



Das Zusammenspiel von Herz und Gehirn: Interozeptive Genauigkeit, Herzratenvariabilität und funktionelle Konnektivität kortikaler Netzwerke bei depressiven Patientinnen und Patienten

[The interplay of heart and brain: Interoceptive accuracy, heart rate variability, and functional connectivity of cortical networks in patients with depression]

Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Klasse Neurowissenschaften

Vorgelegt von

Marc Manuel Blickle

aus

Mainz

Würzburg 2023

Eingereicht am:

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzende: Prof. Dr. Carmen Villmann

1. Betreuer: Prof. Dr. Andreas Menke

2. Betreuer: Prof. Dr. Paul Pauli

3. Betreuer: Prof. Dr. Jürgen Deckert

4. Betreuer: Prof. Dr. Matthias Gamer

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Danksagung

Die Entstehung dieser Arbeit wäre ohne die Unterstützung und das Mitwirken vieler Personen nicht möglich gewesen. Für das Gelingen dieses Projekts möchte ich mich ausdrücklich bedanken.

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen Supervisoren bedanken:

Herrn Prof. Dr. Jürgen Deckert danke ich sehr und insbesondere für die Möglichkeit des wissenschaftlichen Arbeitens am Universitätsklinikum, die Überlassung eines faszinierenden Promotionsthemas, das entgegengebrachte Vertrauen, den fachlichen Rat sowie die fortwährende Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. Andreas Menke möchte ich sehr für die Erstbetreuung dieser Arbeit, die fachlichen Anregungen, die Supervision – zunächst vor Ort und später aus Bernau – sowie die stets zuversichtliche Grundhaltung danken.

Herrn Prof. Dr. Paul Pauli danke ich besonders für den wertvollen Austausch und das Mitwirken im Promotionskomitee.

Herrn Prof. Dr. Matthias Gamer danke ich sehr für die Anregungen und besonders für die Unterstützung beim Exterozeptionsparadigma.

Vielen Dank auch an Frau Prof. Dr. Sarah Kittel-Schneider für die Unterstützung im klinischen Alltag und Herrn Prof. Dr. Martin Herrmann für die Hilfe bei der Auswertung der fMRT-Daten.

Allen Doktorandinnen und Doktoranden der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Andreas Menke möchte ich für ihre Unterstützung danken, ebenso allen ärztlichen und psychologischen Kolleginnen und Kollegen, mit denen ich zusammenarbeiten durfte.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitenden des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie. Herrn Dr. György Homola danke ich für die geduldige Unterstützung bei den zeitaufwändigen MRT-Messungen.

Ein herzliches Dankeschön ergeht an Dr. Yannik Stegmann. Die gemeinsame Zeit im Büro und die bereichernden, spannenden Diskussionen – dies hat mir viel Freude bereitet.

Ein ganz großes Dankeschön an alle Patientinnen und Patienten sowie Probandinnen und Probanden, die mit ihrer Studienteilnahme diese Arbeit ermöglicht haben. Allen Teilnehmenden möchte ich insbesondere dafür danken, dass sie mitunter lange Anfahrtswege auf sich genommen haben. Darüber hinaus danke ich allen Studienteilnehmenden für ihr Vertrauen und ihre Geduld.

Im privaten Umfeld haben mich zahlreiche wunderbare Personen unterstützt und begleitet. Hierfür möchte ich mich von Herzen bedanken.

Meinen Freunden Dr. Lisa Weller und Markus Hiltcher möchte ich für ihre überaus hilfreichen sprachlichen Anmerkungen danken.

Meinen Eltern danke ich herzlichst für ihre Unterstützung: für die stetige Förderung und den emotionalen Halt.

Und schließlich danke ich meiner Freundin aus tiefstem Herzen für all ihre Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Summary	3
1 Einleitung	5
1.1 Depression: Symptomatik, Epidemiologie und Pathogenese	5
1.2 Ängstliche Depression	5
1.3 Interozeption.....	6
1.3.1 Definition und Konzeptualisierung.....	6
1.3.2 Interozeption und Emotionstheorien	7
1.3.3 Messverfahren zur interozeptiven Genauigkeit (IAc).....	8
1.3.4 Interozeptive Genauigkeit (IAc) und psychische Erkrankungen.....	9
1.3.5 Interozeptive Genauigkeit (IAc) und Depression	10
1.4 Herzratenvariabilität (HRV) und Depression	13
1.5 Interozeption, Depression und Neurowissenschaften.....	14
1.5.1 Interozeption: Neuroanatomie und Neurobiologie	14
1.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT), task-based	15
sowie resting-state fMRT	15
1.5.3 Interozeption bei Gesunden und Depressiven: task-based fMRT.....	16
1.5.4 Interozeption bei Gesunden und Depressiven: resting-state fMRT	18
1.5.4.1 Netzwerkspezifisch	18
1.5.4.2 Default Mode Network (DMN)	18
1.5.4.3 Salience Network (SN).....	19
1.6 Ziel der Arbeit	19
1.6.1 Fragestellung.....	19
1.6.2 Hypothesen	20
2 Methoden.....	22
2.1 Studie 1 (Baseline)	22
2.1.1 Stichprobe	22
2.1.2 Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien und Rekrutierung	22
2.1.3 Psychometrische Maße	23

2.1.3.1	Hamilton Rating Depression Scale (HAMD)	23
2.1.3.2	Beck Depressions-Inventar (BDI)	24
2.1.3.3	State-Trait-Angstinventar (STAI-T)	24
2.1.3.4	Angstsensitivitätsindex (ASI)	24
2.1.3.5	Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7)	25
2.1.3.6	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	25
2.1.4	Ablauf und Paradigma	25
2.1.4.1	Testdiagnostik	25
2.1.4.2	Interozeptionsparadigma	26
2.1.4.3	Herzratenvariabilitätsmessung	27
2.1.4.4	Exterozeptionsparadigma	27
2.1.4.5	fMRT-Datenakquisition	28
2.2	Studie 2 (Follow-up)	29
2.2.1	Stichprobe	29
2.2.2	Psychometrische Maße	29
2.2.3	Ablauf und Paradigma	29
2.3	fMRT-Vorverarbeitung und funktionelle Konnektivitätsanalysen	30
2.4	Statistische Analyse	32
2.4.1	Allgemein	32
2.4.2	Psychometrische Daten zur Klassifikation ängstliche Depression und Therapieresponse	33
2.4.3	Interozeptionsparadigma	33
2.4.4	Exterozeptionsparadigma	34
2.4.5	Herzratenvariabilität (HRV)	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Studie 1 (Baseline)	36
3.1.1	Stichprobencharakterisierung	36
3.1.2	Psychometrie	38
3.1.3	Interozeption und Ratings	43
3.1.4	Exterozeption	45

3.1.5	Herzratenvariabilität (HRV)	45
3.1.6	resting-state fMRT	46
3.1.7	Korrelationsanalysen	54
3.2	Studie 2 (Follow-up).....	55
3.2.1	Stichprobencharakterisierung	55
3.2.2	Psychometrie.....	56
3.2.3	Interozeption und Ratings	58
3.2.4	Exterozeption.....	65
3.2.5	Herzratenvariabilität (HRV)	67
3.2.6	resting-state fMRT	69
3.2.7	Korrelationsanalysen	74
4	Diskussion	76
4.1	Studie 1	76
4.2	Studie 2	83
4.3	Limitationen	87
4.4	Ausblick	89
4.5	Conclusio.....	90
5	Literaturverzeichnis.....	91
Anhang	I	
I.	Weitere Ergebnisse	II
II.	Tabellenverzeichnis	VII
III.	Abbildungsverzeichnis	X
IV.	Abkürzungsverzeichnis	XIV
V.	Curriculum Vitae	XVI
VI.	Publikationen	XVII
Eidesstattliche Erklärung	XVIII	

Zusammenfassung

Hintergrund: Depressionen zählen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen. Depressive Symptome umfassen beeinträchtigte kognitive Funktionen, vegetative Beschwerden und ein verändertes emotionales Erleben. Die defizitäre Wahrnehmung interner körperlicher Signale wird sowohl mit der Pathogenese der Depression als auch mit Angststörungen in Verbindung gebracht. Interozeptive Genauigkeit (IAc) beschreibt dabei die Fähigkeit, körperliche Empfindungen wie den eigenen Herzschlag akkurat wahrzunehmen und wird mit einer Herzwahrnehmungsaufgabe erfasst. In bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) war eine niedrigere IAc mit einer verringerten Inselaktivität assoziiert. Während der Ruhezustandsmessung des Gehirns (resting-state fMRT) kann in Abwesenheit einer Aufgabe die intrinsische Aktivität des Gehirns gemessen werden. Dies ermöglicht die Identifizierung von kortikalen Netzwerken. Depressive Patienten weisen eine veränderte funktionelle Konnektivität innerhalb und zwischen einzelnen Netzwerken wie dem Salience Network (SN), welchem die Insel zugerechnet wird, und dem Default Mode Network (DMN) auf. Bisherige Studien, in denen überwiegend jüngere depressive Patienten untersucht wurden, kamen jedoch hinsichtlich der IAc und den kortikalen Netzwerken zu inkonsistenten Ergebnissen. Insbesondere ist unklar, inwieweit sich die IAc nach einem Therapieansprechen verändert, von der Herzratenvariabilität (HRV) moduliert wird und welche Auswirkungen dies auf die funktionelle Konnektivität kortikaler Netzwerke hat.

Ziele: Eine veränderte IAc und HRV wie auch funktionelle Konnektivitätsunterschiede im DMN und SN könnten Biomarker der Depression darstellen. Im Rahmen einer Längsschnittuntersuchung wurde getestet, ob ältere depressive Patienten über eine verringerte IAc, eine geringere HRV und über eine veränderte funktionelle Konnektivität im SN sowie DMN verfügen. Darüber hinaus sollte erforscht werden, in welchem Ausmaß sich Patienten, die auf die Behandlung ansprachen (Responder), von sogenannten Non-Respondern in Bezug auf die IAc, die HRV, das SN und das DMN unterscheiden.

Methoden: In Studie 1 (Baseline) wurden 30 größtenteils medizierte, schwer depressive Patienten (> 50 Jahre) und 30 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die IAc wurde in einer Herzwahrnehmungsaufgabe ermittelt und die HRV bestimmt. Zusätzlich wurde eine resting-state fMRT durchgeführt. Eine funktionelle Konnektivitätsanalyse für Saatregionen im SN und DMN wurde mit einem saatbasierten Ansatz (seed-to-voxel) durchgeführt. Für eine Subgruppenanalyse wurde die Patientengruppe in ängstlich-depressive und nicht-ängstlich depressive Patienten unterteilt.

In Studie 2 (sechs Monate Follow-up) wurde die Studienkohorte nochmals untersucht. Es nahmen 21 Personen der Patientengruppe und 28 Probanden der Kontrollgruppe teil. Wiederum wurden die IAc und die HRV bestimmt. Außerdem fand eine resting-state fMRT-Messung statt. Die Patientengruppe wurde unterteilt in depressive Responder und Non-Responder.

Ergebnisse: In Studie 1 zeigten depressive Patienten eine funktionelle Hypokonnektivität zwischen einzelnen Saatregionen der Insel (SN) und Teilen des superioren frontalen Gyrus, des supplementärmotorischen Cortex, des lateralen okzipitalen Cortex sowie des Okzipitalpols. Zudem wiesen depressive Patienten zwischen der Saatregion im anterioren Teil des DMN und der Insel sowie dem Operculum eine erhöhte funktionelle Konnektivität auf. Die Gruppen unterschieden sich nicht in der IAc und der HRV. Ängstlich-depressive Patienten zeigten eine höhere funktionelle Konnektivität innerhalb der Insel als nicht-ängstlich depressive Patienten, jedoch zeigten sich keine Unterschiede in der IAc und der HRV.

In Studie 2 wiesen depressive Non-Responder im Vergleich zu Respondern eine Hyperkonnektivität zwischen dem posterioren DMN und dem Frontalpol sowie zwischen dem posterioren DMN und temporalen Arealen im SN auf. Keine funktionellen Konnektivitätsunterschiede zeigten sich für die Saatregionen im SN. Depressive Responder, Non-Responder und die Kontrollprobanden unterschieden sich in ihrer IAc und HRV nicht.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der Studien unterstreichen, dass bei depressiven Patienten, Respondern und Non-Respondern Unterschiede in der intrinsischen Gehirnaktivität funktioneller Netzwerke bestehen, jedoch nicht in der akkuraten Wahrnehmung des eigenen Herzschlages und der HRV. Therapeutische Interventionen, die auf eine Verbesserung der IAc abzielen, könnten insbesondere für Non-Responder dennoch eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit darstellen. Für eine personalisierte Medizin könnte die weitere Erforschung von kortikalen Netzwerken einen wesentlichen Beitrag leisten, um ein individuelles Therapieansprechen zu präzisieren.

Summary

Background: Major depressive disorder (MDD) is among the most prevalent psychiatric disorders. Symptoms include impaired cognitive functions, vegetative complaints, and altered emotional experience. The deficient perception of internal body signals is associated with the pathogenesis of depression and anxiety disorders. Interoceptive accuracy (IAc) refers to the ability to accurately perceive bodily sensations (e.g., own heartbeat) and is assessed via a heartbeat perception task. In neuroimaging studies using functional magnetic resonance imaging (fMRI) lower IAc was associated with reduced insula activity. Resting-state fMRI allows to measure intrinsic brain activity without performing a task. This enables the identification of cortical networks. Patients with depression exhibit altered functional connectivity within and between various networks: the salience network (SN), which comprises the insula, and the default mode network (DMN). Previous studies investigating IAc and cortical networks in predominantly younger patients with depression yielded inconsistent results. In particular it remains unclear to what extent IAc alters after treatment response and how it is modulated by heart rate variability (HRV). The impact of changed IAc on the functional connectivity of cortical networks is insufficiently understood.

Objectives: Altered IAc and HRV as well as functional connectivity differences in DMN and SN could serve as biomarkers of MDD. In a longitudinal study it was investigated, whether middle-aged and older patients with depression exhibit lower IAc, reduced HRV, and altered functional connectivity in SN and DMN. Furthermore, differences between depressed responders and non-responders with regard to IAc, HRV, SN, and DMN were investigated.

Methods: In Study 1 (baseline) 30 mostly medicated patients with depression (> 50 years) and 30 healthy controls were examined. IAc was measured by the heartbeat perception task and HRV was assessed. Additionally, all participants underwent resting-state fMRI. Seed-to-voxel resting-state functional connectivity analysis with seeds in the SN and the DMN was conducted. The patient group was divided into anxious and non-anxious depressed patients for a subgroup analysis.

In Study 2 (six-month follow-up) participants were invited again. 21 persons from the former patient group and 28 healthy controls participated. IAc was measured, HRV assessed, and resting-state fMRI acquired. The former depressed patient group was split into responders and non-responders.

Results: In Study 1 patients with depression showed functional hypoconnectivity between several seeds in the insula (SN) and parts of the superior frontal gyrus, the supplementary motor cortex, the lateral occipital cortex, and the occipital pole. Patients with depression exhibited higher functional connectivity between the seed region in the anterior DMN and the insula together with the operculum. Groups did not differ with regard to IAc and HRV. Patients with anxious depression showed higher functional connectivity within the insula than patients with non-anxious depression without alterations in IAc and HRV.

In Study 2 non-responders exhibited hyperconnectivity between the posterior DMN and the frontal pole as well as between the posterior DMN and temporal areas in the SN compared to responders. No functional connectivity differences were found for seed regions in the SN. There were no group differences between responders, non-responders, and healthy controls with regard to IAc and HRV.

Conclusions: The findings underscore differences in intrinsic functional connectivity between patients with depression, responders, and non-responders. However, patients with depression showed normal IAc and HRV. Yet, therapeutical interventions enhancing IAc could be a useful additional treatment option especially for non-responders. In terms of personal medicine, further research of functional connectivity of cortical networks might contribute to a prediction of treatment response.

1 Einleitung

1.1 Depression: Symptomatik, Epidemiologie und Pathogenese

Die depressive Störung – im Englischen als major depressive disorder (MDD) bezeichnet – gehört zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Jacobi et al., 2014). Nach der ICD-10-Klassifikation sind depressive Erkrankungen durch die Hauptsymptome einer gedrückten, depressiven Stimmung, einem Interessen- oder Freudverlust und einem verminderten Antrieb gekennzeichnet (Dilling, Mombour, Schmidt & Schulte-Markwort, 2011). Zu den Zusatzsymptomen zählen: Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühles, unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte Schuldgefühle, Suizidgedanken oder Suizidhandlungen, ein vermindertes Konzentrationsvermögen, psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung, Schlafstörungen, Appetitverlust bzw. Appetitzunahme mit Gewichtsveränderung (Dilling et al., 2011). Je nach Anzahl der Symptome lassen sich eine leichte, mittelgradige und schwere depressive Episode diagnostizieren. Die schwere depressive Episode kann mit oder ohne psychotische Symptome auftreten.

Die 12-Monatsprävalenz für eine MDD beträgt etwa 6%, die Lebenszeitprävalenz etwa 15% (Bromet et al., 2011). Das Erkrankungsrisiko für Frauen ist in etwa doppelt so hoch wie für Männer (Jacobi et al., 2014). Die MDD zählt zu den führenden Erkrankungen, die mit einer hohen Anzahl an verlorenen gesunden Lebensjahren (engl. disability-adjusted life years) einhergehen (Ferrari et al., 2013). Eine MDD ist mit einem erhöhten Risiko für somatische Erkrankungen assoziiert, beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Krebserkrankungen (Otte et al., 2016; Whooley & Wong, 2013).

Die Pathogenese der MDD ist komplex und geht neben genetischen, epigenetischen, sozialen und Umweltfaktoren (vgl. Review Otte et al., 2016) u.a. auf neurobiologischer Ebene mit einer veränderten Neurotransmission, inflammatorischen Prozessen, reduzierter Neuroplastizität und strukturellen sowie funktionellen Gehirnveränderungen einher (Dean & Keshavan, 2017).

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs einer MDD und hinsichtlich einer Therapieprognose kann es hilfreich sein, das Ausmaß der Ängstlichkeit zu erfassen.

1.2 Ängstliche Depression

Komorbid zu einer depressiven Erkrankung tritt häufig Angst auf (Goldberg & Fawcett, 2012). Die Komorbidität zwischen einer MDD und einer Angststörung beträgt etwa 51% (Fava et al., 2000). Als ein Subtyp der MDD kann eine ängstliche Depression (engl. anxious depression) angesehen werden. Die Prävalenz wird in einer Übersichtsarbeit mit 42-78%

angegeben (Gaspersz, Nawijn, Lamers & Penninx, 2018). Patienten mit einer ängstlichen Depression haben ein höheres Suizidrisiko (Seo et al., 2011), schwerere Krankheitsverläufe (Fava et al., 2004; Menke et al., 2018) und zeigen ein geringeres Therapieansprechen als nicht-ängstlich depressive Patienten (Domschke, Deckert, Arolt & Baune, 2010; Fava et al., 2008; Menke et al., 2018).

Der Begriff ängstliche Depression ist nicht einheitlich definiert, für die folgende Arbeit wird ein dimensionaler Ansatz gewählt. Dies bedeutet, dass zu einer bestehenden MDD ein zusätzlich hohes Angstlevel auftritt. Dieses Angstlevel wird als ein Ängstlichkeits-/Somatisierungsfaktor ≥ 7 von der 17-Item bzw. 21-Item Version der Hamilton Rating Depression Scale (HAMD) definiert (Fava et al., 2004). Der Ängstlichkeits-/Somatisierungsfaktor der HAMD beinhaltet folgende Items: psychische Angst, somatische Angst, gastrointestinale körperliche Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Hypochondrie und Krankheitseinsicht (Cleary & Guy, 1977). Eine ängstliche Depression ist demnach ein Subtyp der MDD und keine komorbid auftretende Erkrankung.

Auf biologischer Ebene wird eine ängstliche Depression mit einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse in Verbindung gebracht (Meller et al., 1995) und es werden die bereits in Kapitel 1.1 erwähnten neurobiologische Veränderungen berichtet.

Für ein besseres Krankheitsverständnis und für eine reliablere Vorhersage des Therapieansprechens besteht sowohl für die Depression als auch die ängstliche Depression die Notwendigkeit der Identifizierung von Biomarkern (Domschke, Deckert et al., 2010; Kennis et al., 2020). Als ein Biomarker bei psychischen Erkrankungen wird Interozeption diskutiert (Khalsa & Lapidus, 2016; Khalsa et al., 2018).

1.3 Interozeption

1.3.1 Definition und Konzeptualisierung

Für das Konstrukt Interozeption gibt es zahlreiche unterschiedliche Definitionen (vgl. Khalsa & Lapidus, 2016). In der vorliegenden Arbeit wird unter Interozeption die Wahrnehmung von internen körperlichen Zuständen verstanden (Khalsa & Lapidus, 2016). Interozeptive Prozesse können das kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, urogenitale, nozizeptive, thermoregulatorische, viszerale und autonome System betreffen (vgl. Khalsa et al., 2018). Sie umfassen körperliche Signale wie Hunger, Körpertemperatur, Herzrate und Blutzuckerwert (Murphy, Brewer, Catmur & Bird, 2017). Ziel ist es, den Körper in einem homöostatischen Zustand zu halten (Khalsa et al., 2018). Die vorliegende Arbeit fokussiert auf kardiale Interozeptionsprozesse, wofür gelegentlich auch der Terminus Kardiozeption verwendet wird.

In Abgrenzung zum Begriff Interozeption existieren die Begriffe Exterozeption und Propriozeption. Exterozeption beschreibt die Wahrnehmung von äußeren Stimuli bzw. der äußeren Umwelt, wohingegen Propriozeption die Wahrnehmung der Lage und Bewegung des eigenen Körpers im Raum bezeichnet (Ceunen, Vlaeyen & van Diest, 2016).

Zur präziseren Definition und zum besseren Verständnis postulierten Garfinkel, Seth, Barrett, Suzuki und Critchley (2015) ein Interozeptionsmodell mit drei Dimensionen: Erstens interozeptive Genauigkeit (engl. interoceptive accuracy, IAc), zweitens interozeptive Sensibilität (engl. interoceptive sensibility) und drittens interozeptives Bewusstsein (engl. interoceptive awareness). Interozeptive Genauigkeit ist gemäß Garfinkel et al. (2015) als objektive Genauigkeit definiert, interne körperliche Empfindungen wahrzunehmen. Die IAc kann über objektive Tests wie beispielsweise eine sogenannte mental tracking task (siehe Kapitel 1.3.3) erfasst werden. Interozeptive Sensibilität beschreibt die subjektive Eigenschaft, interne körperliche Veränderungen wahrzunehmen. Die interozeptive Sensibilität wird über Fragebögen oder Interviews erhoben, z.B. den Porges Body Perception Questionnaire (Porges, 1993). Interozeptives Bewusstsein stellt die metakognitive Fähigkeit dar, wie genau interozeptive Prozesse wahrgenommen werden können. Interozeptive Bewusstheit wird als das Verhältnis zwischen der objektiven Leistung (IAc) und dem Bewusstsein, d.h. der subjektiven Bewertung über diese Leistung, definiert. Die Autoren konnten zeigen, dass die drei Dimensionen ihres Modells verschieden und dissoziierbar waren (Garfinkel et al., 2015). Für die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit ist vor allem das Konstrukt der IAc relevant.

Zunächst soll jedoch der Begriff Interozeption mit bekannten Emotionstheorien in Verbindung gebracht werden, da Interozeption eine Schlüsselrolle bei kognitiven und emotionalen Prozessen zugeschrieben wird (Critchley & Garfinkel, 2017, 2018).

1.3.2 Interozeption und Emotionstheorien

Die Wahrnehmung von körpereigenen Signalen – und somit Interozeptionsprozessen – findet sich in verschiedenen Emotionstheorien wieder. William James postulierte, dass Emotionen als Folge von viszeralempfindungen entstehen (James, 1884). Nach der Wahrnehmung eines Stimulus kommt es zu physiologischen Veränderungen (z.B. Blutdruck, Herzrate) und die Wahrnehmung dieser Veränderungen kann emotionales Erleben hervorrufen. Folglich ging James davon aus, dass Personen nicht weinen, weil sie traurig sind, sondern traurig sind, weil sie weinen (James, 1884). Dies impliziert auch, dass unterschiedliche Emotionen von unterschiedlichen körperlichen Veränderungen hervorgerufen werden. Zur etwa gleichen Zeit stellte der dänische Wissenschaftler Carl Lange ähnliche Überlegungen auf, weshalb von der James-Lange-Theorie gesprochen wird (Eder & Brosch, 2017). Als großer Kritikpunkt an der James-Lange-Theorie stellte sich heraus, dass dieselben

viszeralen Veränderungen verschiedene emotionale und nichtemotionale Zustände hervorrufen können (Cannon, 1927).

Schachter und Singer (1962) postulierten vor diesem Hintergrund die Zwei-Faktoren-Theorie der Emotion. Zentral ist hierbei, dass neben einer unspezifischen, aber notwendigen physiologischen Erregung eine kognitive Bewertung erfolgt. Erst durch das Zusammenspiel von physiologischer Erregung und deren Attribution entstehen Emotionen.

Eine neuere Emotionstheorie auf Basis der neurowissenschaftlichen Forschung ist die Hypothese der somatischen Marker (Damasio, 1996). Ausgehend von der Beobachtung, dass Personen mit Läsionen im ventromedialen präfrontalen Cortex eine verringerte Fähigkeit haben Emotionen wahrzunehmen und auszudrücken, wurde diese Hypothese formuliert. Als somatische Marker werden bewusste oder unbewusste physiologische Empfindungen angesehen, die bei emotionalen Ereignissen aktiviert werden und im ventromedialen präfrontalen Cortex repräsentiert sind. Diesen somatischen Markern wird bei Entscheidungsprozessen eine bedeutende Rolle zugeschrieben (Damasio, 1996).

In der Tradition der James-Lange-Theorie, der Zwei-Faktoren-Theorie und der Hypothese der somatischen Marker lässt sich festhalten, dass Interozeption für emotionales Erleben eine wichtige Rolle einnimmt.

1.3.3 Messverfahren zur interozeptiven Genauigkeit (IAc)

Zur Messung der IAc existieren zwei verbreitete Paradigmen: Die Herzdetectionsaufgabe (engl. heartbeat detection task (HDT); z.B. Whitehead, Drescher, Heiman & Blackwell, 1977) und die Herzwahrnehmungsaufgabe (engl. heartbeat tracking task/heartbeat counting task (HCT)/mental tracking task (Schandry, 1981)).

In der HDT wird Probanden typischerweise eine Serie externer Stimuli in Form von Tönen dargeboten. Aufgabe der Probanden ist es anzugeben, ob die Präsentation der Stimuli synchron oder asynchron zum eigenen Herzschlag erfolgt.

In einer HCT sollen die Probanden über verschiedene Zeitintervalle ihre eigenen Herzschläge zählen, ohne den Puls zu fühlen, die Atmung zu verändern oder externe Hilfsmittel zu verwenden. Parallel werden die Herzschläge aufgezeichnet, z.B. mit einem Elektrokardiogramm (EKG) oder einer Pulsuhr. Nach jedem Durchgang sollen die gezählten Herzschläge berichtet werden. Die Anzahl der gezählten Herzschläge wird verglichen mit der Anzahl der gemessenen Herzschläge. Pro Durchgang kann somit ein Score berechnet werden, der als Maß für die IAc dient (vgl. Furman, Waugh, Bhattacharjee, Thompson & Gotlib, 2013).

$$IAC = \frac{1}{\text{Anzahl Durchgänge}} \sum \left(1 - \frac{|\text{gemessene Herzschläge} - \text{gezählte Herzschläge}|}{\text{gemessene Herzschläge}} \right)$$

Der Score kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je höher der Wert, desto geringer ist die Differenz zwischen gezählten und gemessenen Herzschlägen. Höhere Werte spiegeln somit eine höhere IAc wider.

Der Vorteil der HCT besteht darin, dass sie leicht und kostengünstig anzuwenden ist. Die Test-Retest-Reliabilität wird mit bis zu .81 angegeben (Herbert, Herbert & Pollatos, 2011). Die HCT gilt trotz mancher Kritik (Corneille, Desmedt, Zamariola, Luminet & Maurage, 2020; Ring, Brener, Knapp & Mailloux, 2015; Zamariola, Maurage, Luminet & Corneille, 2018) als ein valides Maß zur Erfassung der IAc (Ainley, Tsakiris, Pollatos, Schulz & Herbert, 2020).

Verschiedene Studien konnten allerdings zeigen, dass die Leistung in einer HCT von mehreren physiologischen und psychischen Faktoren beeinflusst wird: der Herzrate und der Herzratenvariabilität (HRV) im Ruhezustand (Knapp-Kline & Kline, 2005), dem systolischen Blutdruck (O'Brien, Reid & Jones, 1998), dem Body-Mass-Index (BMI; Rouse, Jones & Jones, 1988) und dem Vorwissen über die Herzrate im Ruhezustand (Brener & Ring, 2016; Ring & Brener, 1996). Kritisiert wird zudem, dass Personen ohne ihre Herzschläge wahrzunehmen bzw. zu zählen die Sekunden für ein bestimmtes Zeitintervall zählen/schätzen können und auf Basis dieses Wertes ihre angenommenen Herzschläge schätzen/errechnen können (Montgomery & Jones, 1984). Um dies zu verhindern wird als Kontrollaufgabe die Durchführung einer Zeitschätzaufgabe (engl. time estimation task) empfohlen (Ehlers & Breuer, 1992). In dieser sollen Personen für unterschiedliche Zeitintervalle die Sekunden schätzen. Es kann somit getestet werden, ob die Leistung in einer HCT unabhängig von der Leistung in einer Zeitschätzaufgabe ist (Ehlers & Breuer, 1992).

Da bei verschiedensten psychischen Erkrankungen das emotionale Erleben verändert ist, stellt sich die Frage, ob und inwiefern dabei auch die IAc verändert ist.

1.3.4 Interozeptive Genauigkeit (IAc) und psychische Erkrankungen

Eine veränderte IAc kann mit mehreren psychischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Bezüglich Ängstlichkeit konnten Domschke, Stevens, Pfeleiderer und Gerlach (2010) in einer Übersichtsarbeit zeigen, dass Personen mit einer hohen Angstsensitivität den eigenen Herzschlag besser wahrnehmen können, genauso wie Personen mit einer hohen Trait-Ängstlichkeit. Die Autoren geben dafür eine mittlere Effektstärke an. Studien konnten zeigen, dass Patienten mit Panikstörung im Vergleich zu nicht-psychiatrischen Kontrollpersonen eine höhere IAc aufweisen (Ehlers & Breuer, 1992) und es unter diesen einen höheren Anteil an akkuraten Wahrnehmern des eigenen Herzschlages gibt (van der Does, van Dyck & Spinhoven, 1997). Der erhöhte IAc-Score bei Personen mit Panikattacken und Panikstörung

wird insgesamt auf eine erhöhte Sensibilität für körperliche Veränderungen zurückgeführt. Verbunden mit einer dysfunktionalen, katastrophisierenden Interpretation dieser Veränderungen wird vermutet, dass eine hohe interozeptive Genauigkeit bei dieser Personengruppe einen Risikofaktor für eine Panikstörung darstellt (Domschke, Stevens et al., 2010). Insbesondere für die MDD haben diese Resultate eine hohe Relevanz, werden Angststörungen doch als Risikofaktor für depressive Episoden diskutiert (Kessler, Petukhova, Sampson, Zaslavsky & Wittchen, 2012).

Da sich auch während einer MDD Ängste, Gewichtsveränderungen und Alexithymie zeigen können, ist anzunehmen, dass auch bei einer MDD interozeptive Veränderungen auftreten.

1.3.5 Interozeptive Genauigkeit (IAc) und Depression

Depressive Erkrankungen gehen mit kognitiven, affektiven und somatischen Symptomen einher. Interozeptive Beeinträchtigungen können sich in Form von vermindertem oder gesteigertem Appetit, Erschöpfung oder innerer Unruhe bemerkbar machen (vgl. Khalsa et al., 2018).

Eine Reihe von Studien untersuchte, ob und inwiefern depressive Erkrankungen mit interozeptiven Dysfunktionen einhergehen. In den nachfolgenden Studien wurde der IAc-Score mit der HCT von Schandry (1981) bzw. leichten Modifikationen (Anzahl der Durchgänge) untersucht. In einer ersten Studie konnten Ehlers und Breuer (1992) zeigen, dass depressive Personen eine geringe IAc aufweisen verglichen mit Personen, die an einer Panikstörung oder einer generalisierten Angststörung (GAS) leiden. Wie bereits erwähnt werden Angststörungen – und vor allem die Panikstörung – mit einer erhöhten IAc in Verbindung gebracht (Domschke, Stevens et al., 2010). Somit blieb aufgrund der Vergleichsgruppen unklar, ob eine MDD mit interozeptiven Dysfunktionen in Verbindung gebracht werden kann. Eine weitere Studie zeigte allerdings auch, dass sich Personen mit einer MDD hinsichtlich der IAc nicht signifikant von Personen mit einer Panikstörung unterscheiden und auch nicht von gesunden Kontrollpersonen (van der Does et al., 1997). In einer Studie von Mussgay, Klinkenberg und Rüdell (1999) gab es knapp keinen signifikanten Unterschied ($p = .06$) zwischen Personen mit einer reaktiven Depression und Kontrollpersonen. Einen wegweisenden Befund lieferte eine Studie von Dunn, Dalgleish, Ogilvie und Lawrence (2007). Die Schwere der Depressivität wurde für drei Gruppen mit dem Beck Depressions-Inventar (BDI) erfasst. Moderat depressive Patienten (sogenannte community depressed; BDI: $M = 22.2$, $SD = 8.1$) wiesen einen geringeren IAc-Score auf als schwer depressive Patienten (sogenannte clinic depressed; BDI: $M = 28.3$, $SD = 9.0$) und gesunde Kontrollpersonen (BDI: $M = 4.3$, $SD = 3.0$). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den schwer depressiven Patienten und den gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich

des IAc-Scores. Da hohe und niedrige BDI-Scores mit einer höheren IAc einhergingen, schlussfolgerten die Autoren einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang zwischen der Schwere einer Depression und der IAc. Furman et al. (2013) nahmen an, dass sich der nicht signifikante Unterschied zwischen schwer depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen in der Studie von Dunn et al. (2007) auf die hohe Rate von Angstsymptomen in der schwer depressiven Gruppe zurückführen lässt, obwohl Patienten mit einer komorbiden Panikstörung in der Studie ausgeschlossen wurden. Furman et al. (2013) konnten zeigen, dass Frauen, die an einer MDD erkrankt waren und keine komorbide Angststörung hatten, einen geringeren IAc-Score zeigten als nicht-psychiatrische Kontrollpersonen. In zwei weiteren Studien zeigte sich, dass Patienten mit einer Depression einen geringeren IAc-Score aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen (Schultchen et al., 2021; Terhaar, Viola, Bär & Debener, 2012). Die MDD-Patienten in der Studie von Terhaar et al. (2012) hatten hinsichtlich des BDI ($M = 22.6$, $SD = 10.2$) einen ähnlichen BDI-Score wie die moderat depressiven Patienten bei Dunn et al. (2007).

Insgesamt lässt sich somit festhalten, dass die bisherigen Studien inkonsistente und gemischte Befunde hervorbringen und von der Schwere der Depression abhängen. Eine Übersicht mit den berichteten Ergebnissen ist in Tabelle 1 zu finden.

Tabelle 1. Studienübersicht interozeptive Genauigkeit (IAc) und Depression

Autoren (Jahr)	Gruppe: IAc-Score	Hauptbefund	Besonderheit
Ehlers und Breuer (1992)	MDD/Dyst.: .57	MDD/Dyst. signifikant geringere IAc im Vergleich zu PS und GAS kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	keine gesunde Kontrollgruppe
	PS: .77		
	GAS: .79		
van der Does et al. (1997)	MDD/Dyst.: .57	kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	
	PS: .70		
	KG: .63		
Mussgay et al. (1999)	ND: .53	kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen	
	DPR: .45		
	KG: .56		
Dunn et al. (2007)	COD: .60	COD zeigten signifikant geringere IAc im Vergleich zu CLD und KG	
	CLD: .75		
	KG: .71		
Terhaar et al. (2012)	MDD: .67	MDD signifikant geringere IAc als KG	
	KG: .81		
Furman et al. (2013)	MDD: .55	MDD signifikant geringere IAc als KG	nur Frauen, MDD ohne komorbide Angststörung
	KG: .65		
Schultchen et al. (2021)	MDD: .62	MDD signifikant geringere IAc als KG	
	KG: .77		

Anmerkung: CLD = clinic depressed, COD = community depressed, DPR = depressive psychogene Reaktion, Dyst. = Dysthymie, GAS = Generalisierte Angststörung, IAc = interoceptive accuracy, KG = Kontrollgruppe, MDD = major depressive disorder, ND = neurotische Depression, PS = Panikstörung

Studien mit nichtklinischen Stichproben, die den Zusammenhang zwischen Depressivität (BDI-Score) und dem IAc-Score untersuchten, konnten eine signifikante negative Korrelation finden (Herbert et al., 2011; Pollatos, Traut-Mattausch & Schandry, 2009) sowie eine positive Korrelation zwischen Ängstlichkeit und dem IAc-Score (Pollatos et al., 2009). Dagegen zeigte sich in einer weiteren Studie, dass zwischen Depressivität (BDI-Score) und der IAc bzw. zwischen Ängstlichkeit und der IAc kein signifikanter Zusammenhang besteht (Dunn et al., 2010). In der Studie von Furman et al. (2013) zeigte sich in der Kontrollgruppe eine knapp nicht signifikante Korrelation zwischen dem BDI-Score und dem IAc-Score ($r = -.321$, $p = .056$).

Demzufolge ergibt sich auch in nichtklinischen Stichproben eine heterogene, inkonsistente Befundlage. Es bleibt insgesamt unklar, ob depressive Patienten über eine eingeschränkte interozeptive Genauigkeit verfügen. Weiterhin geben die berichteten Studien keinen Hinweis darauf, ob sich bei remittierten depressiven Personen der IAc-Score verändert. Der (teilweise)

verringerte IAc-Score bei depressiven Patienten könnte ein vorübergehender Zustand sein oder auch ein stabiles Charakteristikum.

Neben der Kardiozeption gibt es mit dem Parameter der HRV eine weitere relevante Größe, die für die Herz-Gehirn-Interaktion von Bedeutung ist. Zudem wird auch die HRV als ein Biomarker für die Depression diskutiert (Schiweck, Piette, Berckmans, Claes & Vrieze, 2019).

