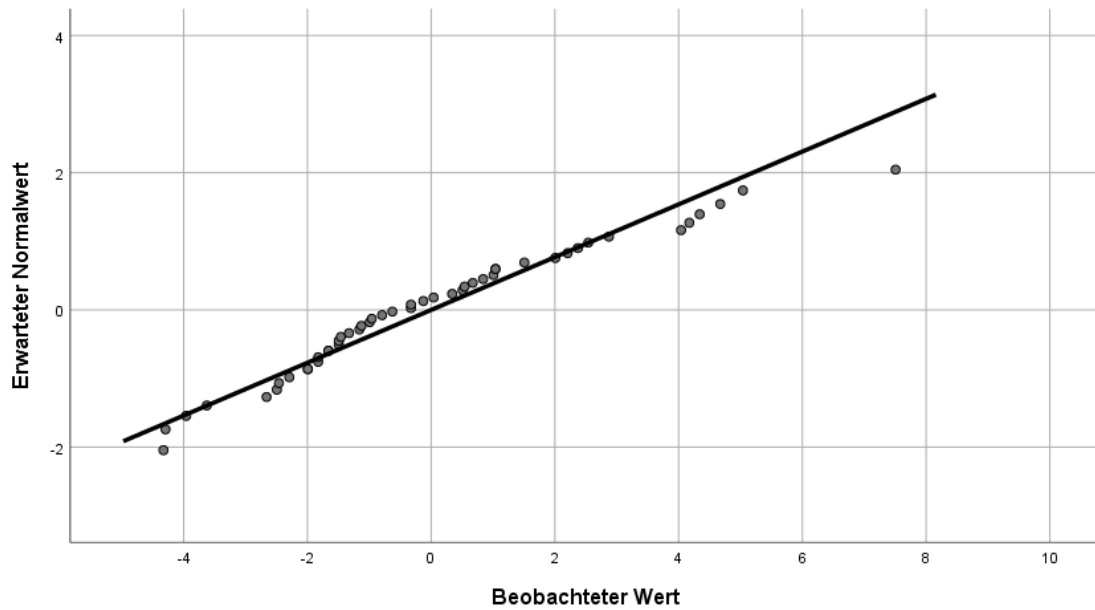


Abbildung A13: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvisite 1, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen ohne Kovariaten Abbildung SPSS

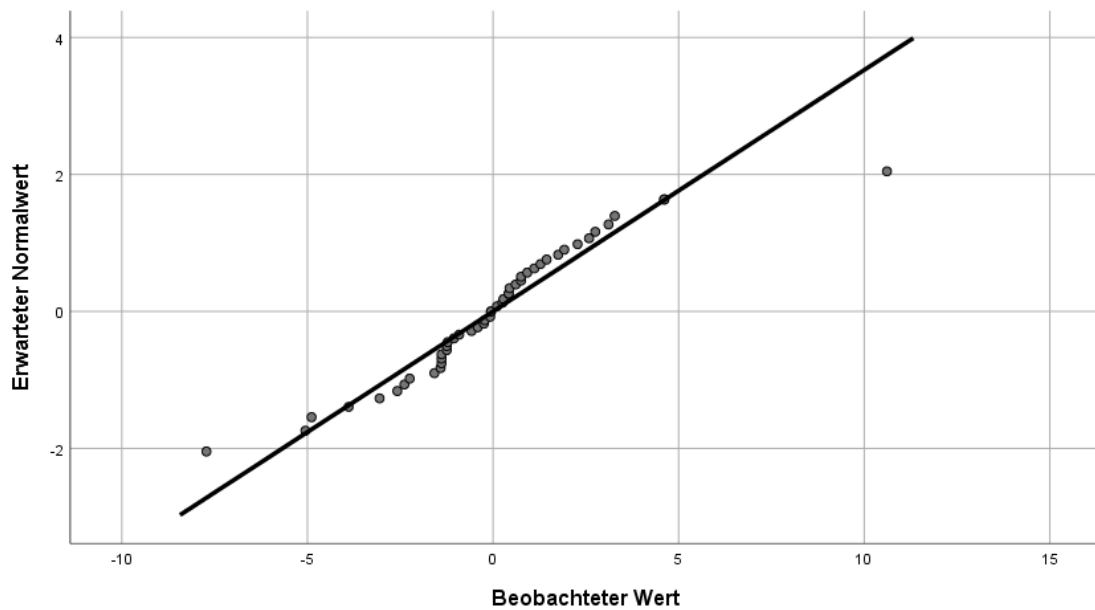


Abbildung A14: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsitate 2, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen ohne Kovariaten Abbildung SPSS

Tabelle A8: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Gedächtniskonsolidierung der Patientengruppen ohne Kovariaten

		Levene-Statistik	df1	df2	Sig.
Motorische Gedächtniskonsolidierung Studienvsitate 1	Basiert auf dem Mittelwert	0,004	1,000	46,000	0,953
	Basiert auf dem Median	0,041	1,000	46,000	0,841
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	0,041	1,000	42,460	0,841
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	0,014	1,000	46,000	0,907
Motorische Gedächtniskonsolidierung Studienvsitate 2	Basiert auf dem Mittelwert	5,186	1,000	46,000	0,027
	Basiert auf dem Median	5,179	1,000	46,000	0,028
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	5,179	1,000	30,459	0,030
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	5,229	1,000	46,000	0,027

SPSS-Ausgabe: „Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist. Design: Konstanter Term + Gruppierung; Innersubjektdesign: Zeit“