1.4 Herzratenvariabilität (HRV) und Depression

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen einer MDD und kardiovaskulären Erkrankungen besteht (vgl. Review Hare, Toukhsati, Johansson & Jaarsma, 2014). Als eine mögliche Ursache wird eine veränderte HRV bei einer MDD diskutiert (Musselman, Evans & Nemeroff, 1998). Eine erhöhte HRV wird allgemein als günstig betrachtet und als Ausdruck eines adaptiven autonomen Nervensystems (ANS) angesehen, welches sich auf Umweltveränderungen einstellen kann (Thayer, Yamamoto & Brosschot, 2010).

Die HRV bezieht sich auf die Variation der Herzrate zwischen zwei Herzschlägen (NN-Intervalle; engl. normal-to-normal-interval; synonym wird auch der Begriff RR-Intervall verwendet) und wird als ein Maß des ANS, genauer gesagt des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, aufgefasst (Kidwell & Ellenbroek, 2018). HRV-Parameter können in lineare und nicht-lineare Maße eingeteilt werden. Die linearen Parameter können nochmals in zwei Kategorien untergliedert werden: zeitbezogene und frequenzbezogene Parameter (Sammito et al., 2014). Da sich die vorliegende Arbeit auf zeitbezogene Parameter fokussiert, werden überwiegend diese weiter vorgestellt. Zu den geläufigsten Maßen zählen die SDNN (Standardabweichung der NN-Intervalle im Messzeitbereich; engl. standard deviation of NN intervals) und die RMSSD (engl. root mean square of successive differences). Die RMSSD ist ein Indikator der Kurzzeitvariabilität (Aufzeichnungsdauer weniger als eine Stunde) und wird dem Parasympathikus zugeordnet, die SDNN ist ein Indikator der Gesamtvariabilität und kann keinem Teil des ANS klar zugeordnet werden (Sammito et al., 2014).

Zwei Metaanalysen konnten zeigen, dass eine MDD mit einer reduzierten HRV einhergeht (Kemp et al., 2010; Koch, Wilhelm, Salzmann, Rief & Euteneuer, 2019). Eine weitere Metaanalyse ergab, dass auch bei älteren Personen mit einer MDD (mittleres Alter über 60 Jahre) die HRV reduziert ist (Brown et al., 2018). Nichtmedizierte depressive Patienten mit einer komorbiden GAS zeigten im Vergleich zu nichtmedizierten depressiven Patienten ohne Angststörung eine nochmals reduzierte HRV (Kemp, Quintana, Felmingham, Matthews & Jelinek, 2012). Weiterhin gibt es empirische Evidenz dafür, dass die Schwere einer Depression

mit einer reduzierten HRV korreliert ist (Kemp et al., 2010). Je nach Substanzklasse beeinflussen Antidepressiva die HRV dahingehend, dass trizyklische Antidepressiva (TZAs) die HRV noch weiter reduzieren, wohingegen selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs) die HRV normalisieren (Kidwell & Ellenbroek, 2018). Remittierte depressive Patienten unterschieden sich in ihrer HRV – gemessen über frequenzbezogene Parameter – nicht von gesunden Kontrollpersonen (Chang et al., 2013). Bezüglich einer medikamentösen antidepressiven Therapie zeigten ängstlich-depressive Patienten mit einer zu Therapiebeginn höheren HRV ein besseres Ansprechen, wohingegen bei nicht-ängstlich depressiven Patienten eine geringere HRV zu besseren Ergebnissen führte (Kircanski, Williams & Gotlib, 2019). Die HRV könnte somit einen Biomarker für die ängstliche Depression darstellen, um ein Therapieansprechen vorherzusagen. Unklar bleibt jedoch, ob sich diese Ergebnisse auch auf die MDD übertragen lassen. In einer Längsschnittstudie von Jandackova, Britton, Malik und Steptoe (2016) über einen mittleren Follow-up-Zeitraum von 10.5 Jahren zeigte sich beim Follow-up bei Männern, dass eine geringere SDNN mit einer höheren Depressivität einhergeht. Dieser Effekt zeigte sich nicht für Frauen bei der Follow-up-Messung und zu keinem Messzeitpunkt für beide Geschlechter beim Maß der RMSSD. Zusätzlich zeigte sich bei Männern, die zu Beginn der Studie eine höhere HRV aufwiesen, dass die Wahrscheinlichkeit für eine depressive Episode beim Follow-up sank (Jandackova et al., 2016).

Vor dem Hintergrund dieser Studienlage erscheint die Frage nach der Interaktion von Herz (-ratenvariabilität) und Gehirn von entscheidender Bedeutung. Daher soll nachfolgend auf die neuroanatomischen Grundlagen der beteiligten Gehirnregionen näher eingegangen werden.

1.5 Interozeption, Depression und Neurowissenschaften

1.5.1 Interozeption: Neuroanatomie und Neurobiologie

Zum besseren Verständnis für die vorliegende Arbeit sollen kurz die anatomischen Grundlagen und kortikalen Strukturen, die an viszerale Empfindungen und Interozeptionsprozessen beteiligt sind, näher erläutert werden. In einer Übersichtsarbeit schildert Cameron (2001) detailliert den Verlauf von viszerale Sinneseindrücken von der Peripherie in den Cortex. Ausgehend von viszerale sensorischen Rezeptoren gelangen über das Rückenmark, den Hirnstamm und den Thalamus viszerale Signale zum Cortex. Zu den vier kortikalen Strukturen, die an interozeptiven Prozessen beteiligt sind, zählen: der somatosensorische Cortex, der cinguläre Cortex, der präfrontale Cortex (PFC) und die Insel (auch insulärer Cortex (IC) genannt). Diese kortikalen Strukturen sind für das bewusste Wahrnehmen von viszerale Empfindungen notwendig (Craig, 2002). Die anteriore Region der Insel nimmt darunter eine herausragende Rolle ein. Sie wird mit der Integration von

sensorischen, affektiven und interozeptiven Informationen in Verbindung gebracht (Craig, 2009).

Anatomisch betrachtet liegt die Insel tief innerhalb des Sulcus lateralis und ist von der Gehirnoberfläche betrachtet nicht sichtbar (Uddin, Nomi, Hébert-Seropian, Ghaziri & Boucher, 2017). Auf funktioneller Ebene lässt sich die Insel in drei Subregionen untergliedern: erstens in eine posteriore Region, die ein funktionelles Netzwerk mit dem primären und sekundären somatosensorischen Cortex bildet; zweitens in eine dorsal anteriore Region, die funktionell mit dem dorsalen anterioren cingulären Cortex (dACC) verbunden ist; drittens in eine ventral anteriore Region, die primär mit dem prägenualen anterioren cingulären Cortex funktionell verbunden ist (Deen, Pitskel & Pelphrey, 2011). Um die neurobiologischen Funktionen der Inselregion erforschen zu können, ist der Einsatz von bildgebenden Verfahren und insbesondere die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT) unerlässlich.

1.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT), task-based sowie resting-state fMRT

Eine weit verbreitete Methode zur Messung von Gehirnaktivität ist die fMRT. Diese basiert auf der Beobachtung, dass sich in Abhängigkeit der neuronalen Aktivität Veränderungen im lokalen Blutfluss zeigen. Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut (sogenannter BOLD-Kontrast; engl. blood oxygenation level dependent) erlauben es, Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität spezifischer Gehirnareale zuzulassen und wurden bereits von Ogawa, Lee, Kay und Tank (1990) beschrieben. Für psychologisch-psychiatrische Untersuchungen sind vor allem sogenannte task-based und resting-state fMRT-Untersuchungen relevant.

Die nachfolgende Gegenüberstellung von task-based und resting-state fMRT ist an eine Übersichtsarbeit von Smitha et al. (2017) angelehnt.

Eine task-based fMRT beinhaltet, dass während der Messung der neuronalen Aktivität im MRT-Scanner Probanden eine oder mehrere Aufgaben durchführen (z.B. eine Gedächtnisaufgabe). In Abhängigkeit der präsentierten Stimuli können Modulationen des BOLD-Signals analysiert und auf die präsentierte Aufgabe zurückgeführt werden. Voraussetzung dafür ist eine entsprechende Anzahl an Durchgängen. Zudem müssen die Versuchspersonen in der Lage sein, die Aufgabe im MRT-Scanner durchzuführen.

Im Unterschied dazu meint resting-state fMRT, dass Personen im MRT-Scanner keine Aufgabe durchführen. Resting-state (deut. Ruhezustand) bildet somit den Ruhezustand und die intrinsische Aktivität des Gehirns ab (Biswal, Zerrin Yetkin, Haughton & Hyde, 1995). Der Vorteil dieser Messmethode besteht darin, dass sich bei bestimmten Personengruppen (z.B.

Personen mit geringen Intelligenzquotienten, komatöse Patienten) auch eine fMRT durchführen lässt. Zudem stellt es eine Herausforderung dar, bestimmte Aufgaben im MRT-Scanner zu operationalisieren oder überhaupt durchzuführen. Darunter fällt auch eine Aufgabe zur Messung der IAc in Form der HCT. Aufgrund der lauten Geräusche im MRT-Scanner ist es für Probanden kaum bzw. gar nicht möglich, den eigenen Herzschlag wahrzunehmen.

Darüber hinaus erlaubt die Durchführung einer resting-state fMRT die Bestimmung der funktionellen Konnektivität (engl. functional connectivity, FC). „Funktionelle Konnektivität ist als der zeitliche Zusammenhang zwischen räumlich getrennten neurophysiologischen Ereignissen definiert“ (Grefkes, Eickhoff & Fink, 2013, S. 460). Dies bedeutet, dass anatomisch/räumlich getrennte Gehirnareale zur gleichen Zeit eine erhöhte Aktivität zeigen und somit ein mögliches funktionelles neuronales Netzwerk bilden können. Es existieren verschiedene Auswertungsmethoden einer resting-state fMRT, von denen der sogenannte saatzbasierte Ansatz (engl. seed-based correlation analysis), die unabhängige Komponentenanalyse (engl. independent component analysis, ICA) und die Graphentheorie (engl. graph theory) zu den Bekanntesten zählen (Brakowski et al., 2017). Beim saatzbasierten Ansatz werden a priori sogenannte seeds bzw. Interessensbereiche (engl. regions of interest, ROIs) festgelegt, und es können zeitliche Korrelationen mit allen anderen Gehirnregionen berechnet werden (Lv et al., 2018). Auf die weiteren Analysemethoden wird nicht genauer eingegangen, da diese für die vorliegende Arbeit nicht von zentraler Bedeutung sind.

Bildgebende Verfahren wie die fMRT könnten somit einen wesentlichen Beitrag leisten, welche Gehirnregionen an interozeptiven Prozessen beteiligt sind und die neurobiologischen Unterschiede zwischen depressiven und gesunden Personen aufdecken. Hierzu sollen bezüglich der IAc die relevanten task-based und resting-state fMRT-Befunde vorgestellt werden.

1.5.3 Interozeption bei Gesunden und Depressiven: task-based fMRT

In einer einflussreichen Studie untersuchten Critchley, Wiens, Rotshtein, Ohman und Dolan (2004) mittels fMRT, welche Gehirnareale während einer interozeptiven Aufgabe besonders aktiviert sind. 17 gesunde Probanden führten im MRT-Scanner eine Interozeptions- und Exterozeptionsaufgabe durch. In der Interozeptionsaufgabe sollten die Probanden in einer HDT angeben, ob eingespielte Töne synchron oder asynchron zu ihrem eigenen Herzschlag dargeboten wurden. In der exterozeptiven Kontrollbedingung sollten die Probanden beurteilen, ob es sich bei akustischen Stimuli um verschiedene oder dieselben Töne handelte. Die Leistung in der HDT korrelierte signifikant positiv mit der Aktivität der rechten anterioren Insel. Zudem zeigte sich, dass interozeptive Aufmerksamkeit mit einer erhöhten Aktivität im somatosensorischen Cortex, im cingulären Cortex und dem inferioren frontalen Cortex

einherging. Pollatos, Schandry, Auer und Kaufmann (2007) untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen IAc und spezifisch aktivierten Gehirnarealen bei 20 gesunden, männlichen Rechtshändern zwischen 21 und 34 Jahren, allerdings mit einer anderen Operationalisierung der IAc, nämlich der HCT nach Schandry. Die Leistung in der HCT korrelierte signifikant positiv mit der Aktivität der rechten Insel. Somit konnte der Befund von Critchley et al. (2004) mit einer anderen Messmethode der IAc repliziert werden. Zudem waren während der Interozeptionsaufgabe – im Vergleich zur Exterozeptionsaufgabe – folgende Gehirnregionen besonders aktiviert: Thalamus, Insel, medialer frontaler/dorsaler cingulärer Cortex, inferiorer frontaler Gyrus und somatosensorischer Cortex. Die Autoren schlussfolgerten, dass diese Gehirnregionen bei der Verarbeitung kardialer Empfindungen besonders involviert sind.

Wiebking et al. (2010) untersuchten in einem abgewandelten Paradigma, inwiefern sich bei depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden neuronale Abnormalitäten zeigen. Hierzu wurde neben einer interozeptiven und exterozeptiven Aufgabe eine kurze Ruhebedingung (kein resting-state) von wenigen Sekunden eingeführt. Während sich in der Interozeptionsbedingung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in der Inselregion zeigten, wiesen die depressiven Patienten in der Ruhebedingung eine geringere Deaktivierung in der linken anterioren, der linken mittleren und der rechten mittleren Insel auf. In einer weiteren Studie mit depressiven Patienten, remittierten Patienten von einer MDD und gesunden Kontrollpersonen konnten Wiebking et al. (2015) zeigen, dass depressive Patienten während einer HCT in der anterioren Insel eine verringerte neuronale Aktivität im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen aufwiesen. In einer ersten Metaanalyse mit neun Studien (gesunde Personen und verschiedene psychische Erkrankungen) wurden folgende Gehirnregionen mit interozeptiver Aufmerksamkeit in Verbindung gebracht: rechte posteriore und linke Insel, rechtes Claustrum, Gyrus praecentralis und medialer frontaler Gyrus (Schulz, 2016). Zusätzlich zeigte sich, dass Personen ab 44 Jahren in diesen Studien kaum repräsentiert sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass spezifische Gehirnareale bei Interozeptionsprozessen ein Netzwerk bilden. In einem Review von Quadt, Critchley und Garfinkel (2018) wird die Insel in einen posterioren (PI) und anterioren (AI) Teil untergliedert. Die Autoren postulieren, dass die PI afferenten Input vom Thalamus erhält und bidirektional funktionell mit dem somatosensorischen Cortex verbunden ist. Die PI projiziert innerhalb der Insel zur AI. Die AI ist bidirektional funktionell mit dem anterioren cingulären Cortex (ACC), dem OFC, dem PFC sowie der Amygdala verbunden und bildet mit diesen Arealen ein funktionelles Netzwerk.

Zu den bekanntesten funktionellen Netzwerken gehören das Default Mode Network (DMN) und das Salience Network (SN). Die relevanten Befunde werden hierzu im Folgenden vorgestellt.

1.5.4 Interozeption bei Gesunden und Depressiven: resting-state fMRT

1.5.4.1 Netzwerkunspezifisch

Avery et al. (2014) untersuchten bei 20 nichtmedizierten Personen mit einer MDD und 20 gesunden Kontrollpersonen die FC in einer resting-state fMRT zwischen der mittleren Insel und limbischen sowie paralimbischen Strukturen. Depressive Patienten zeigten eine erhöhte FC zwischen dem dorsalen midinsulären Cortex (dmIC) und folgenden Gehirnregionen: Amygdala, subgenualer PFC, OFC, mittlerer temporaler Gyrus und mittlerer okzipitaler Gyrus. Während einer interozeptiven Aufgabe in einer zusätzlich durchgeführten task-based fMRT zeigten die depressiven Patienten zudem eine geringere Aktivität des dmIC. Die Schwere der Depression war negativ korreliert mit der Aktivität des linken dmIC während der Interozeptionsaufgabe. Die Autoren schlussfolgerten, dass die reduzierte Inselaktivität in der task-based fMRT von depressiven Patienten mit einer erhöhten FC in der resting-state fMRT zwischen der Inselregion und limbischen bzw. paralimbischen Regionen einhergeht.

1.5.4.2 Default Mode Network (DMN)

Das DMN, das von Raichle et al. (2001) identifiziert wurde, lässt sich auf Deutsch als Ruhezustandsnetzwerk bezeichnen. Es besteht aus einem Netzwerk, das in Abwesenheit einer Aufgabe, d.h. im Ruhezustand des Gehirns, aktiv ist. Das DMN beinhaltet üblicherweise die zwei Kernregionen posteriorer cingulärer Cortex (PCC)/Precuneus und den medialen präfrontalen Cortex (MPFC), wobei der inferiore Parietallappen oft auch noch dem DMN zugerechnet wird (Mulders, van Eijndhoven, Schene, Beckmann & Tendolkar, 2015). Davon ausgehend wird das DMN in ein anteriores Netzwerk um den MPFC und ein dorsales Netzwerk um den PCC/Precuneus unterteilt (Andrews-Hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin & Buckner, 2010). Trotz zum Teil unterschiedlicher Studienergebnisse wurde in einem Review postuliert, dass depressive Patienten eine erhöhte Aktivität des anterioren DMN aufweisen (Mulders et al., 2015). In einer Metaanalyse zeigte sich bei depressiven Patienten eine Hyperkonnektivität innerhalb des DMN, die Schwere einer Depression konnte die Hyperkonnektivität jedoch nicht präzisieren (Kaiser, Andrews-Hanna, Wager & Pizzagalli, 2015). Inhaltlich wird die erhöhte Aktivität im DMN bei depressiven Patienten mit Grübeln in Verbindung gebracht (Andrews-Hanna, Smallwood & Spreng, 2014; J. P. Hamilton et al., 2011).

1.5.4.3 Saliency Network (SN)

Zum SN werden typischerweise der Inselcortex (IC) und der dACC gezählt, sowie darüber hinaus der Temporalpol (TP) und die Amygdala (Mulders et al., 2015). Das SN wird mit der Verarbeitung und Integration von emotionalen und sensorischen Stimuli in Verbindung gebracht (Seeley et al., 2007; Seeley, 2019). Zudem wurde postuliert, dass das SN beim Wechsel zwischen dem DMN und dem CEN (engl. central executive network), welches im Gegensatz zum DMN bei kognitiven Aufgaben aktiv ist, eine entscheidende Rolle spielt und somit beim Wechsel von inneren Zuständen zu externen Stimuli (Goulden et al., 2014).

In einer Studie mit 26 gesunden jüngeren Personen ($M = 26.1$ Jahre, $SD = 5.6$) zeigte sich, dass eine höhere IAc (gemessen außerhalb des MRT-Scanners) mit einer erhöhten FC zwischen Subregionen der Insel und Regionen des SN (bilaterale anteriore Insel, medialer OFC, ventrales Striatum) einhergeht (Chong, Ng, Lee & Zhou, 2017).

Ueno et al. (2020) untersuchten in einer Stichprobe mit älteren Personen ohne psychische Erkrankungen ($M = 77.29$ Jahre, $SD = 6.24$) den Zusammenhang zwischen der IAc und dem SN in einer ROI-zu-ROI-Analyse. Zur Messung der IAc wurde eine HCT außerhalb des Scanners durchgeführt. Die IAc korrelierte positiv mit der FC des linken rostralen PFC (erste Saatregion) mit dem rechten IC, dem rechten OFC und dem ACC. Als zweite Saatregion wurde der linke anteriore IC gewählt. Die IAc war negativ korreliert mit der FC der zweiten Saatregion mit den visuellen medialen Cortexen und dem rechten Sulcus calcarinus.

Vega et al. (2020) untersuchten in einer seed-to-voxel-Analyse die FC bei Frauen mit einer remittierten Depression im Vergleich zu Frauen ohne psychische Erkrankung. Alle Frauen waren zwischen 50 und 75 Jahre alt. Eine Interozeptionsaufgabe wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Frauen mit einer remittierten Depression zeigten eine verringerte FC zwischen der rechten Insel (Saatregion) und dem linken superioren frontalen Gyrus. Die Autoren interpretieren dies als Ausdruck einer verringerten Konnektivität zwischen dem SN und CEN und weisen auf die Notwendigkeit einer Längsschnittstudie zwischen remittierten Depressiven und Gesunden hin, um den zeitlichen Verlauf dieses Effekts beurteilen zu können.

1.6 Ziel der Arbeit

1.6.1 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Beitrag für die Pathogenese der MDD zu leisten. Insbesondere soll der Zusammenhang zwischen kardialen, interozeptiven Veränderungen und neurobiologischen Korrelaten untersucht und besser verstanden werden. Da sich die Leistung in einer HCT nicht nur auf rein interozeptive Prozesse zurückführen lassen muss, sondern auch externen Einflüssen (z.B. Aufmerksamkeit) unterliegen kann, soll als zusätzliche

Kontrollaufgabe eine neuartige Exterozeptionsaufgabe durchgeführt und evaluiert werden. Weiterhin soll untersucht werden, in welchem Ausmaß sich bei depressiven Patienten neurobiologische Veränderungen zeigen (im Sinne eines Biomarkers), und ob es sich um veränderbare Abnormalitäten in Form eines vorübergehenden Zustands handelt. Darüber hinaus soll im Längsschnitt erforscht werden, inwiefern Personen sechs Monate später auf die Behandlung reagiert haben. Bisherige Studien untersuchten die Zusammenhänge zwischen Interozeption, Depression und funktioneller Konnektivität vor allem bei jungen Erwachsenen. Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten, die Pathogenese bei Erwachsenen ab 50 Jahren zu erforschen, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede zur jüngeren Studienpopulation herauszuarbeiten.

1.6.2 Hypothesen

Auf Basis der bisherigen Studienbefunde wurden nachfolgende Hypothesen aufgestellt.

Für Studie 1 (Baseline) wurden folgende Haupthypothesen formuliert:

1a: Depressive Patienten zeigen eine geringere interozeptive Genauigkeit als gesunde Kontrollpersonen.

1b: Depressive Patienten zeigen eine veränderte funktionelle Konnektivität im Bereich des SN im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Zusätzlich sollten weitere Hypothesen getestet werden:

1c: Depressive Patienten verfügen über eine geringere HRV (RMSSD) als gesunde Kontrollpersonen.

1d: Depressive Patienten zeigen eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Bereich des DMN im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

1e: Ängstlich-depressive Patienten zeigen im Vergleich zu depressiven Patienten eine höhere interozeptive Genauigkeit.

1f: Depressive Patienten und gesunde Kontrollpersonen unterscheiden sich in einer Exterozeptionsaufgabe nicht.

Für Studie 2 (Follow-up) wurden folgende Haupthypothesen aufgestellt:

2a: Depressive Responder und gesunde Kontrollpersonen zeigen eine bessere interozeptive Genauigkeit als depressive Non-Responder.

2b: Depressive Responder zeigen im Vergleich zu depressiven Non-Respondern eine veränderte funktionelle Konnektivität im SN.

Zusätzlich sollten weitere Hypothesen getestet werden:

2c: Depressive Responder zeigen im Vergleich zu depressiven Non-Respondern und gesunde Kontrollpersonen eine geringere HRV (RMSSD).

2d: Depressive Responder zeigen im Vergleich zu depressiven Non-Respondern eine veränderte funktionelle Konnektivität im DMN.

2e: Depressive Responder, depressive Non-Responder und gesunde Kontrollpersonen unterscheiden sich in einer Exterozeptionsaufgabe nicht.

2 Methoden

2.1 Studie 1 (Baseline)

2.1.1 Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus 30 stationären Patienten¹ mit einer schweren depressiven Episode, die sich in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Würzburg (Direktor: Prof. Dr. Jürgen Deckert) in Behandlung befanden, und 30 gesunde Kontrollpersonen (36 Frauen und 24 Männer; 51–81 Jahre, $M = 62.55$ Jahre, $SD = 6.86$).

Unter den 30 depressiven Patienten befanden sich 23 mit einer rezidivierenden depressiven Störung und einer gegenwärtig schweren Episode ohne psychotische Symptome (F33.2), je eine Person mit einer schweren depressiven Episode (F32.2) bzw. mit einer schwer depressiven Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3), vier Personen mit einer bipolar affektiven Störung und einer gegenwärtig schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome (F31.4) sowie eine Person mit einer bipolar affektiven Störung und einer gegenwärtig schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen (F31.5). Zur diagnostischen Abklärung wurde die Sektion A (affektive Symptome) des SKID-I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV; Wittchen, Wunderlich, Gruschwitz & Zaudig, 1997) durchgeführt. Die Diagnosen wurden durch die behandelnden Ärzte gestellt.

2.1.2 Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien und Rekrutierung

Einschlusskriterien für die Patienten war die Diagnose einer schweren depressiven Episode (unipolar bzw. bipolar gemäß ICD-10), ein Alter von mindestens 50 Jahren, fließende Deutschkenntnisse und ein stationärer Aufenthalt in der Klinik. Ausschlusskriterien waren eine Suchterkrankung (akute Intoxikation, ein Abhängigkeitssyndrom, ein Entzugssyndrom), eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, eine gemischte Episode bei bipolar affektiver Erkrankung, eine Demenz, eine schwere neurologische Erkrankung (Schlaganfall, Parkinson, Multiple Sklerose), ein Malignom und eine Herzinsuffizienz (operationalisiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion: Männer < 52%; Frauen < 54%). Andere komorbide psychische Erkrankungen stellten kein Ausschlusskriterium dar, solange die depressive Episode als Hauptdiagnose vergeben wurde.

Einschlusskriterien für die gesunden Kontrollpersonen – im Folgenden Kontrollprobanden genannt – war die Abwesenheit einer psychischen Erkrankung sowie das Alter von mindestens

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird die vorliegende Arbeit im generischen Maskulinum verfasst. Es sind stets alle Geschlechter gemeint.

50 Jahren. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer schweren neurologischen Erkrankung, einer Herzinsuffizienz, einer schweren Krebserkrankung und der Konsum von Drogen (Selbstbericht). Generell wurden keine Personen eingeschlossen, für die die Durchführung einer MRT eine Kontraindikation darstellte. Alle Kontrollprobanden gaben an, keine psychopharmakologische Medikation zu nehmen. Die Kontrollprobanden waren Teil einer populationsbasierten Kohortenstudie (Morbach et al., 2021) und wurden in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz in Würzburg rekrutiert.

Die Studie wurde im Rahmen des Projekts Depression associated Cardiac Failure (DaCFail; Leitung bis März 2020 Herr Prof. Dr. Andreas Menke, ab April 2020 Frau Prof. Dr. Sarah Kittel-Schneider) durchgeführt. In diesem Studienprojekt nahmen die Patienten und Kontrollprobanden an weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen teil, die nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit sind.

Alle Studienteilnehmer wurden schriftlich und mündlich über die Freiwilligkeit, das Ziel und den Ablauf der Studie ausführlich aufgeklärt und unterzeichneten die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme. Weder die Patienten noch die Kontrollprobanden erhielten für die Teilnahme an Studie 1 eine Vergütung. Darüber hinaus konnten die Studienpatienten und Kontrollprobanden schriftlich angeben, ob sie für eine Follow-up-Untersuchung (Studie 2) nach sechs Monaten erneut kontaktiert werden wollten. Die Studie mit Follow-up-Untersuchung wurde vom lokalen Ethikkomitee des Universitätsklinikums Würzburg genehmigt (Zeichen: 285/14). Die Studienrekrutierung für die Patienten und die Kontrollprobanden erstreckte sich von September 2018 bis Dezember 2020, mit zwei mehrmonatigen Unterbrechungen aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie.

2.1.3 Psychometrische Maße

2.1.3.1 Hamilton Rating Depression Scale (HAMD)

Die HAMD ist ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Beurteilung der Depression (M. Hamilton, 1960). Der Fragebogen beinhaltet 21 Items zur Beurteilung der Schwere einer Depression. 17 Items zählen zu den Kernitems und es existieren vier Zusatzitems. Die Beurteilung der Intensität der Symptome findet für elf Items auf einer dreistufigen (Wertebereich 0–2), für neun Items auf einer fünfstufigen (Wertebereich 0–4) und für ein Item auf einer vierstufigen (Wertebereich 0–3) Ratingskala statt. Der Gesamtscore berechnet sich aus der Summe der jeweiligen Itemwerte. Höhere Werte entsprechen einer stärkeren Depressivität. Für die vorliegende Arbeit wurde zwar die 21 Itemversion des HAMD verwendet, allerdings wurde für die Auswertung die 17 Itemversion zugrunde gelegt, da die vier Zusatzitems keine depressiven Symptome erfassen (Tagesschwankungen,

Depersonalisation/Derealisation, paranoide Symptome, Zwangssymptome). Für die 17 Itemversion existieren folgende Cut-off-Werte: ≤ 8 : keine Depression bzw. klinisch unauffällig; 9–16: leichtes depressives Syndrom; 17–24: mittelgradiges depressives Syndrom; ≥ 25 : schweres depressives Syndrom (DGPPN, BÄK, KBV & AWMF).

2.1.3.2 Beck Depressions-Inventar (BDI)

Als Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Schwere der Depressivität wurde der BDI verwendet (Beck, Ward, Mendelson, Mock & Erbaugh, 1961). Der BDI besteht aus 21 Aussagen, die alle wesentlichen depressiven Symptome erfassen. Die Items werden auf einer vierstufigen Ratingskala (Wertebereich 0–3) dargeboten. Die Personen werden gebeten anzugeben, wie sie sich in dieser Woche, einschließlich heute, gefühlt haben. Alle Aussagen werden entsprechend ihres Wertes zu einem Gesamtscore aufsummiert (0–63 Punkte). Höhere Punktwerte weisen auf eine höhere Depressivität hin. Die Cut-off-Werte sind: < 10 : keine Depression bzw. klinisch unauffällig; 10–19: leichtes depressives Syndrom; 20–29: mittelgradiges depressives Syndrom; ≥ 30 : schweres depressives Syndrom (DGPPN et al.).

2.1.3.3 State-Trait-Angstinventar (STAI-T)

Der STAI ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der State- und Trait-Ängstlichkeit (Spielberger, 1970). Für die vorliegende Arbeit wurde nur die Trait-Version (STAI-T) der deutschen Version (Laux, Glanzmann, Schaffner & Spielberger, 1981) verwendet. Diese beinhaltet 20 Items. Die Personen sollen auf einer vierstufigen Ratingskala (Wertebereich 1–4) mit den Abstufungen *überhaupt nicht*, *ein wenig*, *ziemlich* und *sehr* angeben, wie sie sich im Allgemeinen fühlen. Der Gesamtscore berechnet sich aus der Summe der einzelnen Items. Vor der Auswertung wird der Score von sieben Items invertiert, da diese zur Vermeidung von Akquieszenz negativ formuliert sind. Höhere Werte weisen auf eine erhöhte Trait-Ängstlichkeit hin.

2.1.3.4 Angstsensitivitätsindex (ASI)

Der ASI ist ein Selbstbeurteilungsverfahren zur Bestimmung der Angstsensitivität (Reiss, Peterson, Gursky & McNally, 1986; deut. Version Alpers & Pauli, 2001). Unter Angstsensitivität werden physiologische und kognitive Angstsymptome verstanden, auf die eine Person mit Beunruhigung reagiert. Der ASI umfasst 16 Items, die auf einer fünfstufigen Ratingskala (*sehr wenig*, *ein wenig*, *etwas*, *stark*, *sehr stark*; Wertebereich 0–4) beurteilt werden. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der einzelnen Itemwerte. Ein höherer Punktwert spricht für eine höhere Angstsymptomatik.

2.1.3.5 Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7)

Der GAD-7 ist ein Selbstbeurteilungsverfahren, welches aus sieben Items besteht, Angstsymptome erfasst und häufig zu Screeningzwecken für eine Angststörung – insbesondere der GAS – eingesetzt wird (Spitzer, Kroenke, Williams & Löwe, 2006).

Aufgabe der Teilnehmer ist es zu jeder Aussage auf einer vierstufigen Ratingskala (*nie, an manchen Tagen, an mehr als der Hälfte der Tage, beinahe jeden Tag*; Wertebereich 0–3) anzugeben, wie oft sie sich in den letzten zwei Wochen durch die entsprechenden Beschwerden beeinträchtigt gefühlt haben. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der einzelnen Itembewertungen.

2.1.3.6 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Das MoCA ist ein Screeninginstrument zur Erfassung kognitiver Defizite und einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (Nasreddine et al., 2005). In diesem Testverfahren werden mentale Fähigkeiten in den Bereichen Visuokonstruktion, exekutive Funktionen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion und Erinnerung untersucht. Es kann ein Punktwert zwischen 0 und 30 erreicht werden. Ein Wert von 26 oder mehr Punkten deutet auf unbeeinträchtigte kognitive Fähigkeiten hin.

2.1.4 Ablauf und Paradigma

2.1.4.1 Testdiagnostik

Die Patienten wurden zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes über die Studie informiert und danach in die Studie eingeschlossen ($M = 3.10$ Behandlungstage in der Klinik bei Studieneinschluss, $SD = 2.06$). In der ersten Studienwoche (t_1) erhielten die Patienten die Selbstbeurteilungsinstrumente BDI, STAI-T, ASI und GAD-7 zum Ausfüllen. Zusätzlich wurden in der ersten Studienwoche die Fremdbeurteilungsverfahren HAMD und das MoCA durchgeführt.

Am Ende jeder Studienwoche (Woche 2 = t_2 , Woche 3 = t_3 , Woche 4 = t_4) und in der Woche der Entlassung (t_5) wurde den Patienten der BDI zum Ausfüllen gegeben und der HAMD durchgeführt. Zum Zeitpunkt t_5 erhielten die Patienten zudem den STAI-T, ASI und GAD-7. In Abbildung 1 ist der Studienablauf für die Patienten mit den psychometrischen Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren dargestellt.

Die Kontrollgruppe füllte die Selbstbeurteilungsinstrumente BDI, STAI-T, ASI und GAD-7 einmalig aus. Ebenso wurden die HAMD und das MoCA einmalig durchgeführt, je nach

zeitlicher Verfügbarkeit der Kontrollprobanden entweder an einem separaten Termin vor oder am gleichen Tag wie die fMRT-Messung.

Unmittelbar vor der fMRT-Messung ($M = 7.70$ Tage nach Studieneinschluss der Patienten, $SD = 5.30$) im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie des Universitätsklinikums Würzburg (Direktor: Prof. Dr. Mirko Pham) absolvierten die Patienten und die Kontrollprobanden eine Interozeptionsaufgabe, die HRV wurde gemessen und eine Exterozeptionsaufgabe wurde bearbeitet. Zur Feststellung der Händigkeit wurde die deutsche Version des Edinburgh Handedness Inventory (EHI) verwendet (Oldfield, 1971).

An der Durchführung der Fremdbeurteilungsverfahren waren auch medizinische und psychologische Doktorandinnen und Doktoranden der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Andreas Menke beteiligt. Die Untersuchung der Patienten und Kontrollprobanden mit den nachfolgenden beschriebenen Paradigmen und Messverfahren wurde ausschließlich vom Autor der vorliegenden Arbeit selbst durchgeführt.

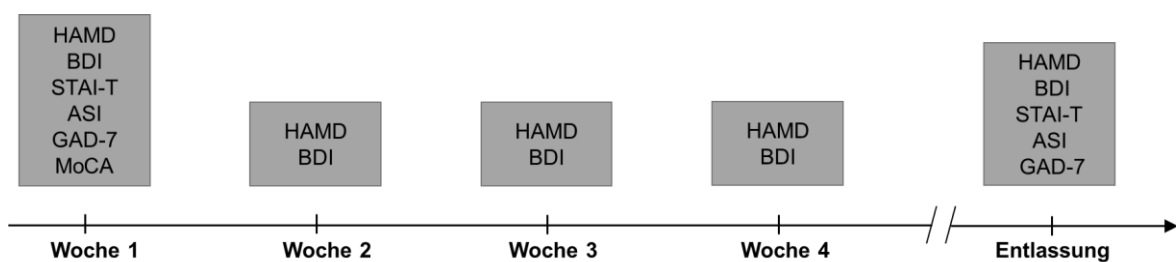


Abbildung 1. Schematische Darstellung der psychometrischen Fremd- und Selbstbeurteilungsverfahren in den einzelnen Studienwochen für die Patientengruppe

2.1.4.2 Interozeptionsparadigma

Das Interozeptionsparadigma bestand aus einer HCT in abgewandelter Form nach Schandry (1981). Die HCT wurde außerhalb des MRT-Scanners in einem ruhigen Raum durchgeführt. Die Teilnehmer wurden schriftlich und bei Nachfragen mündlich instruiert, in mehreren Durchgängen ihre Herzschläge mit geschlossenen Augen leise zu *zählen* (nicht zu schätzen), ohne dabei ihren Puls zu fühlen oder die Atmung zu verändern. Im Raum befand sich keine Uhr und die Teilnehmer wurden gebeten, ihre Armbanduhr auszuziehen und aus ihrem Sichtfeld zu legen. Die Teilnehmer saßen aufrecht auf einem Stuhl. Die Herzschläge wurden mit einem Brustgurt aufgezeichnet, der über einen Transponder mit einer Polar V800 (Polar Electro Oy, Kempele, Finnland) verbunden war. Die Polar V800 ist ein valides Instrument zur Messung von Herzschlägen und zur Bestimmung der HRV (Giles, Draper & Neil, 2016). Der Brustgurt mit zwei Sensoren wurde vor der Messung mit Wasser leicht angefeuchtet. Bei Frauen wurde er unter dem Brustansatz, bei Männern unter dem

Brustmuskel angelegt. Die Interozeptionsaufgabe begann mit einer Ruhephase von 60 s, in der die Teilnehmer ihre Augen bereits schließen und sich auf ihren Herzschlag konzentrieren sollten, gefolgt von einem Trainingsdurchgang von 20 s. In diesem sollten die Teilnehmer ihre Herzschläge zählen. Insgesamt folgten sechs Durchgänge, die in der zeitlichen Länge variierten (35 s, 25 s, 45 s, 23 s, 56 s, 35 s). Die Länge der Intervalle wurde den Teilnehmern nicht mitgeteilt. Beginn und Ende eines Durchgangs wurden vom Untersucher durch ein verbales Signal („Start“ bzw. „Stopp“) markiert. Zwischen den einzelnen Durchgängen gab es jeweils 30-sekündige Ruhephasen. In diesen teilten die Teilnehmer dem Untersucher die Anzahl ihrer gezählten Herzschläge mit.

Nach dem 3. und 6. HCT-Intervall wurden sogenannte Zuversichtsratings – im Folgenden Ratings IAc genannt – durchgeführt: Die Teilnehmer sollten auf einer Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr) angeben, wie zuversichtlich sie waren, all ihre Herzschläge in den vergangenen drei Intervallen korrekt gezählt zu haben.

Wie bereits beschrieben kann die Leistung in einer HCT mit der Fähigkeit, die Zeit zu schätzen, konfundiert sein. Daher wurde zwischen dem 3. und 4. HCT-Intervall eine Zeitschätzaufgabe durchgeführt. In drei aufeinanderfolgenden Durchgängen (23 s, 56 s, 40 s), jeweils unterbrochen durch 30-sekündige Ruhephasen, sollten die Teilnehmer die Zeit in Sekunden *schätzen*. Beginn und Ende eines Intervalls wurden wiederum vom Untersucher durch die Wörter „Start“ bzw. „Stopp“ signalisiert. In den Ruhephasen teilten die Teilnehmer dem Untersucher die geschätzte Anzahl an Sekunden mit. Am Ende der Zeitschätzaufgabe sollten die Teilnehmer auf einer Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 10 (sehr) angeben, wie zuversichtlich sie waren, in den drei vorausgegangenen Intervallen die Zeit in Sekunden korrekt geschätzt zu haben.

2.1.4.3 Herzratenvariabilitätsmessung

Unmittelbar im Anschluss an das Interozeptionsparadigma wurde die HRV für fünf Minuten mit der Polar V800 aufgezeichnet. Die Teilnehmer saßen weiterhin und wurden gebeten, sich so wenig wie möglich zu bewegen. Beginn und Ende der HRV-Messung wurden den Teilnehmern mitgeteilt.

2.1.4.4 Exterozeptionsparadigma

Die Exterozeptionsaufgabe wurde mit der Software Presentation® (Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, Kalifornien, USA) Version 20.3 programmiert. Die Teilnehmer sollten auf einem 15.6 Zoll Laptop (Fujitsu LIFEBOOK a series Model A557) in der Mitte des Bildschirms ein weißes Fixationskreuz betrachten. In sechs Durchgängen, deren Dauer an die

Länge der HCT-Intervalle angelehnt war (1. Durchgang 35 s, 2. Durchgang 25 s, 3. Durchgang 45 s, 4. Durchgang 23 s, 5. Durchgang 56 s, 6. Durchgang 35 s), wurden graue Kreise (Ausgangsgröße 28 Pixel), die das Fixationskreuz umschlossen, präsentiert. Die Kreise veränderten in jedem Durchgang ihre Größe mit einer Schrittweite von 2 Pixel. Die maximale Größe der grauen Kreise betrug 40 Pixel, die minimale Größe 20 Pixel. Zwischen einer Veränderung lagen minimal 666 ms und maximal 1200 ms. Die Anzahl der Veränderungen pro Durchgang variierte zwischen den Teilnehmern leicht (1. Durchgang 35–40 Veränderungen, 2. Durchgang 24–28 Veränderungen, 3. Durchgang 46–50 Veränderungen, 4. Durchgang 23–27 Veränderungen, 5. Durchgang 56–63 Veränderungen, 6. Durchgang 35–40 Veränderungen). Die Aufgabe der Teilnehmer bestand darin, alle Kreisveränderungen leise zu zählen. Nach jedem Durchgang wurden die Teilnehmer gefragt, wie viele Veränderungen sie gezählt hatten und gaben diese über die Tastatur ein. Die Instruktion wurde mündlich dargeboten. Analog zur Interozeptionsaufgabe wurde ein Trainingsdurchgang mit einer Länge von 20 s durchgeführt.

Vor Beginn der Exterozeptionsaufgabe wurde sichergestellt, dass die Teilnehmer über eine ausreichende Sehleistung verfügten und ggf. ihre Sehhilfe nutzten. Personen, die diese Voraussetzung nicht erfüllten, wurden von der Exterozeptionsaufgabe ausgeschlossen. Die Exterozeptionsaufgabe wurde erst im Verlauf von Studie 1 hinzugefügt, sodass die ersten Patienten und Kontrollprobanden diese Aufgabe nicht bearbeiten konnten.

2.1.4.5 fMRT-Datenakquisition

Im Anschluss an die Exterozeptionsaufgabe wurde die fMRT-Messung durchgeführt. Die Teilnehmer wurden instruiert, im MRT-Scanner die Augen offenzuhalten, sich nicht zu bewegen, nicht einzuschlafen und an nichts Besonderes zu denken. Die Aufnahmen wurden mit einem 3 Tesla Siemens MAGNETOM Prisma fit Scanner (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Es wurde eine 64-Kanal-Kopfspule verwendet. Die strukturelle Untersuchung wurde mit einer T1-gewichteten MPRAGE (magnetization prepared rapid gradient-echo) und folgenden Parametern durchgeführt: 176 Schichten, Schichtdicke 1 mm, TR (Repetitionszeit, engl. repetition time) 2400 ms, TE (Echozeit, engl. echo time) 3.17 ms, FoV (Gesichtsfeld, engl. field of view) 240 x 240 mm, Auslenkungswinkel (engl. flip angle) 8°. Zur Messung des resting-states und damit der funktionellen Untersuchung wurden T2*-gewichtete BOLD-Aufnahmen als Gradienten-Echo EPI (echo-planar-imaging) mit diesen Parametern durchgeführt: 300 Volumen, 69 Schichten, Schichtdicke 2 mm, TR 2000 ms, TE 30 ms, FoV 240 x 240 mm und flip angle 70°. Im Rahmen der klinischen Diagnostik wurden weitere Sequenzen gefahren. Da diese für die vorliegende Arbeit allerdings keine Relevanz haben, wird hierauf nicht weiter eingegangen.

2.2 Studie 2 (Follow-up)

2.2.1 Stichprobe

Sechs Monate nach der fMRT-Messung (Studie 1) war für die Teilnehmer aus Studie 1 ein einmaliger Follow-up-Termin vorgesehen. Hierzu wurden die Patienten und Kontrollprobanden telefonisch kontaktiert und für den Follow-up-Termin eingeladen. An der Follow-up-Untersuchung – im Folgenden follow-up genannt – nahmen 21 Personen aus der Patientengruppe und 28 Kontrollprobanden teil (28 Frauen und 21 Männer; 51–81 Jahre, $M = 62.20$ Jahre, $SD = 6.75^2$). Von den 21 Personen der Patientengruppe hatten zum Zeitpunkt von Studie 1 17 eine rezidivierende depressive Störung mit einer gegenwärtig schweren Episode ohne psychotische Symptome (F33.2), je eine Person erstmalig eine schwere depressive Episode (F32.2) bzw. eine schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen (F32.3) und zwei Personen eine bipolar affektive Störung mit einer schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome (F31.4).

Der Erhebungszeitraum erstreckte sich von Mai 2019 bis Juni 2021, mit zwei längeren Unterbrechungen wegen der SARS-CoV-2-Pandemie. Die Teilnahme an Studie 2 wurde mit 60€ vergütet³.

2.2.2 Psychometrische Maße

Als Selbstbeurteilungsinstrumente wurden für die Depressivität der BDI und für die Ängstlichkeit der ASI verwendet. Eine genauere Beschreibung der Verfahren findet sich in den Kapiteln 2.1.3.2 und 2.1.3.4.

Die Einschätzung der Depressivität erfolgte zusätzlich mit dem Fremdbeurteilungsverfahren HAMD (für eine genauere Beschreibung siehe Kapitel 2.1.3.1).

2.2.3 Ablauf und Paradigma

Die Teilnehmer wurden zunächst über den Studienablauf aufgeklärt, füllten die Selbstbeurteilungsinstrumente aus und anschließend wurde die Schwere der Depressivität in einem Interview mit dem HAMD erfasst. Danach wurde das Interozeptionsparadigma (siehe Kapitel 2.1.4.2), die Herzratenvariabilitätsmessung (siehe Kapitel 2.1.4.3) und das Exterozeptionsparadigma (siehe Kapitel 2.1.4.4) durchgeführt. Abschließend erfolgte die fMRT-Messung (siehe Kapitel 2.1.4.5).

² Das Alter bezieht sich auf den Zeitpunkt zum Einschluss in Studie 1.

³ Zwei Studienteilnehmer (ein Patient und ein Kontrollproband) erhielten 40€ für die Studienteilnahme, da zu diesem Zeitpunkt die Exterozeptionsaufgabe noch nicht Bestandteil der Studie war.

2.3 fMRT-Vorverarbeitung und funktionelle Konnektivitätsanalysen

Das Preprocessing und die Auswertung der funktionellen und strukturellen MRT-Daten wurde mit der CONN toolbox, Version 20.b (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012), basierend auf MATLAB-R2015b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) und SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Centre for Human Neuroimaging, London, UK), durchgeführt. Es lassen sich vier Auswertungsschritte unterscheiden: Preprocessing, Denoising, first-level-Analyse und second-level-Analyse.

Das Preprocessing wurde mit den Einstellungen der sogenannten default pipeline durchgeführt. Dazu gehören u.a. folgende Schritte: eine Bewegungskorrektur (engl. realignment & unwarping), eine Schichtaufnahmezeitkorrektur (engl. slice-timing correction), eine Segmentierung in graue und weiße Substanz sowie Cerebrospinalflüssigkeit, eine Normalisierung in den sogenannten MNI-Referenzkoordinatenraum (Montreal Neurological Institute), eine Koregistrierung der funktionellen Scans mit der strukturellen Aufnahme, eine räumliche Glättung der Daten (engl. smoothing) mit einem Gaußschen Kernel mit einer Halbwertsbreite (engl. full width at half maximum) von 8 mm. Bewegungsartefakte wurden darüber hinaus mit der Artifact Detection Toolbox (ART), die in der CONN toolbox implementiert ist, bereinigt. Als Schwellenwert wurde ein globaler Signalwert von $z = 5$ festgelegt, die Bewegungsschwelle (engl. subject-motion threshold) lag bei 0.9 mm (Einstellung: intermediate settings, 97th percentiles in normative sample). Für das strukturelle Bild wurde die Zielauflösung (engl. target resolution) 1 mm und für die funktionellen Bilder die Zielauflösung 2 mm gewählt.

Da resting-state Daten besonders anfällig für physiologische Artefakte und Scannerdrifts sind, wird der Analyseschritt Denoising durchgeführt. Dieser beinhaltet eine Rauschkorrektur namens aCompCor (a Component based noise Correction method; Behzadi, Restom, Liao & Liu, 2007). Als sogenannte Confounds wurden die weiße Substanz, die Cerebrospinalflüssigkeit und die 1st-Level Kovariaten aufgenommen. Zusätzlich wurde ein Bandpassfilter verwendet (0.008–0.09 Hz).

Für die first-level-Analyse wurde die seed-to-voxel-Analyse ausgewählt und mit den Einstellungen funktionelle Konnektivität (gewichtetes Allgemeines Lineares Modell) und Korrelation (bivariat) durchgeführt. Bei diesem saatzbasierten Ansatz handelt es sich um ein hypothesengeleitetes Vorgehen, in dem ein Gehirnareal als Saat (engl. seed) definiert wird und die Konnektivitäten zu anderen Gehirnregionen korrelativ untersucht werden. Für das SN wurden sechs seeds als ROIs mit der Toolbox MarsBaR (Brett, Anton, Valabregue & Poline, 2002) erstellt. Die ROIs beinhalteten Kugeln (engl. sphere) mit einem Durchmesser von 4 mm und den nachfolgenden anatomischen Koordinaten, die von Deen et al. (2011) übernommen wurden: linke ventrale anteriore Insel (lVAI: $x = -33$, $y = 13$, $z = -7$), rechte ventrale anteriore

Insel (rvAI: $x = 32, y = 10, z = -6$), linke dorsale anteriore Insel (ldAI: $x = -38, y = 6, z = 2$), rechte dorsale anteriore Insel (rdAI: $x = 35, y = 7, z = 3$), linke posteriore Insel (IPI: $x = -38, y = -6, z = 5$) und rechte posteriore Insel (rPI: $x = 35, y = -11, z = 6$). Für das DMN wurden die vorinstallierten seeds der CONN toolbox verwendet. Dies waren: medialer präfrontaler Cortex (MPFC: $x = 1, y = 55, z = -3$), lateral parietal links (LPI: $x = -39, y = -77, z = 33$), lateral parietal rechts (LPr: $x = 47, y = -67, z = 29$) und Precuneus (PCC: $x = 1, y = -61, z = 38$).

Um Gruppenvergleiche durchzuführen, ist die second-level-Analyse geeignet. Für Studie 1 wurden folgende between-subjects Kontraste getestet:

- i. Kontrollprobanden > depressive Patienten (Saat: lvAI, rvAI, ldAI, rdAI, IPI, rPI)
- ii. Depressive Patienten > Kontrollprobanden (Saat: MPFC, LPI, LPr, PCC)

Post-hoc wurden zusätzlich folgende Kontraste getestet:

- i. Ängstlich-depressive Patienten > nicht-ängstlich depressive Patienten (Saat: lvAI, rvAI, ldAI, rdAI, IPI, rPI, MPFC, LPI, LPr, PCC)
- ii. Ängstlich-depressive Patienten < Kontrollprobanden (Saat: lvAI, rvAI, ldAI, rdAI, IPI, rPI, MPFC, LPI, LPr, PCC)
- iii. Nicht-ängstlich depressive Patienten < Kontrollprobanden (Saat: lvAI, rvAI, ldAI, rdAI, IPI, rPI, MPFC, LPI, LPr, PCC)

Für Studie 2 wurden folgende between-subjects Kontraste getestet:

- i. Depressive Responder > depressive Non-Responder (Saat: lvAI, rvAI, ldAI, rdAI, IPI, rPI)
- ii. Depressive Non-Responder > depressive Responder (Saat: MPFC, LPI, LPr, PCC)
- iii. Kontrollgruppe > Patientengruppe (Saat: lvAI, rvAI, ldAI, rdAI, IPI, rPI)
- iv. Patientengruppe > Kontrollgruppe (Saat: MPFC, LPI, LPr, PCC)

Darüber hinaus wurden folgende between-conditions Kontraste im Rahmen von Studie 2 getestet:

- v. Depressive Patienten follow-up > depressive Patienten baseline (Saat: lvAI, rvAI, ldAI, rdAI, IPI, rPI)
- vi. Depressive Patienten follow-up > depressive Patienten baseline (Saat: MPFC, LPI, LPr, PCC)

- vii. Kontrollprobanden follow-up > Kontrollprobanden baseline (Saat: lvAI, rvAI, ldAI, rdAI, lPI, rPI)
- viii. Kontrollprobanden follow-up > Kontrollprobanden baseline (Saat: MPFC, LPI, LPr, PCC)

t-Tests wurden zur Signifikanzprüfung auf Gruppenunterschiede für jede Saatregion durchgeführt. Für alle Analysen wurden das Alter und das Geschlecht als Kovariaten aufgenommen. Als Clusterschwelle wurde $p < .05$ (false discovery rate (FDR) korrigiert; Benjamini und Hochberg (1995)) als statistisch signifikant festgelegt und als Voxelschwelle $p < .001$ unkorrigiert.

In Studie 1 mussten vier depressive Patienten wegen struktureller und funktioneller Anomalien von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Drei dieser Patienten nahmen am Follow-up teil, sodass sie auch in Studie 2 von der Auswertung exkludiert wurden.

2.4 Statistische Analyse

2.4.1 Allgemein

Die statistische Datenauswertung wurde mit der Software IBM® SPSS® Statistics Version 28.0.0.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Gruppenunterschiede zwischen zwei Gruppen mit intervallskalierten Daten wurden mit paarweisen *t*-Tests und bei mindestens drei Gruppen mit intervallskalierten Daten mit einfaktoriellen Varianzanalysen (ANOVAs) untersucht. Bei Vergleichen zwischen verschiedenen Messzeitpunkten wurden ANOVAs mit Messwiederholung (mixed ANOVAs) durchgeführt. Bei einer Verletzung der Sphärizitätsannahme wurde die Greenhouse-Geisser Korrektur verwendet. Falls erforderlich wurden in einfaktoriellen ANOVAs signifikante Effekte mit Kontrasten und in mixed ANOVAs signifikante Haupteffekte mit paarweisen *t*-Tests und Interaktionseffekte mit einfachen Haupteffekten untersucht.

Beim Nichtvorliegen von Varianzhomogenität von *t*-Tests, festgestellt durch den Levene-Test der Varianzgleichheit, wurde der Welch-Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < .05$ (zweiseitig) für alle Analysen definiert. Aufgrund des explorativen Charakters der Analysen wurde nicht für multiples Testen korrigiert. Als Effektstärken wurden für durchgeführte *t*-Tests bzw. Welch-Tests Cohen's *d* (*d*), für einfaktorielle und mixed ANOVAs das partielle η^2 (η_p^2) berichtet.

Für nominalskalierte Variablen wurde der χ^2 -Test berechnet, bei einer erwarteten Zellhäufigkeit kleiner 5 der exakte Test nach Fisher.

Für die Korrelationsanalysen wurden bivariate Pearson-Korrelationen berechnet.

Die Abbildungen wurden in SPSS bzw. in der CONN toolbox erstellt und mit Microsoft® PowerPoint 2016 bearbeitet.

2.4.2 Psychometrische Daten zur Klassifikation ängstliche Depression und Therapieresponse

Als Maß für die ängstliche Depression wurde der Ängstlichkeits-/Somatisierungsfaktor der HAMD verwendet (siehe Kapitel 1.2). Auf Basis der Literatur (Fava et al., 2004; Wiethoff et al., 2010) wurden Patienten mit einem Ängstlichkeits-/Somatisierungsfaktor ≥ 7 als ängstlich-depressiv klassifiziert, Patienten mit einem Wert < 7 als nicht-ängstlich depressiv.

Zur Bestimmung der Therapieresponse wurde in Studie 1 als Kriterium eine Reduktion des HAMD-17-Scores zu Testzeitpunkt t5 um mehr als 50% im Vergleich zum Testzeitpunkt t1 gewählt (vgl. Ising et al., 2009). Analog wurde für Studie 2 eine Reduktion des HAMD-17-Scores beim Follow-up um mehr als 50% im Vergleich zum Testzeitpunkt t1 definiert.

Fehlende Itemwerte in den psychometrischen Maßen (außer im MoCA) wurden als Mittelwert der Zeitreihe bestimmt. Bei mehr als 20% fehlender Itemwerte wurde die Person für das jeweilige Verfahren von der Analyse ausgeschlossen. Für vier Patienten lagen zum Zeitpunkt der Entlassung keine psychometrischen Daten vor, da es sich um einen vorzeitigen Studienabbruch der Patienten handelte oder die Patienten aufgrund der SARS-CoV-2-Bestimmungen vorzeitig die Studie beenden mussten.

2.4.3 Interozeptionsparadigma

Die mit der Polar V800 aufgezeichneten Herzschläge (RR-Intervalle) wurden für jeden Durchgang mit der Software ARTiiFACT (Kaufmann, Sütterlin, Schulz & Vögele, 2011) auf Artefakte untersucht. Die Artefakte wurden durch einen in ARTiiFACT automatisch hinterlegten Algorithmus detektiert (Berntson, Quigley, Jang & Boysen, 1990) und es fand darüber hinaus auch immer eine visuell-manuelle Inspektion statt. Entdeckte Artefakte wurden mit der kubischen Spline-Interpolation korrigiert. Der IAc-Score wurde folgendermaßen berechnet:

$$IAc = \frac{1}{6} \sum \left(1 - \frac{|\text{gemessene Herzschläge} - \text{gezählte Herzschläge}|}{\text{gemessene Herzschläge}} \right)$$

Der Trainingsdurchgang wurde entsprechend vorheriger Studien nicht für die Auswertung berücksichtigt (Geiger et al., 2016; Sütterlin, Schulz, Stumpf, Pauli & Vögele, 2013; Wölk, Sütterlin, Koch, Vögele & Schulz, 2014).

Aufgrund technischer Probleme bei der Messung der Herzschläge mussten für Studie 1 je zwei depressive Patienten und zwei Kontrollpersonen ausgeschlossen werden, für Studie 2

ebenfalls zwei depressive Patienten und drei Kontrollpersonen. Zusätzlich lagen bei Studie 2 für zwei Personen nur fünf und für je eine Person vier bzw. drei verwertbar aufgezeichnete Durchgänge vor. Diese Personen wurden nicht von der Auswertung ausgeschlossen.

Analog zur IAc wurde der Score für die Zeitschätzaufgabe (TAc = time estimation accuracy) ermittelt:

$$TAc = \frac{1}{3} \sum \left(1 - \frac{|\text{gemessene Sekunden} - \text{geschätzte Sekunden}|}{\text{gemessene Sekunden}} \right)$$

Zudem wurden die Ratings für die HCT und die Zeitschätzaufgabe berechnet. Die Personen, die von der Auswertung der Interozeptionsaufgabe ausgeschlossen werden mussten, wurden auch von der Auswertung der Zeitschätzaufgabe und den Zuversichtsratings ausgeschlossen.

2.4.4 Exterozeptionsparadigma

Für die Exterozeptionsaufgabe wurde analog zur Interozeptionsaufgabe der Exterozeptionsscore (EAc = exteroceptive accuracy) berechnet:

$$EAc = \frac{1}{6} \sum \left(1 - \frac{|\text{gemessene Veränderungen} - \text{gezählte Veränderungen}|}{\text{gemessene Veränderungen}} \right)$$

Der Trainingsdurchgang wurde nicht für die Auswertung berücksichtigt. Für Studie 1 lagen für zehn depressive Patienten und sieben Kontrollpersonen keine Daten vor, da die Exterozeptionsaufgabe erst nachträglich im Studienverlauf eingeführt wurde bzw. eine Person über keine ausreichende Sehleistung verfügte. In Studie 2 konnten je ein depressiver Patient und eine Kontrollperson die Exterozeptionsaufgabe nicht durchführen.

2.4.5 Herzratenvariabilität (HRV)

Die mit der Polar V800 aufgezeichneten Herzschläge (RR-Intervalle) über fünf Minuten zur Berechnung der HRV wurden ebenfalls mit der Software ARTiiFACT (Kaufmann et al., 2011) auf Artefakte überprüft und mit der kubischen Spline-Interpolation korrigiert. Als relevantes Outcome-Maß wurden die RMSSD bestimmt. Diese wurde in ARTiiFACT berechnet. Aufgrund messtechnischer Probleme wurden die ersten zehn und die letzten zehn Sekunden der Aufzeichnung nicht für die Auswertung berücksichtigt, sodass die Gesamtauswertungszeit 280 s betrug. Über diesen Zeitraum wurde auch die durchschnittliche Herzrate pro Minute bestimmt. Wegen Aufzeichnungsproblemen mussten für Studie 1 sechs Personen (zwei depressive Patienten und vier Kontrollpersonen) und für Studie 2 sieben Personen (vier depressive Patienten und drei Kontrollpersonen) von der Analyse ausgeschlossen werden. Zudem wurde in Studie 1 ein depressiver Patient aufgrund eines sehr hohen Wertes als

Ausreißer identifiziert und von der weiteren Analyse ausgeschlossen ($\text{RMSSD} > \text{Median} \pm 3 \cdot \text{median absolute deviation}$; Leys, Ley, Klein, Bernard und Licata (2013)). In Studie 2 wurden eine Person der Patientengruppe (Messzeitpunkt Studie 1 und Studie 2) und zwei Kontrollprobanden als Ausreißer identifiziert (Messzeitpunkt jeweils Studie 2) und von der weiteren Analyse ausgeschlossen ($\text{RMSSD} > \text{Median} \pm 3 \cdot \text{median absolute deviation}$; Leys et al. (2013)).

3 Ergebnisse

3.1 Studie 1 (Baseline)

3.1.1 Stichprobencharakterisierung

Die Teilnehmer in der Patienten- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht bezüglich ihres Alters, $t(58) = .056$, $p = .956$, $d = .014$. Es ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung, $\chi^2(1) = 2.500$, $p = .114$. Die Gruppen unterschieden sich auch nicht bezüglich des BMI, $t(49.959) = 1.794$, $p = .079$, $d = .463$, und der Händigkeit, *Exakter Test nach Fisher* $p = .612$. Eine Übersicht mit den soziodemografischen Daten und klinischen Merkmalen der Stichprobe bietet Tabelle 2.

Tabelle 2. Soziodemografische und klinische Merkmale der Stichprobe

Charakteristika	depressive Patienten (n = 30)	Kontrollprobanden (n = 30)	χ^2 (df)/ Exakter Test nach Fisher/ t-Wert (df)	p-Wert
Alter ($M \pm SD$)	62.50 \pm 7.69	62.60 \pm 6.05	.056 (58)	.956
Geschlecht				
Frauen n (%)	21 (70.00)	15 (50.00)	2.500 (1)	.114
Männer n (%)	9 (30.00)	15 (50.00)		
BMI ($M \pm SD$)	29.19 \pm 5.23	27.14 \pm 3.42	1.794 (49.959)	.079
Händigkeit				
rechts n (%)	27 (90.00)	29 (96.67)	-	.612
links n (%)	3 (10.00)	1 (3.33)		
Familienstand				
verheiratet n (%)	19 (63.33)	20 (66.67)		
ledig n (%)	1 (3.33)	3 (10.00)	2.559 (4)	.634
verwitwet n (%)	2 (6.67)	3 (10.00)		
geschieden n (%)	6 (20.00)	3 (10.00)		
geschieden, Partner n (%)	2 (6.67)	1 (3.33)		
Schulabschluss				
Abitur n (%)	7 (23.33)	15 (50.00)		
Mittlere Reife n (%)	6 (20.00)	9 (30.00)	11.271 (4)	.024*
Volks-/Hauptschule n (%)	16 (53.33)	5 (16.67)		
kein Abschluss n (%)	0 (0.00)	1 (3.33)		
sonstiger Abschluss n (%)	1 (3.33)	0 (0.00)		
Raucher				
ja n (%)	13 (43.33)	1 (3.33)	13.416 (1)	< .001**
nein n (%)	17 (56.67)	29 (96.67)		
Komorbidie psychische Erkrankungen nach ICD-10				
F41.0 n (%)	4 (13.33)	-	-	-
F45.41 n (%)	3 (10.00)	-	-	-

Charakteristika	depressive Patienten (n = 30)	Kontroll- probanden (n = 30)	χ^2 (df)/ Exakter Test nach Fisher/ t-Wert (df)	p- Wert
Anzahl depressiver Episoden ($M \pm SD$)	5.57 \pm 6.66 [†]	-	-	-
Anzahl bisheriger stationärer-psychiatrischer Aufenthalte ($M \pm SD$)	2.77 \pm 1.74	0 \pm 0.00	8.731 (29.000)	< .001**

Anmerkung: BMI = Body-Mass-Index, F41.0 = Panikstörung, F45.41 = Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren, * $p < .05$, ** $p < .001$, †: 9 Patienten konnten hierzu keine Angaben machen

In Studienwoche 1 nahmen insgesamt 28 von 30 Patienten (93.33%) mindestens ein Psychopharmakon ein. Bei Entlassung nahmen von den 26 Patienten, die noch an der Studie teilnahmen, alle mindestens ein Psychopharmakon ein. In Tabelle 3 ist die psychopharmakologische Medikation nach Substanzgruppen über den Studienverlauf aufgelistet.

Tabelle 3. Psychopharmakologische Medikation der Patienten im Studienverlauf

	Woche 1		Woche 2		Woche 3		Woche 4		Entlassung	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anzahl Patienten	30		30		27 [†]		22 ^{††}		26	
SSRI	9	30.00	9	30.00	8	29.63	5	22.73	7	26.92
SNRI	17	56.67	17	56.67	15	55.56	12	54.55	14	53.85
TZA	8	26.67	8	26.67	7	25.93	5	22.73	4	15.38
NDRI	0	0.00	1	3.33	3	11.11	3	13.64	3	11.54
NaSSA	13	43.33	14	46.67	11	40.74	10	45.45	8	30.77
MRA	1	3.33	2	6.67	1	3.70	1	4.55	1	3.85
Lithium	2	6.67	2	6.67	3	11.11	4	18.18	3	11.54
Antipsychotika	16	53.33	19	63.33	19	70.37	14	63.64	17	65.38
Antikonvulsiva	5	16.67	5	16.67	5	18.52	4	18.18	4	15.38
BZD	9	30.00	8	26.67	6	22.22	4	18.18	0	0.00

Anmerkung: BZD = Benzodiazepin, MRA = Melatonin-Rezeptor-Agonist, NaSSA = Noradrenerges und Spezifisches Serotonerges Antidepressivum, NDRI = Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitor, SNRI = Selektiver Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor, SSRI = Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor, TZA = Trizyklisches Antidepressivum, †: für drei Patienten lagen keine Daten vor, ††: für acht Patienten lagen keine Daten vor

3.1.2 Psychometrie

In Bezug auf die depressiven Maße, die Angstfragebögen und den MoCA unterschieden sich die depressiven Patienten in Woche 1 signifikant von den Kontrollprobanden (siehe Tabelle 4). Die depressiven Patienten erzielten erwartungsgemäß signifikant höhere Werte im HAMD-17, BDI, ASI, STAI-T und GAD-7. Im MoCA erzielten die depressiven Patienten niedrigere Werte als die Kontrollprobanden.

Tabelle 4. Psychometrische Maße für die Patientengruppe in Woche 1 und die Kontrollgruppe bei Studieneinschluss

	depressive Patienten (n = 30)		Kontrollprobanden (n = 30)		t-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD		
HAMD-17	19.87	5.08	1.84	1.97	18.140 (37.515)	< .001
BDI	23.08	8.97	2.87	2.12	12.012 (32.217)	< .001
ASI	28.99	12.15	11.50	8.26	6.517 (58)	< .001
STAI-T	56.06	8.68	26.87	4.83	16.101 (45.368)	< .001
GAD-7	11.77	4.75	2.07	2.64	9.783 (45.358)	< .001
MoCA	25.53	2.26	28.07	1.66	4.956 (58)	< .001

Anmerkung: ASI = Angstsensitivitätsindex, BDI = Beck Depressions-Inventar, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder 7, HAMD-17 = Hamilton Rating Depression Scale, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, STAI-T = State-Trait-Angstinventar-Trait-Version

Im Vergleich zu Woche 1 unterschieden sich die Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung bezüglich der Depressionsmaße (HAMD-17: $t(25) = 11.676$, $p < .001$, $d = 2.290$; BDI: $t(24) = 7.759$, $p < .001$, $d = 1.552$) und der Angstmaße jeweils signifikant (ASI: $t(23) = 3.474$, $p = .002$, $d = .709$; STAI-T: $t(22) = 6.310$, $p < .001$, $d = 1.316$; GAD-7: $t(23) = 7.005$, $p < .001$, $d = 1.430$) mit jeweils höheren Werten in Woche 1 (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5. Psychometrische Maße für die Patientengruppe in Woche 1 und bei Entlassung

	depressive Patienten (n = 26)				t-Wert (df)	p-Wert
	Woche 1		Entlassung			
	M	SD	M	SD		
HAMD-17	19.85	5.21	8.43	6.01	11.676 (25)	< .001
BDI [†]	22.79	8.63	11.45	7.64	7.759 (24)	< .001
ASI ^{††}	27.69	12.85	20.42	13.34	3.474 (23)	.002
STAI-T ^{†††}	55.04	7.41	44.96	8.66	6.310 (22)	< .001
GAD-7 ^{††††}	10.79	4.60	6.79	4.43	7.005 (23)	< .001

Anmerkung: ASI = Angstsensitivitätsindex, BDI = Beck Depressions-Inventar, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder 7, HAMD-17 = Hamilton Rating Depression Scale, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, STAI-T = State-Trait-Angstinventar-Trait-Version, [†]: n = 25, ^{††}: n = 24, ^{†††}: n = 23, ^{††††}: n = 24

In Tabelle 6 sind die HAMD-17 Werte und BDI Werte über den gesamten Studienverlauf (t1, t2, t3, t4 und t5) dargestellt. Berücksichtigt wurden nur Patienten, für die zu allen Zeitpunkten Werte vorlagen.

In einer ANOVA mit Messwiederholung zeigte sich, dass sich der HAMD-17-Score im Studienverlauf signifikant unterschied, $F(2.664, 53.276) = 29.433, p < .001, \eta_p^2 = .595$. In Post-hoc-Tests (Bonferroni korrigiert) zeigte sich ein signifikanter Unterschied von Woche 1 zu Woche 2 ($M_\Delta = 5.678, p < .001$), von Woche 1 zu Woche 3 ($M_\Delta = 5.085, p < .001$), von Woche 1 zu Woche 4 ($M_\Delta = 6.818, p < .001$) und von Woche 1 zur Entlassung ($M_\Delta = 10.894, p < .001$) mit jeweils höheren Werten in Woche 1. Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied von Woche 2 zur Entlassung ($M_\Delta = 5.215, p = .011$) mit höheren Werten in Woche 2, von Woche 3 zur Entlassung ($M_\Delta = 5.809, p < .001$) mit höheren Werten in Woche 3 und von Woche 4 zur Entlassung ($M_\Delta = 4.076, p = .003$) mit höheren Werten in Woche 4.

In einer ANOVA mit Messwiederholung zeigte sich, dass sich auch der BDI-Score im Studienverlauf signifikant unterschied, $F(1.913, 50.519) = 11.502, p < .001, \eta_p^2 = .418$. In Post-hoc-Tests (Bonferroni korrigiert) zeigte sich ein signifikanter Unterschied von Woche 1 zu Woche 2 ($M_\Delta = 5.290, p = .016$), von Woche 1 zu Woche 3 ($M_\Delta = 7.578, p = .002$) und von Woche 1 zur Entlassung ($M_\Delta = 10.805, p < .001$) mit jeweils höheren Werten in Woche 1.

Tabelle 6. HAMD-17- und BDI-Score im Studienverlauf

	HAMD-17 (n = 21)		BDI (n = 17)	
	M	SD	M	SD
t1	19.62	5.62	24.41	7.23
t2	13.94	6.08	19.12	8.65
t3	14.54	6.66	16.83	8.78
t4	12.80	7.50	16.45	11.07
t5	8.73	5.79	13.60	7.66

Anmerkung: BDI = Beck Depressions-Inventar, HAMD-17 = Hamilton Rating Depression Scale, t1 = Woche 1, t2 = Woche 2, t3 = Woche 3, t4 = Woche 4, t5 = Entlassung

Die depressiven Patienten wurden anhand ihres HAMD-17-Scores zum Zeitpunkt t5 in depressive Responder und Non-Responder eingeteilt. In einer mixed ANOVA für den HAMD-17-Score mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (t1, t2, t3, t4, t5) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (depressive Responder, depressive Non-Responder) zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(1, 19) = 3.410$, $p = .080$, $\eta_p^2 = .152$, dafür ein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(2.715, 51.577) = 28.380$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .599$. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war ebenfalls signifikant, $F(2.715, 51.577) = 4.677$, $p = .007$, $\eta_p^2 = .198$. Depressive Responder zeigten zum Zeitpunkt t5 signifikant geringere Werte als depressive Non-Responder, $t(19) = 4.048$, $p < .001$, $d = 1.819$. Zu allen anderen Zeitpunkten unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (alle $ts < -2.037$, alle $ps > .056$). Es zeigte sich für depressive Responder, $F(4, 48) = 48.343$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .801$, und Non-Responder, $F(4, 28) = 4.037$, $p = .010$, $\eta_p^2 = .366$, ein signifikanter Effekt des Zeitpunktes auf den HAMD-17-Score. In paarweisen Vergleichen (Bonferroni korrigiert) unterschieden sich depressive Non-Responder nur von Woche 1 zur Entlassung ($M_\Delta = 6.875$, $p = .005$) mit höheren Werten in Woche 1 (alle anderen paarweisen Vergleiche $ps > .178$). Depressive Responder unterschieden sich von Woche 1 zu Woche 2 ($M_\Delta = 5.654$, $p < .001$), von Woche 1 zu Woche 3 ($M_\Delta = 6.460$, $p < .001$), von Woche 1 zu Woche 4 ($M_\Delta = 8.706$, $p < .001$) und von Woche 1 zur Entlassung ($M_\Delta = 13.367$, $p < .001$) jeweils mit höheren Werten in Woche 1. Zusätzlich unterschieden sich die Responder von Woche 2 zur Entlassung ($M_\Delta = 7.712$, $p < .001$) mit höheren Werten in Woche 2, von Woche 3 zur Entlassung ($M_\Delta = 6.907$, $p < .001$) mit höheren Werten in Woche 3 und von Woche 4 zur Entlassung ($M_\Delta = 4.661$, $p = .009$) mit höheren Werten in Woche 4. In Abbildung 2 ist zu erkennen, dass depressive Non-Responder über den gesamten Untersuchungszeitraum einen höheren HAMD-17-Score aufwiesen. Rein deskriptiv fällt auf, dass der HAMD-17-Score für die Responder im Untersuchungszeitraum stetig abnimmt, wohingegen der HAMD-17-Score der Non-Responder in Woche 3 im Vergleich zu Woche 2 ansteigt.