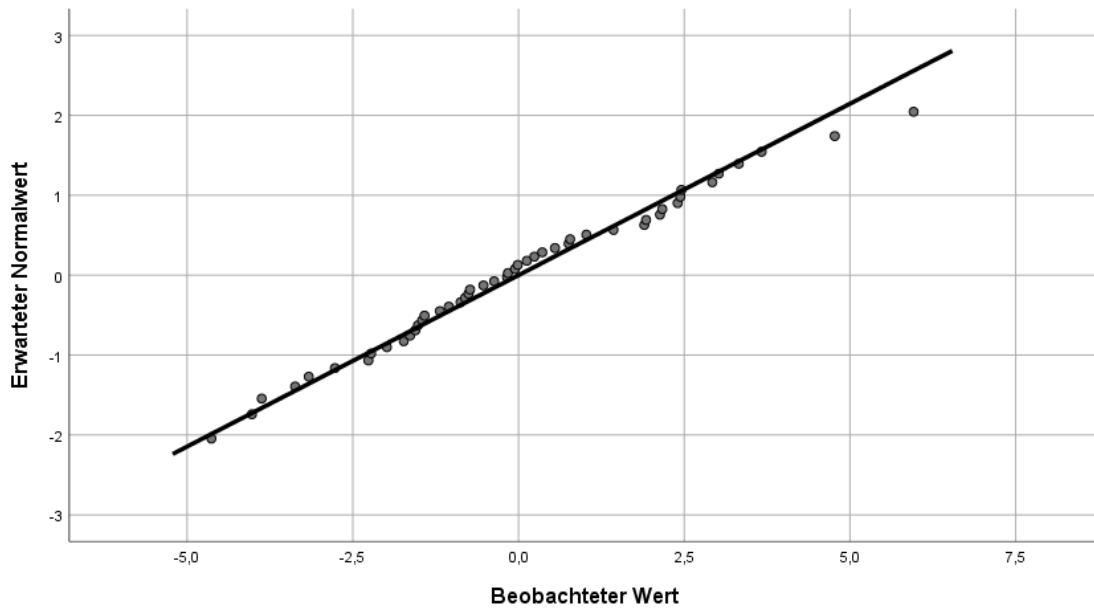


Abbildung A15: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsiste 1, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen mit Kovariaten Abbildung SPSS

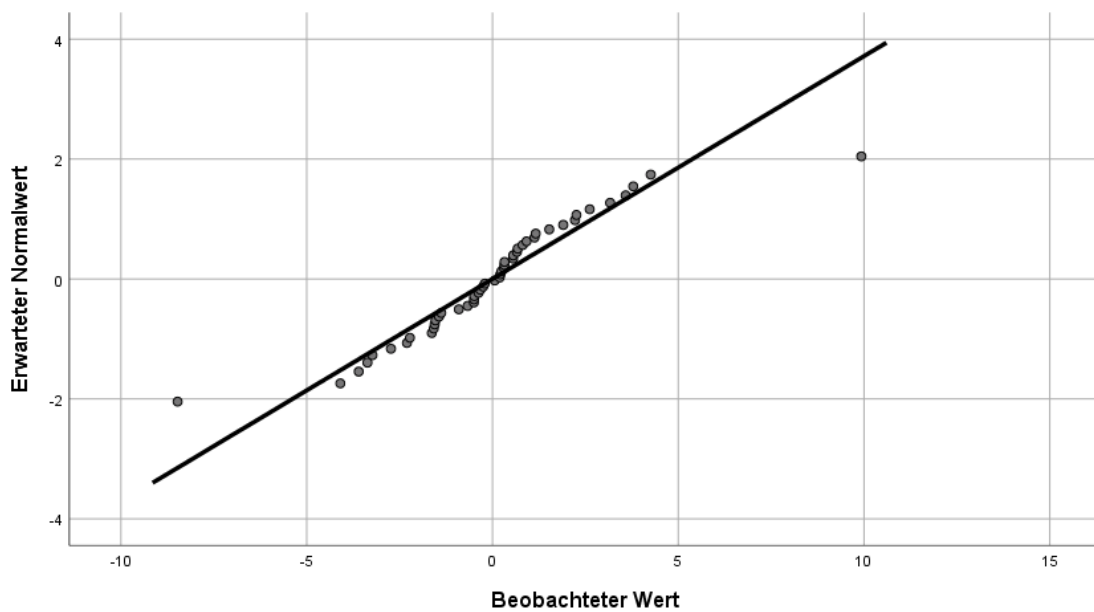


Abbildung A16: Q-Q-Diagramm Residuum der motorischen Gedächtniskonsolidierung zur Studienvsiste 2, Messwiederholungs-ANOVA der Patientengruppen mit Kovariaten Abbildung SPSS

Tabelle A9: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA motorische Gedächtniskonsolidierung der Patientengruppen mit Kovariaten

	F	df1	df2	Sig.
Motorische Gedächtniskonsolidierung Studienvsiste 1	<0,001	1,000	46,000	0,996
Motorische Gedächtniskonsolidierung Studienvsiste 2	3,910	1,000	46,000	0,054

SPSS-Ausgabe: „Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist. Design: Konstanter Term + delta_MADRS + delta_YMRS + Alter_erste_Episode + Jahre_seit_erster_Episode + Anzahl_depressive_Episoden + Gruppierung; Innersubjektdesign: Zeit“

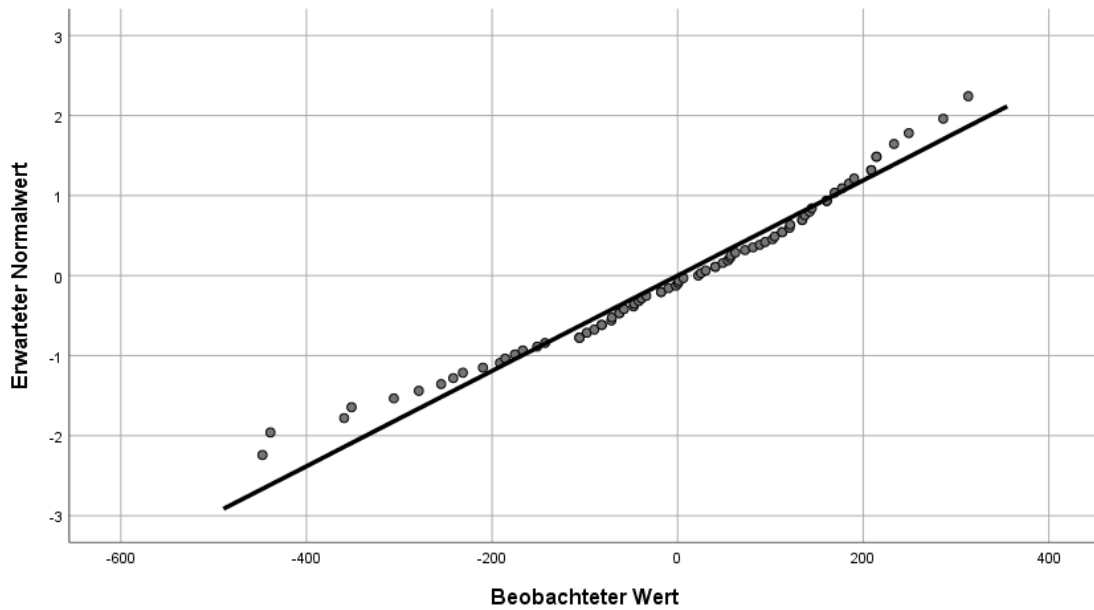


Abbildung A17: Q-Q-Diagramm Residuum des Seed-Volumens der Scans der Studienvsiste 1, Messwiederholungs-ANOVA der Seed-Größe Abbildung SPSS