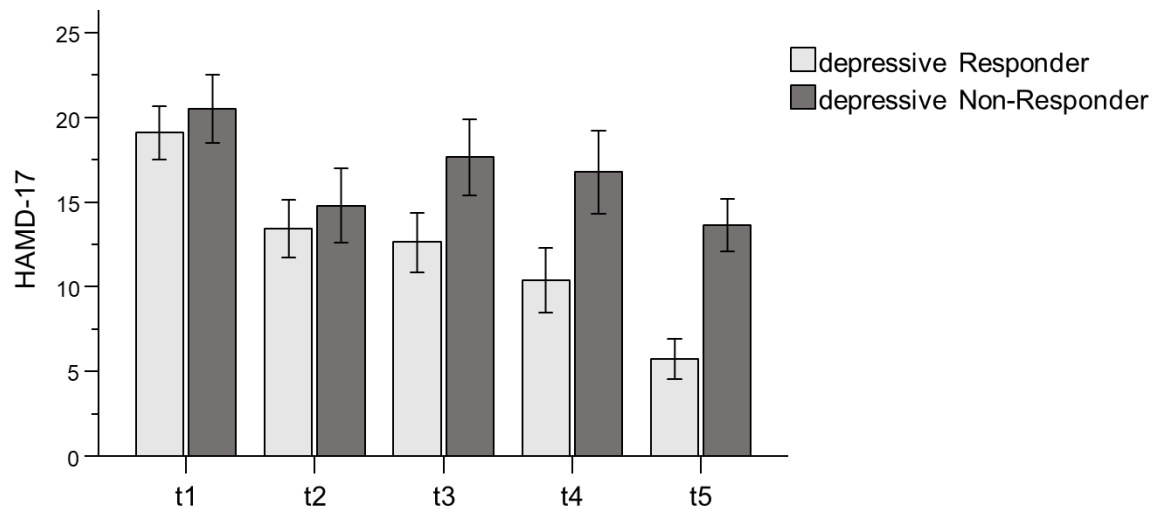


Abbildung 2. Verlauf des HAMD-17-Scores für depressive Responder ($n = 13$) und depressive Non-Responder ($n = 8$) zu den Messzeitpunkten t1 (Woche 1), t2 (Woche 2), t3 (Woche 3), t4 (Woche 4) und t5 (Entlassung). Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 $> 50\%$ bei t5 im Vergleich zu t1. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

Die Stichprobe der depressiven Patienten wurde auf Basis des Ängstlichkeits-/Somatisierungsfaktors des HAMD-17 in Woche 1 unterteilt in nicht-ängstlich depressive Patienten und ängstlich-depressive Patienten. Die Gruppen unterschieden sich bezüglich der Depressivität in Woche 1 im HAMD-17, $t(28) = 5.896$, $p < .001$, $d = 2.197$. Ängstlich-depressive Patienten wiesen höhere Werte als nicht-ängstlich depressive Patienten auf. Weiterhin unterschieden sich die Gruppen signifikant im Ängstlichkeits-/Somatisierungsfaktor im HAMD-17 in Woche 1, $t(28) = 8.045$, $p < .001$, $d = 2.998$, mit höheren Werten für ängstlich-depressive Patienten. Ebenso unterschieden sich die Gruppen im ASI in Woche 1, $t(28) = 2.369$, $p = .025$, $d = .883$, in Form von höheren Werten für die ängstlich-depressiven Patienten. In Tabelle 7 sind die beiden Gruppen mit den relevanten Stichprobenmerkmalen und in Bezug auf die psychometrischen Maße in Woche 1 gegenübergestellt.

Tabelle 7. Stichprobenmerkmale und psychometrische Maße in Woche 1 für nicht-ängstlich depressive und ängstlich-depressive Patienten

	nicht-ängstlich depressive Patienten (n = 18)	ängstlich- depressive Patienten (n = 12)	t-Wert (df)/ <i>Exakter Test nach Fisher</i>	p-Wert
Alter (<i>M ± SD</i>)	64.28 ± 8.03	59.83 ± 6.56	1.592 (28)	.123
w vs. m n (%)	12 (67) vs. 6 (33)	9 (75) vs. 3 (25)	-	.704
unipolar vs. bipolar n (%)	14 (78) vs. 4 (22)	11 (92) vs. 1 (8)	-	.622
HAMD-17 (<i>M ± SD</i>)	16.83 ± 3.82	24.42 ± 2.78	5.896 (28)	< .001
Ängstlichkeits-/ Somatisierungsfaktor	3.56 ± 1.72	8.33 ± 1.37	8.045 (28)	< .001
HAMD-17 (<i>M ± SD</i>)				
BDI (<i>M ± SD</i>)	24.03 ± 9.59	21.65 ± 8.13	.706 (28)	.486
ASI (<i>M ± SD</i>)	25.00 ± 12.78	34.96 ± 8.48	2.369 (28)	.025
STAI-T (<i>M ± SD</i>)	56.93 ± 9.69	54.75 ± 7.10	.669 (28)	.509
GAD-7 (<i>M ± SD</i>)	10.50 ± 5.08	13.67 ± 3.60	1.865 (28)	.073
MoCA (<i>M ± SD</i>)	24.94 ± 2.31	26.42 ± 1.93	1.820 (28)	.079

Anmerkung: ASI = Angstsensitivitätsindex, BDI = Beck Depressions-Inventar, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder 7, HAMD-17 = Hamilton Rating Depression Scale, m = männlich, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, STAI-T = State-Trait-Angstinventar-Trait-Version, w = weiblich

Hinsichtlich der psychopharmakologischen Medikation nahmen nicht-ängstlich depressive Patienten häufiger Benzodiazepine ein als ängstlich-depressive Patienten, *Exakter Test nach Fisher* $p = .049$. Für alle anderen psychopharmakologischen Substanzklassen lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8. Psychopharmakologische Medikation in Woche 1 für nicht-ängstlich depressive Patienten und ängstlich-depressive Patienten

	nicht-ängstlich depressive Patienten (n = 18)		ängstlich-depressive Patienten (n = 12)		χ^2 (df)/ <i>Exakter Test nach Fisher</i>	<i>p</i> -Wert
	n	%	n	%		
SSRI	6	33.33	3	25.00	-	.704
SNRI	11	61.11	6	50.00	.362 (1)	.547
TZA	4	22.22	4	33.33	-	.678
NaSSA	10	55.56	3	25.00	2.738 (1)	.098
MRA	0	0.00	1	8.33	-	.400
Lithium	2	11.11	0	0.00	-	.503
Antipsychotika	11	61.11	5	41.67	1.094 (1)	.296
Antikonvulsiva	4	22.22	1	8.33	-	.622
BZD	8	44.44	1	8.33	-	.049

Anmerkung: BZD = Benzodiazepin, MRA = Melatonin-Rezeptor-Agonist, NaSSA = Noradrenerges und Spezifisches Serotonerges Antidepressivum, SNRI = Selektiver Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor, SSRI = Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor, TZA = Trizyklisches Antidepressivum

3.1.3 Interozeption und Ratings

Depressive Patienten und Kontrollprobanden

Die Patientengruppe und die Kontrollgruppe unterschieden sich in ihrer Leistung in der HCT nicht bezüglich der IAc, $t(54) = .060$, $p = .952$, $d = .016$. Eine genaue Übersicht für die Leistungen in jedem Durchgang ist Tabelle 31 im Anhang zu entnehmen.

Hinsichtlich der TAc in der Zeitschätzaufgabe unterschieden sich die depressiven Patienten und die Kontrollpersonen nicht, $t(49.155) = .930$, $p = .357$, $d = .249$. Eine Übersicht mit den Leistungen pro Durchgang befindet sich in Tabelle 32 im Anhang.

Depressive Patienten und Kontrollprobanden unterschieden sich nicht im Gesamtscore Rating IAc, $t(54) = .031$, $p = .975$, $d = .008$, nicht im Gesamtscore Rating TAc, $t(54) = 1.257$, $p = .214$, $d = .336$, und nicht in den geschätzten Herzschlägen pro Minute, $t(54) = 1.081$, $p = .285$, $d = .289$ (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9. Ratings der Patientengruppe und der Kontrollprobanden

	depressive Patienten (n = 28)		Kontrollprobanden (n = 28)		t-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD		
1. Rating IAc Durchgang 1-3	4.82	2.40	5.04	2.20	.348 (54)	.729
2. Rating IAc Durchgang 4-6	5.04	2.52	4.86	2.41	.271 (54)	.787
Gesamtscore Rating IAc	4.93	2.30	4.95	1.97	.031 (54)	.975
Gesamtscore Rating TAc	6.46	2.10	7.14	1.94	1.257 (54)	.214
Geschätzte Anzahl Herzschläge pro Minute	61.25	22.06	66.71	15.13	1.081 (54)	.285

Anmerkung: IAc = interoceptive accuracy, TAc = time estimation accuracy

Nicht-ängstlich depressive Patienten, ängstlich-depressive Patienten und Kontrollprobanden

In einer einfaktoriellen ANOVA ergab sich zwischen nicht-ängstlich depressiven Patienten, ängstlich-depressiven Patienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der IAc kein signifikanter Unterschied, $F(2, 53) = .025$, $p = .975$, $\eta_p^2 = .001$. Eine detaillierte Aufstellung über die Leistungen in der HCT pro Durchgang befindet sich in Tabelle 33 im Anhang.

In Bezug auf die TAc unterschieden sich nicht-ängstlich depressive Patienten, ängstlich-depressive Patienten und Kontrollprobanden nicht signifikant, $F(2, 53) = .438$, $p = .648$, $\eta_p^2 = .047$. Eine Übersicht mit den einzelnen Werten für die verschiedenen Durchgänge bietet Tabelle 34 im Anhang.

Nicht-ängstlich depressive Patienten, ängstlich-depressive Patienten und Kontrollprobanden unterschieden sich nicht im Gesamtscore Rating IAc, $F(2, 53) = .633$, $p = .535$, $\eta_p^2 = .023$, nicht im Gesamtscore Rating TAc, $F(2, 53) = .790$, $p = .459$, $\eta_p^2 = .029$, und nicht in den geschätzten Herzschlägen pro Minute, $F(2, 53) = 1.136$, $p = .329$, $\eta_p^2 = .041$ (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10. Ratings der nicht-ängstlich depressiven Patienten, der ängstlich-depressiven Patienten und der Kontrollprobanden

	nicht- ängstlich depressive Patienten (n = 17)		ängstlich- depressive Patienten (n = 11)		Kontroll- probanden (n = 28)		F-Wert (df)	p- Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
1. Rating IAc Durchgang 1-3	5.06	2.58	4.45	2.16	5.04	2.20	.287 (2, 53)	.752
2. Rating IAc Durchgang 4-6	5.53	2.83	4.27	1.79	4.86	2.41	.917 (2, 53)	.406
Gesamtscore Rating IAc	5.29	2.53	4.36	1.86	4.95	1.97	.633 (2, 53)	.535
Gesamtscore Rating TAc	6.41	2.55	6.55	1.21	7.14	1.94	.790 (2, 53)	.459
Geschätzte Anzahl Herzschläge pro Minute	58.24	21.00	65.91	23.86	66.71	15.13	1.136 (2, 53)	.329

Anmerkung: IAc = interoceptive accuracy, TAc = time estimation accuracy

3.1.4 Exterozeption

Die Patienten- und die Kontrollgruppe unterschieden sich in ihrer Leistung in der Exterozeptionsaufgabe bezüglich der EAc, $t(26.939) = 2.208$, $p = .036$, $d = .705$, dahingehend, dass depressive Patienten eine geringe EAc als die Kontrollprobanden aufwiesen. Eine genaue Übersicht für die Leistungen zu jedem Durchgang befindet sich in Tabelle 35 im Anhang.

Nicht-ängstlich depressive Patienten, ängstlich-depressive Patienten und die Kontrollprobanden unterschieden sich hinsichtlich der EAc nicht signifikant, $F(2, 40) = 2.609$, $p = .086$, $\eta_p^2 = .115$. Tabelle 36 im Anhang bietet eine Übersicht für die einzelnen Exterozeptionsscores pro Durchgang.

3.1.5 Herzratenvariabilität (HRV)

Zwischen depressiven Patienten und den Kontrollprobanden zeigte sich im Hinblick auf die RMSSD kein signifikanter Unterschied, $t(51) = .916$, $p = .364$, $d = .252$. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die mittlere Herzrate, $t(51) = 1.372$, $p = .176$, $d = .377$ (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11. RMSSD und mittlere Herzrate pro Minute der Patientengruppe und der Kontrollprobanden

	depressive Patienten (n = 27)		Kontrollprobanden (n = 26)		t-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD		
RMSSD (ms)	17.04	9.14	19.44	9.88	.916 (51)	.364
Mittlere Herzrate pro Minute	79.14	11.92	75.09	9.35	1.372 (51)	.176

Anmerkung: RMSSD = root mean square of successive differences

Zwischen nicht-ängstlich depressiven, ängstlich-depressiven Patienten und den Kontrollpersonen zeigte sich bezüglich der RMSSD ebenfalls kein Gruppenunterschied, $F(2, 50) = 1.931$, $p = .156$, $\eta_p^2 = .072$. Weiterhin ergab sich zwischen den drei Gruppen kein Unterschied in Bezug auf die mittlere Herzrate, $F(2, 50) = 1.004$, $p = .374$, $\eta_p^2 = .039$ (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12. RMSSD und mittlere Herzrate pro Minute der nicht-ängstlich depressiven Patienten, der ängstlich-depressiven Patienten und der Kontrollprobanden

	nicht-ängstlich depressive Patienten (n = 17)		ängstlich-depressive Patienten (n = 10)		Kontrollprobanden (n = 26)		F-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
RMSSD (ms)	14.66	7.43	21.09	10.69	19.44	9.88	1.931 (2, 50)	.156
Mittlere Herzrate pro Minute	79.77	12.11	78.06	12.17	75.09	9.35	1.004 (2, 50)	.374

Anmerkung: RMSSD = root mean square of successive differences

3.1.6 resting-state fMRT

Depressive Patienten vs. Kontrollprobanden

Die Ergebnisse für die verschiedenen Saatregionen der Insel sind in Tabelle 13 dargestellt. Die Kontrollprobanden wiesen im Vergleich zu den depressiven Patienten in Bezug auf drei Saatregionen eine erhöhte FC auf. Erstens zwischen der Saatregion IdAI und einem Cluster bestehend aus Teilen des linken superioren frontalen Cortex (116 Voxel), des rechten superioren frontalen Cortex (83 Voxel), des rechten supplementärmotorischen Cortex (80 Voxel) und des linken supplementärmotorischen Cortex (46 Voxel). Zweitens zwischen der Saatregion IPI und einem Cluster im rechten lateralen okzipitalen Cortex (155 Voxel). Drittens zwischen der Saatregion rPI und einem Cluster im linken Okzipitalpol (153 Voxel). Eine grafische Darstellung der signifikanten Cluster ist Abbildung 3 zu entnehmen.

Tabelle 13. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den verschiedenen Saatregionen der Insel für die Patienten- vs. die Kontrollgruppe

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p -Wert (FDR)
Kontrollprobanden (n = 30) > depressive Patienten (n = 26)					
lvAI	–	–	–	–	n.s.
rvAI	–	–	–	–	n.s.
ldAI	0, 6, 72	424	L Superiorer frontaler Gyrus R Superiorer frontaler Gyrus R Supplementärmotorischer Cortex L Supplementärmotorischer Cortex	116 83 80 46	.000372
rdAI	–	–	–	–	n.s.
IPI	32, -74, 28	156	R lateraler okzipitaler Cortex	155	.044147
rPI	-28, -96, 18	166	L Okzipitalpol	153	.040264

Anmerkung: L = links, ldAI = linke dorsale anteriore Insel, IPI = linke posteriore Insel, lvAI = linke ventrale anteriore Insel, n.s. = nicht signifikant, R = rechts, rdAI = rechte dorsale anteriore Insel, rPI = rechte posteriore Insel, rvAI = rechte ventrale anteriore Insel, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt



Abbildung 3. Illustration der signifikanten Cluster (Kontrollprobanden > depressive Patienten) für die Saatregionen Insel. Links: Cluster bestehend aus Teilen des superioren frontalen Gyrus links und rechts sowie des supplementärmotorischen Cortex links und rechts für die Saatregion linke dorsale anteriore Insel. Mitte: Cluster im rechten lateralen okzipitalen Cortex für die Saatregion linke posteriore Insel. Rechts: Cluster im linken Okzipitalpol für die Saatregion rechte posteriore Insel. Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.

Eine funktionelle Konnektivitätsanalyse wurde auch für die Saatregionen des DMN durchgeführt (siehe Tabelle 14). Die Kontrollprobanden zeigten eine erhöhte FC zwischen der Saatregion MPFC und einem Cluster, welches Bereiche des Precuneus (471 Voxel) und des

Gyrus cinguli (85 Voxel) umfasste sowie eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen der Saatregion LPr und einem Cluster im Precuneus (216 Voxel). Die depressiven Patienten wiesen im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine erhöhte FC zwischen der Saatregion MPFC und einem Cluster, das aus Teilen des linken insulären Cortex (86 Voxel) und des linken Operculum (38 Voxel) bestand, auf. Die grafische Darstellung der signifikanten Cluster findet sich in Abbildung 4.

Tabelle 14. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den verschiedenen Saatregionen im Default Mode Network (DMN) für die Patienten- vs. die Kontrollgruppe

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p -Wert (FDR)
Kontrollprobanden (n = 30) > depressive Patienten (n = 26)					
MPFC	-6, -58, 28	569	Precuneus	471	.000052
			Gyrus cinguli	85	
LPI	–	–	–	–	n.s.
LPr	-6, -64, 44	236	Precuneus	216	.019315
PCC	–	–	–	–	n.s.
depressive Patienten (n = 26) > Kontrollprobanden (n = 30)					
MPFC	-32, 0, 12	166	L insulärer Cortex	86	.042189
			L Operculum	38	
LPI	–	–	–	–	n.s.
LPr	–	–	–	–	n.s.
PCC	–	–	–	–	n.s.

Anmerkung: L = links, LPI = lateral parietal links, LPr = lateral parietal rechts, MPFC = medialer präfrontaler Cortex, n.s. = nicht signifikant, PCC = Precuneus, R = rechts, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt

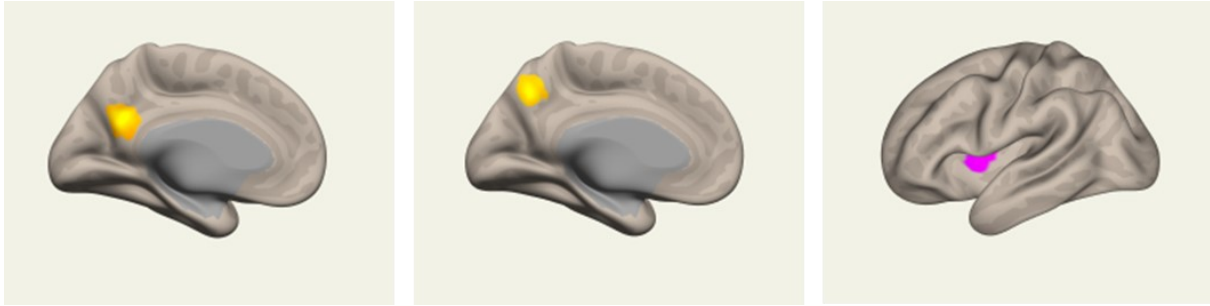


Abbildung 4. Illustration der signifikanten Cluster für die Saatregionen des Default Mode Networks. Links: Cluster bestehend aus Teilen des Precuneus und des Gyrus cinguli für die Saatregion medialer präfrontaler Cortex (Kontrollprobanden > depressive Patienten). Mitte: Cluster im Precuneus für die Saatregion lateral parietal rechts (Kontrollprobanden > depressive Patienten). Rechts: Cluster bestehend aus Teilen des linken insulären Cortex und des linken Operculum für die Saatregion medialer präfrontaler Cortex (depressive Patienten > Kontrollprobanden). Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.

Nicht-ängstlich depressive Patienten vs. ängstlich-depressive Patienten

Die Resultate für die post-hoc durchgeführte Analyse für die Saatregionen der Insel sind Tabelle 15 zu entnehmen. Ängstlich-depressive Patienten zeigten im Vergleich zu nicht-ängstlich depressiven Patienten für folgende Saatregionen eine erhöhte FC auf: zwischen der Saatregion IdAI und einem Cluster bestehend aus Teilen des linken Gyrus postcentralis (157 Voxel) und des linken Lobulus parietalis superior (49 Voxel), zwischen der Saatregion IdAI und einem Cluster im rechten insulären Cortex (123 Voxel), dem rechten Planum temporale (58 Voxel) und dem rechten zentralen Operculum (22 Voxel) sowie zwischen der Saatregion rPI und einem Cluster im linken zentralen Operculum (114 Voxel), dem linken insulären Cortex (32 Voxel) und dem linken Gyrus praecentralis (23 Voxel). Nicht-ängstlich depressive Patienten zeigten eine höhere FC zwischen der Saatregion IvAI und einem Cluster, das aus Teilen des rechten Frontalpols (117 Voxel) bestand. Eine grafische Darstellung der signifikanten Cluster ist Abbildung 5 zu entnehmen.

Für die Saatregionen des DMN zeigte sich in der post-hoc durchgeführten Analyse kein signifikantes Cluster.

Tabelle 15. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen der Insel für nicht-ängstlich depressive Patienten vs. ängstlich-depressive Patienten

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p -Wert (FDR)
Ängstlich-depressive Patienten (n = 11) > nicht-ängstlich depressive Patienten (n = 15)					
lvAI	–	–	–	–	n.s.
rvAI	–	–	–	–	n.s.
ldAI	-32, -40, 66	230	L Gyrus postcentralis	157	.002811
			L Lobulus parietalis superior	49	
	38, -14, -2	219	R insulärer Cortex	123	.002811
			R Planum temporale	58	
		R zentrales Operculum	22		
rdAI	–	–	–	–	n.s.
IPI	–	–	–	–	n.s.
rPI	-40, 6, 10	207	L zentrales Operculum	114	.003075
			L insulärer Cortex	32	
			L Gyrus praecentralis	23	
Nicht-ängstlich depressive Patienten (n = 15) > ängstlich-depressive Patienten (n = 11)					
lvAI	12, 64, 6	142	R Frontalpol	117	.021609
rvAI	–	–	–	–	n.s.
ldAI	–	–	–	–	n.s.
rdAI	–	–	–	–	n.s.
IPI	–	–	–	–	n.s.
rPI	–	–	–	–	n.s.

Anmerkung: L = links, ldAI = linke dorsale anteriore Insel, IPI = linke posteriore Insel, lvAI = linke ventrale anteriore Insel, n.s. = nicht signifikant, R = rechts, rdAI = rechte dorsale anteriore Insel, rPI = rechte posteriore Insel, rvAI = rechte ventrale anteriore Insel, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt

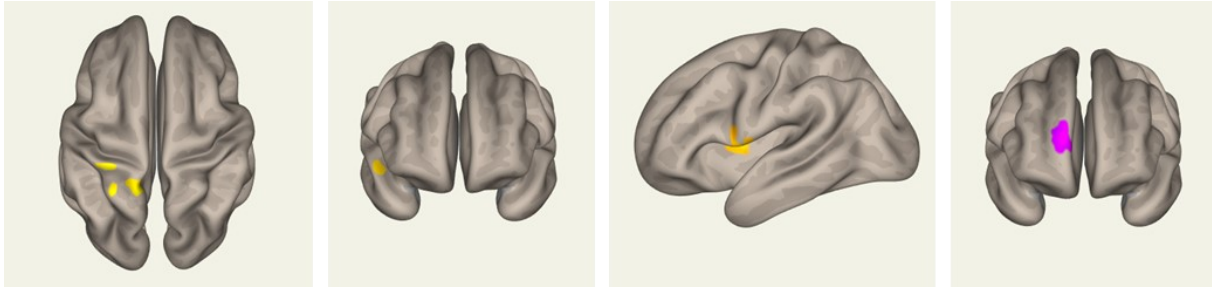


Abbildung 5. Illustration der signifikanten Cluster für die Saatregionen der Insel. Links: Cluster bestehend aus Teilen des linken Gyrus postcentralis und des linken Lobulus parietalis superior für die Saatregion linke dorsale anteriore Insel (ängstlich-depressive Patienten > nicht-ängstlich depressive Patienten). Mitte links: Cluster im rechten insulären Cortex, im rechten Planum temporale und im rechten zentralen Operculum für die Saatregion linke dorsale anteriore Insel (ängstlich-depressive Patienten > nicht-ängstlich depressive Patienten). Mitte rechts: Cluster im linken zentralen Operculum, im linken insulären Cortex und im linken Gyrus praecentralis für die Saatregion rechte posteriore Insel (ängstlich-depressive Patienten > nicht-ängstlich depressive Patienten). Rechts: Cluster im rechten Frontalpol für die Saatregion linke ventrale anteriore Insel (nicht-ängstlich depressive Patienten > ängstlich-depressive Patienten). Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.

Ängstlich-depressive Patienten vs. Kontrollprobanden

In der post-hoc durchgeführten Analyse zeigten ängstlich-depressive Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden für folgende Saatregionen der Insel eine verringerte FC (siehe Tabelle 16): zwischen der Saatregion IPI und einem Cluster bestehend aus Teilen der superioren Division des rechten lateralen okzipitalen Cortex (258 Voxel) sowie zwischen der Saatregion IPI und einem Cluster im rechten temporalen okzipitalen fusiformen Cortex (60 Voxel) und dem rechten okzipitalen fusiformen Gyrus (27 Voxel).

Tabelle 16. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen der Insel für ängstlich-depressive Patienten vs. Kontrollprobanden

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p -Wert (FDR)
Ängstlich-depressive Patienten (n = 11) < Kontrollprobanden (n = 30)					
lvAI	–	–	–	–	n.s.
rvAI	–	–	–	–	n.s.
ldAI	–	–	–	–	n.s.
rdAI	–	–	–	–	n.s.
IPI	32, -74, 28	258	R lateraler okzipitaler Cortex superiore Division	258	.002901
	38, -56, -12	161	R temporal okzipitaler fusiformer Cortex	60	.015947
			R okzipitaler fusiformer Gyrus	27	
rPI	–	–	–	–	n.s.

Anmerkung: ldAI = linke dorsale anteriore Insel, IPI = linke posteriore Insel, lvAI = linke ventrale anteriore Insel, n.s. = nicht signifikant, R = rechts, rdAI = rechte dorsale anteriore Insel, rPI = rechte posteriore Insel, rvAI = rechte ventrale anteriore Insel, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt

Darüber hinaus wiesen ängstlich-depressive Patienten in der post-hoc durchgeführten Analyse eine verringerte FC zwischen der Saatregion MPFC und einem Cluster, welches Bereiche des Precuneus (146 Voxel) und Bereiche der posterioren Division des Gyrus cinguli (60 Voxel) umfasste, auf (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit verschiedenen Saatregionen im Default Mode Network (DMN) für ängstlich-depressive Patienten vs. Kontrollprobanden

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p -Wert (FDR)
Ängstlich-depressive Patienten (n = 11) < Kontrollprobanden (n = 30)					
MPFC	4, -64, 26	206	Precuneus Gyrus cinguli posteriore Division	146 60	.008943
LPI	–	–	–	–	n.s.
LPr	–	–	–	–	n.s.
PCC	–	–	–	–	n.s.

Anmerkung: LPI = lateral parietal links, LPr = lateral parietal rechts, MPFC = medialer präfrontaler Cortex, n.s. = nicht signifikant, PCC = Precuneus, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt

Nicht-ängstlich depressive Patienten vs. Kontrollprobanden

Die Ergebnisse für die verschiedenen Saatregionen der Insel in der post-hoc durchgeführten Analyse sind Tabelle 18 zu entnehmen. Nicht-ängstlich depressive Patienten zeigten für folgende Saatregionen eine verringerte FC: Zwischen der Saatregion ldAI und einem Cluster bestehend aus Teilen des linken supplementärmotorischen Cortex (271 Voxel), des rechten supplementärmotorischen Cortex (189 Voxel), des linken superioren frontalen Cortex (81 Voxel) und des rechten superioren frontalen Cortex (23 Voxel). Weiterhin zwischen der Saatregion ldAI und einem Cluster im linken Gyrus praecentralis (152 Voxel) sowie zwischen der Saatregion ldAI und einem Cluster im rechten Temporalpol (81 Voxel).

Tabelle 18. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen der Insel für nicht-ängstlich depressive Patienten vs. Kontrollprobanden

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p-Wert (FDR)
Nicht-ängstlich depressive Patienten (n = 15) < Kontrollprobanden (n = 30)					
lvAI	–	–	–	–	n.s.
rvAI	–	–	–	–	n.s.
ldAI	-12, 0, 66	751	L Supplementärmotorischer Cortex	271	.000001
			R Supplementärmotorischer Cortex	189	
			L Superiorer frontaler Gyrus	81	
			R Superiorer frontaler Gyrus	23	
			L Gyrus praecentralis	152	
	-50, -2, 56	166	L Gyrus praecentralis	152	.030205
	50, 6, -6	133	R Temporalpol	81	.049145
rdAI	–	–	–	–	n.s.
IPI	–	–	–	–	n.s.
rPI	–	–	–	–	n.s.

Anmerkung: L = links, ldAI = linke dorsale anteriore Insel, IPI = linke posteriore Insel, lvAI = linke ventrale anteriore Insel, n.s. = nicht signifikant, R = rechts, rdAI = rechte dorsale anteriore Insel, rPI = rechte posteriore Insel, rvAI = rechte ventrale anteriore Insel, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt

Die Ergebnisse für die post-hoc durchgeführte Analyse für die Saatregionen im DMN sind in Tabelle 19 dargestellt. Nicht-ängstlich depressive Patienten zeigten eine verringerte FC zwischen der Saatregion MPFC und einem Cluster, welches im Precuneus (334 Voxel) und in der posterioren Division des Gyrus cinguli (28 Voxel) lokalisiert war. Zudem zeigten nicht-ängstlich depressive Patienten eine verringerte FC zwischen der Saatregion PCC und einem Cluster, welches Bereiche der superioren Division des rechten lateralen okzipitalen Cortex

(274 Voxel), des rechten Gyrus angularis (45 Voxel) und des rechten mittleren temporalen Gyrus (22 Voxel) umfasste.

Tabelle 19. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit verschiedenen Saatregionen im Default Mode Network (DMN) für nicht-ängstlich depressive Patienten vs. Kontrollprobanden

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p-Wert (FDR)
Nicht-ängstlich depressive Patienten (n = 15) < Kontrollprobanden (n = 30)					
MPFC	-6, -58, 28	377	Precuneus Gyrus cinguli posteriore Division	334 28	.000598
LPI	–	–	–	–	n.s.
LPr	–	–	–	–	n.s.
PCC	42, -58, 20	377	R lateraler okzipitaler Cortex superior Division R Gyrus angularis R mittlerer temporaler Gyrus	274 45 22	.000697

Anmerkung: LPI = lateral parietal links, LPr = lateral parietal rechts, MPFC = medialer präfrontaler Cortex, n.s. = nicht signifikant, PCC = Precuneus, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt

3.1.7 Korrelationsanalysen

Die Ergebnisse der Selbst- und Fremdbewertungsinstrumente in Woche 1 wurden korreliert mit den Ergebnissen der Interozeptions- und Exterozeptionsaufgabe sowie der RMSSD. Die Scores der depressiven Maße und Angstfragebögen korrelierten untereinander hoch (alle $r_s \geq .68$, alle $p_s < .001$), allerdings nicht signifikant mit der IAc (alle r_s zwischen $.02$ und $-.08$, alle $p_s > .542$) und der RMSSD (alle r_s zwischen $.05$ und $-.21$, alle $p_s > .133$). In Tabelle 20 sind die unterschiedlichen Korrelationen aufgeführt.

Tabelle 20. Korrelationsmatrix der psychometrischen Maße zum Messzeitpunkt Woche 1, der interozeptiven sowie exterozeptiven Genauigkeit und der Herzratenvariabilität

	HAMD-17	BDI	ASI	STAI-T	GAD-7	IAc	EAc	RMSSD
HAMD-17	1 (n=60)	.84** (n=60)	.73** (n=60)	.87** (n=60)	.85** (n=60)	.02 (n=56)	-.37* (n=43)	-.07 (n=53)
BDI		1 (n=60)	.71** (n=60)	.93** (n=60)	.85** (n=60)	-.08 (n=56)	-.27 (n=43)	-.15 (n=53)
ASI			1 (n=60)	.68** (n=60)	.78** (n=60)	-.05 (n=56)	-.18 (n=43)	.05 (n=53)
STAI-T				1 (n=60)	.87** (n=60)	-.06 (n=56)	-.34* (n=43)	-.21 (n=53)
GAD-7					1 (n=60)	-.08 (n=56)	-.23 (n=43)	-.15 (n=53)
IAc						1 (n=56)	.01 (n=39)	.22 (n=53)
EAc							1 (n=43)	-.27 (n=36)
RMSSD								1 (n=53)

Anmerkung: ASI = Angstsensitivitätsindex, BDI = Beck Depressions-Inventar, EAc = exteroceptive accuracy, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder 7, HAMD-17 = Hamilton Rating Depression Scale, IAc = interoceptive accuracy, RMSSD = root mean square of successive differences, STAI-T = State-Trait-Angstinventar-Trait-Version, * $p < .05$, ** $p < .01$

3.2 Studie 2 (Follow-up)

3.2.1 Stichprobencharakterisierung

Von den ursprünglich je 30 Personen aus der Patienten- und Kontrollgruppe nahmen am Follow-up 21 Personen aus der Patientengruppe und 28 Personen aus der Kontrollgruppe teil. Der Dropout in der Patientengruppe war signifikant höher als in der Kontrollgruppe, $\chi^2(1) = 5.455$, $p = .020$. Die Teilnehmer in den beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters, $t(47) = .821$, $p = .416$, $d = .237$, und nicht bezüglich des BMI, $t(47) = 1.200$, $p = .236$, $d = .346$. Es zeigten sich zwischen den beiden Gruppen auch keine Unterschiede im Hinblick auf die Geschlechterverteilung, $\chi^2(1) = 1.361$, $p = .243$, und der Händigkeit, *Exakter Test nach Fisher* $p = .569$. Des Weiteren gab es keinen signifikanten Gruppenunterschied hinsichtlich des Abstands vom Tag der Baseline-fMRT-Messung zum Tag der Follow-up-Messung, $t(46) = 2.001$, $p = .051$, $d = .586$.

In der Patientengruppe nahmen 18 von 21 Personen (85.71%) mindestens ein Psychopharmakon ein. Tabelle 21 liefert eine Übersicht für die psychopharmakologische Medikation der Patienten beim Follow-up.

Tabelle 21. Übersicht der psychopharmakologischen Medikation der Patientengruppe (n = 21) beim Follow-up

SSRI n (%)	SNRI n (%)	TZA n (%)	NDRI n (%)	NaSSA n (%)	Lithium n (%)	AP n (%)	AK n (%)	BZD n (%)
5 (24)	8 (38)	3 (14)	4 (19)	4 (19)	1 (5)	12 (57)	2 (10)	1 (5)

Anmerkung: AK = Antikonvulsivum, AP = Antipsychotikum, BZD = Benzodiazepin, NaSSA = Noradrenerges und Spezifisches Serotonerges Antidepressivum, NDRI = Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitor, SNRI = Selektiver Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor, SSRI = Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor, TZA = Trizyklisches Antidepressivum

3.2.2 Psychometrie

Die Teilnehmer in der Patientengruppe wurden anhand ihres HAMD-17-Scores beim Follow-up in depressive Responder und depressive Non-Responder eingeteilt. Depressive Responder, depressive Non-Responder und Kontrollprobanden unterschieden sich bezüglich des HAMD-17, $F(2, 46) = 85.597, p < .001, \eta_p^2 = .788$, des BDI, $F(2, 46) = 30.669, p < .001, \eta_p^2 = .571$, und des ASI, $F(2, 46) = 15.358, p < .001, \eta_p^2 = .400$. Die berechneten Kontraste (depressive Responder vs. depressive Non-Responder) waren für den HAMD-17, $t(15.640) = 4.737, p < .001, d = 3.090$, und BDI, $t(14.593) = 2.519, p = .024, d = 1.643$, signifikant, nicht jedoch für den ASI, $t(18.781) = .592, p = .561, d = .382$. Eine Übersicht für die einzelnen Werte der Gruppen befindet sich in Tabelle 22.

Tabelle 22. Psychometrische Maße für die verschiedenen Studiengruppen beim Follow-up

	depressive Responder (n = 11)		depressive Non-Responder (n = 10)		Kontrollprobanden (n = 28)		F-Wert (df)	p-Wert
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>		
HAMD-17	6.54	3.67	16.20	5.41	1.21	1.37	85.597 (2, 46)	< .001
BDI	9.45	6.44	19.20	10.58	2.33	2.69	30.669 (2, 46)	< .001
ASI	20.97	14.01	24.60	14.12	7.64	3.95	15.358 (2, 46)	< .001

Anmerkung: ASI = Angstsensitivitätsindex, BDI = Beck Depressions-Inventar, HAMD-17 = Hamilton Rating Depression Scale

In einer mixed ANOVA für den HAMD-17-Score mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (depressive Responder, depressive Non-Responder) und dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (Woche 1, Entlassung, follow-up) ergab sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(1, 17) = 4.901, p = .041, \eta_p^2 = .224$. Zusätzlich ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(2, 34) = 48.454, p < .001, \eta_p^2 = .740$. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war ebenfalls signifikant, $F(2, 34) = 8.569, p < .001, \eta_p^2 = .335$ (siehe Abbildung 6). Es zeigte sich für depressive Responder, $F(2, 18) = 66.419, p < .001, \eta_p^2 = .881$, und Non-Responder, $F(2, 16) = 10.259, p = .001, \eta_p^2 = .562$, ein signifikanter Effekt des Zeitpunktes auf den HAMD-17-Score. In paarweisen Vergleichen (Bonferroni korrigiert) unterschieden sich depressive Responder von Woche 1 zur Entlassung ($M_\Delta = 13.188, p < .001$) und von Woche 1 zum Follow-up ($M_\Delta = 14.400, p < .001$) mit jeweils höheren Werten in Woche 1. Depressive Non-Responder unterschieden sich signifikant von Woche 1 zur Entlassung ($M_\Delta = 9.444, p = .002$) mit höheren Werten in Woche 1.

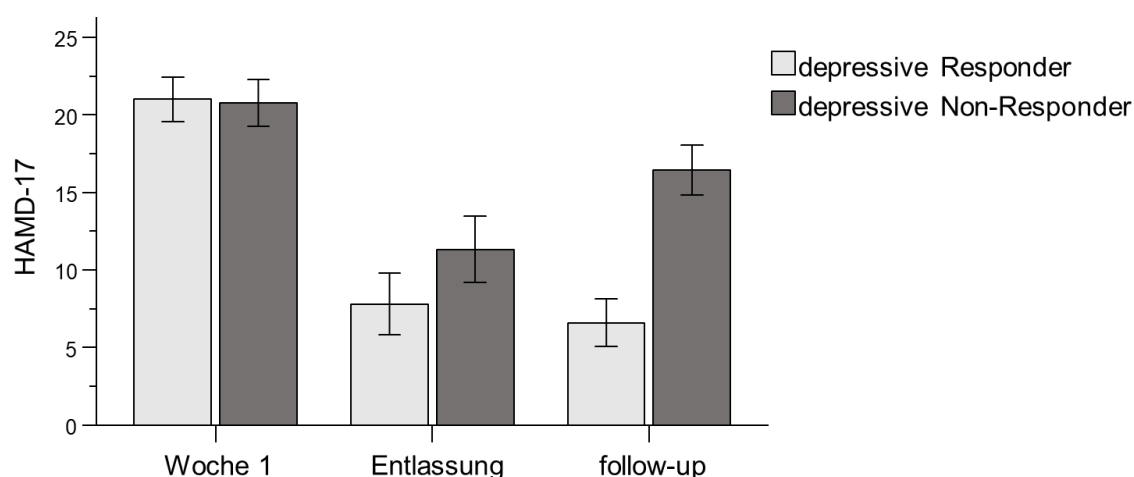


Abbildung 6. Verlauf des HAMD-17-Scores für depressive Responder ($n = 10$) und depressive Non-Responder ($n = 9$) zu den Messzeitpunkten Woche 1, Entlassung und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 $> 50\%$ beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

In einer mixed ANOVA mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (Woche 1, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patienten, Kontrollprobanden) ergab sich hinsichtlich des HAMD-17-Scores ein signifikanter Haupteffekt Gruppe, $F(1, 47) = 271.459, p < .001, \eta_p^2 = .852$, mit höheren Werten für die depressiven Patienten. Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt Zeitpunkt, $F(1, 47) = 55.510, p < .001, \eta_p^2 = .542$, mit höheren Werten in Woche 1. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war ebenfalls signifikant, $F(1, 47) = 46.972, p < .001, \eta_p^2 = .500$ (siehe Abbildung 7).

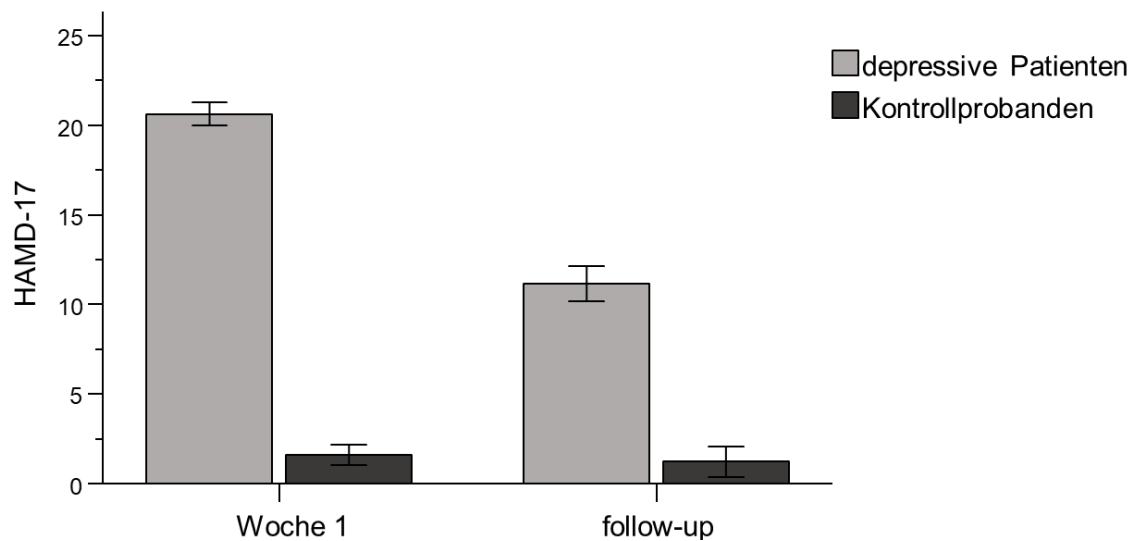


Abbildung 7. HAMD-17-Score für depressive Patienten ($n = 21$) und Kontrollprobanden ($n = 28$) zu den Messzeitpunkten Woche 1 und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

3.2.3 Interozeption und Ratings

Interozeption

Depressive Responder, depressive Non-Responder und die Kontrollprobanden unterschieden sich in einer einfaktoriellen ANOVA hinsichtlich der IAc in der Interozeptionsaufgabe nicht signifikant, $F(2, 43) = 1.147$, $p = .327$, $\eta_p^2 = .051$. Eine Übersicht für die IAc pro Durchgang liefert Tabelle 37 im Anhang.

In einer mixed ANOVA für die IAc mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (baseline, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (depressive Responder, depressive Non-Responder, Kontrollprobanden) zeigte sich zwar kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(2, 41) = .888$, $p = .419$, $\eta_p^2 = .042$, dafür ein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(1, 41) = 19.121$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .318$. Die IAc war beim Follow-up höher als bei der Baseline-Messung. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war nicht signifikant, $F(2, 41) = .052$, $p = .949$, $\eta_p^2 = .003$ (siehe Abbildung 8).

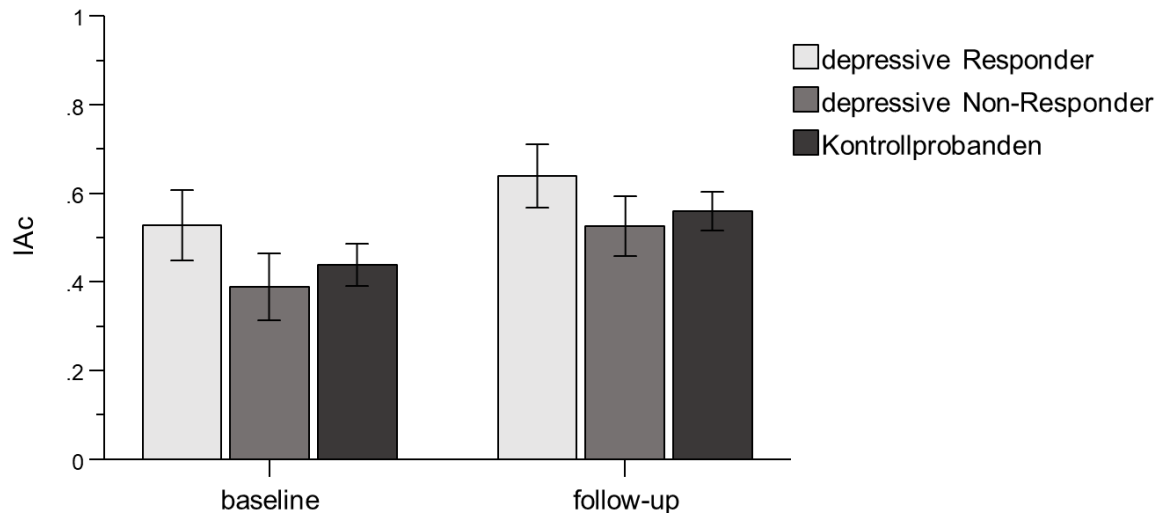


Abbildung 8. Interozeptive Genauigkeit (IAC) der depressiven Responder ($n = 9$), depressiven Non-Responder ($n = 10$) und der Kontrollprobanden ($n = 25$) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 $> 50\%$ beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1 (baseline). Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

In einer weiteren mixed ANOVA für die IAC mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (baseline, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patienten, Kontrollprobanden) ergab sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(1, 42) = .078$, $p = .781$, $\eta_p^2 = .002$, jedoch ein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(1, 42) = 23.525$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .359$. Die IAC fiel für das Follow-up höher aus als bei der Baseline-Messung. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war nicht signifikant, $F(1, 42) = .003$, $p = .955$, $\eta_p^2 = .000$ (siehe Abbildung 9).

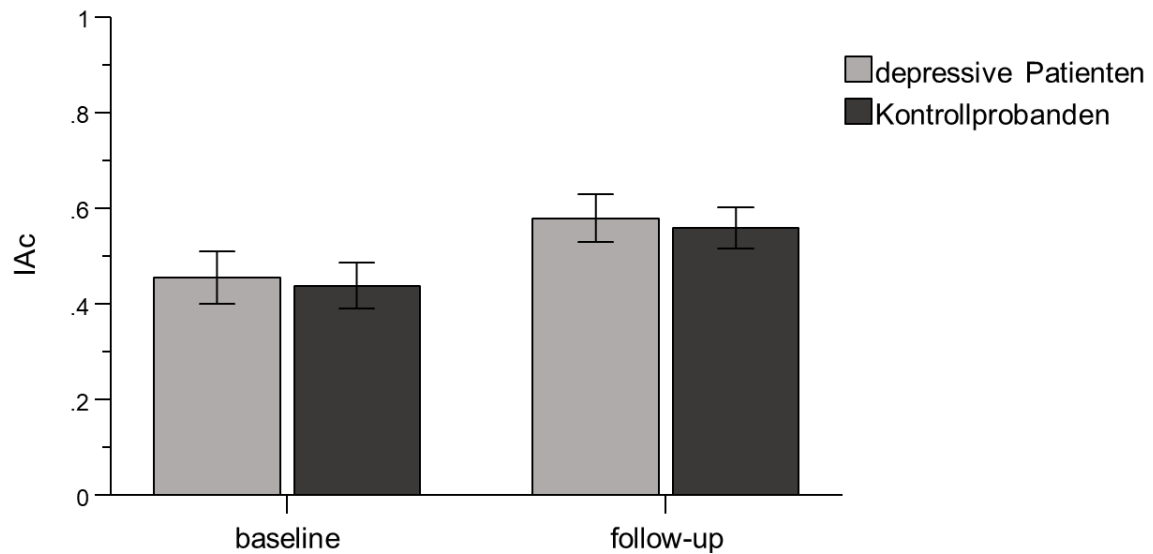


Abbildung 9. Interozeptive Genauigkeit (IAC) der depressiven Patienten ($n = 19$) und der Kontrollprobanden ($n = 25$) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

Zeitschätzaufgabe

Depressive Responder, depressive Non-Responder und die Kontrollprobanden unterschieden sich in einer einfaktoriellen ANOVA hinsichtlich der TAc in der Zeitschätzaufgabe nicht signifikant, $F(2, 43) = .411$, $p = .665$, $\eta_p^2 = .019$ (siehe Tabelle 38 im Anhang).

In einer mixed ANOVA für die TAc mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (baseline, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (depressive Responder, depressive Non-Responder, Kontrollprobanden) zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(2, 41) = .165$, $p = .848$, $\eta_p^2 = .008$, und kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(1, 41) = .348$, $p = .558$, $\eta_p^2 = .008$. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war ebenfalls nicht signifikant, $F(2, 41) = .362$, $p = .699$, $\eta_p^2 = .017$ (siehe Abbildung 10).

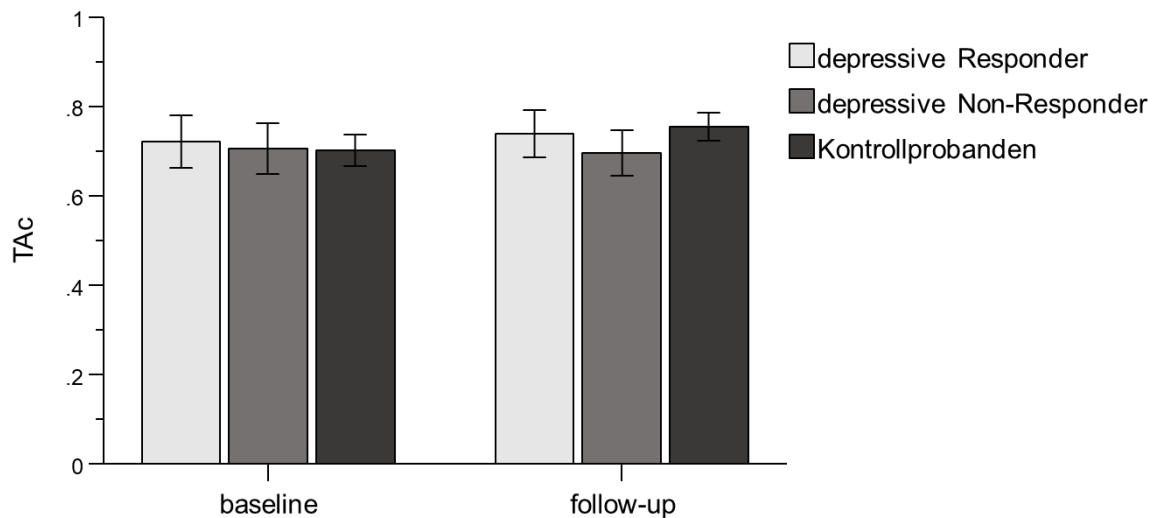


Abbildung 10. Genauigkeit der Zeitschätzaufgabe (TAc) der depressiven Responder ($n = 9$), depressiven Non-Responder ($n = 10$) und der Kontrollprobanden ($n = 25$) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 $> 50\%$ beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1 (baseline). Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

Analog zur IAc wurde eine weitere mixed ANOVA mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (baseline, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patienten, Kontrollprobanden) für die TAc berechnet. Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(1, 42) = .004$, $p = .953$, $\eta_p^2 = .000$, und auch kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(1, 42) = 1.699$, $p = .200$, $\eta_p^2 = .039$. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war nicht signifikant, $F(1, 42) = .214$, $p = .646$, $\eta_p^2 = .005$ (siehe Abbildung 11).

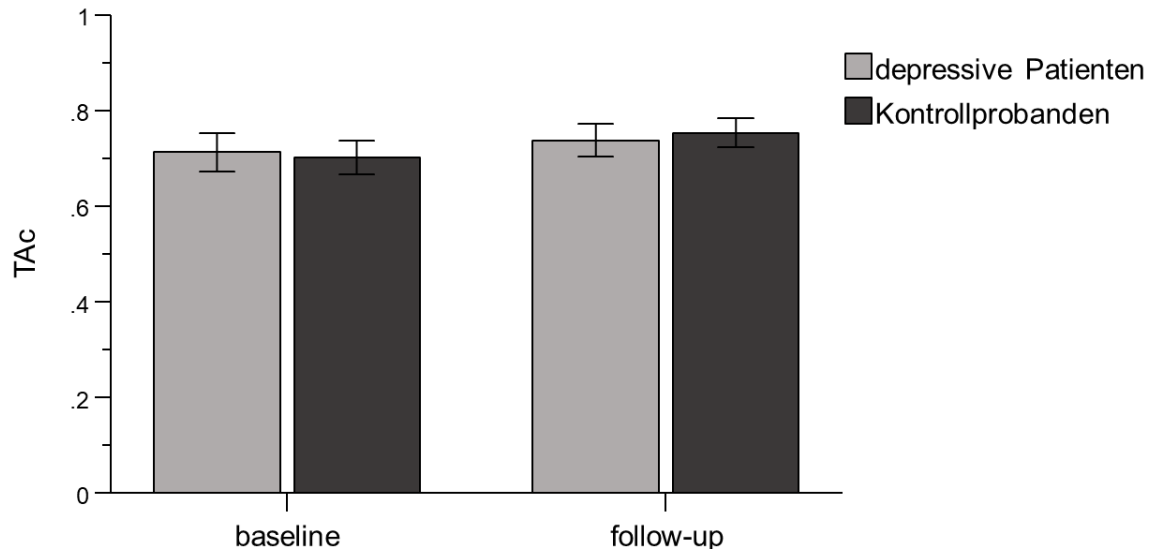


Abbildung 11. Genauigkeit der Zeitschätzaufgabe (TAc) der depressiven Patienten ($n = 19$) und der Kontrollprobanden ($n = 25$) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

Ratings

Depressive Responder, depressive Non-Responder und die Kontrollprobanden unterschieden sich in einfaktoriellen ANOVAs jeweils nicht signifikant in Bezug auf den Gesamtscore Rating IAc, $F(2, 43) = .354, p = .704, \eta_p^2 = .016$, den Gesamtscore Rating TAc, $F(2, 43) = .072, p = .931, \eta_p^2 = .003$, und die geschätzten Herzschläge pro Minute, $F(2, 42) = 1.001, p = .376, \eta_p^2 = .046$. Eine Übersicht für die verschiedenen Ratings liefert Tabelle 23.

Tabelle 23. Ratings der depressiven Responder, der depressiven Non-Responder und der Kontrollprobanden beim Follow-up

	depressive Responder (n = 10)		depressive Non-Responder (n = 10)		Kontrollprobanden (n = 26)		F-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
1. Rating IAc Durchgang 1-3	4.60	1.84	4.40	2.17	4.81	2.26	.136 (2, 43)	.873
2. Rating IAc Durchgang 4-6	4.10	1.91	4.90	2.08	5.04	2.29	.687 (2, 43)	.509
Gesamtscore Rating IAc	4.35	1.73	4.65	2.03	4.92	1.86	.354 (2, 43)	.704
Gesamtscore Rating TAc	6.60	1.51	6.30	1.77	6.54	2.12	.072 (2, 43)	.931
Geschätzte Anzahl Herzschläge pro Minute	59.90	12.65	68.22 [†]	15.68 [†]	66.58	14.41	1.001 (2, 42)	.376

Anmerkung: IAc = interoceptive accuracy, TAc = time estimation accuracy, [†]: n = 9

In einer mixed ANOVA für den Gesamtscore Rating IAc mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (baseline, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (depressive Responder, depressive Non-Responder und Kontrollprobanden) zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(2, 41) = .701$, $p = .502$, $\eta_p^2 = .033$, und auch kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(1, 41) = .126$, $p = .724$, $\eta_p^2 = .003$. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war ebenso nicht signifikant, $F(2, 41) = .319$, $p = .729$, $\eta_p^2 = .015$ (siehe Abbildung 12).

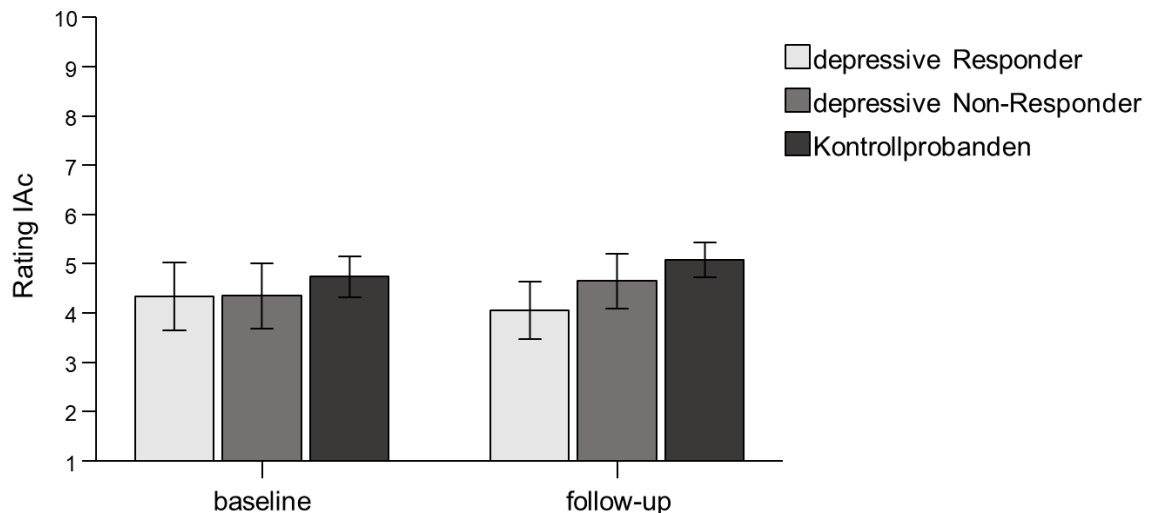


Abbildung 12. Ratings der interozeptiven Genauigkeit (IAc) der depressiven Responder ($n = 9$), depressiven Non-Responder ($n = 10$) und der Kontrollprobanden ($n = 25$) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 $> 50\%$ beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1 (baseline). Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

In einer weiteren mixed ANOVA wurde der Gesamtscore Rating IAc mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (baseline, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patienten, Kontrollprobanden) untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(1, 42) = 1.262$, $p = .268$, $\eta_p^2 = .029$, und kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(1, 42) = .355$, $p = .555$, $\eta_p^2 = .008$. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war nicht signifikant, $F(1, 42) = .260$, $p = .613$, $\eta_p^2 = .006$ (siehe Abbildung 13).

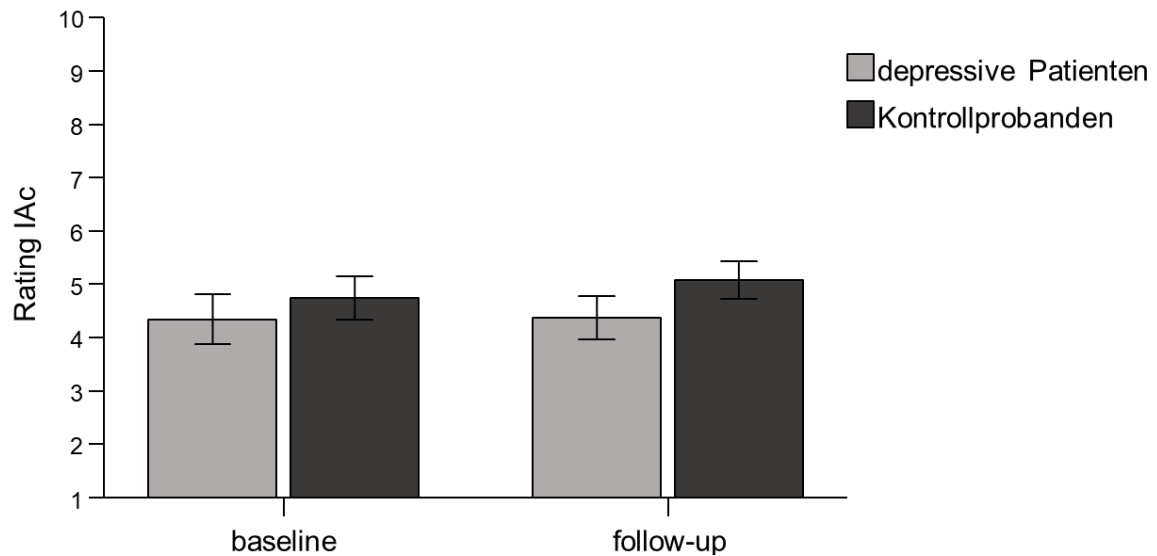


Abbildung 13. Ratings der interozeptiven Genauigkeit (IAc) der depressiven Patienten ($n = 19$) und der Kontrollprobanden ($n = 25$) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

3.2.4 Exterozeption

Depressive Responder, depressive Non-Responder und die Kontrollprobanden unterschieden sich in einer einfaktoriellen ANOVA hinsichtlich der EAc nicht signifikant, $F(2, 44) = .470, p = .628, \eta_p^2 = .021$. Tabelle 39 im Anhang bietet eine Auflistung der exterozeptiven Genauigkeit für die einzelnen Durchgänge.

In einer mixed ANOVA für die EAc mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (baseline, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (depressive Responder, depressive Non-Responder, Kontrollprobanden) ergab sich weder ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(2, 36) = 1.844, p = .173, \eta_p^2 = .093$, noch ein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(1, 36) = .006, p = .940, \eta_p^2 = .000$. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war ebenfalls nicht signifikant, $F(2, 36) = 1.464, p = .245, \eta_p^2 = .075$ (siehe Abbildung 14).

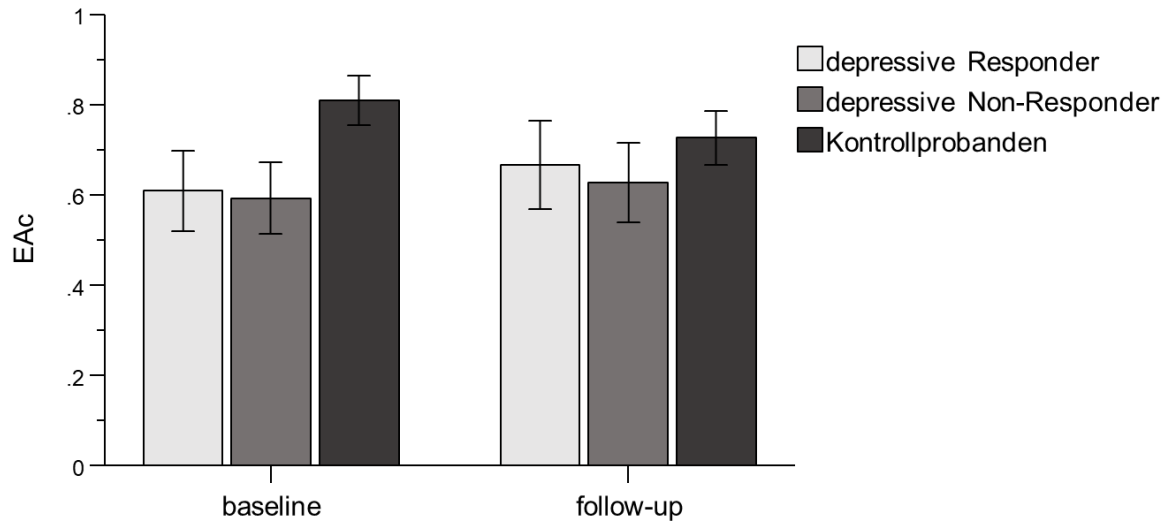


Abbildung 14. Exterozeptive Genauigkeit (EAc) der depressiven Responder ($n = 8$), depressiven Non-Responder ($n = 10$) und der Kontrollprobanden ($n = 21$) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 $> 50\%$ beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1 (baseline). Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

Darüber hinaus zeigte sich in einer weiteren mixed ANOVA für die EAc mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (baseline, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patienten, Kontrollprobanden) kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(1, 37) = 3.720$, $p = .061$, $\eta_p^2 = .091$, und auch kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(1, 37) = .263$, $p = .611$, $\eta_p^2 = .007$. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war ebenfalls nicht signifikant, $F(1, 37) = 2.965$, $p = .093$, $\eta_p^2 = .074$ (siehe Abbildung 15).

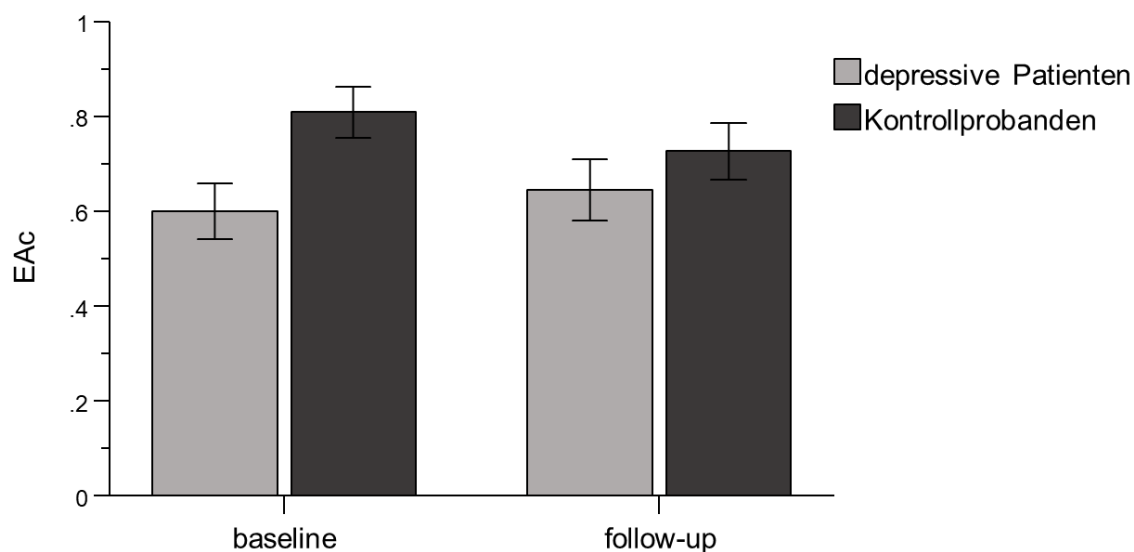


Abbildung 15. Exterozeptive Genauigkeit (EAc) der depressiven Patienten ($n = 18$) und der Kontrollprobanden ($n = 21$) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

3.2.5 Herzratenvariabilität (HRV)

In einer einfaktoriellen ANOVA für die RMSSD zeigte sich zwischen depressiven Respondern, depressiven Non-Respondern und den Kontrollprobanden kein signifikanter Unterschied, $F(2, 39) = .731$, $p = .488$, $\eta_p^2 = .036$. In Bezug auf die mittlere Herzrate unterschieden sich die drei Gruppen in einer einfaktoriellen ANOVA ebenfalls nicht signifikant, $F(2, 39) = 1.231$, $p = .303$, $\eta_p^2 = .059$ (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24. RMSSD und mittlere Herzrate pro Minute der depressiven Responder, der depressiven Non-Responder und der Kontrollprobanden beim Follow-up

	depressive Responder ($n = 8$)		depressive Non-Responder ($n = 9$)		Kontrollprobanden ($n = 25$)		F-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
RMSSD (ms)	19.30	11.71	15.09	7.54	18.46	6.77	.731 (2, 39)	.488
Mittlere Herzrate pro Minute	81.46	11.95	80.85	11.00	76.19	9.08	1.231 (2, 39)	.303

Anmerkung: RMSSD = root mean square of successive differences

In einer mixed ANOVA für die RMSSD mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (baseline, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (depressive Responder, depressive Non-Responder, Kontrollprobanden) zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(2, 36)$

= .948, $p = .397$, $\eta_p^2 = .050$, und kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(1, 36) = 1.331$, $p = .256$, $\eta_p^2 = .036$. Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war ebenfalls nicht signifikant, $F(2, 36) = .100$, $p = .905$, $\eta_p^2 = .006$ (siehe Abbildung 16).

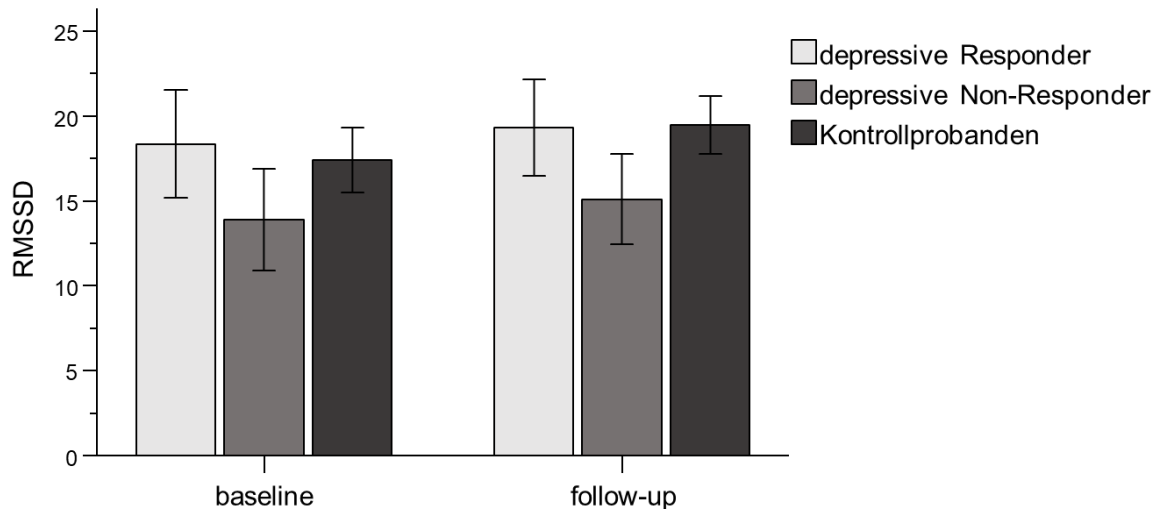


Abbildung 16. Herzratenvariabilität in Form der RMSSD (in ms) der depressiven Responder ($n = 8$), depressiven Non-Responder ($n = 9$) und der Kontrollprobanden ($n = 22$) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 > 50% beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1 (baseline). Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

In einer weiteren mixed ANOVA mit dem Innersubjektfaktor Zeitpunkt (baseline, follow-up) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patienten, Kontrollprobanden) in Bezug auf die RMSSD ergab sich kein signifikanter Haupteffekt der Gruppe, $F(1, 37) = .577$, $p = .452$, $\eta_p^2 = .015$, und kein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts, $F(1, 37) = 2.057$, $p = .160$, $\eta_p^2 = .053$.

Die Interaktion Gruppe x Zeitpunkt war ebenfalls nicht signifikant, $F(1, 37) = .199$, $p = .658$, $\eta_p^2 = .005$ (siehe Abbildung 17).

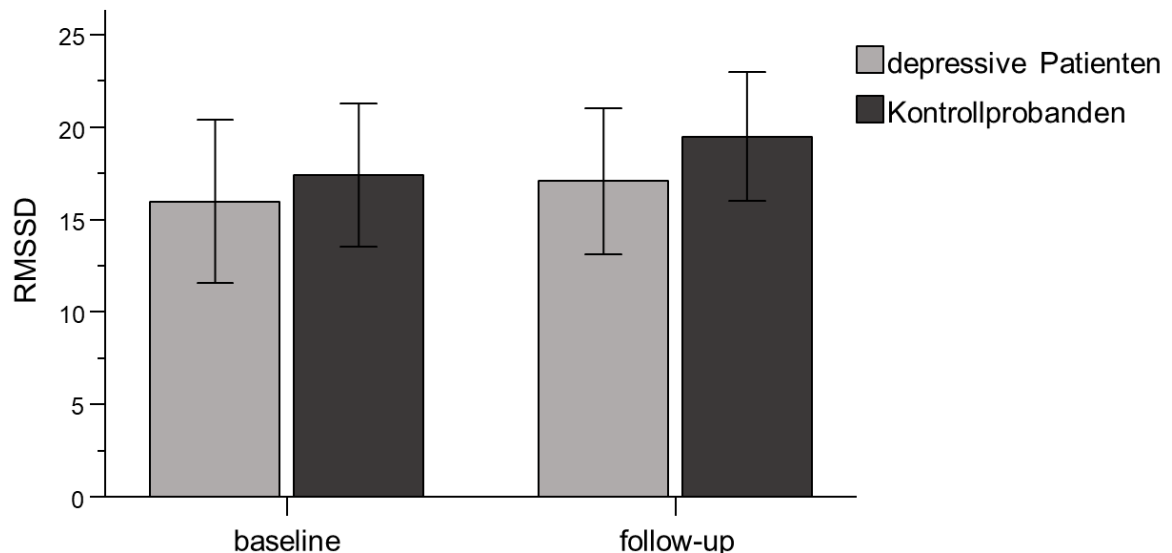


Abbildung 17. Herzratenvariabilität in Form der RMSSD (in ms) der depressiven Patienten ($n = 17$) und der Kontrollprobanden ($n = 22$) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.

3.2.6 resting-state fMRT

Depressive Responder vs. Non-Responder follow-up

Depressive Responder ($n = 10$) und depressive Non-Responder ($n = 7$) unterschieden sich im Hinblick auf die sechs Saatregionen der Insel in ihrer FC nicht voneinander.

Depressive Non-Responder zeigten im Vergleich zu depressiven Respondern eine erhöhte FC zwischen der Saatregion PCC und drei Clustern (siehe Tabelle 25). Das erste Cluster war im linken Frontalpol (218 Voxel) lokalisiert. Das zweite Cluster bildeten Bereiche des rechten Cerebellums Crus 2 (140 Voxel) sowie des rechten Cerebellums 7b (36 Voxel). Das dritte Cluster bestand aus Teilen der posterioren (66 Voxel) und anterioren Division (57 Voxel) des linken Gyrus temporalis medius sowie des linken Temporalpols (44 Voxel). Eine grafische Darstellung zweier signifikanter Cluster findet sich in Abbildung 18.

Tabelle 25. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen des Default Mode Networks (DMN) für depressive Responder vs. depressive Non-Responder beim Follow-up

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p -Wert (FDR)
depressive Non-Responder (n = 7) > depressive Responder (n = 10)					
MPFC	–	–	–	–	n.s.
LPI	–	–	–	–	n.s.
LPr	–	–	–	–	n.s.
PCC	-20, 56, 30	220	L Frontalpol	218	.004161
	36, -74, -52	195	R Cerebellum Crus 2	140	.004264
			R Cerebellum 7b	36	
	-56, 12, -26	167	L Gyrus temporalis medius posteriore Division	66	.006596
			L Gyrus temporalis medius anteriore Division	57	
L Temporalpol	44				

Anmerkung: L = links, LPI = lateral parietal links, LPr = lateral parietal rechts, MPFC = medialer präfrontaler Cortex, n.s. = nicht signifikant, PCC = Precuneus, R = rechts, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt

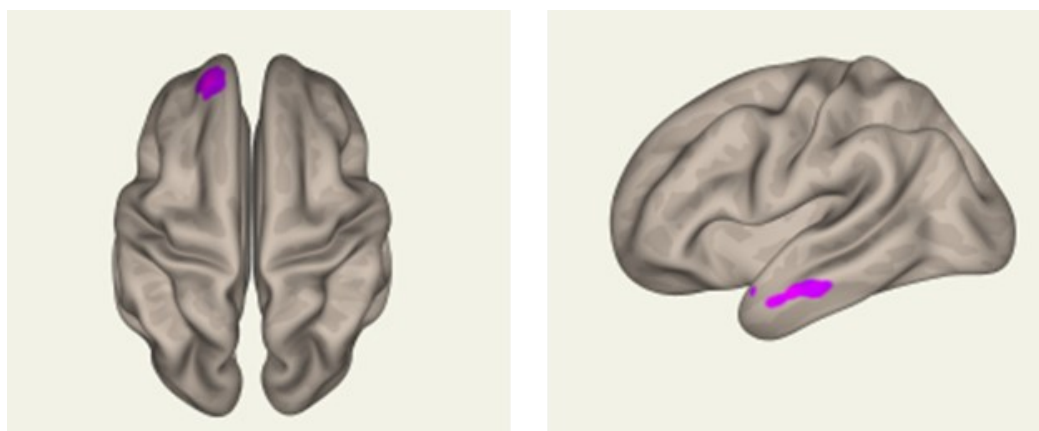


Abbildung 18. Illustration signifikanter Cluster (depressive Non-Responder > depressive Responder) für die Saatregionen des Default Mode Networks. Links: Cluster bestehend aus Teilen des linken Frontalpol für die Saatregion Precuneus. Rechts: Cluster umfasst Teile des linken Gyrus temporalis medius posteriore Division, des linken Gyrus temporalis medius anteriore Division und des linken Temporalpol für die Saatregion Precuneus. Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.

Patientengruppe vs. Kontrollgruppe follow-up

Die Kontrollgruppe zeigte im Vergleich zur Patientengruppe zwischen der Saatregion rdAI und zwei Clustern eine erhöhte FC (siehe Tabelle 26). Das erste Cluster war im rechten Gyrus

angularis (181 Voxel), im rechten Lobulus parietalis superior (84 Voxel), im rechten Gyrus supramarginalis (38 Voxel) und im rechten lateralen okzipitalen Cortex (34 Voxel) lokalisiert. Das zweite Cluster umfasste Teilbereiche des rechten Gyrus frontalis medius (145 Voxel) und der Pars triangularis des rechten Gyrus frontalis inferior mit 29 Voxel. Eine grafische Darstellung der signifikanten Cluster ist Abbildung 19 zu entnehmen.

Tabelle 26. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen der Insel für die Patienten- vs. die Kontrollgruppe beim Follow-up

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p -Wert (FDR)
Kontrollgruppe (n = 28) > Patientengruppe (n = 17)					
lvAI	–	–	–	–	n.s.
rvAI	–	–	–	–	n.s.
ldAI	–	–	–	–	n.s.
rdAI	44, -50, 60	353	R Gyrus angularis	181	.000924
			R Lobulus parietalis superior	84	
			R Gyrus supramarginalis	38	
			R lateraler okzipitaler Cortex	34	
	40, 28, 20	226	R Gyrus frontalis medius	145	.005861
			R Gyrus frontalis inferior Pars triangularis	29	
IPI	–	–	–	–	n.s.
rPI	–	–	–	–	n.s.