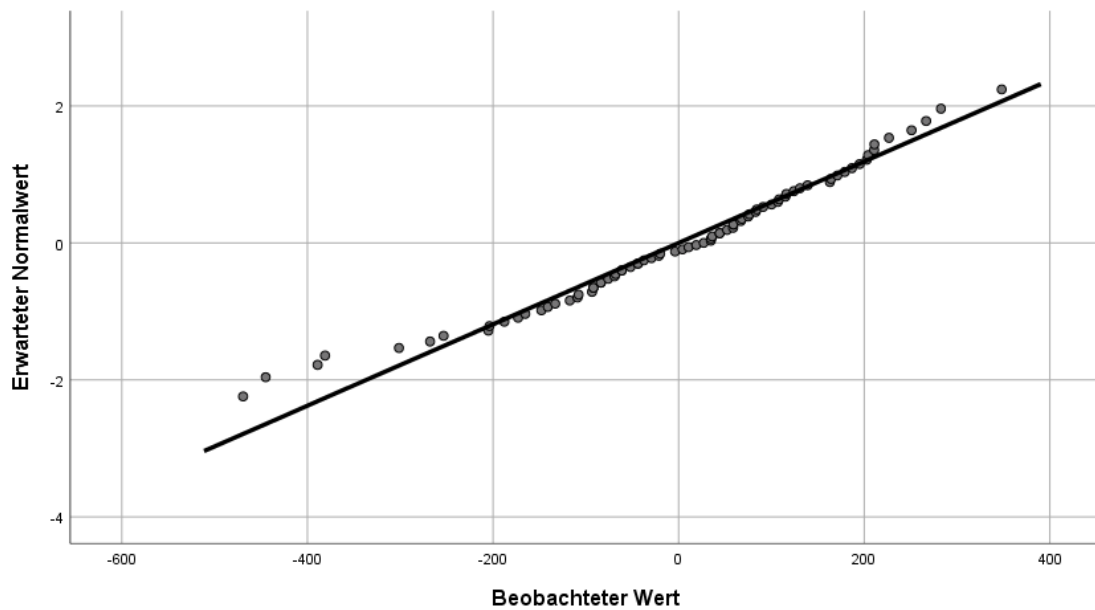


Abbildung A18: Q-Q-Diagramm Residuum des Seed-Volumens der Scans der Studienvisite 2, Messwiederholungs-ANOVA der Seed-Größe Abbildung SPSS

Tabelle A10: Levene-Test auf Gleichheit der Fehlervarianzen Messwiederholungs-ANOVA der Seed-Größe

		Levene-Statistik	df1	df2	Sig.
Volumen der individualisierten Masken für die Scans der Studienvisite 1 in mm³	Basiert auf dem Mittelwert	1,575	2,000	76,000	0,214
	Basiert auf dem Median	0,964	2,000	76,000	0,386
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	0,964	2,000	67,201	0,387
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	1,389	2,000	76,000	0,255
Volumen der individualisierten Masken für die Scans der Studienvisite 2 in mm³	Basiert auf dem Mittelwert	2,384	2,000	76,000	0,099
	Basiert auf dem Median	1,452	2,000	76,000	0,241
	Basierend auf dem Median und mit angepassten df	1,452	2,000	62,883	0,242
	Basiert auf dem getrimmten Mittel	2,160	2,000	76,000	0,122

SPSS-Ausgabe: „Prüft die Nullhypothese, dass die Fehlervarianz der abhängigen Variablen über Gruppen hinweg gleich ist. Design: Konstanter Term + Gruppierung; Innersubjektdesign: Zeit“

Tabelle A11: Cluster K1>U1, *threshold* pFWEc < 0,05

Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-58 -10 36	Postcentral_L_6001	3,862	3,765	<0,001	509
-50 -14 36	Postcentral_L_6001	3,862	3,765	<0,001	
-52 -14 44	Postcentral_L_6001	3,521	3,446	<0,001	

K = gesunde Probanden, U = unipolar depressive Probanden; 1 = Studienvsiste 1; Korrekturfaktor cFWE: k_E 509; Kontrast aus dem voll faktoriellen Modell mit Einbezug des *medication load*. Ohne Einbezug des *medication load* in das Modell war bei diesem *threshold* kein Cluster signifikant.

Tabelle A12: Cluster B1>B2, *threshold* pFWEc < 0,05

Modell ohne <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
26 26 12	Keine Region im aal-Atlas	4,494	4,347	<0,001	288
22 30 28	Keine Region im aal-Atlas	3,905	3,806	<0,001	
22 14 32	Keine Region im aal-Atlas	3,885	3,787	<0,001	
Modell mit <i>medication load</i>					
Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
26 26 12	Keine Region im aal-Atlas	4,414	4,274	<0,001	280
22 30 28	Keine Region im aal-Atlas	3,929	3,828	<0,001	
22 14 32	Keine Region im aal-Atlas	3,763	3,673	<0,001	

B = bipolar depressive Probanden, 1 = Studienvsiste 1, 2 = Studienvsiste 2; Korrekturfaktor cFWE Modell ohne *medication load*: k_E 288, Korrekturfaktor cFWE Modell mit *medication load*: k_E 280

Tabelle A13: Cluster negative Korrelation mit motorischer Gedächtniskonsolidierung, *threshold* pFWEc < 0,05

Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
34 28 26	Frontal_Inf_Tri_R_2312	3,894	3,798	<0,001	329
26 26 28	Keine Region im aal-Atlas	3,762	3,675	<0,001	
36 30 38	Frontal_Mid_R_2202	3,729	3,644	<0,001	

Korrekturfaktor cFWE: k_E 329

Tabelle A14: Cluster negative Korrelation mit BDI-II, *threshold* pFWEc < 0,05

Peak Voxel					Cluster
MNI-Koordinaten	Anatomische Region	T	Z _E	p _{uncorrected}	k _E
-54 2 38	Precentral_L_2001	4,028	3,923	<0,001	1230
-58 -32 8	Temporal_Mid_L_8201	3,769	3,681	<0,001	
-46 -8 34	Postcentral_L_6001	3,741	3,655	<0,001	
40 -20 50	Postcentral_R_6002	3,807	3,717	<0,001	271
52 -24 34	SupraMarginal_R_6212	3,806	3,716	<0,001	
38 -22 58	Precentral_R_2002	3,495	3,424	<0,001	