Anmerkung: ldAI = linke dorsale anteriore Insel, IPI = linke posteriore Insel, lvAI = linke ventrale anteriore Insel, n.s. = nicht signifikant, R = rechts, rdAI = rechte dorsale anteriore Insel, rPI = rechte posteriore Insel, rvAI = rechte ventrale anteriore Insel, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt

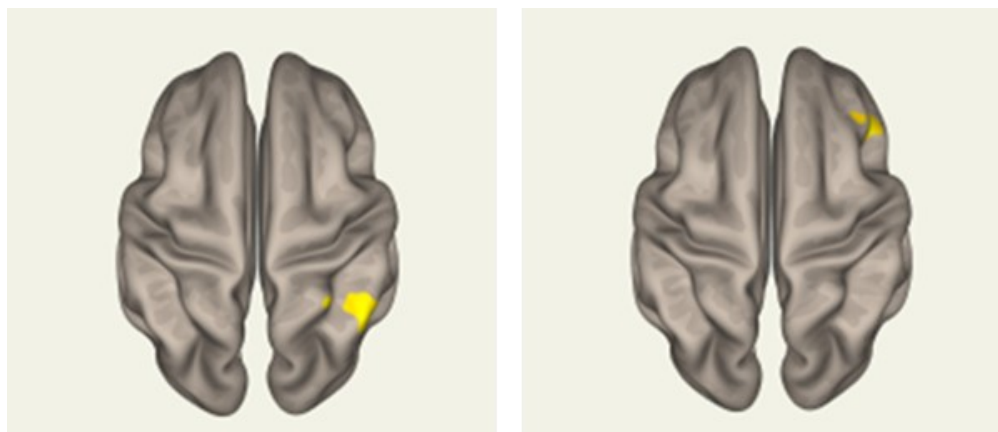


Abbildung 19. Illustration der signifikanten Cluster (Kontrollgruppe > Patientengruppe) für die Saatregionen Insel. Links: Cluster bestehend aus Teilen des rechten Gyrus angularis, des rechten Lobulus parietalis superior, des rechten Gyrus supramarginalis und des rechten lateral okzipitalen Cortex für die Saatregion rechte dorsale anteriore Insel. Rechts: Cluster umfasst Teile des rechten Gyrus frontalis medius und des rechten Gyrus frontalis inferior Pars triangularis für die Saatregion rechte dorsale anteriore Insel. Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.

Für die Saatregion PCC als Teil des DMN zeigte sich in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikantes Cluster, welches mit insgesamt 491 Voxel im Cerebellum lokalisiert war (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen des Default Mode Networks (DMN) für die Patienten- vs. die Kontrollgruppe beim Follow-up

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p -Wert (FDR)
Patientengruppe (n = 17) > Kontrollgruppe (n = 28)					
MPFC	–	–	–	–	n.s.
LPI	–	–	–	–	n.s.
LPr	–	–	–	–	n.s.
PCC	18, -74, -34	491	R Cerebellum Crus 1	307	.000225
			R Cerebellum Crus 2	112	
			R Cerebellum 6	66	

Anmerkung: LPI = lateral parietal links, LPr = lateral parietal rechts, MPFC = medialer präfrontaler Cortex, n.s. = nicht signifikant, PCC = Precuneus, R = rechts, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt

Depressive Patientengruppe baseline vs. follow-up

Funktionelle Konnektivitätsanalysen für die depressive Patientengruppe (n = 17) wurden für die Saatregionen der Insel und des DMN durchgeführt. Weder für die Saatregionen der Insel

noch für die Saatregionen des DMN zeigte sich für die depressiven Patienten in Bezug auf die zwei Messzeitpunkte ein signifikantes Cluster.

Kontrollprobanden baseline vs. follow-up

Für die Saatregionen der Insel zeigte sich für die Kontrollprobanden (n = 28) bezogen auf den Messzeitpunkt (baseline, follow-up) kein signifikantes Cluster.

Für die Saatregionen des DMN ergaben sich zwei signifikante Cluster (siehe Tabelle 28). Im Vergleich zum Follow-up zeigte sich bei der Baseline eine erhöhte FC zwischen der Saatregion LPI und einem Cluster, welches Bereiche des rechten Gyrus fusiformis (125 Voxel), des rechten Okzipitalpols (86 Voxel) und des rechten lateralen okzipitalen Cortex (28 Voxel) umfasste. Zwischen dem PCC (Saatregion) zeigte sich beim Follow-up eine erhöhte Konnektivität im Vergleich zur Baseline mit einem Cluster, das Teilbereiche des rechten Lobulus parietalis superior (120 Voxel) und des rechten Gyrus postcentralis (46 Voxel) beinhaltete. Die grafische Darstellung der signifikanten Cluster findet sich in Abbildung 20.

Tabelle 28. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit Saatregionen des Default Mode Networks (DMN) für die Kontrollprobanden beim Vergleich zwischen baseline und follow-up

Saat	Lokation Cluster (x, y, z)	Cluster size in Voxel	Gehirnregion	Anzahl Voxel spezifische Gehirnregion	size p-Wert (FDR)
Kontrollprobanden (n = 28) baseline > follow-up					
MPFC	–	–	–	–	n.s.
LPI	28, -88, -10	286	R Gyrus fusiformis	125	.000882
			R Okzipitalpol	86	
			R lateraler okzipitaler Cortex	28	
LPr	–	–	–	–	n.s.
PCC	–	–	–	–	n.s.
Kontrollprobanden (n = 28) follow-up > baseline					
MPFC	–	–	–	–	n.s.
LPI	–	–	–	–	n.s.
LPr	–	–	–	–	n.s.
PCC	30, -42, 72	215	R Lobulus parietalis superior	120	.006417
			R Gyrus postcentralis	46	

Anmerkung: LPI = lateral parietal links, LPr = lateral parietal rechts, MPFC = medialer präfrontaler Cortex, n.s. = nicht signifikant, PCC = Precuneus, R = rechts, Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind aufgeführt

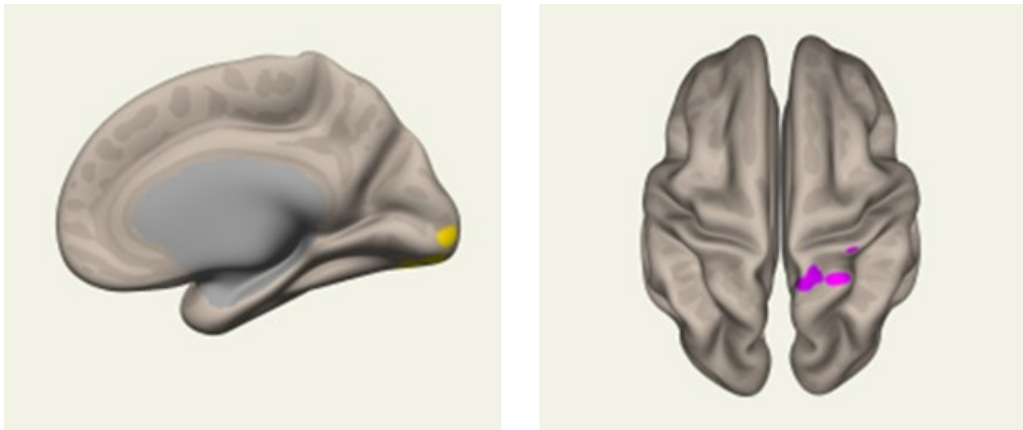


Abbildung 20. Illustration der signifikanten Cluster für die Saatregionen des Default Mode Networks. Links: Cluster umfasst Teile des rechten Gyrus fusiformis, des rechten Okzipitalpols und des rechten lateralen okzipitalen Cortex für die Saatregion lateral parietal links (Kontrollprobanden baseline > Kontrollprobanden follow-up). Rechts: Cluster beinhaltet Teile des rechten Lobulus parietalis superior und des rechten Gyrus postcentralis für die Saatregion Precuneus (Kontrollprobanden follow-up > Kontrollprobanden baseline). Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.

3.2.7 Korrelationsanalysen

Die psychometrischen Maße korrelierten untereinander hoch (alle $r_s \geq .64$, alle $p_s < .001$), allerdings nicht signifikant mit der IAc, der EAc und der RMSSD (alle r_s zwischen $.08$ und $-.26$, alle $p_s > .102$). Die gesamte Korrelationsmatrix findet sich in Tabelle 29.

Tabelle 29. Korrelationsmatrix der psychometrischen Maße, der interozeptiven sowie exterozeptiven Genauigkeit und der Herzratenvariabilität beim Follow-up

	HAMD-17	BDI	ASI	IAc	EAc	RMSSD
HAMD-17	1 (n = 49)	.88** (n = 49)	.64** (n = 49)	.00 (n = 46)	-.05 (n = 47)	-.24 (n = 42)
BDI		1 (n = 49)	.76** (n = 49)	-.09 (n = 46)	.01 (n = 47)	-.26 (n = 42)
ASI			1 (n = 49)	-.09 (n = 46)	.08 (n = 47)	-.07 (n = 42)
IAc				1 (n = 46)	.16 (n = 44)	-.07 (n = 41)
EAc					1 (n = 47)	-.09 (n = 40)
RMSSD						1 (n = 42)

Anmerkung: ASI = Angstsensitivitätsindex, BDI = Beck Depressions-Inventar, EAc = exteroceptive accuracy, HAMD-17 = Hamilton Rating Depression Scale, IAc = interoceptive accuracy, RMSSD = root mean square of successive differences, ** $p < .01$

Weiterhin wurde die Korrelation zwischen den depressiven Maßen, der IAc, der EAc und der RMSSD zwischen der Baseline-Messung (für die Patienten t1, für die Kontrollprobanden Zeitpunkt Studieneinschluss) und dem Follow-up berechnet. Die IAc der Baseline korrelierte hoch mit der IAc beim Follow-up ($r = .74, p < .001$). Ebenso war die Korrelation zwischen der EAc bei der Baseline-Messung mit der EAc beim Follow-up hoch ($r = .62, p < .001$). Auch die Korrelation der RMSSD zu den zwei Messzeitpunkten war hoch ($r = .68, p < .001$). Eine genaue Übersicht bietet Tabelle 30.

Tabelle 30. Korrelationsmatrix der depressiven Maße, der interozeptiven sowie exterozeptiven Genauigkeit und der Herzratenvariabilität zwischen baseline und follow-up

	HAM-D-17 (b)	HAM-D-17 (fu)	BDI (b)	BDI (fu)	IAc (b)	IAc (fu)	EAc (b)	EAc (fu)	RMS-SD (b)	RMS-SD (fu)
HAMD-17 (b)	1 (n=60)	.77** (n=49)	.84** (n=60)	.70** (n=49)	.02 (n=56)	.11 (n=46)	-.37* (n=43)	-.08 (n=47)	-.07 (n=53)	-.08 (n=42)
HAMD-17 (fu)		1 (n=49)	.79** (n=49)	.88** (n=49)	-.23 (n=45)	.00 (n=46)	-.29 (n=39)	-.05 (n=47)	-.32* (n=42)	-.24 (n=42)
BDI (b)			1 (n=60)	.78** (n=49)	-.08 (n=56)	.01 (n=46)	-.27 (n=43)	-.08 (n=47)	-.15 (n=53)	-.04 (n=42)
BDI (fu)				1 (n=49)	-.32* (n=45)	-.09 (n=46)	-.20 (n=39)	.01 (n=47)	-.33* (n=42)	-.26 (n=42)
IAc (b)					1 (n=56)	.74** (n=44)	.01 (n=39)	.17 (n=43)	.22 (n=53)	.18 (n=41)
IAc (fu)						1 (n=46)	-.08 (n=36)	.16 (n=44)	-.02 (n=41)	-.07 (n=41)
EAc (b)							1 (n=43)	.62** (n=39)	-.27 (n=36)	-.01 (n=32)
EAc (fu)								1 (n=47)	-.07 (n=40)	-.09 (n=40)
RMSSD (b)									1 (n=53)	.68** (n=39)
RMSSD (fu)										1 (n=42)

Anmerkung: b = baseline, BDI = Beck Depressions-Inventar, EAc = exteroceptive accuracy, fu = follow-up, HAMD-17 = Hamilton Rating Depression Scale, IAc = interoceptive accuracy, RMSSD = root mean square of successive differences, * $p < .05$, ** $p < .01$

4 Diskussion

4.1 Studie 1

Das Hauptziel der Studie bestand darin, bei depressiven Personen mit einem Mindestalter von 50 Jahren und gesunden Kontrollprobanden Unterschiede in der interozeptiven Genauigkeit und der FC im Bereich des SN zu erforschen.

Hypothese 1a besagte, dass depressive Patienten eine geringere interozeptive Genauigkeit als gesunde Kontrollpersonen zeigen. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden, da es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der IAc gab. Hypothese 1b lautete, dass depressive Patienten eine veränderte funktionelle Konnektivität im Bereich des SN im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufweisen. Depressive Patienten verfügten über eine geringere FC zwischen drei Saatregionen der Insel mit Teilen des superioren frontalen Gyrus, des supplementärmotorischen Cortex, des lateralen okzipitalen Cortex und des Okzipitalpols.

Darüber hinaus wurden vier weitere Hypothesen aufgestellt. Hypothese 1c war, dass depressive Patienten über eine geringere HRV in Form der RMSSD als gesunde Kontrollpersonen verfügen. Die beiden Gruppen unterschieden sich allerdings nicht im Hinblick auf die RMSSD. Eine weitere Hypothese (1d) lautete, dass depressive Patienten über eine erhöhte funktionelle Konnektivität im Bereich des DMN verfügen verglichen mit gesunden Kontrollpersonen. Diese Hypothese konnte teilweise bestätigt werden, da die Patientengruppe eine höhere FC zwischen dem MPFC (Saatregion) und dem linken insulären Cortex sowie dem linken Operculum zeigte. Weiterhin wurden die Hypothesen 1e (ängstlich-depressive Patienten zeigen im Vergleich zu depressiven Patienten eine höhere interozeptive Genauigkeit) und 1f (depressive Patienten und gesunde Kontrollpersonen unterscheiden sich in einer Exterozeptionsaufgabe nicht) aufgestellt. Die Hypothese 1e bestätigte sich nicht. Es existierte kein Gruppenunterschied hinsichtlich der IAc. In der Exterozeptionsaufgabe wiesen die Kontrollpersonen eine signifikant bessere Leistung als die depressiven Patienten auf, sodass Hypothese 1f widerlegt wurde.

Interozeption

Im Unterschied zu bisherigen Studien, welche die IAc bei depressiven Patienten im überwiegend jungen bis mittleren Alter untersuchten, war die Stichprobe in dieser Studie mit einem mittleren Alter von knapp über 60 Jahren verhältnismäßig alt. Die depressiven Patienten zeigten geringere IAc-Scores als in den bisherigen Studien (mit Ausnahme der Subgruppe der Patienten mit depressiver psychogener Reaktion in der Studie von Mussgay et al., 1999), die Kontrollpersonen deutlich geringere IAc-Scores. Khalsa, Rudrauf und Tranel (2009) konnten

bei gesunden Erwachsenen nachweisen, dass die IAc mit zunehmendem Alter abnimmt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die kortikale Dicke bei älteren Personen im Bereich der Insel abnimmt (Good et al., 2001). In einer weiteren Studie waren sowohl die IAc mit dem Alter als auch die interozeptive Sensibilität mit dem Alter negativ korreliert (Murphy, Geary, Millgate, Catmur & Bird, 2018). Insofern ist anzunehmen, dass die Unterschiede hinsichtlich der IAc zwischen depressiven und gesunden Personen mit zunehmendem Alter kleiner werden.

Die depressiven Patienten unterschieden sich in ihrer TAc nicht von den gesunden Kontrollprobanden. Der nicht vorhandene Gruppenunterschied in der IAc könnte somit auch auf die Leistung in der TAc zurückzuführen sein. Hierfür spricht einerseits, dass die IAc mit der TAc signifikant positiv korreliert war ($r = .41, p < .05$). Andererseits wurden die Teilnehmer in der Instruktion explizit darauf hingewiesen, ihre Herzschläge zu zählen und nicht zu schätzen. Zusätzlich wurden die Teilnehmer instruiert, nur diejenigen Herzschläge zu zählen, die sie sicher wahrnahmen. Dies könnte insgesamt zu einer Unterschätzung der gezählten Herzschläge geführt haben und den im Vergleich zu anderen Studien niedrigen IAc-Score erklären. Da die Ratings der IAc für beide Gruppen in einem mittleren Bereich lagen und sich nicht signifikant unterschieden, wurden jedoch vermutlich auch Herzschläge gezählt, welche die Teilnehmer nicht mit absoluter Sicherheit wahrnahmen.

Im Gegensatz zu einigen bisherigen Studien wurden für diese Studie ausschließlich stationäre Patienten mit einer schweren depressiven Episode eingeschlossen. Zwar deutete der BDI-Score auf ein mittelgradiges depressives Syndrom hin, doch waren die Patienten von der Schwere der Depressivität, die einen stationären Aufenthalt erforderte, wohl am ehesten mit den schwer depressiven Patienten in der Studie von Dunn et al., 2007 und den stationären depressiven Patienten in der Untersuchung von Schultchen et al., 2021 vergleichbar. Während Dunn et al., 2007 keinen signifikanten Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und den schwer depressiven Patienten ($M = 47.1$ Jahre, $SD = 9.9$) finden konnten, ergab sich ein signifikanter Unterschied bei Schultchen et al., 2021 (depressive Patienten: $M = 41.19$ Jahre, $SD = 11.13$). Auch hier könnte das Alter eine wichtige Rolle spielen, sodass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in einer Reihe mit dem Befund von Dunn et al., 2007 zu sehen sind.

Ein weiterer Einflussfaktor könnte die Einnahme von psychopharmakologischer Medikation in der Patientengruppe und insbesondere die Einnahme von SSRIs sein. SSRIs werden mit einer Verbesserung der IAc in Verbindung gebracht (Eggart, Lange, Binsler, Queri & Müller-Oerlinghausen, 2019). Somit könnte der nichtsignifikante Unterschied zwischen den depressiven Patienten und den Kontrollprobanden z.T. darauf zurückzuführen sein. Da üblicherweise schwer depressive Patienten häufiger SSRIs einnehmen als leicht depressive Patienten, könnte dies eine Erklärung dafür liefern, dass vor allem leicht bis mittelschwer depressive Patienten über interozeptive Dysfunktionen verfügen. Interessanterweise zeigte

sich wie für die schwer depressive Patientengruppe bei Dunn et al., 2007 keine signifikante Korrelation zwischen der IAc und dem BDI bzw. HAMD-17. Darüber hinaus gab es unter den depressiven Patienten signifikant mehr Raucher als unter den Kontrollprobanden. Raucher haben in der HCT eine niedrige IAc (Hina & Aspell, 2019). Dies könnte zu einer Unterschätzung der IAc in der depressiven Patientengruppe geführt haben. Allerdings ist die Zahl der Raucher unter depressiven Personen deutlich erhöht (Mendelsohn, 2012). Daher spiegelt die Stichprobenszusammensetzung die Verhältnisse in der Gesamtpopulation wider.

Zudem unterschieden sich nicht-ängstliche depressive, ängstlich-depressive Patienten und die Kontrollprobanden nicht in Bezug auf die IAc. Dies ist zunächst überraschend, da die ängstlich-depressiven Patienten erwartungsgemäß einen höheren ASI-Score als die nicht-ängstlich depressiven Patienten aufwiesen und eine erhöhte Angstsensitivität mit einer höheren IAc einhergeht (Domschke, Stevens et al., 2010). Möglicherweise waren in der ängstlich-depressiven Patientengruppe einige depressive Symptome (z.B. Gefühl der Gefühllosigkeit, innere Leere) so stark ausgeprägt, dass somatisch-vegetative Angstbeschwerden schlechter wahrgenommen werden konnten. Zudem könnten die ängstlich-depressiven Patienten im Unterschied zu Patienten mit Panikstörung, die hypersensitiv auf körperliche Veränderungen reagieren, eher an diffusen Sorgen leiden, was nicht primär mit einer erhöhten Aufmerksamkeit für körperliche Veränderungen einhergeht. Im BDI-Score unterschieden sich ängstlich-depressive nicht von nicht-ängstlich depressiven Patienten. Ängstlich-depressive Patienten könnten somit auf Basis des HAMD von einer stärkeren Ängstlichkeit berichtet oder ängstlicher gewirkt haben, sich aber nicht ängstlicher gefühlt haben. Demzufolge unterschied sich ihre IAc nicht von jener der nicht-ängstlich depressiven Patienten. Weiterhin sei darauf hingewiesen, dass die ängstlich-depressive Patientengruppe mit 11 Personen in der HCT eine relativ kleine Stichprobengröße darstellte.

Resting-state fMRT

Die depressiven Patienten zeigten in drei der sechs untersuchten Saatregionen der Insel eine verringerte FC im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Zunächst zwischen der Saatregion IdAI und einem Cluster, das Teile des superioren frontalen Gyrus und des supplementärmotorischen Gyrus umfasste. Dieser Befund weist Ähnlichkeiten mit dem Ergebnis der Studie von Vega et al., 2020 auf, in der remittierte depressive Frauen im Unterschied zu nicht-psychiatrischen Kontrollpersonen über eine verringerte Konnektivität der rechten anterioren Insel mit dem linken superioren frontalen Gyrus verfügten. Demzufolge zeigen sich in diesen Gehirnregionen sowohl für Personen mit einer akuten depressiven Episode als auch einer remittierten Episode dieselben funktionellen Veränderungen. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass es sich bei depressiven Patienten um eine zeitlich

überdauernde dispositionelle Abnormalität handelt. Vega et al., 2020 rechnen den superioren frontalen Gyrus dem CEN zu und schlussfolgern, dass es eine reduzierte FC zwischen dem SN und CEN bei remittierten depressiven Frauen gibt. Dieser Argumentationsweise folgend könnte die verringerte FC in der vorliegenden Arbeit zwischen der IdAI und dem Cluster aus dem superioren frontalen Cortex sowie dem supplementärmotorischen Cortex (dieser wird im weitesten Sinne auch dem CEN zugeordnet; vgl. Mulders et al. (2015)) Ausdruck einer Anomalie zwischen den beiden Netzwerken sein.

Des Weiteren zeigte sich für die Saatregionen in der posterioren Insel bei den depressiven Patienten eine verringerte FC mit okzipitalen Regionen. Vergleichbare Ergebnisse ließen sich bei Gesunden in einer resting-state fMRT-Studie mit der Saatregion dmIC (Avery et al., 2014) sowie einer task-based fMRT-Studie finden (Stern et al., 2017). Interessanterweise zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine funktionellen Aktivierungsunterschiede für die Saatregionen der Insel mit Bereichen des ACC und der Amygdala. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu saatbasierten Analysen bei depressiven Patienten, die eine verstärkte FC zwischen der Insel und dem ACC (Manoliu et al., 2013) sowie dem dACC (Horn et al., 2010) und eine verringerte FC zwischen der Amygdala und der Insel (Ramasubbu et al., 2014) fanden. Die depressiven Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe kaum Unterschiede im SN (neurobiologische Ebene) und keinen Unterschied in der IAc (behaviorale Ebene). Allerdings ist der Zusammenhang zwischen der Leistung in der HCT und den Ergebnissen der resting-state fMRT rein korrelativ, da die HCT vor der fMRT-Untersuchung durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt der fMRT-Untersuchung nahmen die depressiven Patienten mehrheitlich eine psychopharmakologische Medikation ein. Die Einnahme von SSRIs kann jedoch die Aktivität der Insel reduzieren (Arce, Simmons, Lovero, Stein & Paulus, 2008; Simmons, Arce, Lovero, Stein & Paulus, 2009) und ebenso die Einnahme von Lorazepam (Paulus, Feinstein, Castillo, Simmons & Stein, 2005). Folglich könnten die beobachteten Gruppenunterschiede auch auf die Medikation zurückzuführen sein.

Für das DMN zeigten die depressiven Patienten eine verringerte FC zwischen der Saatregion MPFC und Teilen des Precuneus. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit einer früheren Studie (van Tol et al., 2014) und spricht für eine Dissoziierung des DMN in einen anterioren und posterioren Teil. Zusätzlich zeigten die depressiven Patienten in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu den Kontrollpersonen eine funktionelle Hyperkonnektivität zwischen der Saatregion MPFC und dem linken insulären Cortex wie auch dem linken Operculum. Dieses Ergebnis ist konsistent mit einer früheren Arbeit (van Tol et al., 2014). Dieses Resultat spricht dafür, dass depressive Patienten eine abnormale FC zwischen verschiedenen Netzwerken aufweisen, nämlich dem anterioren DMN und dem SN und wird durch Befunde in einem Review gestützt (Mulders et al., 2015). Die Patienten in der vorliegenden Arbeit waren größtenteils mediziert. In früheren Studien konnte nachgewiesen

werden, dass die Einnahme von SSRIs und SNRIs zu Aktivierungsunterschieden im DMN führen kann (McCabe et al., 2011; van Wingen et al., 2014). Demzufolge könnte die berichtete Hyperkonnektivität zwischen dem anterioren DMN und dem SN auch auf die Einnahme von Antidepressiva zurückzuführen sein.

Patienten mit einer ängstlichen Depression verfügten über eine höhere FC innerhalb der Insel. In einer Studie mit gesunden Probanden war die Aktivität der linken anterioren Insel signifikant positiv korreliert mit einer erhöhten Ängstlichkeit, jedoch gab es keine signifikante Korrelation zwischen der Aktivität der linken anterioren Insel und der Leistung in einer HCT (Tan et al., 2018). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen insofern damit überein, als dass sich bei ängstlich-depressiven im Vergleich zu nicht-ängstlich depressiven Patienten eine höhere FC zwischen der IdAI und einem Cluster mit Teilen des rechten insulären Cortex zeigte. In einer weiteren Studie, in der die Gehirnaktivität im Ruhezustand von ängstlich-depressiven Patienten mittels Amplituden von niedrigfrequenten Fluktuationen (engl. amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF) untersucht wurde, wurde eine erhöhte ALFF bei ängstlich-depressiven im Vergleich zu remittierten depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen in der rdAI berichtet (C.-H. Liu et al., 2015). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass die erhöhte FC innerhalb der Insel ein neurobiologisches Unterscheidungsmerkmal zwischen einer ängstlichen und nicht-ängstlichen Depression darstellen könnte. Einschränkend sei darauf hingewiesen, dass Li, Liu, Zhang, Andari und Zhang (2022) eine geringere ALFF bei ängstlich-depressiven im Vergleich zu nicht-ängstlich depressiven Patienten berichteten und mittels regionaler Homogenität keinen Gruppenunterschied feststellten. Weitere Studien mit verschiedenen Auswertungsmethoden (saatbasiert, ICA, ALFF, regionale Homogenität) sind wünschenswert, um herauszufinden, ob bei ängstlich-depressiven Patienten eine erhöhte oder erniedrigte Inselaktivität vorliegt.

HRV

Die depressiven Patienten unterschieden sich in ihrer RMSSD nicht von den Kontrollprobanden. Dieser Befund steht im Kontrast zur Metaanalyse von Koch et al. (2019), in der depressive Patienten in allen der neun berücksichtigten Studien im Hinblick auf die RMSSD eine geringere HRV aufwiesen. Allerdings wurden in dieser Metaanalyse nur Studien mit nichtmedizierten Patienten berücksichtigt, sodass sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit damit nur eingeschränkt vergleichen lassen. Die depressiven Patienten nahmen in der vorliegenden Studie häufig ein SNRI und ein NaSSA ein. Eine Kombinationsbehandlung von Venlafaxin und Mirtazapin ist mit einer geringeren HRV assoziiert (Terhardt et al., 2013). Zusätzlich wird die Einnahme von TZA mit einer geringeren HRV in Verbindung gebracht, wohingegen SSRIs und Mirtazapin kein signifikanter Einfluss auf die HRV von depressiven

Patienten zugeschrieben wird (Kemp et al., 2010). Die Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der HRV-Messung am Behandlungsbeginn. Zu diesem Zeitpunkt wird typischerweise die Medikation, welche die Patienten häufig bereits vor ihrem stationären Aufenthalt einnahmen, umgestellt. In der Woche der HRV-Messung nahmen 25 der 28 berücksichtigten Patienten mindestens zwei Psychopharmaka ein. Der Effekt der Medikation ist somit komplex und lässt sich nur sehr eingeschränkt mit den bisherigen Studienergebnissen vergleichen. Licht et al. (2008) weisen darauf hin, dass sich eine verringerte HRV bei depressiven Patienten hauptsächlich auf die Effekte von Antidepressiva zurückführen lässt.

Unter den depressiven Patienten befanden sich signifikant mehr aktuelle Raucher als in der Kontrollgruppe. Rauchen geht mit einer geringeren RMSSD einher (Tegegne, Man, van Roon, Riese & Snieder, 2018). Umso bemerkenswerter ist, dass es zwischen den Patienten und den Kontrollprobanden keine Unterschiede in Bezug auf die RMSSD gibt. Aufgrund der beschriebenen Interaktionen lässt sich der nichtsignifikante Gruppenunterschied nur schwer in die bisherige Literatur einordnen. Im Gegensatz zum hier verwendeten naturalistischen Studiendesign könnte eine randomisierte kontrollierte Studie der Frage nachgehen, inwiefern bei älteren schwer depressiven Patienten die HRV verändert ist und die HRV über einen längeren Zeitraum messen (z.B. Langzeit-EKG über 24 Stunden).

In einer neueren Studie wurde postuliert, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen der HRV und der IAc gibt (Lischke, Pahnke, Mau-Moeller & Weippert, 2020). Dieser Trend konnte in der vorliegenden Arbeit ebenfalls gefunden werden, allerdings war die Korrelation nicht signifikant. Dies könnte mit der vergleichsweise geringen Stichprobengröße zusammenhängen (in der Studie von Lischke et al. (2020) wurden 113 gesunde Personen rekrutiert). Auf kortikaler Ebene werden die Aktivierung des PFC sowie (para-) limbischer Regionen mit einer Veränderung der HRV in Verbindung gebracht (Thayer & Lane, 2009). Dies sind Gehirnregionen, die auch für die IAc von entscheidender Bedeutung sind. Für ein verbessertes Verständnis für den Zusammenhang zwischen HRV und IAc bei einer MDD sind weitere Studien begrüßenswert, insbesondere die Erforschung zugrunde liegender kortikaler Netzwerke.

Exterozeption

Die Exterozeptionsaufgabe wurde zusätzlich zur Zeitschätzaufgabe als weitere Kontrollaufgabe für das Interozeptionsparadigma konzeptualisiert. Es handelte sich um eine neue, bislang nicht validierte Aufgabe. Die Kontrollprobanden zeigten eine bessere EAc als die depressiven Patienten. Die verringerte EAc der depressiven Patienten könnte Ausdruck eines verminderten Konzentrationsvermögens im Rahmen der Erkrankung sein. Die Konzentrationsfähigkeit lässt sich für visuelle Stimuli beispielsweise in Form des Test d2

messen (Brickenkamp & Zillmer, 1998). In einer Studie mit gesunden Frauen korrelierten höhere IAc-Scores mit einer besseren Leistung im Test d2 (Matthias, Schandry, Duschek & Pollatos, 2009). Depressive Patienten zeigten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine verringerte Leistung im Test d2 (Schultchen et al., 2021). In der Exterozeptionsaufgabe wurden ebenfalls visuelle Stimuli präsentiert. Vor diesem Hintergrund lässt sich die verringerte EAc als Ausdruck eines geringeren visuellen Konzentrationsvermögens einordnen. Allerdings zeigten die depressiven Patienten in den sechs Durchgängen keine graduell verringerte EAc. Dies könnte dafürsprechen, dass die depressiven Patienten nicht erst im Laufe der einzelnen Durchgänge über eine verringerte Konzentrationsleistung verfügten, sondern bereits von Anfang an. Auch könnte es im Anschluss an das Interozeptionsparadigma zu einem stärkeren Konzentrationsabfall bei den depressiven Patienten gekommen sein.

Zwischen dem HAMD-17-Score in Woche 1 und der EAc bestand eine signifikante negative Korrelation, wohingegen der BDI-Score in Woche 1 nicht signifikant mit der EAc korrelierte. Schultchen et al. (2021) berichteten dagegen eine signifikante negative Korrelation zwischen dem BDI und dem Test d2 ($r = -.26, p \leq .05$). Die nicht signifikante Korrelation in der vorliegenden Arbeit zwischen dem BDI-Score und der EAc könnte auf eine zu kleine Stichprobengröße zurückzuführen sein, da die Exterozeptionsaufgabe erst im Studienverlauf eingeführt wurde.

Psychometrische Maße

Die depressiven Patienten zeigten im Studienverlauf eine deutliche Verbesserung ihrer Symptomatik. Zu Beginn der Studienteilnahme lag die Depressivität im HAMD-17 und BDI im Bereich eines mittelgradigen depressiven Syndroms, zum Zeitpunkt des Studienendes (Entlassung) war die Symptomatik leicht ausgeprägt. Es kam zu einem bedeutsamen Rückgang der depressiven Symptomatik, was sich mit Untersuchungen zur stationären Depressionsbehandlung in Deutschland deckt (Härter et al., 2004). Auch in den Angstmaßen zeigte sich eine signifikante Reduktion zwischen den zwei Messzeitpunkten. Es wäre interessant gewesen zu untersuchen, welche unmittelbaren Auswirkungen dies auf die IAc, die HRV und die FC gehabt hätte. Zusätzlich hätte untersucht werden können, inwiefern sich unmittelbar nach einer Behandlung depressive Responder von Non-Respondern in Bezug auf diese Maße unterscheiden.

Alle Patienten erfüllten die Diagnosekriterien für eine schwere depressive Episode, jedoch deuten die depressiven Maße in Woche 1 auf ein mittelgradiges Syndrom hin. Da die psychometrischen Maße nicht am Tag der Aufnahme und somit der Diagnosestellung erhoben wurden, könnte sich die depressive Symptomatik bereits bis zum Studieneinschluss verbessert haben, ohne dass sich dies in den psychometrischen Maßen wiederfindet.

Insbesondere bei stationären Patienten könnte sich zum Zeitpunkt der Aufnahme die Symptomatik leicht verbessern, da die Patienten durch die Aufnahme vermutlich emotional entlastet sind und Hoffnung schöpfen. Demzufolge könnten die Patienten bei der Durchführung des Interozeptionsparadigmas, der HRV-Bestimmung und der resting-state fMRT bereits eine leicht gebesserte depressive Symptomatik aufgewiesen haben, sodass sich dies auch in den Ergebnissen dieser Verfahren niedergeschlagen hat.

4.2 Studie 2

In Studie 2 sollten im Längsschnitt (6 Monate follow-up) Unterschiede zwischen depressiven Respondern, depressiven Non-Respondern und Kontrollprobanden in Bezug auf die interozeptive sowie exterozeptive Genauigkeit, funktionelle Aktivierungsunterschiede im SN und DMN sowie die HRV untersucht werden. Im Besonderen sollten fünf Hypothesen getestet werden.

Hypothese 2a lautete, dass depressive Responder und gesunde Kontrollpersonen über eine bessere interozeptive Genauigkeit als depressive Non-Responder verfügen. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Hypothese 2b lag die Annahme zugrunde, dass depressive Responder im Vergleich zu depressiven Non-Respondern eine veränderte funktionelle Konnektivität im SN zeigen. Es ergaben sich jedoch keine Unterschiede im Bereich des SN für die durchgeführten funktionellen Konnektivitätsanalysen. Ebenso bestätigte sich die Hypothese 2c nicht (depressive Responder zeigen im Vergleich zu depressiven Non-Respondern und gesunden Kontrollpersonen eine geringere HRV (RMSSD)). Hypothese 2d besagte, dass depressive Responder im Vergleich zu depressiven Non-Respondern eine veränderte funktionelle Konnektivität im DMN aufweisen. Depressive Non-Responder zeigten eine erhöhte FC zwischen der Saatregion PCC und frontalen sowie temporalen Arealen. Die Hypothese 2e – depressive Responder, depressive Non-Responder und gesunde Kontrollpersonen unterscheiden sich in einer Exterozeptionsaufgabe nicht – konnte nicht verifiziert werden.

Interozeption

Entgegen der Hypothese zeigten depressive Non-Responder keine verringerte IAc im Vergleich zu depressiven Respondern und den Kontrollpersonen. Es ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Zeitpunkts mit höheren Werten der IAc beim Follow-up als bei der Baseline-Messung.

In einer Längsschnittstudie mit Zwangspatienten zeigten die Patienten im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) zwar eine Reduktion der Zwangssymptomatik, allerdings

kam es zu keiner signifikanten Veränderung der IAc (Schultchen, Zaudig, Krauseneck, Berberich & Pollatos, 2019). Auch Patientinnen mit Anorexia nervosa zeigten unter einer KVT trotz einer Symptomreduktion keine Verbesserung der IAc (Fischer et al., 2016). Der Beobachtungszeitraum in diesen beiden Studien war allerdings deutlich kürzer als sechs Monate. Für depressive Patienten liegt bislang eine Längsschnittstudie vor (Karanassios, Schultchen, Möhrle, Berberich & Pollatos, 2021). In dieser zeigten depressive Patienten, die sich in stationärer Behandlung befanden und eine KVT erhielten, eine leichte, signifikante Verbesserung der IAc (zu Studienbeginn IAc mit $M = .63$, $SD = .21$; nach vier Wochen IAc mit $M = .67$, $SD = .20$). Die Teilnehmer der gesunden Kontrollgruppe wurden allerdings nur einmal untersucht (zu Studienbeginn IAc mit $M = .73$, $SD = .19$). Somit bleibt offen, ob die Verbesserung der IAc auf die Durchführung der KVT zurückzuführen ist. Zusätzlich erscheint es fraglich, dass der statistisch signifikante Effekt aufgrund der geringen Effektstärke ($d = .19$) klinische Relevanz hat. Depressive Patienten, die zusätzlich zur KVT noch ein Achtsamkeitstraining (engl. mindfulness-based stress reduction, MBSR) erhielten, unterschieden sich nach vier Wochen nicht in ihrer IAc von den depressiven Patienten mit reiner KVT. Auch in der vorliegenden Arbeit verbesserte sich die IAc der depressiven Patienten, wenngleich die Durchführung einer KVT nicht gesondert erfasst wurde. Ebenso verbesserte sich die IAc der Kontrollprobanden. Möglicherweise ist dies auf die Vertrautheit mit der Aufgabe bei der zweiten Messung zurückzuführen, sodass ein allgemeiner Übungseffekt vorliegt. Zudem könnte die aktuelle psychopharmakologische Medikation einen Einfluss auf die Verbesserung der IAc gehabt haben, was jedoch nicht die Erhöhung der IAc in der Kontrollgruppe erklärt. In einer zweimonatigen Längsschnittstudie mit gesunden Studierenden zeigte sich eine hohe zeitliche Stabilität der IAc (Ferentzi, Drew, Tihanyi & Köteles, 2018). Die Verbesserung der IAc beim Follow-up auf kognitive Faktoren zurückzuführen erscheint unwahrscheinlich. Die TAc unterschied sich für die beiden Messzeitpunkte und die Gruppen nicht signifikant. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Ratings für die TAc was impliziert, dass sich die Teilnehmer beim Follow-up in der Wahrnehmung ihrer Herzschläge nicht sicherer waren. Neben dem vergleichsweise langen follow-up-Messzeitpunkt von sechs Monaten, der eine Besonderheit der vorliegenden Arbeit darstellt, wäre es günstig gewesen, die IAc auch bei Entlassung der stationären Patienten zu bestimmen. Dies hätte Aufschlüsse darüber geben können, wie sich die IAc unmittelbar im Behandlungsverlauf verändert. Durch den höheren Drop-Out in der Patientengruppe bei Studie 2 war insbesondere die Stichprobengröße der Subgruppen depressive Responder und Non-Responder klein. Dies könnte das Entdecken eines Gruppenunterschieds erschwert haben, zeigten doch depressive Responder rein deskriptiv eine höhere IAc als depressive Non-Responder. Zukünftige Studien könnten mit einer größeren Stichprobe über verschiedene Beobachtungszeiträume Aufschluss darüber geben,

inwiefern sich die IAc bei depressiven Respondern und Non-Respondern unterscheidet. Zusätzlich sollte stärker untersucht werden, inwiefern sich die IAc bei depressiven Patienten mit gezielten Interventionen wie MBSR oder Biofeedback verbessern lässt. Neuere Studien mit gesunden Personen kommen hier zu vielversprechenden Resultaten (Bornemann & Singer, 2017; Meyerholz, Irzinger, Witthöft, Gerlach & Pohl, 2019).

Resting-state fMRT

Depressive Responder unterschieden sich nicht von Non-Respondern hinsichtlich der FC im SN. Für alle sechs Saatregionen der Insel ergaben sich keine abweichenden funktionellen Konnektivitäten. Dieser Befund deckt sich nicht mit der aufgestellten Hypothese 2b. Der Hypothese lag die Annahme zugrunde, dass sich interozeptive Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen in einer veränderten FC des SN ausdrücken. Da sich depressive Responder in ihrer IAc nicht von Non-Respondern unterschieden, könnte sich das neurobiologische Korrelat in nicht voneinander abweichenden Aktivierungsstrukturen des SN darstellen.

Eine reduzierte FC der rechten Insel innerhalb des SN wird mit einem schlechteren Therapieansprechen auf Antidepressiva in Verbindung gebracht (Geugies et al., 2019). In der genannten Studie wurde die Response allerdings nicht über eine Reduktion im HAMD-Score, sondern als Einnahme von weniger als zwei Antidepressiva definiert. Zudem wurde nicht ein saatbasierter Ansatz, sondern die ICA zur Auswertung gewählt. Die Ergebnisse lassen sich daher mit denen der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt vergleichen. Auch das Ansprechen auf eine Psychotherapie wird mit Veränderungen im SN unter Beteiligung der rechten Insel assoziiert (Crowther et al., 2015). In Reviews wird jedoch darauf hingewiesen, dass bisherige Studien zur Prädiktion des Therapieansprechens für eine MDD inkonsistent sind und sich aufgrund der verwendeten Analysemethoden (saatbasierte Ansätze, ICA, regionale Homogenität) sowie Studiendesigns nur schwer vergleichen lassen (Dichter, Gibbs & Smoski, 2015; Kang & Cho, 2020). In der vorliegenden Arbeit wurden a priori Hypothesen formuliert und mit einzelnen ROIs in Verbindung gebracht. Somit können allerdings keine Unterschiede in der FC aufgedeckt werden, die nicht mit der Saatregion assoziiert sind (Fox & Raichle, 2007). Bei einer anderen Wahl der Saatregionen für das SN (z.B. dACC) könnten sich Unterschiede zwischen depressiven Respondern und Non-Respondern zeigen. Zukünftige Studien sollten daher mit unterschiedlichen Analysemethoden durchgeführt werden, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit besser einordnen und vergleichen zu können.

Bezogen auf das DMN zeigten depressive Non-Responder eine Hyperkonnektivität zwischen dem PCC und Teilen des Frontalpol sowie temporalen Regionen (u.a. Temporalpol). Da der Temporalpol als Teil des SN angesehen wird, verfügen depressive Non-Responder über eine Hyperkonnektivität zwischen dem posterioren DMN und dem SN. Dieser

Befund ist konsistent mit der Studie von Manoliu et al. (2013), in der depressive Patienten eine Hyperkonnektivität zwischen dem posterioren DMN und dem SN zeigten. Eine Normalisierung der FC zwischen dem posterioren DMN und dem SN könnte einen Indikator für eine Verringerung der Depressivität darstellen. Weiterhin könnten die funktionellen Konnektivitätsunterschiede ein Beleg dafür sein, dass die MDD eine Erkrankung mehrerer veränderter Gehirnetzwerke ist (Mayberg, 2007).

Interessanterweise fanden sich für die gesamte Patientengruppe (Responder und Non-Responder) im baseline-follow-up-Vergleich weder für das SN noch für das DMN Unterschiede in der FC. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass auch die depressiven Responder über eine Restsymptomatik verfügten. Selbst remittierte depressive Patienten zeigen eine veränderte FC in Bereichen des DMN, des SN und des CEN (G. Liu et al., 2021). Dagegen zeigten die Kontrollprobanden beim Follow-up eine höhere Aktivierung im Bereich des posterioren DMN. Dies spricht für eine gewisse Veränderbarkeit der FC auch bei gesunden Personen im Bereich des DMN. Die Aktivität des posterioren DMN wird u.a. auch mit selbstbezogenen Prozessen und Gedanken an die Zukunft in Zusammenhang gebracht (Andrews-Hanna et al., 2014). Einen Einflussfaktor auf die Aktivität des DMN könnte die SARS-CoV-2-Pandemie darstellen, wenngleich bereits für die Mehrheit der Kontrollprobanden die Baseline-Messung zu Zeiten der Pandemie stattfand.

HRV

Depressive Responder ($n = 8$), depressive Non-Responder ($n = 9$) und die Kontrollprobanden ($n = 25$) unterschieden sich im Hinblick auf ihre RMSSD nicht. Rein deskriptiv war die RMSSD für depressive Responder und die Kontrollprobanden höher. Dies könnte auf ein statistisches Powerproblem hindeuten, sodass der tatsächliche Effekt nicht signifikant wurde. Wie bereits in Kapitel 4.1 erwähnt, können die antidepressive Medikation und der Raucherstatus einen konfundierenden Einfluss auf die RMSSD haben. Vor diesem Hintergrund sollten die Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden.

In der vorliegenden Studie wurde die HRV für einen Zeitraum von 280 s berechnet. Die Aufnahme der HRV für diesen relativ kurzen Zeitraum ist mit einem geringen Aufwand verbunden und kostengünstig. Für eine personalisierte Medizin könnte die Bestimmung der HRV einen großen Nutzen darstellen. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass das Therapieansprechen von depressiven Patienten mit Parametern der HRV vorhergesagt werden kann (Choi & Jeon, 2020). Allerdings hängen die Ergebnisse z.T. stark vom Analyseverfahren ab. Während sich bei depressiven Patienten zwei Wochen nach Therapiebeginn die HRV in frequenzbezogenen Parametern verbesserte, zeigten sich in den zeitlichen Parametern (u.a. RMSSD) keine Veränderungen (Hartmann, Schmidt, Sander &

Hegerl, 2018). Somit bedarf es zukünftig randomisierter kontrollierter Studien mit großen Stichproben, um diese Effekte genauer zu untersuchen, zu verstehen und eine reliable Vorhersage treffen zu können.

Exterozeption

Depressive Responder, depressive Non-Responder und die Kontrollpersonen unterschieden sich hinsichtlich ihrer EAc nicht. Dies war im Einklang mit der aufgestellten Hypothese 2e. Bei der Exterozeptionsaufgabe handelte es sich um ein neues, nicht validiertes Paradigma. Insofern liegen keine vergleichbaren Ergebnisse vor und die Schlussfolgerungen müssen vorsichtig interpretiert werden. Durch den überverhältnismäßigen Drop-out in der depressiven Patientengruppe war die Stichprobengröße der depressiven Responder und Non-Responder vergleichsweise gering. Aus Sicht der Teilnehmer könnte die Augenscheininvalidität der Exterozeptionsaufgabe in der Messung der visuellen Konzentrationsleistung liegen. Somit unterscheiden sich die drei Gruppen in Bezug auf ihre visuelle Konzentrationsleistung nicht. In einer Metaanalyse, in der depressive Patienten mit 50 Jahren und älter eingeschlossen wurden, ging eine verringerte selektive Aufmerksamkeit nicht mit einem schlechteren Therapieansprechen auf ein Antidepressivum einher (Pimontel et al., 2016). Sechs Monate nach einer stationären Behandlung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen remittierten und nicht remittierten depressiven Patienten hinsichtlich ihrer Aufmerksamkeitsleistung (Majer et al., 2004). Die Ergebnisse der Exterozeptionsaufgabe befinden sich hiermit im Einklang. Wünschenswert wäre gewesen, beim Follow-up nochmals den MoCA durchzuführen, um insbesondere kognitive Defizite zwischen Respondern und Non-Respondern auszuschließen. Insgesamt bietet die neue Exterozeptionsaufgabe – über die bereits bestehende Zeitschätzaufgabe hinaus – die Möglichkeit, Aufmerksamkeitsunterschiede zwischen einzelnen Personen zu erfassen, und kann als weitere Kontrollaufgabe bei der HCT eingesetzt werden.

4.3 Limitationen

Die berichteten Ergebnisse von Studie 1 und 2 weisen mehrere Einschränkungen auf, die nachfolgend beleuchtet werden.

Es handelte sich um ein naturalistisches Studiendesign, in welchem die Patienten größtenteils eine psychopharmakologische Medikation einnahmen. Es bleibt somit unklar, inwiefern die beschriebenen Ergebnisse dem Einfluss der Medikation unterliegen. In zukünftigen Studien könnte untersucht werden, ob die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Effekte sich auch bei nichtmedizierten schwer depressiven Personen

nachweisen lassen. Da es aufgrund einer leitlinienbasierten Behandlung allerdings ethisch fraglich erscheint, schwer depressiven Patienten eine medikamentöse Behandlung vorzuenthalten, wäre eine standardisierte Behandlung mit der gleichen pharmakologischen Substanzklasse eine Möglichkeit.

Die depressiven Patienten zeigten signifikant größere kognitive Defizite im MoCA als die Kontrollgruppe. Dies könnte auf vorübergehende kognitive Symptome der Depression (z.B. Konzentrationsdefizite) zurückzuführen sein, allerdings auch auf dauerhafte kognitive Einschränkungen. Dies würde die Aussagekraft der Ergebnisse in Bezug auf depressive Erkrankungen begrenzen. Zusätzlich verfügten die Kontrollprobanden über einen signifikant höheren Schulabschluss als die depressiven Patienten.

Weiterhin befanden sich in der Stichprobe nicht nur Patienten mit einer unipolaren depressiven Erkrankung, sondern auch eine Minderheit mit einer depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren Erkrankung. Auch wenn die Symptome während einer depressiven Episode gleich sind, so liegen der bipolaren Störung z.T. andere ätiologische und pathogenetische Faktoren zugrunde (Carvalho, Firth & Vieta, 2020). Zudem weisen unipolar depressive Patienten und bipolare Patienten eine unterschiedliche Inselaktivität in resting-state fMRT-Untersuchungen auf (Pastrnak, Simkova & Novak, 2021). Interessant wäre zukünftig zu erforschen, ob sich auf behavioraler und neurobiologischer Ebene Unterschiede zwischen bipolaren und unipolar depressiven Patienten hinsichtlich Interozeption zeigen. Darüber hinaus litten einige der depressiven Patienten noch an einer komorbiden psychischen Erkrankung. Insofern kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch die komorbide Erkrankung einen Einfluss auf die Studienergebnisse hatte.

In Studie 2 war der Drop-out in der Patientengruppe höher als in der Kontrollgruppe. Möglicherweise nahmen vor allem Patienten mit einer stärkeren depressiven Symptomatik nicht mehr an Studie 2 teil. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse in Studie 2 geführt haben. Um die Drop-out-Rate kleiner zu halten, wäre eine Möglichkeit, in einer zukünftigen Studie das Follow-up-Intervall kürzer zu halten bzw. die depressiven Patienten unmittelbar vor ihrer Entlassung nochmals zu untersuchen. Die ungleiche Stichprobengröße im Rahmen von Studie 2 hat die Teststärke reduziert, wodurch mögliche Gruppenunterschiede nicht entdeckt worden sein könnten.

Die verwendete Exterozeptionsaufgabe wurde neu erstellt und konnte somit bislang nicht validiert werden. Die Exterozeptionsaufgabe sollte in etwa die gleiche Schwierigkeit wie die Interozeptionsaufgabe aufweisen. Sowohl in Studie 1 als auch in Studie 2 war die EAc für die jeweiligen Gruppen höher als die IAc. Insofern ist die Exterozeptionsaufgabe vom Schwierigkeitsgrad betrachtet leichter anzusehen als die Interozeptionsaufgabe. Eine Erhöhung der Schwierigkeit der Exterozeptionsaufgabe durch kleinere Stimuli bzw. einen

größeren Abstand der Teilnehmer zum Bildschirm wäre allerdings problematisch gewesen, da die Exterozeptionsaufgabe dadurch zunehmend die Sehleistung und weniger die externe Aufmerksamkeitsleistung gemessen hätte.

Während der resting-state fMRT wurden alle Teilnehmer gebeten, die Augen offen zu halten, um das Risiko zu minimieren während der Untersuchung einzuschlafen. Da die FC in Messungen mit geschlossenen Augen verändert sein kann (Agcaoglu, Wilson, Wang, Stephen & Calhoun, 2019) und verschiedene Instruktionen (z.B. geschlossene Augen, offene Augen ohne Fixation, geschlossene Augen mit Fixation) die FC im DMN beeinflussen können (Yan et al., 2009), könnten die Ergebnisse dieser Arbeit nicht vollständig vergleichbar sein mit Studien, in welchen die Teilnehmer die Augen geschlossen hatten. Um Gruppenunterschiede in der geistigen Aktivität und Wachheit während der resting-state fMRT zu erfassen, wäre eine standardisierte Nachbefragung günstig gewesen. Zusätzlich sei darauf hingewiesen, dass die HCT und die Messung der HRV nicht während einer experimentellen task-based fMRT, sondern vor der resting-state fMRT-Messung durchgeführt wurde. Die Zusammenhänge zwischen der IAc, HRV und der FC sind korrelativ. Trotz des hohen Geräuschpegels im MRT-Scanner wäre es interessant gewesen, die IAc mit einem angepassten Paradigma während einer task-based fMRT zu messen (Kleint, Wittchen & Lueken, 2015) und mit den Resultaten der resting-state Untersuchung hinsichtlich der Inselaktivität zu vergleichen. Ebenso wäre die Bestimmung der HRV während der MRT-Messung möglich gewesen (Schumann, Suttkus & Bär, 2021), um die Herz-Gehirn-Interaktion noch besser erforschen zu können.

4.4 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergeben für ältere schwer depressive Patienten ein heterogenes Bild, was kortikale, kardiale und interozeptive Auffälligkeiten betrifft. Während die depressiven Patienten Veränderungen im SN und DMN zeigten, konnte diese Arbeit keine Anhaltspunkte für interozeptive Dysfunktionen und eine veränderte HRV finden.

Für eine personalisierte Medizin ist die Identifikation von Biomarkern essentiell. Die Messung der Herzrate und somit die Bestimmung der HRV stellt hierfür potentiell ein sehr geeignetes Maß dar, handelt es sich doch um ein kostengünstiges, schnelles und nichtinvasives Verfahren. Auch wenn die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit keine Unterschiede zwischen schwer depressiven Patienten, ängstlich-depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden bezüglich der HRV aufdecken konnten, so kann insbesondere für einzelne Subgruppen wie die ängstliche Depression die Bestimmung der HRV einen zusätzlichen Nutzen zur Therapievorhersage ergeben (Kircanski et al., 2019). Die Durchführung einer resting-state fMRT zur Prädiktion des Therapieansprechens bei depressiven Patienten könnte ebenfalls eine zukünftige Option darstellen. Studien deuten

darauf hin, dass die funktionelle Konnektivität einzelner Netzwerke das Ansprechen auf eine Elektrokonvulsionstherapie (Moreno-Ortega et al., 2019), eine KVT (Crowther et al., 2015) und eine transkranielle Magnetstimulation (Liston et al., 2014) prädiziert. Jedoch sind die bisherigen Resultate inkonsistent und studienübergreifend konnte kein singulärer Biomarker validiert werden (Taylor, Kurt & Anand, 2021).

Trotz der hohen Komorbidität zwischen einer MDD und kardiovaskulären Erkrankungen wie einer Herzinsuffizienz ist die Pathophysiologie zwischen diesen Erkrankungen nach wie vor unzureichend verstanden (Sbolli, Fiuzat, Cani & O'Connor, 2020). Patienten mit einer MDD und einer Herzinsuffizienz könnten von interozeptiven Dysfunktionen betroffen sein. Zukünftige Studien könnten erforschen, inwiefern bei depressiven Patienten mit Herzinsuffizienz eine reduzierte IAc vorliegt und darüber hinaus, inwiefern sich nach einem Therapieansprechen die IAc verändert. Um ein umfassendes Bild zum Thema Interozeption bei depressiven Erkrankungen zu erhalten, sollte auch die interozeptive Sensibilität erfasst werden.

4.5 Conclusio

Schwer depressive, größtenteils medizierte Patienten im Alter von über 50 Jahren verfügten nicht über interozeptive Dysfunktionen. Zudem lagen keine Unterschiede in der HRV vor. Depressive Patienten zeigten allerdings in der resting-state fMRT funktionelle Konnektivitätsunterschiede im Sinne einer Hypokonnektivität zwischen einzelnen Saatregionen der Insel und Teilen des superioren frontalen Gyrus, des supplementärmotorischen Cortex, des lateralen okzipitalen Cortex sowie des Okzipitalpols. Weiterhin lag eine Hyperkonnektivität zwischen dem anterioren DMN und dem SN bei depressiven Patienten vor.

Nach sechs Monaten zeigten sich zwischen depressiven Respondern und Non-Respondern keine Unterschiede in der HRV und auch nicht in der interozeptiven Genauigkeit. Übereinstimmend hiermit lagen keine funktionellen Konnektivitätsunterschiede für die einzelnen Saatregionen der Insel vor. Non-Responder wiesen eine Hyperkonnektivität zwischen dem posterioren DMN und dem SN auf.

Diese Befunde vermitteln ein komplexes Bild. Sie deuten darauf hin, dass ältere schwer depressive Personen trotz affektiver, kognitiver und somatischer Symptome sowie funktioneller Konnektivitätsunterschiede nicht von interozeptiven Dysfunktionen betroffen sind.

5 Literaturverzeichnis

- Agcaoglu, O., Wilson, T. W., Wang, Y.-P., Stephen, J. & Calhoun, V. D. (2019). Resting state connectivity differences in eyes open versus eyes closed conditions. *Human Brain Mapping, 40*(8), 2488–2498. <https://doi.org/10.1002/hbm.24539>
- Ainley, V., Tsakiris, M., Pollatos, O., Schulz, A. & Herbert, B. M. (2020). Interoceptive accuracy scores are problematic: Evidence from simple bivariate correlations. *Biological Psychology, 137*, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107870>
- Alpers, G. W. & Pauli, P. (2001). *Angstsensitivitätsindex (ASI)*. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R. & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron, 65*(4), 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J. & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1316*(1), 29–52. <https://doi.org/10.1111/nyas.12360>
- Arce, E., Simmons, A. N., Lovero, K. L., Stein, M. B. & Paulus, M. P. (2008). Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing. *Psychopharmacology, 196*(4), 661–672. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-1004-8>
- Avery, J. A., Drevets, W. C., Moseman, S. E., Bodurka, J., Barcalow, J. C. & Simmons, W. K. (2014). Major depressive disorder is associated with abnormal interoceptive activity and functional connectivity in the insula. *Biological Psychiatry, 76*(3), 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.027>
- Beck, A. T., Ward, C., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J. (1961). Beck depression inventory (BDI). *Archives of General Psychiatry, 4*(6), 561–571.
- Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J. & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage, 37*(1), 90–101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042>
- Benjamini, Y. & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological), 57*(1), 289–300.
- Berntson, G. G., Quigley, K. S., Jang, J. F. & Boysen, S. T. (1990). An approach to artifact identification: Application to heart period data. *Psychophysiology, 27*(5), 586–598. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb01982.x>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M. & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine, 34*(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>

- Bornemann, B. & Singer, T. (2017). Taking time to feel our body: Steady increases in heartbeat perception accuracy and decreases in alexithymia over 9 months of contemplative mental training. *Psychophysiology*, 54(3), 469–482. <https://doi.org/10.1111/psyp.12790>
- Brakowski, J., Spinelli, S., Dörig, N., Bosch, O. G., Manoliu, A., Holtforth, M. G. et al. (2017). Resting state brain network function in major depression – Depression symptomatology, antidepressant treatment effects, future research. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.04.007>
- Brener, J. & Ring, C. (2016). Towards a psychophysics of interoceptive processes: The measurement of heartbeat detection. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 371(1708), 20160015. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0015>
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R. & Poline, J.-B. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan. Available on CD-ROM in *NeuroImage*, 16(2).
- Brickenkamp, R. & Zillmer, E. (1998). *The d2 Test of Attention*. Seattle, WA: Hogrefe & Huber.
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G. et al. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, 9(1), 1–16. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>
- Brown, L., Karmakar, C., Gray, R., Jindal, R., Lim, T. & Bryant, C. (2018). Heart rate variability alterations in late life depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 235, 456–466. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.071>
- Cameron, O. G. (2001). Interoception: The inside story – A model for psychosomatic processes. *Psychosomatic Medicine*, 63(5), 697–710. <https://doi.org/10.1097/00006842-200109000-00001>
- Cannon, W. B. (1927). The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory. *The American Journal of Psychology*, 39(1/4), 106–124.
- Carvalho, A. F., Firth, J. & Vieta, E. (2020). Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*, 383(1), 58–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1906193>
- Ceunen, E., Vlaeyen, J. W. S. & van Diest, I. (2016). On the origin of interoception. *Frontiers in Psychology*, 7, 743. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00743>
- Chang, H.-A., Chang, C.-C., Chen, C.-L., Kuo, T. B. J., Lu, R.-B. & Huang, S.-Y. (2013). Heart rate variability in patients with fully remitted major depressive disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, 25(1), 33–42. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2012.00658.x>

- Choi, K. W. & Jeon, H. J. (2020). Heart rate variability for the prediction of treatment response in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 607. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00607>
- Chong, J. S. X., Ng, G. J. P., Lee, S. C. & Zhou, J. (2017). Salience network connectivity in the insula is associated with individual differences in interoceptive accuracy. *Brain Structure & Function*, 222(4), 1635–1644. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1297-7>
- Cleary, P. & Guy, W. (1977). Factor analysis of the Hamilton depression scale. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, (1), 115–120.
- Corneille, O., Desmedt, O., Zamariola, G., Luminet, O. & Maurage, P. (2020). A heartfelt response to Zimprich et al. (2020), and Ainley et al. (2020)'s commentaries: Acknowledging issues with the HCT would benefit interoception research. *Biological Psychology*, 152, 107869. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107869>
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(8), 655–666. <https://doi.org/10.1038/nrn894>
- Craig, A. D. (2009). How do you feel – now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(1), 59–70. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Critchley, H. D. & Garfinkel, S. N. (2017). Interoception and emotion. *Current Opinion in Psychology*, 17, 7–14. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2017.04.020>
- Critchley, H. D. & Garfinkel, S. N. (2018). The influence of physiological signals on cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 19, 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.08.014>
- Critchley, H. D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A. & Dolan, R. J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 7(2), 189–195. <https://doi.org/10.1038/nn1176>
- Crowther, A., Smoski, M. J., Minkel, J., Moore, T., Gibbs, D., Petty, C. et al. (2015). Resting-state connectivity predictors of response to psychotherapy in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1659–1673. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.12>
- Damasio, A. R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 351(1346), 1413–1420. <https://doi.org/10.1098/rstb.1996.0125>
- Dean, J. & Keshavan, M. (2017). The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*, 27, 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Deen, B., Pitskel, N. B. & Pelphrey, K. A. (2011). Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cerebral Cortex*, 21(7), 1498–1506. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq186>

- DGPPN, BÄK, KBV & AWMF. (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. 2015 [cited: 2017-11-07].
- Dichter, G. S., Gibbs, D. & Smoski, M. J. (2015). A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 172, 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.028>
- Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M. & Schulte-Markwort, E. (Hrsg.). (2011). *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F); Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis* (5., überarbeitete Auflage nach ICD-10-GM 2011). Bern: Huber.
- Domschke, K., Deckert, J., Arolt, V. & Baune, B. (2010). Anxious versus non-anxious depression: Difference in treatment outcome. *Journal of Psychopharmacology*, 24(4), 621–622. <https://doi.org/10.1177/0269881108097723>
- Domschke, K., Stevens, S., Pfeleiderer, B. & Gerlach, A. L. (2010). Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: An overview and integration of neurobiological findings. *Clinical Psychology Review*, 30(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.08.008>
- Dunn, B. D., Dalgleish, T., Ogilvie, A. D. & Lawrence, A. D. (2007). Heartbeat perception in depression. *Behaviour Research and Therapy*, 45(8), 1921–1930. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.09.008>
- Dunn, B. D., Stefanovitch, I., Evans, D., Oliver, C., Hawkins, A. & Dalgleish, T. (2010). Can you feel the beat? Interoceptive awareness is an interactive function of anxiety- and depression-specific symptom dimensions. *Behaviour Research and Therapy*, 48(11), 1133–1138. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2010.07.006>
- Eder, A. B. & Brosch, T. (2017). Emotion. In J. Müsseler & M. Rieger (Hrsg.), *Allgemeine Psychologie* (3. Aufl. 2017, S. 185–222). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Eggart, M., Lange, A., Binser, M. J., Queri, S. & Müller-Oerlinghausen, B. (2019). Major depressive disorder is associated with impaired interoceptive accuracy: A systematic review. *Brain Sciences*, 9:131. <https://doi.org/10.3390/brainsci9060131>
- Ehlers, A. & Breuer, P. (1992). Increased cardiac awareness in panic disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 101(3), 371–382. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.101.3.371>
- Fava, M., Alpert, J. E., Carmin, C. N., Wisniewski, S. R., Trivedi, M. H., Biggs, M. M. et al. (2004). Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychological Medicine*, 34(7), 1299–1308. <https://doi.org/10.1017/s0033291704002612>
- Fava, M., Rankin, M. A., Wright, E. C., Alpert, J. E., Nierenberg, A. A., Pava, J. et al. (2000). Anxiety disorders in major depression. *Comprehensive Psychiatry*, 41(2), 97–102. [https://doi.org/10.1016/s0010-440x\(00\)90140-8](https://doi.org/10.1016/s0010-440x(00)90140-8)

- Fava, M., Rush, A. J., Alpert, J. E., Balasubramani, G. K., Wisniewski, S. R., Carmin, C. N. et al. (2008). Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, *165*(3), 342–351.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111868>
- Ferentzi, E., Drew, R., Tihanyi, B. T. & Köteles, F. (2018). Interoceptive accuracy and body awareness – Temporal and longitudinal associations in a non-clinical sample. *Physiology & Behavior*, *184*, 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.11.015>
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L. et al. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: Findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Medicine*, *10*(11), e1001547.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Fischer, D., Berberich, G., Zaudig, M., Krauseneck, T., Weiss, S. & Pollatos, O. (2016). Interoceptive processes in anorexia nervosa in the time course of cognitive-behavioral therapy: A pilot study. *Frontiers in Psychiatry*, *7*:199.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00199>
- Fox, M. D. & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews. Neuroscience*, *8*(9), 700–711.
<https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- Furman, D. J., Waugh, C. E., Bhattacharjee, K., Thompson, R. J. & Gotlib, I. H. (2013). Interoceptive awareness, positive affect, and decision making in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *151*(2), 780–785.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.044>
- Garfinkel, S. N., Seth, A. K., Barrett, A. B., Suzuki, K. & Critchley, H. D. (2015). Knowing your own heart: Distinguishing interoceptive accuracy from interoceptive awareness. *Biological Psychology*, *104*, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.11.004>
- Gaspersz, R., Nawijn, L., Lamers, F. & Penninx, B. W. J. H. (2018). Patients with anxious depression: Overview of prevalence, pathophysiology and impact on course and treatment outcome. *Current Opinion in Psychiatry*, *31*(1), 17–25.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000376>
- Geiger, M. J., Domschke, K., Homola, G. A., Schulz, S. M., Nowak, J., Akhrif, A. et al. (2016). ADORA2A genotype modulates interoceptive and exteroceptive processing in a fronto-insular network. *European Neuropsychopharmacology*, *26*(8), 1274–1285.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.05.007>
- Geugies, H., Opmeer, E. M., Marsman, J. B. C., Figueroa, C. A., van Tol, M. J., Schmaal, L. et al. (2019). Decreased functional connectivity of the insula within the salience network as an indicator for prospective insufficient response to antidepressants. *NeuroImage: Clinical*, *24*, 102064. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102064>

- Giles, D., Draper, N. & Neil, W. (2016). Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *European Journal of Applied Physiology*, 116(3), 563–571. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3303-9>
- Goldberg, D. & Fawcett, J. (2012). The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder. *Depression and Anxiety*, 29(6), 471–478. <https://doi.org/10.1002/da.21939>
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. J. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14(1), 21–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
- Goulden, N., Khusnulina, A., Davis, N. J., Bracewell, R. M., Bokde, A. L., McNulty, J. P. et al. (2014). The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *NeuroImage*, 99, 180–190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.052>
- Grefkes, C., Eickhoff, S. B. & Fink, G. R. (2013). Konnektivität. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (S. 457–470). Heidelberg: Springer.
- Hamilton, J. P., Furman, D. J., Chang, C., Thomason, M. E., Dennis, E. & Gotlib, I. H. (2011). Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: Implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biological Psychiatry*, 70(4), 327–333. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.003>
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hare, D. L., Toukhsati, S. R., Johansson, P. & Jaarsma, T. (2014). Depression and cardiovascular disease: A clinical review. *European Heart Journal*, 35(21), 1365–1372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh462>
- Härter, M., Sitta, P., Keller, F., Metzger, R., Wiegand, W., Schell, G. et al. (2004). Stationäre psychiatrisch-psychotherapeutische Depressionsbehandlung – Prozess- und Ergebnisqualität anhand eines Modellprojekts in Baden-Württemberg. *Der Nervenarzt*, 75(11), 1083–1091. <https://doi.org/10.1007/s00115-004-1705-8>
- Hartmann, R., Schmidt, F. M., Sander, C. & Hegerl, U. (2018). Heart rate variability as indicator of clinical state in depression. *Frontiers in Psychiatry*, 9:735. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00735>
- Herbert, B. M., Herbert, C. & Pollatos, O. (2011). On the relationship between interoceptive awareness and alexithymia: Is interoceptive awareness related to emotional awareness? *Journal of Personality*, 79(5), 1149–1175. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2011.00717.x>

- Hina, F. & Aspell, J. E. (2019). Altered interoceptive processing in smokers: Evidence from the heartbeat tracking task. *International Journal of Psychophysiology*, 142, 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.05.012>
- Horn, D. I., Yu, C., Steiner, J., Buchmann, J., Kaufmann, J., Osoba, A. et al. (2010). Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression – the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00033>
- Ising, M., Lucae, S., Binder, E. B., Bettecken, T., Uhr, M., Ripke, S. et al. (2009). A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Archives of General Psychiatry*, 66(9), 966–975. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.95>
- Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L. et al. (2014). Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland und ihr Zusatzmodul Psychische Gesundheit (DEGS1-MH). *Der Nervenarzt*, 85(1), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3961-y>
- James, W. (1884). What is an emotion? *Mind*, (9), 188–205.
- Jandackova, V. K., Britton, A., Malik, M. & Steptoe, A. (2016). Heart rate variability and depressive symptoms: A cross-lagged analysis over a 10-year period in the Whitehall II study. *Psychological Medicine*, 46(10), 2121–2131. <https://doi.org/10.1017/S003329171600060X>
- Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D. & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 603–611. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>
- Kang, S.-G. & Cho, S.-E. (2020). Neuroimaging biomarkers for predicting treatment response and recurrence of major depressive disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2148. <https://doi.org/10.3390/ijms21062148>
- Karanassios, G., Schultchen, D., Möhrle, M., Berberich, G. & Pollatos, O. (2021). The effects of a standardized cognitive-behavioural therapy and an additional mindfulness-based training on interoceptive abilities in a depressed cohort. *Brain Sciences*, 11, 1355. <https://doi.org/10.3390/brainsci11101355>
- Kaufmann, T., Sütterlin, S., Schulz, S. M. & Vögele, C. (2011). ARTiiFACT: A tool for heart rate artifact processing and heart rate variability analysis. *Behavior Research Methods*, 43(4), 1161–1170. <https://doi.org/10.3758/s13428-011-0107-7>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Felmingham, K. L., Matthews, S. & Jelinek, H. F. (2012). Depression, comorbid anxiety disorders, and heart rate variability in physically healthy,

- unmedicated patients: Implications for cardiovascular risk. *PloS One*, 7(2), e30777.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030777>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K. & Gatt, J. M. (2010). Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: A review and meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1067–1074.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>
- Kennis, M., Gerritsen, L., van Dalen, M., Williams, A., Cuijpers, P. & Bockting, C. (2020). Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 25(2), 321–338. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z>
- Kessler, R. C., Petukhova, M., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M. & Wittchen, H.-U. (2012). Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 21(3), 169–184. <https://doi.org/10.1002/mpr.1359>
- Khalsa, S. S., Adolphs, R., Cameron, O. G., Critchley, H. D., Davenport, P. W., Feinstein, J. S. et al. (2018). Interoception and mental health: A roadmap. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(6), 501–513.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.12.004>
- Khalsa, S. S. & Lapidus, R. C. (2016). Can interoception improve the pragmatic search for biomarkers in psychiatry? *Frontiers in Psychiatry*, 7:121.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00121>
- Khalsa, S. S., Rudrauf, D. & Tranel, D. (2009). Interoceptive awareness declines with age. *Psychophysiology*, 46(6), 1130–1136. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00859.x>
- Kidwell, M. & Ellenbroek, B. A. (2018). Heart and soul: Heart rate variability and major depression. *Behavioural Pharmacology*, 29(2), 152–164.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000387>
- Kircanski, K., Williams, L. M. & Gotlib, I. H. (2019). Heart rate variability as a biomarker of anxious depression response to antidepressant medication. *Depression and Anxiety*, 36(1), 63–71. <https://doi.org/10.1002/da.22843>
- Kleint, N. I., Wittchen, H.-U. & Lueken, U. (2015). Probing the interoceptive network by listening to heartbeats: An fMRI study. *PloS One*, 10(7), e0133164.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133164>
- Knapp-Kline, K. & Kline, J. P. (2005). Heart rate, heart rate variability, and heartbeat detection with the method of constant stimuli: Slow and steady wins the race. *Biological Psychology*, 69(3), 387–396. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.09.002>

- Koch, C., Wilhelm, M., Salzmann, S., Rief, W. & Euteneuer, F. (2019). A meta-analysis of heart rate variability in major depression. *Psychological Medicine*, 49(12), 1948–1957. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001351>
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P. & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim: Beltz.
- Leys, C., Ley, C., Klein, O., Bernard, P. & Licata, L. (2013). Detecting outliers: Do not use standard deviation around the mean, use absolute deviation around the median. *Journal of Experimental Social Psychology*, 49(4), 764–766. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2013.03.013>
- Li, G.-Z., Liu, P.-H., Zhang, A.-X., Andari, E. & Zhang, K.-R. (2022). A resting state fMRI study of major depressive disorder with and without anxiety. *Psychiatry Research*, 315, 114697. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114697>
- Licht, C. M. M., de Geus, E. J. C., Zitman, F. G., Hoogendijk, W. J. G., van Dyck, R. & Penninx, B. W. [Brenda WJH]. (2008). Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Archives of General Psychiatry*, 65(12), 1358–1367. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.12.1358>
- Lischke, A., Pahnke, R., Mau-Moeller, A. & Weippert, M. (2020). Heart rate variability modulates interoceptive accuracy. *Frontiers in Neuroscience*, 14:612445. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.612445>
- Liston, C., Chen, A. C., Zebley, B. D., Drysdale, A. T., Gordon, R., Leuchter, B. et al. (2014). Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biological Psychiatry*, 76(7), 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.023>
- Liu, C.-H., Ma, X., Song, L.-P., Fan, J., Wang, W.-D., Lv, X.-Y. et al. (2015). Abnormal spontaneous neural activity in the anterior insular and anterior cingulate cortices in anxious depression. *Behavioural Brain Research*, 281, 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.047>
- Liu, G., Jiao, K., Zhong, Y., Hao, Z., Wang, C., Xu, H. et al. (2021). The alteration of cognitive function networks in remitted patients with major depressive disorder: An independent component analysis. *Behavioural Brain Research*, 400, 113018. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113018>
- Lv, H., Wang, Z., Tong, E., Williams, L. M., Zaharchuk, G., Zeineh, M. et al. (2018). Resting-state functional MRI: Everything that nonexperts have always wanted to know. *American Journal of Neuroradiology*, 39(8), 1390–1399. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5527>
- Majer, M., Ising, M., Künzel, H., Binder, E. B., Holsboer, F., Modell, S. et al. (2004). Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive

- disorders. *Psychological Medicine*, 34(8), 1453–1463.
<https://doi.org/10.1017/s0033291704002697>
- Manoliu, A., Meng, C., Brandl, F., Doll, A., Tahmasian, M., Scherr, M. et al. (2013). Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 930. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00930>
- Matthias, E., Schandry, R., Duschek, S. & Pollatos, O. (2009). On the relationship between interoceptive awareness and the attentional processing of visual stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 72(2), 154–159.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.12.001>
- Mayberg, H. S. (2007). Defining the neural circuitry of depression: Toward a new nosology with therapeutic implications. *Biological Psychiatry*, 61, 729–730.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.013>
- McCabe, C., Mishor, Z., Filippini, N., Cowen, P. J., Taylor, M. J. & Harmer, C. J. (2011). SSRI administration reduces resting state functional connectivity in dorso-medial prefrontal cortex. *Molecular Psychiatry*, 16(6), 592–594.
<https://doi.org/10.1038/mp.2010.138>
- Meller, W. H., Kathol, R. G., Samuelson, S. D., Gehris, T. L., Carroll, B. T., Pitts, A. F. et al. (1995). CRH challenge test in anxious depression. *Biological Psychiatry*, 37(6), 376–382.
[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00132-M](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00132-M)
- Mendelsohn, C. (2012). Smoking and depression: A review. *Australian Family Physician*, 41(5), 304–307.
- Menke, A., Lehrieder, D., Fietz, J., Leistner, C., Wurst, C., Stonawski, S. et al. (2018). Childhood trauma dependent anxious depression sensitizes HPA axis function. *Psychoneuroendocrinology*, 98, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.07.025>
- Meyerholz, L., Irzinger, J., Witthöft, M., Gerlach, A. L. & Pohl, A. (2019). Contingent biofeedback outperforms other methods to enhance the accuracy of cardiac interoception: A comparison of short interventions. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 63, 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2018.12.002>
- Montgomery, W. A. & Jones, G. E. (1984). Laterality, emotionality, and heartbeat perception. *Psychophysiology*, 21(4), 459–465. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1984.tb00227.x>
- Morbach, C., Gelbrich, G., Tiffe, T., Eichner, F. A., Christa, M., Mattern, R. et al. (2021). Prevalence and determinants of the precursor stages of heart failure: results from the population-based STAAB cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 28(9), 924–934. <https://doi.org/10.1177/2047487320922636>
- Moreno-Ortega, M., Prudic, J., Rowny, S., Patel, G. H., Kangarlu, A., Lee, S. et al. (2019). Resting state functional connectivity predictors of treatment response to electroconvulsive

- therapy in depression. *Scientific Reports*, 9(1), 5071. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41175-4>
- Mulders, P. C., van Eijndhoven, P. F., Schene, A. H., Beckmann, C. F. & Tendolkar, I. (2015). Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 56, 330–344. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.014>
- Murphy, J., Brewer, R., Catmur, C. & Bird, G. (2017). Interoception and psychopathology: A developmental neuroscience perspective. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 23, 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.12.006>
- Murphy, J., Geary, H., Millgate, E., Catmur, C. & Bird, G. (2018). Direct and indirect effects of age on interoceptive accuracy and awareness across the adult lifespan. *Psychonomic Bulletin & Review*, 25(3), 1193–1202. <https://doi.org/10.3758/s13423-017-1339-z>
- Musselman, D. L., Evans, D. L. & Nemeroff, C. B. (1998). The relationship of depression to cardiovascular disease: Epidemiology, biology, and treatment. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 580–592. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.7.580>
- Mussgay, L., Klinkenberg, N. & Rüdell, H. (1999). Heart beat perception in patients with depressive, somatoform, and personality disorders. *Journal of Psychophysiology*, 13(1), 27–36. <https://doi.org/10.1027//0269-8803.13.1.27>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I. et al. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- O'Brien, W. H., Reid, G. J. & Jones, K. R. (1998). Differences in heartbeat awareness among males with higher and lower levels of systolic blood pressure. *International Journal of Psychophysiology*, 29(1), 53–63. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(98\)00004-x](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(98)00004-x)
- Ogawa, S., Lee, T.-M., Kay, A. R. & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W. [Brenda W.], Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M. et al. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
- Pastrnak, M., Simkova, E. & Novak, T. (2021). Insula activity in resting-state differentiates bipolar from unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96319-2>

- Paulus, M. P., Feinstein, J. S., Castillo, G., Simmons, A. N. & Stein, M. B. (2005). Dose-dependent decrease of activation in bilateral amygdala and insula by lorazepam during emotion processing. *Archives of General Psychiatry*, *62*(3), 282–288. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.282>
- Pimontel, M. A., Rindskopf, D., Rutherford, B. R., Brown, P. J., Roose, S. P. & Sneed, J. R. (2016). A meta-analysis of executive dysfunction and antidepressant treatment response in late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *24*(1), 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.05.010>
- Pollatos, O., Schandry, R., Auer, D. P. & Kaufmann, C. (2007). Brain structures mediating cardiovascular arousal and interoceptive awareness. *Brain Research*, *1141*, 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.01.026>
- Pollatos, O., Traut-Mattausch, E. & Schandry, R. (2009). Differential effects of anxiety and depression on interoceptive accuracy. *Depression and Anxiety*, *26*(2), 167–173. <https://doi.org/10.1002/da.20504>
- Porges, S. (1993). *Body perception questionnaire: Laboratory of Developmental Assessment*. University of Maryland.
- Quadt, L., Critchley, H. D. & Garfinkel, S. N. (2018). The neurobiology of interoception in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1428*(1), 112–128. <https://doi.org/10.1111/nyas.13915>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(2), 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Ramasubbu, R., Konduru, N., Cortese, F., Bray, S., Gaxiola, I. & Goodyear, B. (2014). Reduced intrinsic connectivity of amygdala in adults with major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*, *5*, 17. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00017>
- Reiss, S., Peterson, R. A., Gursky, D. M. & McNally, R. J. (1986). Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy*, *24*(1), 1–8. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(86\)90143-9](https://doi.org/10.1016/0005-7967(86)90143-9)
- Ring, C. & Brener, J. (1996). Influence of beliefs about heart rate and actual heart rate on heartbeat counting. *Psychophysiology*, *33*(5), 541–546. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb02430.x>
- Ring, C., Brener, J., Knapp, K. & Mailloux, J. (2015). Effects of heartbeat feedback on beliefs about heart rate and heartbeat counting: A cautionary tale about interoceptive awareness. *Biological Psychology*, *104*, 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.12.010>
- Rouse, C. H., Jones, G. E. & Jones, K. R. (1988). The effect of body composition and gender on cardiac awareness. *Psychophysiology*, *25*(4), 400–407. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1988.tb01876.x>

- Sammito, S., Thielmann, B., Seibt, R., Klussmann, A., Weippert, M. & Böckelmann, I. (2014). Nutzung der Herzschlagfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität in der Arbeitsmedizin und der Arbeitswissenschaft. *AWMF Registernummer: 002/042*, 1–60.
- Sbolli, M., Fiuzat, M., Cani, D. & O'Connor, C. M. (2020). Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *European Journal of Heart Failure*, 22(11), 2007–2017.
<https://doi.org/10.1002/ejhf.1865>
- Schachter, S. & Singer, J. (1962). Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review*, 69(5), 379–399. <https://doi.org/10.1037/h0046234>
- Schandry, R. (1981). Heart beat perception and emotional experience. *Psychophysiology*, 18(4), 483–488. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1981.tb02486.x>
- Schiweck, C., Piette, D., Berckmans, D., Claes, S. & Vrieze, E. (2019). Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review. *Psychological Medicine*, 49(2), 200–211.
<https://doi.org/10.1017/S0033291718001988>
- Schultchen, D., Schneider, C., Berberich, G., Zaudig, M., Erle, T. M. & Pollatos, O. (2021). On the relationship of interoceptive accuracy and attention: A controlled study with depressed inpatients and a healthy cohort. *Frontiers in Psychology*, 11, 597488.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.597488>
- Schultchen, D., Zaudig, M., Krauseneck, T., Berberich, G. & Pollatos, O. (2019). Interoceptive deficits in patients with obsessive-compulsive disorder in the time course of cognitive-behavioral therapy. *PloS One*, 14(5), e0217237.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217237>
- Schulz, S. M. (2016). Neural correlates of heart-focused interoception: A functional magnetic resonance imaging meta-analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 371, 20160018.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0018>
- Schumann, A., Suttkus, S. & Bär, K.-J. (2021). Estimating Resting HRV during fMRI: A Comparison between Laboratory and Scanner Environment. *Sensors*, 21, 7663.
<https://doi.org/10.3390/s21227663>
- Seeley, W. W. (2019). The salience network: A neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. *Journal of Neuroscience*, 39(50), 9878–9882.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1138-17.2019>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H. et al. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>

- Seo, H.-J., Jung, Y.-E., Kim, T.-S., Kim, J.-B., Lee, M.-S., Kim, J.-M. et al. (2011). Distinctive clinical characteristics and suicidal tendencies of patients with anxious depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(1), 42–48.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182043b60>
- Simmons, A. N., Arce, E., Lovero, K. L., Stein, M. B. & Paulus, M. P. (2009). Subchronic SSRI administration reduces insula response during affective anticipation in healthy volunteers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 12(8), 1009–1020.
<https://doi.org/10.1017/S1461145709990149>
- Smitha, K. A., Akhil Raja, K., Arun, K. M., Rajesh, P. G., Thomas, B., Kapilamoorthy, T. R. et al. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *The Neuroradiology Journal*, 30(4), 305–317.
<https://doi.org/10.1177/1971400917697342>
- Spielberger, C. D. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W. & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1092–1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
- Stern, E. R., Grimaldi, S. J., Muratore, A., Murrough, J., Leibu, E., Fleysher, L. et al. (2017). Neural correlates of interoception: Effects of interoceptive focus and relationship to dimensional measures of body awareness. *Human Brain Mapping*, 38(12), 6068–6082.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23811>
- Sütterlin, S., Schulz, S. M., Stumpf, T., Pauli, P. & Vögele, C. (2013). Enhanced cardiac perception is associated with increased susceptibility to framing effects. *Cognitive Science*, 37(5), 922–935. <https://doi.org/10.1111/cogs.12036>
- Tan, Y., Wei, D., Zhang, M., Yang, J., Jelinčić, V. & Qiu, J. (2018). The role of mid-insula in the relationship between cardiac interoceptive attention and anxiety: Evidence from an fMRI study. *Scientific Reports*, 8(1), 17280. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35635-6>
- Taylor, J. J., Kurt, H. G. & Anand, A. (2021). Resting State Functional Connectivity Biomarkers of Treatment Response in Mood Disorders: A Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 347. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.565136>
- Tegegne, B. S., Man, T., van Roon, A. M., Riese, H. & Snieder, H. (2018). Determinants of heart rate variability in the general population: The Lifelines Cohort Study. *Heart Rhythm*, 15(10), 1552–1558. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.05.006>
- Terhaar, J., Viola, F. C., Bär, K.-J. & Debener, S. (2012). Heartbeat evoked potentials mirror altered body perception in depressed patients. *Clinical Neurophysiology*, 123(10), 1950–1957. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.086>

- Terhardt, J., Lederbogen, F., Feuerhack, A., Hamann-Weber, B., Gilles, M., Schilling, C. et al. (2013). Heart rate variability during antidepressant treatment with venlafaxine and mirtazapine. *Clinical Neuropharmacology*, 36(6), 198–202.
<https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3182a76fbb>
- Thayer, J. F. & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart–brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(2), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>
- Thayer, J. F., Yamamoto, S. S. & Brosschot, J. F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, 141(2), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>
- Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J. & Boucher, O. (2017). Structure and function of the human insula. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 34(4), 300–306.
<https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000377>
- Ueno, D., Matsuoka, T., Kato, Y., Ayani, N., Maeda, S., Takeda, M. et al. (2020). Individual differences in interoceptive accuracy are correlated with salience network connectivity in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 592002.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.592002>
- Van der Does, A. W., van Dyck, R. & Spinhoven, P. (1997). Accurate heartbeat perception in panic disorder: Fact and artefact. *Journal of Affective Disorders*, 43(2), 121–130.
[https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(96\)01414-0](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(96)01414-0)
- Van Tol, M.-J., Li, M., Metzger, C. D., Hailla, N., Horn, D. I., Li, W. et al. (2014). Local cortical thinning links to resting-state disconnectivity in major depressive disorder. *Psychological Medicine*, 44(10), 2053–2065. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002742>
- Van Wingen, G. A., Tendolkar, I., Uner, M., van Marle, H. J., Denys, D., Verkes, R.-J. et al. (2014). Short-term antidepressant administration reduces default mode and task-positive network connectivity in healthy individuals during rest. *NeuroImage*, 88, 47–53.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.022>
- Vega, J. N., Taylor, W. D., Gandelman, J. A., Boyd, B. D., Newhouse, P. A., Shokouhi, S. et al. (2020). Persistent intrinsic functional network connectivity alterations in middle-aged and older women with remitted depression. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 62.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00062>
- Whitehead, W. E., Drescher, V. M., Heiman, P. & Blackwell, B. (1977). Relation of heart rate control to heartbeat perception. *Biofeedback and Self-regulation*, 2(4), 371–392.
<https://doi.org/10.1007/BF00998623>
- Whitfield-Gabrieli, S. & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141.
<https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>

- Whooley, M. A. & Wong, J. M. (2013). Depression and cardiovascular disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 327–354. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185526>
- Wiebking, C., Bauer, A., de Greck, M., Duncan, N. W., Tempelmann, C. & Northoff, G. (2010). Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: An fMRI study of the depressed "material me". *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(3), 538–549. <https://doi.org/10.3109/15622970903563794>
- Wiebking, C., de Greck, M., Duncan, N. W., Tempelmann, C., Bajbouj, M. & Northoff, G. (2015). Interoception in insula subregions as a possible state marker for depression-an exploratory fMRI study investigating healthy, depressed and remitted participants. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 82. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00082>
- Wiethoff, K., Bauer, M., Baghai, T. C., Möller, H.-J., Fisher, R., Hollinde, D. et al. (2010). Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: Results from the German Algorithm Project. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(8), 1047–1054. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05650blu>
- Wittchen, H.-U., Wunderlich, U., Gruschwitz, S. & Zaudig, M. (1997). *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Wölk, J., Sütterlin, S., Koch, S., Vögele, C. & Schulz, S. M. (2014). Enhanced cardiac perception predicts impaired performance in the Iowa Gambling Task in patients with panic disorder. *Brain and Behavior*, 4(2), 238–246. <https://doi.org/10.1002/brb3.206>
- Yan, C., Liu, D., He, Y., Zou, Q., Zhu, C., Zuo, X. et al. (2009). Spontaneous brain activity in the default mode network is sensitive to different resting-state conditions with limited cognitive load. *PloS One*, 4(5), e5743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005743>
- Zamariola, G., Maurage, P., Luminet, O. & Corneille, O. (2018). Interoceptive accuracy scores from the heartbeat counting task are problematic: Evidence from simple bivariate correlations. *Biological Psychology*, 137, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.06.006>

Anhang

- I. Weitere Ergebnisse
- II. Tabellenverzeichnis
- III. Abbildungsverzeichnis
- IV. Abkürzungsverzeichnis
- V. Curriculum Vitae
- VI. Publikationen

I. Weitere Ergebnisse

Tabelle 31. Interozeptive Genauigkeit der Patientengruppe und der Kontrollprobanden

	depressive Patienten (n = 28)		Kontrollprobanden (n = 28)		t-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD		
Durchgang 1 IAc	.50	.28	.51	.33	.154 (54)	.878
Durchgang 2 IAc	.47	.27	.50	.29	.474 (54)	.637
Durchgang 3 IAc	.43	.28	.46	.26	.409 (54)	.684
Durchgang 4 IAc	.47	.23	.48	.28	.165 (54)	.870
Durchgang 5 IAc	.46	.25	.42	.26	.559 (54)	.578
Durchgang 6 IAc	.46	.25	.43	.25	.422 (54)	.675
IAc	.46	.25	.47	.23	.060 (54)	.952

Anmerkung: IAc = interoceptive accuracy

Tabelle 32. Ergebnisse der Zeitschätzaufgabe der Patientengruppe und der Kontrollprobanden

	depressive Patienten (n = 28)		Kontrollprobanden (n = 28)		t-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD		
Durchgang 1 TAc	.65	.25	.73	.19	1.429 (54)	.159
Durchgang 2 TAc	.66	.21	.68	.17	.344 (54)	.732
Durchgang 3 TAc	.69	.27	.73	.16	.668 (43.770)	.508
TAc	.67	.22	.72	.16	.930 (49.155)	.357

Anmerkung: TAc = time estimation accuracy

Tabelle 33. Interozeptive Genauigkeit der nicht-ängstlich depressiven Patienten, der ängstlich-depressiven Patienten und der Kontrollprobanden

	nicht- ängstlich depressive Patienten (n = 17)		ängstlich- depressive Patienten (n = 11)		Kontroll- probanden (n = 28)		F-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
Durchgang 1 IAc	.50	.29	.49	.28	.51	.33	.017 (2, 53)	.983
Durchgang 2 IAc	.47	.27	.46	.28	.50	.29	.115 (2, 53)	.891
Durchgang 3 IAc	.45	.29	.41	.29	.46	.26	.140 (2, 53)	.870
Durchgang 4 IAc	.48	.22	.46	.26	.48	.28	.045 (2, 53)	.956
Durchgang 5 IAc	.47	.25	.44	.27	.42	.26	.193 (2, 53)	.825
Durchgang 6 IAc	.46	.23	.45	.29	.43	.25	.093 (2, 53)	.912
IAc	.47	.25	.45	.27	.47	.23	.025 (2, 53)	.975

Anmerkung: IAc = interoceptive accuracy

Tabelle 34. Ergebnisse der Zeitschätzaufgabe für nicht-ängstlich depressive Patienten, ängstlich-depressive Patienten und Kontrollprobanden

	nicht- ängstlich depressive Patienten (n = 17)		ängstlich- depressive Patienten (n = 11)		Kontroll- probanden (n = 28)		F-Wert (df)	p- Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
Durchgang 1 TAc	.62	.25	.69	.26	.73	.19	1.304 (2, 53)	.280
Durchgang 2 TAc	.68	.17	.63	.25	.68	.17	.313 (2, 53)	.733
Durchgang 3 TAc	.71	.21	.66	.35	.73	.16	.398 (2, 53)	.674
TAc	.67	.18	.66	.28	.72	.16	.438 (2, 53)	.648

Anmerkung: TAc = time estimation accuracy

Tabelle 35. Exterozeptive Genauigkeit der Patientengruppe und der Kontrollprobanden

	depressive Patienten (n = 20)		Kontrollprobanden (n = 23)		t-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD		
Durchgang 1 EAc	.63	.33	.73	.23	1.173 (41)	.247
Durchgang 2 EAc	.65	.34	.79	.21	1.701 (30.618)	.099
Durchgang 3 EAc	.59	.38	.80	.25	2.184 (31.998)	.036
Durchgang 4 EAc	.69	.32	.84	.18	1.874 (29.255)	.071
Durchgang 5 EAc	.58	.33	.83	.16	3.079 (26.313)	.005
Durchgang 6 EAc	.63	.31	.81	.19	2.271 (30.710)	.030
EAc	.63	.32	.80	.16	2.208 (26.939)	.036

Anmerkung: EAc = exteroceptive accuracy

Tabelle 36. Exterozeptive Genauigkeit der nicht-ängstlich depressiven Patienten, der ängstlich-depressiven Patienten und der Kontrollprobanden

	nicht-ängstlich depressive Patienten (n = 11)		ängstlich-depressive Patienten (n = 9)		Kontrollprobanden (n = 23)		F-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
Durchgang 1 EAc	.67	.36	.59	.30	.73	.23	.860 (2, 40)	.431
Durchgang 2 EAc	.64	.37	.66	.32	.79	.21	1.520 (2, 40)	.231
Durchgang 3 EAc	.63	.40	.54	.37	.80	.25	2.699 (2, 40)	.080
Durchgang 4 EAc	.69	.33	.70	.32	.84	.18	1.844 (2, 40)	.171
Durchgang 5 EAc	.57	.38	.60	.28	.83	.16	5.107 (2, 40)	.011
Durchgang 6 EAc	.63	.34	.63	.29	.81	.19	2.684 (2, 40)	.081
EAc	.64	.35	.62	.30	.80	.16	2.609 (2, 40)	.086

Anmerkung: EAc = exteroceptive accuracy

Tabelle 37. Interozeptive Genauigkeit der depressiven Responder, der depressiven Non-Responder und der Kontrollprobanden beim Follow-up

	depressive Responder (n = 10)		depressive Non-Responder (n = 10)		Kontroll- probanden (n = 26)		F-Wert (df)	p- Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
Durchgang 1 IAc	.72	.18	.50 [†]	.21 [†]	.58 [†]	.28 [†]	1.945 (2, 41)	.156
Durchgang 2 IAc	.72	.20	.52	.22	.59	.28	1.554 (2, 43)	.223
Durchgang 3 IAc	.66	.16	.49	.23	.55	.25	1.465 (2, 43)	.242
Durchgang 4 IAc	.63	.13	.54	.23	.59 [†]	.24 [†]	.403 (2, 42)	.671
Durchgang 5 IAc	.63	.16	.53 [†]	.22 [†]	.57 [†]	.22 [†]	.584 (2, 41)	.562
Durchgang 6 IAc	.61	.15	.63 [†]	.30 [†]	.57 [†]	.18 [†]	.294 (2, 41)	.747
IAc	.66	.14	.53	.23	.56	.23	1.147 (2, 43)	.327

Anmerkung: IAc = interoceptive accuracy, [†]: n = n-1

Tabelle 38. Ergebnisse der Zeitschätzaufgabe für depressive Responder, depressive Non-Responder und Kontrollprobanden beim Follow-up

	depressive Responder (n = 10)		depressive Non-Responder (n = 10)		Kontroll- probanden (n = 26)		F-Wert (df)	p- Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
Durchgang 1 TAc	.67	.29	.66	.30	.76	.21	.759 (2, 43)	.474
Durchgang 2 TAc	.81	.16	.72	.20	.74	.17	.847 (2, 43)	.436
Durchgang 3 TAc	.78	.14	.71	.19	.74	.15	.438 (2, 43)	.648
TAc	.75	.17	.70	.20	.75	.14	.411 (2, 43)	.665

Anmerkung: TAc = time estimation accuracy

Tabelle 39. Exterozeptive Genauigkeit der depressiven Responder, der depressiven Non-Responder und der Kontrollprobanden beim Follow-up

	depressive Responder (n = 10)		depressive Non-Responder (n = 10)		Kontrollprobanden (n = 27)		F-Wert (df)	p-Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
Durchgang 1 EAc	.67	.33	.57	.38	.72	.28	.908 (2, 44)	.411
Durchgang 2 EAc	.65	.35	.60	.33	.72	.29	.636 (2, 44)	.534
Durchgang 3 EAc	.70	.34	.62	.36	.72	.28	.393 (2, 44)	.677
Durchgang 4 EAc	.77	.32	.71	.34	.73	.29	.115 (2, 44)	.892
Durchgang 5 EAc	.64	.30	.67	.31	.70	.29	.168 (2, 44)	.846
Durchgang 6 EAc	.69	.33	.60	.29	.74	.26	.927 (2, 44)	.403
EAc	.69	.32	.63	.29	.72	.24	.470 (2, 44)	.628

Anmerkung: EAc = exteroceptive accuracy

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Studienübersicht interozeptive Genauigkeit (IAc) und Depression.....	12
Tabelle 2. Soziodemografische und klinische Merkmale der Stichprobe	36
Tabelle 3. Psychopharmakologische Medikation der Patienten im Studienverlauf	37
Tabelle 4. Psychometrische Maße für die Patientengruppe in Woche 1 und die Kontrollgruppe bei Studieneinschluss.....	38
Tabelle 5. Psychometrische Maße für die Patientengruppe in Woche 1 und bei Entlassung	39
Tabelle 6. HAMD-17- und BDI-Score im Studienverlauf.....	40
Tabelle 7. Stichprobenmerkmale und psychometrische Maße in Woche 1 für nicht- ängstlich depressive und ängstlich-depressive Patienten	42
Tabelle 8. Psychopharmakologische Medikation in Woche 1 für nicht-ängstlich depressive Patienten und ängstlich-depressive Patienten	43
Tabelle 9. Ratings der Patientengruppe und der Kontrollprobanden	44
Tabelle 10. Ratings der nicht-ängstlich depressiven Patienten, der ängstlich- depressiven Patienten und der Kontrollprobanden	45
Tabelle 11. RMSSD und mittlere Herzrate pro Minute der Patientengruppe und der Kontrollprobanden	46
Tabelle 12. RMSSD und mittlere Herzrate pro Minute der nicht-ängstlich depressiven Patienten, der ängstlich-depressiven Patienten und der Kontrollprobanden	46
Tabelle 13. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den verschiedenen Saatregionen der Insel für die Patienten- vs. die Kontrollgruppe.....	47
Tabelle 14. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den verschiedenen Saatregionen im Default Mode Network (DMN) für die Patienten- vs. die Kontrollgruppe.....	48
Tabelle 15. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen der Insel für nicht-ängstlich depressive Patienten vs. ängstlich- depressive Patienten	50
Tabelle 16. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen der Insel für ängstlich-depressive Patienten vs. Kontrollprobanden	52
Tabelle 17. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit verschiedenen Saatregionen im Default Mode Network (DMN) für ängstlich-depressive Patienten vs. Kontrollprobanden.....	52
Tabelle 18. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen der Insel für nicht-ängstlich depressive Patienten vs. Kontrollprobanden	53

Tabelle 19. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit verschiedenen Saatregionen im Default Mode Network (DMN) für nicht-ängstlich depressive Patienten vs. Kontrollprobanden.....	54
Tabelle 20. Korrelationsmatrix der psychometrischen Maße zum Messzeitpunkt Woche 1, der interozeptiven sowie exterozeptiven Genauigkeit und der Herzratenvariabilität	55
Tabelle 21. Übersicht der psychopharmakologischen Medikation der Patientengruppe (n = 21) beim Follow-up.....	56
Tabelle 22. Psychometrische Maße für die verschiedenen Studiengruppen beim Follow-up.....	56
Tabelle 23. Ratings der depressiven Responder, der depressiven Non-Responder und der Kontrollprobanden beim Follow-up	63
Tabelle 24. RMSSD und mittlere Herzrate pro Minute der depressiven Responder, der depressiven Non-Responder und der Kontrollprobanden beim Follow-up	67
Tabelle 25. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen des Default Mode Networks (DMN) für depressive Responder vs. depressive Non-Responder beim Follow-up	70
Tabelle 26. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen der Insel für die Patienten- vs. die Kontrollgruppe beim Follow-up.....	71
Tabelle 27. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit den Saatregionen des Default Mode Networks (DMN) für die Patienten- vs. die Kontrollgruppe beim Follow-up.....	72
Tabelle 28. Cluster in der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit Saatregionen des Default Mode Networks (DMN) für die Kontrollprobanden beim Vergleich zwischen baseline und follow-up	73
Tabelle 29. Korrelationsmatrix der psychometrischen Maße, der interozeptiven sowie exterozeptiven Genauigkeit und der Herzratenvariabilität beim Follow-up	74
Tabelle 30. Korrelationsmatrix der depressiven Maße, der interozeptiven sowie exterozeptiven Genauigkeit und der Herzratenvariabilität zwischen baseline und follow-up.....	75
Tabelle 31. Interozeptive Genauigkeit der Patientengruppe und der Kontrollprobanden	II
Tabelle 32. Ergebnisse der Zeitschätzaufgabe der Patientengruppe und der Kontrollprobanden	II
Tabelle 33. Interozeptive Genauigkeit der nicht-ängstlich depressiven Patienten, der ängstlich-depressiven Patienten und der Kontrollprobanden	III

Tabelle 34. Ergebnisse der Zeitschätzaufgabe für nicht-ängstlich depressive Patienten, ängstlich-depressive Patienten und Kontrollprobanden	III
Tabelle 35. Exterozeptive Genauigkeit der Patientengruppe und der Kontrollprobanden	IV
Tabelle 36. Exterozeptive Genauigkeit der nicht-ängstlich depressiven Patienten, der ängstlich-depressiven Patienten und der Kontrollprobanden	IV
Tabelle 37. Interozeptive Genauigkeit der depressiven Responder, der depressiven Non-Responder und der Kontrollprobanden beim Follow-up	V
Tabelle 38. Ergebnisse der Zeitschätzaufgabe für depressive Responder, depressive Non-Responder und Kontrollprobanden beim Follow-up	V
Tabelle 39. Exterozeptive Genauigkeit der depressiven Responder, der depressiven Non-Responder und der Kontrollprobanden beim Follow-up	VI

III. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1.** Schematische Darstellung der psychometrischen Fremd- und Selbstbeurteilungs-verfahren in den einzelnen Studienwochen für die Patientengruppe26
- Abbildung 2.** Verlauf des HAMD-17-Scores für depressive Responder (n = 13) und depressive Non-Responder (n = 8) zu den Messzeitpunkten t1 (Woche 1), t2 (Woche 2), t3 (Woche 3), t4 (Woche 4) und t5 (Entlassung). Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 > 50% bei t5 im Vergleich zu t1. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.41
- Abbildung 3.** Illustration der signifikanten Cluster (Kontrollprobanden > depressive Patienten) für die Saatregionen Insel. Links: Cluster bestehend aus Teilen des superioren frontalen Gyrus links und rechts sowie des supplementärmotorischen Cortex links und rechts für die Saatregion linke dorsale anteriore Insel. Mitte: Cluster im rechten lateralen okzipitalen Cortex für die Saatregion linke posteriore Insel. Rechts: Cluster im linken Okzipitalpol für die Saatregion rechte posteriore Insel. Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.47
- Abbildung 4.** Illustration der signifikanten Cluster für die Saatregionen des Default Mode Networks. Links: Cluster bestehend aus Teilen des Precuneus und des Gyrus cinguli für die Saatregion medialer präfrontaler Cortex (Kontrollprobanden > depressive Patienten). Mitte: Cluster im Precuneus für die Saatregion lateral parietal rechts (Kontrollprobanden > depressive Patienten). Rechts: Cluster bestehend aus Teilen des linken insulären Cortex und des linken Operculum für die Saatregion medialer präfrontaler Cortex (depressive Patienten > Kontrollprobanden). Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.49
- Abbildung 5.** Illustration der signifikanten Cluster für die Saatregionen Insel. Links: Cluster bestehend aus Teilen des linken Gyrus postcentralis und des linken Lobulus parietalis superior für die Saatregion linke dorsale anteriore Insel (ängstlich-depressive Patienten > nicht-ängstlich depressive Patienten). Mitte links: Cluster im rechten insulären Cortex, im rechten Planum temporale und im rechten zentralen Operculum für die Saatregion linke dorsale anteriore Insel (ängstlich-depressive Patienten > nicht-ängstlich depressive Patienten). Mitte rechts: Cluster im linken zentralen Operculum, im linken insulären Cortex und im linken Gyrus praecentralis für die Saatregion rechte posteriore Insel (ängstlich-depressive Patienten > nicht-ängstlich depressive Patienten). Rechts: Cluster im rechten Frontalpol für die Saatregion linke ventrale anteriore Insel (nicht-ängstlich

depressive Patienten > ängstlich-depressive Patienten). Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.....	51
Abbildung 6. Verlauf des HAMD-17-Scores für depressive Responder (n = 10) und depressive Non-Responder (n = 9) zu den Messzeitpunkten Woche 1, Entlassung und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 > 50% beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.	57
Abbildung 7. HAMD-17-Score für depressive Patienten (n = 21) und Kontrollprobanden (n = 28) zu den Messzeitpunkten Woche 1 und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.	58
Abbildung 8. Interozeptive Genauigkeit (IAc) der depressiven Responder (n = 9), depressiven Non-Responder (n = 10) und der Kontrollprobanden (n = 25) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 > 50% beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1 (baseline). Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.	59
Abbildung 9. Interozeptive Genauigkeit (IAc) der depressiven Patienten (n = 19) und der Kontrollprobanden (n = 25) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.	60
Abbildung 10. Genauigkeit der Zeitschätzaufgabe (TAc) der depressiven Responder (n = 9), depressiven Non-Responder (n = 10) und der Kontrollprobanden (n = 25) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 > 50% beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1 (baseline). Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.....	61
Abbildung 11. Genauigkeit der Zeitschätzaufgabe (TAc) der depressiven Patienten (n = 19) und der Kontrollprobanden (n = 25) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.....	62
Abbildung 12. Ratings der interozeptiven Genauigkeit (IAc) der depressiven Responder (n = 9), depressiven Non-Responder (n = 10) und der Kontrollprobanden (n = 25) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 > 50% beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1 (baseline). Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.....	64
Abbildung 13. Ratings der interozeptiven Genauigkeit (IAc) der depressiven Patienten (n = 19) und der Kontrollprobanden (n = 25) zu den Messzeitpunkten	

baseline und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.....	65
Abbildung 14. Exterozeptive Genauigkeit (EAc) der depressiven Responder (n = 8), depressiven Non-Responder (n = 10) und der Kontrollprobanden (n = 21) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 > 50% beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1 (baseline). Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.	66
Abbildung 15. Exterozeptive Genauigkeit (EAc) der depressiven Patienten (n = 18) und der Kontrollprobanden (n = 21) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.	67
Abbildung 16. Herzratenvariabilität in Form der RMSSD (in ms) der depressiven Responder (n = 8), depressiven Non-Responder (n = 9) und der Kontrollprobanden (n = 22) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Response wurde definiert als Reduktion des HAMD-17 > 50% beim Follow-up im Vergleich zu Woche 1 (baseline). Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.	68
Abbildung 17. Herzratenvariabilität in Form der RMSSD (in ms) der depressiven Patienten (n = 17) und der Kontrollprobanden (n = 22) zu den Messzeitpunkten baseline und follow-up. Dargestellt sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler der Mittelwerte.....	69
Abbildung 18. Illustration signifikanter Cluster (depressive Non-Responder > depressive Responder) für die Saatregionen des Default Mode Networks. Links: Cluster bestehend aus Teilen des linken Frontalpol für die Saatregion Precuneus. Rechts: Cluster umfasst Teile des linken Gyrus temporalis medius posteriore Division, des linken Gyrus temporalis medius anteriore Division und des linken Temporalpols für die Saatregion Precuneus. Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.	70
Abbildung 19. Illustration der signifikanten Cluster (Kontrollgruppe > Patientengruppe) für die Saatregionen Insel. Links: Cluster bestehend aus Teilen des rechten Gyrus angularis, des rechten Lobulus parietalis superior, des rechten Gyrus supramarginalis und des rechten lateral okzipitalen Cortex für die Saatregion rechte dorsale anteriore Insel. Rechts: Cluster umfasst Teile des rechten Gyrus frontalis medius und des rechten Gyrus frontalis inferior Pars triangularis für die Saatregion rechte dorsale anteriore Insel. Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.....	72

Abbildung 20. Illustration der signifikanten Cluster für die Saatregionen des Default Mode Networks. Links: Cluster umfasst Teile des rechten Gyrus fusiformis, des rechten Okzipitalpols und des rechten lateralen okzipitalen Cortex für die Saatregion lateral parietal links (Kontrollprobanden baseline > Kontrollprobanden follow-up). Rechts: Cluster beinhaltet Teile des rechten Lobulus parietalis superior und des rechten Gyrus postcentralis für die Saatregion Precuneus (Kontrollprobanden follow-up > Kontrollprobanden baseline). Gehirnregionen mit mindestens 20 Voxel in einem Cluster sind genannt.....74

IV. Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Cortex
AI	anteriore Insel
AK	Antikonvulsivum
ALFF	amplitude of low-frequency fluctuations
ANOVA	Varianzanalyse
ANS	autonomes Nervensystem
AP	Antipsychotikum
ART	Artifact Detection Toolbox
ASI	Angstsensitivitätsindex
BDI	Beck Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	blood oxygenation level dependent
BZD	Benzodiazepin
CEN	central executive network
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Cortex
dAI	dorsale anteriore Insel
dmIC	dorsaler midinsulärer Cortex
DMN	default mode network
EAc	exteroceptive accuracy
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	echo-planar-imaging
FC	funktionelle Konnektivität
FDR	false discovery rate
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FoV	field of view
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7
GAS	Generalisierte Angststörung
HAMD	Hamilton Rating Depression Scale
HCT	heartbeat counting task
HDT	heartbeat detection task
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz
IAc	interoceptive accuracy
IC	insulärer Cortex
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
IdAI	linke dorsale anteriore Insel
LP	lateral parietal
ICA	independent component analysis
IPI	linke posteriore Insel
LPI	lateral parietal links
LPr	lateral parietal rechts
IvAI	linke ventrale anteriore Insel
M	Mittelwert
MBSR	mindfulness-based stress reduction
MDD	major depressive disorder
mm	Millimeter

MNI	Montreal Neurological Institute
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MPFC	medialer präfrontaler Cortex
MPRAGE	magnetization prepared rapid gradient-echo
MRA	Melatonin-Rezeptor-Agonist
MRT	Magnetresonanztomografie
ms	Millisekunde
n	Anzahl
NaSSA	Noradrenerges und Spezifisches Serotonerges Antidepressivum
NDRI	Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Inhibitor
OFC	orbitofrontaler Cortex
PCC	posteriorer cingulärer Cortex
PFC	präfrontaler Cortex
PI	posteriore Insel
rdAI	rechte dorsale anteriore Insel
RMSSD	root mean square of successive differences
ROIs	regions of interest
rPI	rechte posteriore Insel
rvAI	rechte ventrale anteriore Insel
s	Sekunde
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	Standardabweichung
SDNN	standard deviation of NN intervals
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SN	saliency network
SNRI	Selektiver Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor
STAI	State-Trait-Angstinventar
STAI-T	State-Trait-Angstinventar-Trait-Version
TAc	time estimation accuracy
TE	echo time
TP	Temporalpol
TR	repetition time
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
vAI	ventrale anteriore Insel

V. Curriculum Vitae

VI. Publikationen

Menke, A., Nitschke, F., Hellmuth, A., Helmel, J., Wurst, C., Stonawski, S., **Blickle, M.**, Weiß, C., Weber, H., Hommers, L., Domschke, K., Deckert, J. (2021). Stress impairs response to antidepressants via HPA axis and immune system activation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 93, 132-140.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation „*Das Zusammenspiel von Herz und Gehirn: Interozeptive Genauigkeit, Herzratenvariabilität und funktionelle Konnektivität kortikaler Netzwerke bei depressiven Patientinnen und Patienten*“ eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ort, Datum

Unterschrift

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled “*The interplay of heart and brain: Interoceptive accuracy, heart rate variability, and functional connectivity of cortical networks in patients with depression*” is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Place, Date

Signature