Korrekturfaktor cFWE: k_E 271

7 Literaturverzeichnis

- Aas M, Dieset I, Mørch R, Steen NE, Hope S, Reponen EJ, Laskemoen JF, Ueland T, Aukrust P, Melle I et al. (2019): Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with childhood trauma experiences and number of depressive episodes in severe mental disorders. *Schizophr Res* 205, 45–50
- Albouy G, Sterpenich V, Baeteu E, Vandewalle G, Deseilles M, Dang-Vu T, Darsaud A, Ruby P, Luppi PH, Degueldre C et al. (2008): Both the Hippocampus and Striatum Are Involved in Consolidation of Motor Sequence Memory. *Neuron* 58, 261–272
- Albouy G, King BR, Maquet P, Doyon J (2013): Hippocampus and striatum: Dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus* 23, 985–1004
- Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F (1996): Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 94, 87–93
- Alkadhi H, Kollias SS (2004): Pli de Passage Fronto-Pariétal Moyen of Broca Separates the Motor Homunculus. *Am J Neuroradiol* 25, 809–812
- Almeida JRC, Phillips ML (2013): Distinguishing between Unipolar Depression and Bipolar Depression: Current and Future Clinical and Neuroimaging Perspectives. *Biol Psychiatry* 73, 111–118
- Almeida JRC, Versace A, Mechelli A, Hassel S, Quevedo K, Kupfer DJ, Phillips ML (2009a): Abnormal Amygdala-Prefrontal Effective Connectivity to Happy Faces Differentiates Bipolar from Major Depression. *Biol Psychiatry* 66, 451–459
- Almeida JRC, Mechelli A, Hassel S, Versace A, Kupfer DJ, Phillips ML (2009b): Abnormally increased effective connectivity between parahippocampal gyrus and ventromedial prefrontal regions during emotion labeling in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 174, 195–201
- Almeida JRC, Akkal D, Hassel S, Travis MJ, Banihashemi L, Kerr N, Kupfer DJ, Phillips ML (2009c): Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res* 171, 54–68
- Almeida JRC, Versace A, Hassel S, Kupfer DJ, Phillips ML (2010): Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biol Psychiatry* 67, 414–421
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L (1995): Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 152, 1130–1138
- Amunts K, Zilles K: Funktionelle Neuroanatomie. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2. Auflage; Springer, Berlin 2013, 7–60
- Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL (2010): Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron* 65, 550–562

- Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H (2003): Recurrence of bipolar disorders and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253, 236–240
- APA, Falkai P, Wittchen HU (Hrsg.): Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen - DSM-5 ®. Hogrefe, Göttingen 2014
- Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR (2008): Beyond Feeling: Chronic Pain Hurts the Brain, Disrupting the Default-Mode Network Dynamics. *J Neurosci* 28, 1398–1403
- Beck A, Steer R, Brown G: Beck Depression Inventory-II (BDI-II). Manual. Psychological Corporation, San Antonio 1996
- Berman MG, Peltier S, Nee DE, Kross E, Deldin PJ, Jonides J (2011): Depression, rumination and the default network. *Soc Cogn Affect Neurosci* 6, 548–555
- Binder DK, Scharfman HE (2004): Brain-derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors Chur Switz* 22, 123–131
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS (1995): Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn Reson Med* 34, 537–541
- Blackburn IM (1975): Mental and Psychomotor Speed in Depression and Mania. *Br J Psychiatry* 126, 329–335
- Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J (2017): Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema* 29, 552–557
- Boling W, Olivier A, Bittar RG, Reutens D (1999): Localization of hand motor activation in Broca's pli de passage moyen. *J Neurosurg* 91, 903–910
- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, Hu C, Iwata N et al. (2011): Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 9, 90
- Brown MB, Forsythe AB (1974): The Small Sample Behavior of Some Statistics Which Test the Equality of Several Means. *Technometrics* 16, 129–132
- Brunoni AR, Lopes M, Fregni F (2008): A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 11, 1169–1180
- Calugi S, Cassano GB, Litta A, Rucci P, Benvenuti A, Miniati M, Lattanzi L, Mantua V, Lombardi V, Fagiolini A, Frank E (2011): Does psychomotor retardation define a clinically relevant phenotype of unipolar depression? *J Affect Disord* 129, 296–300
- Cantisani A, Stegmayer K, Bracht T, Federspiel A, Wiest R, Horn H, Müller TJ, Schneider C, Höfle O, Strik W, Walther S (2016): Distinct resting-state perfusion patterns underlie psychomotor retardation in unipolar vs. bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 134, 329–338
- Carone D, Licenik R, Suri S, Griffanti L, Filippini N, Kennedy J (2017): Impact of automated ICA-based denoising of fMRI data in acute stroke patients. *NeuroImage Clin* 16, 23–31

- Chase HW, Nusslock R, Almeida JR, Forbes EE, LaBarbara EJ, Phillips ML (2013): Dissociable patterns of abnormal frontal cortical activation during anticipation of an uncertain reward or loss in bipolar versus major depression. *Bipolar Disord* 15, 839–854
- Chen L, Wang Y, Niu C, Zhong S, Hu H, Chen P, Zhang S, Chen G, Deng F, Lai S et al. (2018): Common and distinct abnormal frontal-limbic system structural and functional patterns in patients with major depression and bipolar disorder. *NeuroImage Clin* 20, 42–50
- Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA (1990): Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 27, 1188–1196
- Collins DL, Zijdenbos AP, Kollokian V, Sled JG, Kabani NJ, Holmes CJ, Evans AC (1998): Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans Med Imaging* 17, 463–468
- Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME (2000): Mapping Functionally Related Regions of Brain with Functional Connectivity MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 21, 1636–1644
- Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Keller M (1987): The significance of past mania or hypomania in the course and outcome of major depression. *Am J Psychiatry* 144, 309–315
- Cunningham DJ (1890): The Fissure of Rolando. *J Anat Physiol* 25, 1–23
- Dayan E, Cohen LG (2011): Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron* 72, 443–454
- De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM (2006): fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *NeuroImage* 29, 1359–1367
- Deloye C, Moy G, de Bilbao F, Weber K, Baudois S, Haller S, Xekardaki A, Canuto A, Giardini U, Lövlblad KO et al. (2011): Longitudinal analysis of cognitive performances and structural brain changes in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 26, 1309–1318
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT et al. (2006): An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 31, 968–980
- DGBS und DGPPN (2019): Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 2.1. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik, und Nervenheilkunde. https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/ef9214009e20d260d4f5a6e6932f3fb7f914efbb/S3_Leitlinie%20Bipolar_V2.1_Update_20200504.pdf; abgerufen am 29.01.2022
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression* (2015): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Langfassung, 2. Auflage. Version 5. <https://www.depression.versorgungsleitlinien.de>; abgerufen am 05.01.2021 (*Organisationen, die in der Leitliniengruppe kooperierten: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, ACKPA, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, BDK, BDP, BPM, BVDN, BVDP, BVVP, CPKA, DÄVT, DFT, DGGPP, DGPT, DGVT, DPG, DPV, DPtV, DVT, GwG, Stiftung Deutsche Depressionshilfe).

- Di X, Gohel S, Kim EH, Biswal BB (2013): Task vs. rest—different network configurations between the coactivation and the resting-state brain networks. *Front Hum Neurosci* 7, 493
- Diekhoff-Krebs S, Pool EM, Sarfeld AS, Rehme AK, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C (2017): Interindividual differences in motor network connectivity and behavioral response to iTBS in stroke patients. *NeuroImage Clin* 15, 559–571
- Dilsaver SC, Swann AC (1995): Mixed mania: Apparent induction by a tricyclic antidepressant in five consecutively treated patients with bipolar depression. *Biol Psychiatry* 37, 60–62
- DIMDI (Hrsg.): ICD-10-GM. Band 1: Systematisches Verzeichnis. Version 2020; Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft mbH, Düsseldorf 2019
- Downar J, Daskalakis ZJ (2013): New Targets for rTMS in Depression: A Review of Convergent Evidence. *Brain Stimulat* 6, 231–240
- Dresler M, Kluge M, Genzel L, Schüssler P, Steiger A (2010a): Impaired off-line memory consolidation in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 20, 553–561
- Dresler M, Genzel L, Kluge M, Schüssler P, Weber F, Rosenhagen M, Steiger A (2010b): Off-line memory consolidation impairments in multiple sclerosis patients receiving high-dose corticosteroid treatment mirror consolidation impairments in depression. *Psychoneuroendocrinology* 35, 1194–1202
- Dresler M, Kluge M, Pawlowski M, Schüssler P, Steiger A, Genzel L (2011): A double dissociation of memory impairments in major depression. *J Psychiatr Res* 45, 1593–1599
- Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, Fetcho RN, Zebley B, Oathes DJ, Etkin A et al. (2017): Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 23, 28–38
- Ekşioğlu M, İşeri A (2015): An Estimation of Finger-Tapping Rates and Load Capacities and the Effects of Various Factors: *Hum Factors* 57, 634–648
- Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CMGS, Machado-Vieira R, Ribeiro TL, Silva JC, Sales PMG, Quevedo J et al. (2015): Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med* 13, 289
- Field A: *Discovering statistics using IBM SPSS statistics: and sex and drugs and rock „n“ roll*. 4. Auflage; Sage, Los Angeles 2013
- Fischer S, Hallschmid M, Elsner AL, Born J (2002): Sleep forms memory for finger skills. *Proc Natl Acad Sci* 99, 11987–11991
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME (2005): The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 9673–9678
- Franke GH: *Symptom-Checkliste von L.R. Derogatis - deutsche Version -: Manual*. 2. Auflage; Beltz Test GmbH, Göttingen 2002
- Genzel L, Ali E, Dresler M, Steiger A, Tesfaye M (2011): Sleep-dependent memory consolidation of a new task is inhibited in psychiatric patients. *J Psychiatr Res* 45, 555–560

- Genzel L, Kiefer T, Renner L, Wehrle R, Kluge M, Grözinger M, Steiger A, Dresler M (2012): Sex and modulatory menstrual cycle effects on sleep related memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 37, 987–998
- Genzel L, Bäurle A, Potyka A, Wehrle R, Adamczyk M, Friess E, Steiger A, Dresler M (2014): Diminished Nap Effects on Memory Consolidation Are Seen Under Oral Contraceptive Use. *Neuropsychobiology* 70, 253–261
- Genzel L, Dresler M, Cornu M, Jäger E, Konrad B, Adamczyk M, Friess E, Steiger A, Czisch M, Goya-Maldonado R (2015): Medial Prefrontal-Hippocampal Connectivity and Motor Memory Consolidation in Depression and Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 77, 177–186
- Ghaemi SN, Sachs GS, M. Chiou A, Pandurangi AK, Goodwin FK (1999): Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord* 52, 135–144
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C (1995): Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 152, 1635–1640
- Goikolea JM, Dima D, Landín-Romero R, Torres I, DeVecchio G, Valentí M, Amann BL, Bonnín CM, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E et al. (2019): Multimodal Brain Changes in First-Episode Mania: A Voxel-Based Morphometry, Functional Magnetic Resonance Imaging, and Connectivity Study. *Schizophr Bull* 45, 464–473
- Goya-Maldonado R, Brodmann K, Keil M, Trost S, Dechent P, Gruber O (2016): Differentiating unipolar and bipolar depression by alterations in large-scale brain networks. *Hum Brain Mapp* 37, 808–818
- Grant MM, Thase ME, Sweeney JA (2001): Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biol Psychiatry* 50, 35–43
- Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, Dafotakis M, Eickhoff SB, Fink GR (2010): Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *NeuroImage* 50, 233–242
- Grefkes C, Eickhoff SB, Fink GR: Konnektivität. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2. Auflage; Springer, Berlin 2013, 457–469
- Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, Reiss AL, Schatzberg AF (2007): Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biol Psychiatry* 62, 429–437
- Grodd W, Beckmann CF: Resting-State-fMRT. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2. Auflage; Springer, Berlin 2013, 229–256
- Ha TH, Chang JS, Oh SH, Kim JS, Cho HS, Ha K (2014): Differential patterns of neuropsychological performance in the euthymic and depressive phases of bipolar disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 68, 515–523
- Hardwick RM, Rottschy C, Miall RC, Eickhoff SB (2013): A quantitative meta-analysis and review of motor learning in the human brain. *Neuroimage* 67, 283–297
- Hassel S, Almeida JR, Kerr N, Nau S, Ladouceur CD, Fissell K, Kupfer DJ, Phillips ML (2008): Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional

- stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disord* 10, 916–927
- Hassel S, Almeida JR, Frank E, Versace A, Nau SA, Klein CR, Kupfer DJ, Phillips ML (2009): Prefrontal cortical and striatal activity to happy and fear faces in bipolar disorder is associated with comorbid substance abuse and eating disorder. *J Affect Disord* 118, 19–27
- Herszage J, Dayan E, Sharon H, Censor N (2020): Explaining Individual Differences in Motor Behavior by Intrinsic Functional Connectivity and Corticospinal Excitability. *Front Neurosci* 14, 76
- Heuvel MP van den, Hulshoff Pol HE (2010): Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 20, 519–534
- Heuvel MP van den, Mandl RCW, Kahn RS, Pol HEH (2009): Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp* 30, 3127–3141
- Hirschfeld RMA, Vornik LA, Lewis L (2003): Perceptions and Impact of Bipolar Disorder: How Far Have We Really Come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 Survey of Individuals With Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 161–174
- Ho TC, Connolly CG, Henje Blom E, LeWinn KZ, Strigo IA, Paulus MP, Frank G, Max JE, Wu J, Chan M et al. (2015): Emotion-Dependent Functional Connectivity of the Default Mode Network in Adolescent Depression. *Biol Psychiatry* 78, 635–646
- Hou BL, Bhatia S, Carpenter JS (2016): Quantitative comparisons on hand motor functional areas determined by resting state and task BOLD fMRI and anatomical MRI for pre-surgical planning of patients with brain tumors. *NeuroImage Clin* 11, 378–387
- Hueng TT, Lee IH, Guog YJ, Chen KC, Chen SS, Chuang SP, Yeh TL, Yang YK (2011): Is a patient-administered depression rating scale valid for detecting cognitive deficits in patients with major depressive disorder? *Psychiatry Clin Neurosci* 65, 70–76
- Janzing JGE, Birkenhäger TK, van den Broek WW, Breteler LMT, Nolen WA, Verkes RJ (2020): Psychomotor Retardation and the prognosis of antidepressant treatment in patients with unipolar Psychotic Depression. *J Psychiatr Res* 130, 321–326
- Jiménez-Jiménez FJ, Calleja M, Alonso-Navarro H, Rubio L, Navacerrada F, Pilo-de-la-Fuente B, Plaza-Nieto JF, Arroyo-Solera M, García-Ruiz PJ, García-Martín E, Agúndez JAG (2011): Influence of age and gender in motor performance in healthy subjects. *J Neurol Sci* 302, 72–80
- Kaas JH, Stepniewska I: Motor Cortex. In: Ramachandran VS (Hrsg.): *Encyclopedia of the Human Brain*. Academic Press, New York 2002, 159–169
- Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, Pizzagalli DA (2015): Large-scale network dysfunction in Major Depressive Disorder: Meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry* 72, 603–611

- Karlović D, Serretti A, Vrkić N, Martinac M, Marčinko D (2012): Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res* 198, 74–80
- Kasess CH, Windischberger C, Cunnington R, Lanzenberger R, Pezawas L, Moser E (2008): The suppressive influence of SMA on M1 in motor imagery revealed by fMRI and dynamic causal modeling. *NeuroImage* 40, 828–837
- Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, Yatham LN (2009): Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 12, 447–458
- Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Taylor J (1984): Long-term Outcome of Episodes of Major Depression: Clinical and Public Health Significance. *JAMA* 252, 788–792
- Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, Birnbaum H, Greenberg P, Hirschfeld RMA, Jin R, Merikangas KR, Wang PS (2006): The prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. *Am J Psychiatry* 163, 1561–1568
- Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, Knudsen GM, Aznar S (2011): Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Int J Neuropsychopharmacol* 14, 347–353
- Klose U, Strik C, Kiefer C, Grodd W (2000): Detection of a relation between respiration and CSF pulsation with an echo-planar technique. *J Magn Reson Imaging* 11, 438–444
- Kristo G, Rutten GJ, Raemaekers M, de Gelder B, Rombouts SARB, Ramsey NF (2014): Task and task-free fMRI reproducibility comparison for motor network identification. *Hum Brain Mapp* 35, 340–352
- Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman ATF, Penninx BWJH (2013): Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry* 18, 692–699
- Lee CJ, Lee LT, Tsai HC, Chang WH, Lee IH, Chen KC, Chang HH, Chen PS, Yang YK (2018): Factors related to metabolic parameters in medicated patients with major depressive disorder—a naturalistic study. *Psychiatry Res* 268, 28–33
- Li X, Morgan PS, Ashburner J, Smith J, Rorden C (2016): The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIfTI conversion. *J Neurosci Methods* 264, 47–56
- Liu Y, Wu X, Zhang J, Guo X, Long Z, Yao L (2015): Altered effective connectivity model in the default mode network between bipolar and unipolar depression based on resting-state fMRI. *J Affect Disord* 182, 8–17
- Mangin JF, Le Guen Y, Labra N, Grigis A, Frouin V, Guevara M, Fischer C, Rivière D, Hopkins WD, Régis J, Sun ZY (2019): “Plis de passage” Deserve a Role in Models of the Cortical Folding Process. *Brain Topogr* 32, 1035–1048

- Manoach DS, Thakkar KN, Stroynowski E, Ely A, McKinley SK, Wamsley E, Djonlagic I, Vangel MG, Goff DC, Stickgold R (2010): Reduced overnight consolidation of procedural learning in chronic medicated schizophrenia is related to specific sleep stages. *J Psychiatr Res* **44**, 112
- Martino M, Magioncalda P, Huang Z, Conio B, Piaggio N, Duncan NW, Rocchi G, Escelsior A, Marozzi V, Wolff A et al. (2016): Contrasting variability patterns in the default mode and sensorimotor networks balance in bipolar depression and mania. *Proc Natl Acad Sci* **113**, 4824–4829
- Mascalchi M, Ciraolo L, Tanfani G, Taverni N, Inzitari D, Siracusa GF, Dal Pozzo GC (1988): Cardiac-Gated Phase MR Imaging of Aqueductal CSF Flow. *J Comput Assist Tomogr* **12**, 923–926
- Mayers AG, Baldwin DS (2005): Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* **20**, 533–559
- Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG et al. (2011): Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry* **68**, 241–251
- Milak MS, Keilp J, Parsey RV, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ (2010): Regional brain metabolic correlates of self-reported depression severity contrasted with clinician ratings. *J Affect Disord* **126**, 113–124
- Mueller AM: Structural Characterization of the Human Somatosensory SI Digit Area. MSc Arbeit Neurowissenschaften, Göttingen 2019
- Naismith SL, Hickie IB, Turner K, Little CL, Winter V, Ward PB, Wilhelm K, Mitchell P, Parker G (2003): Neuropsychological Performance in Patients With Depression is Associated With Clinical, Etiological and Genetic Risk Factors. *J Clin Exp Neuropsychol* **25**, 866–877
- Neumann NU, Schulte RM (1988): Bestimmung der Validität und Interrater-Reliabilität der deutschen Fassung der Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Skala(MADRS). *Psycho* **14**, 911–924
- Nishida M, Nakashima Y, Nishikawa T (2016): Slow sleep spindle and procedural memory consolidation in patients with major depressive disorder. *Nat Sci Sleep* **8**, 63–72
- Northoff G, Hirjak D, Wolf RC, Magioncalda P, Martino M (2021): All roads lead to the motor cortex: psychomotor mechanisms and their biochemical modulation in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* **26**, 92–102
- Nuernberg GL, Aguiar B, Bristot G, Fleck MP, Rocha NS (2016): Brain-derived neurotrophic factor increase during treatment in severe mental illness inpatients. *Transl Psychiatry* **6**, e985
- Pan LA, Batezati-Alves SC, Almeida JRC, Segreti A, Akkal D, Hassel S, Lakdawala S, Brent DA, Phillips ML (2011): Dissociable Patterns of Neural Activity During Response Inhibition in Depressed Adolescents With and Without Suicidal Behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **50**, 602-611.e3

- Parkes L, Fulcher B, Yücel M, Fornito A (2018): An evaluation of the efficacy, reliability, and sensitivity of motion correction strategies for resting-state functional MRI. *NeuroImage* 171, 415–436
- Perez MA, Tanaka S, Wise SP, Sadato N, Tanabe HC, Willingham DT, Cohen LG (2007): Neural substrates of intermanual transfer of a newly acquired motor skill. *Curr Biol CB* 17, 1896–1902
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L et al. (2006): Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 163, 217–224
- Phillips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ (2008): Medication Effects in Neuroimaging Studies of Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 165, 313–320
- Pool EM, Rehme AK, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C (2015): Functional resting-state connectivity of the human motor network: Differences between right- and left-handers. *NeuroImage* 109, 298–306
- Popescu C, Ionescu R, Jipescu I, Popa S (1991): Psychomotor functioning in unipolar and bipolar affective disorders. *Romanian J Neurol Psychiatry Rev Roum Neurol Psychiatr* 29, 17–33
- Preuss A, Bolliger B, Schicho W, Hättenschwiler J, Seifritz E, Brühl AB, Herwig U (2020): SSRI Treatment Response Prediction in Depression Based on Brain Activation by Emotional Stimuli. *Front Psychiatry* 11, 538393
- Prigatano GP, Goncalves CWP, Oliveira SB de, Denucci SM, Pereira RM, Braga LW (2020): Kinematic recordings while performing a modified version of the Halstead Finger Tapping Test: Age, sex, and education effects. *J Clin Exp Neuropsychol* 42, 42–54
- Pruim RHR, Mennes M, van Rooij D, Llera A, Buitelaar JK, Beckmann CF (2015a): ICA-AROMA: A robust ICA-based strategy for removing motion artifacts from fMRI data. *NeuroImage* 112, 267–277
- Pruim RHR, Mennes M, Buitelaar JK, Beckmann CF (2015b): Evaluation of ICA-AROMA and alternative strategies for motion artifact removal in resting state fMRI. *NeuroImage* 112, 278–287
- Richard E, Reitz C, Honig LH, Schupf N, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R, Devanand D, Luchsinger JA (2013): Late-Life Depression, Mild Cognitive Impairment, and Dementia. *JAMA Neurol* 70, 383–389
- Roca M, Monzón S, Vives M, López-Navarro E, Garcia-Toro M, Vicens C, Garcia-Campayo J, Harrison J, Gili M (2015): Cognitive function after clinical remission in patients with melancholic and non-melancholic depression: A 6 month follow-up study. *J Affect Disord* 171, 85–92
- Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD (2014): Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 44, 2029–2040
- Rolls ET (2019): The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct* 224, 3001–3018

- Rote Liste Service GmbH: Rote Liste Arzneimittelinformationen für Deutschland Stand Mai 2020, <https://www.rote-liste.de/>; abgerufen am 22.09.2020
- Ryan KA, Vederman AC, McFadden EM, Weldon AL, Kamali M, Langenecker SA, McInnis MG (2012): Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 14, 527–536
- Schendan HE, Searl MM, Melrose RJ, Stern CE (2003): An fMRI Study of the Role of the Medial Temporal Lobe in Implicit and Explicit Sequence Learning. *Neuron* 37, 1013–1025
- Schmider E, Ziegler M, Danay E, Beyer L, Bühner M (2010): Is It Really Robust? *Methodology* 6, 147–151
- Schweizer R, Helms G, Frahm J (2014): Revisiting a historic human brain with magnetic resonance imaging – the first description of a divided central sulcus. *Front Neuroanat* 8, 35
- Shaw ED, Stokes PE, Mann JJ, Manevitz AZ (1987): Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. *J Abnorm Psychol* 96, 64–69
- Shim IH, Woo YS, Bahk WM (2015): Prevalence rates and clinical implications of bipolar disorder “with mixed features” as defined by DSM-5. *J Affect Disord* 173, 120–125
- Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K (1990): The Finger-Tapping Test: A Quantitative Analysis. *Arch Neurol* 47, 681–684
- Shinn AK, Yuksel C, Masters G, Pfaff D, Wamsley E, Djonlagic I, Öngür D, Manoach DS, Stickgold R (2019): Procedural memory consolidation after a night of sleep in bipolar disorder with psychotic features. *Schizophr Res* 210, 299–300
- Singh MK, Leslie SM, Bhattacharjee K, Gross M, Weisman EF, Soudi LM, Phillips OR, Onopa A (2018): Vulnerabilities in Sequencing and Task Switching in Healthy Youth Offspring of Parents with Mood Disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 40, 606–618
- Smith K (2014): Mental health: A world of depression. *Nat News* 515, 180
- Snyder HR (2013): Major Depressive Disorder is Associated with Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychol Bull* 139, 81–132
- Spencer RMC, Gouw AM, Ivry RB (2007): Age-related decline of sleep-dependent consolidation. *Learn Mem Cold Spring Harb N* 14, 480–484
- Stöcker T, Shah NJ: Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2. Auflage; Springer, Berlin 2013, 61–78
- Suominen K, Mantere O, Valtonen H, Arvilommi P, Leppämäki S, Paunio T, Isometsä E (2007): Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord* 9, 698–705
- Surguladze SA, Marshall N, Schulze K, Hall MH, Walshe M, Bramon E, Phillips ML, Murray RM, McDonald C (2010): Exaggerated neural response to emotional faces in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives. *NeuroImage* 53, 58–64

- Swann AC, Katz MM, Bowden CL, Berman NG, Stokes PE (1999): Psychomotor performance and monoamine function in bipolar and unipolar affective disorders. *Biol Psychiatry* 45, 979–988
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002): Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage* 15, 273–289
- Uher R, Farmer A, Maier W, Rietschel M, Hauser J, Marusic A, Mors O, Elkin A, Williamson RJ, Schmael C et al. (2008): Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychol Med* 38, 289–300
- Urcelay GP, Miller RR: 1.03 - Retrieval from Memory. In: Byrne JH (Hrsg.): *Learning and Memory: A Comprehensive Reference*. Academic Press, Oxford 2008, 53–73
- Versace A, Almeida JRC, Hassel S, Walsh ND, Novelli M, Klein CR, Kupfer DJ, Phillips ML (2008): Elevated Left and Reduced Right Orbitomedial Prefrontal Fractional Anisotropy in Adults With Bipolar Disorder Revealed by Tract-Based Spatial Statistics. *Arch Gen Psychiatry* 65, 1041–1052
- Wagner M, Jurcoane A, Hattingen E (2013): The U Sign: Tenth Landmark to the Central Region on Brain Surface Reformatted MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 34, 323–326
- Walker MP, Brakefield T, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R (2002): Practice with Sleep Makes Perfect: Sleep-Dependent Motor Skill Learning. *Neuron* 35, 205–211
- Walker MP, Brakefield T, Seidman J, Morgan A, Hobson JA, Stickgold R (2003): Sleep and the Time Course of Motor Skill Learning. *Learn Mem* 10, 275–284
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B: *How does MRI work? an introduction to the physics and function of magnetic resonance imaging*. 2. Auflage; Springer, Berlin 2006
- Weiss-Blankenhorn P, Fink GR: Motorik und Handlung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2. Auflage; Springer, Berlin 2013, 279–300
- Werf-Eldering MJ van der, Burger H, Holthausen EAE, Aleman A, Nolen WA (2010): Cognitive Functioning in Patients with Bipolar Disorder: Association with Depressive Symptoms and Alcohol Use. *PLOS ONE* 5, e13032
- Weyer G: *Internationale Skalen für Psychiatrie*. 5. Auflage; Beltz Test GmbH, Göttingen 2005
- Weyer G, Koeppen D: *Internationale Skalen für Psychiatrie*. 6. Auflage; Beltz Test GmbH, Göttingen 2015
- Wohlschläger A, Kellermann T: Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.): *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2. Auflage; Springer, Berlin 2013, 151–171
- Wongsripuemtet J, Tyan AE, Carass A, Agarwal S, Gujar SK, Pillai JJ, Sair HI (2018): Preoperative Mapping of the Supplementary Motor Area in Patients with Brain Tumor Using Resting-State fMRI with Seed-Based Analysis. *Am J Neuroradiol* 39, 1493–1498

- Wu CW, Lin SHN, Hsu LM, Yeh SC, Guu SF, Lee SH, Chen CC (2020): Synchrony Between Default-Mode and Sensorimotor Networks Facilitates Motor Function in Stroke Rehabilitation: A Pilot fMRI Study. *Front Neurosci* 14, 548
- Xiong J, Parsons LM, Gao JH, Fox PT (1999): Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum Brain Mapp* 8, 151–156
- Yin Y, Wang M, Wang Z, Xie C, Zhang Haisan, Zhang Hongxing, Zhang Z, Yuan Y (2018): Decreased cerebral blood flow in the primary motor cortex in major depressive disorder with psychomotor retardation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 81, 438–444
- Young KS, Parsons CE, Stein A, Kringelbach ML (2015): Motion and emotion: depression reduces psychomotor performance and alters affective movements in caregiving interactions. *Front Behav Neurosci* 9, 26
- Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P (1997): Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120, 141–157
- Zhang J, Magioncalda P, Huang Z, Tan Z, Hu X, Hu Z, Conio B, Amore M, Inglese M, Martino M, Northoff G (2019): Altered Global Signal Topography and Its Different Regional Localization in Motor Cortex and Hippocampus in Mania and Depression. *Schizophr Bull* 45, 902–910
- Zhou HX, Chen X, Shen YQ, Li L, Chen NX, Zhu ZC, Castellanos FX, Yan CG (2020): Rumination and the default mode network: Meta-analysis of brain imaging studies and implications for depression. *NeuroImage* 206, 116287
- Zisook S, Lesser I, Stewart JW, Wisniewski SR, Balasubramani G k., Fava M, Gilmer WS, Dresselhaus TR, Thase ME, Nierenberg AA et al. (2007): Effect of Age at Onset on the Course of Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 164, 1539–1546

Danksagung

Ich danke meinem Erstbetreuer und unmittelbaren Ansprechpartner PD Dr. Roberto Goya-Maldonado für die Überlassung des Themas sowie dafür, dass er stets in hervorragendem Maße fachlich und edukativ den Vorangang des Projektes unterstützte. Zudem danke ich meinem Zweitbetreuer PD Dr. Peter Dechent für die kompetente und zuverlässige Begleitung des Projektes. Weiterhin danke ich Prof. Dr. Jens Wiltfang für die freundliche Übernahme der Betreuung und die Begleitung des Promotionsvorhabens vor der Habilitation von Herrn Goya-Maldonado.

Zudem möchte ich Dr. Aditya Singh für seine herausragende praktische Hilfe bei verschiedenen Analyseschritten und beim Erlernen des Programmierens danken. Weiterhin auch für die Überlassung von Skripten und Daten, welche ich für meine Arbeit weiternutzen durfte. Ebenso möchte ich Dr. Vladislav Kozyrev für seine Hilfe bei der Methodenfindung danken.

Weiterhin gilt mein Dank Sören Noack und weiteren Mitarbeitenden des Labors für systemische Neurowissenschaften und Bildgebung in der Psychiatrie für die praktische Durchführung der Studie AFFDIS und die Überlassung der Rohdaten.

Ebenfalls gilt mein Dank meinen Kooperationspartnerinnen Dr. Renate Schweizer und Anna Muellen für den interessanten fachlichen Austausch und die weiterführenden Ideen.

Außerdem danke ich den Mitarbeitenden der wissenschaftlichen Serviceeinrichtung MR-Forschung in den Neurowissenschaften der Universitätsmedizin Göttingen, insbesondere Carsten Schmidt-Samoa, für ihre Beratung zur Lösung des Problems der Artefakte.

Ebenso danke ich den Mitarbeitenden der wissenschaftlichen Serviceeinheit Medizinische Biometrie und Statistische Bioinformatik der Universitätsmedizin Göttingen, insbesondere Fabian Kück, für die statistische Beratung bezüglich der durchgeführten behavioralen Analyse.

Zudem danke ich allen Mitarbeitenden des Labors für systemische Neurowissenschaften und Bildgebung in der Psychiatrie für die Hilfe beim Erlernen der Erhebung von Studiendaten anhand der aktuellen Studie PreNeSt. Außerdem für die hervorragende Zusammenarbeit sowie den persönlichen Austausch und nicht zuletzt auch für weitere Tipps und Hinweise auch auf dieses Projekt bezogen.