

Veränderte neuronale Aktivität auf soziale Berührung im Nucleus Accumbens und Nucleus Caudatus bei Patienten mit Major Depression

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Laura Schmitt

aus Bonn

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med René Hurlemann
2. Gutachter: Prof. Dr. Götz Schade

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.03.2023

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktorin: Prof. Dr. med. A. Philipsen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Major Depression	8
1.1.1 Definition einer Depression	9
1.1.2 Neuronale Grundlagen	10
1.2 Soziale Berührung	17
1.2.1 Neurophysiologische Aspekte einer Berührung	18
1.2.2 Repräsentation einer affektiven Berührung im Gehirn	20
1.2.3 Auswirkungen von sozialen Berührungen auf das Belohnungssystem	22
1.3 Transkranielle Magnetstimulation	23
1.3.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	24
1.3.2 Sicherheitsaspekte	24
1.3.3 Klinische Anwendung der rTMS	25
1.3.4 Behandlungsablauf	25
1.3.5 Definition und Bestimmung der Stimulationsziele	26
1.4 Grundlagen der Magnetresonanztomografie (MRT)	28
1.4.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	28
1.5 Fragestellung und Ziele der Studie	30
2. Material und Methoden	33
2.1 Stichprobe	33
2.1.1 Depressive Patienten	33
2.1.2 Gesunde Kontrollen	35
2.2 Studiendesign	35
2.2.1 Depressive Patienten	35
2.2.2 Gesunde Kontrollen	38
2.2.3 Klinische Inventare	39
2.3 Behandlung	40

2.4 fMRT-Messung	41
2.4.1 Soziale Berührung	41
2.4.2 Datenerhebung	43
2.5 fMRT-Auswertung	44
2.5.1 Vorbereitung der Daten	44
2.5.2 Analyse auf erster Ebene	45
2.5.3 Analyse auf zweiter Ebene (Gruppenstatistik)	46
2.6 Statistische Datenauswertung	47
3. Ergebnisse	49
3.1 Demographie und klinische Ergebnisse	49
3.2 Verhalten bei den Berührungs-Ratings – Ergebnisse	51
3.2.1 Vergleich der Geschlechter	51
3.2.2 Vergleich Patienten mit Kontrollgruppe	52
3.2.3 Vergleich Responder und Non-Responder	54
3.3 Auswertung der fMRT-Daten Patienten vs. Kontrollgruppe	55
3.3.1 Aktivierung im Bereich des Nucleus Caudatus	55
3.3.2 Aktivierung im Bereich des Nucleus Accumbens (NAC)	57
3.3.4 Aktivierungen der weiteren Regionen von Interesse	59
3.4 Auswertung der fMRT-Daten Responder vs. Non-Responder	59
3.4.1 Aktivierung im Bereich des Gyrus Postcentralis	59
3.4.2 Aktivierung im Bereich der Insula anterior	60
3.4.3 Aktivierung im Bereich des subcallosalen anterioren cingulären Cortex	61
3.4.4 Aktivierungen der weiteren Regionen von Interesse	62
3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	63
4. Diskussion	64
5. Zusammenfassung	72
6. Abbildungsverzeichnis	74

7. Tabellenverzeichnis	75
8. Literaturverzeichnis	76
9. Danksagung	98

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ANOVA	Varianzanalyse
ALM	Allgemeines lineares Modell
BDI-II	Beck Depression Inventory-II
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CTQ	Childhood Trauma Questionare
CTs	C-taktile Afferenzen
dACC	Dorsaler anteiorer Gyrus cinguli
DBS	Deep Brain Stimulation
DIA-X	Diagnostische Expertensysteme für psychische Störungen
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT	Elektrokrampftherapie
EMG	Elektromyographie
EPI	Echo-Planar-Imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonaztomographie
FoV	Field of View
FWE	Family Wise Error
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HC	Hippocampus
ICD	International Classification of Diseases
iTBS	intermittierende Theta-Burst-Stimulation
LPC	Lateraler prämotorischer Kortex
MADRS	Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale
MD	Major Depression
MINI	MINI-International-Neuropsychiatric-Interview
MNI	Montreal Neurologiacal Institute

mPFC	Medialer präfrontaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NAC	Nucleus accumbens
NEO-FFI	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar
OFC	Orbitofrontalkortex
pgACC	Perigenualer anteriorer cingulärer Cortex
pSTS	posteriorer superiorer temporaler Sulcus
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
ROI	Region of Interest
RRQ	Rumination Reflection Questionare
rTMS	repetitive transkranielle Magnestimulation
S1,S2	Somatosensorischer Kortex
scACC	Subcallosaler anteriorer cingulärer Kortex
SD	Standardabweichung
sgACC	Subgenualer anteriorer cingulärer Kortex
STAI	State-Trait-Anxiety-Inventory
STAR*D	Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
STQ	Social Touch Questionare
T1	Prämessung (1.Messung)
T2	Postmessung (2.Messung)
Tab	Tabelle
TBS	Theta-Burst-Stimulation
TE	Echozeit
TR	Repititionszeit
UKB	Universitätsklinikum Bonn
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

1. Einleitung

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten sind dabei ausdrücklich mit gemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Die Major Depression (MD) ist mit 350 Millionen Betroffenen eine der weltweit häufigsten psychiatrischen Erkrankungen (WHO). Die Erkrankung geht nach dem DSM-V und den ICD-Kriterien unter anderem mit dem Hauptsymptom Anhedonie einher. Dabei handelt es sich um eine Störung, die sich auf Verlangen, Vergnügen und Motivation auswirken kann, sowie eine pathologische Belohnungsverarbeitung verursachen kann (Rizvi et al., 2016). Eine Metaanalyse zu fMRT-Studien konnte herausfinden, dass es bei der Belohnungsverarbeitung von depressiven Patienten in typischen belohnungsverarbeitenden Hirnarealen zu Minderaktivierungen kommt (Ng et al., 2019). Die untersuchten Studien nutzen als belohnungsaktivierende Reize vor allem monetäre Gewinne, oder die Präsentation von Musik und positiven Bildern (Ng et al., 2019).

In dieser Promotionsarbeit soll die Verarbeitung sozialer Belohnungen bei depressiven Patienten erforscht werden. Zu diesem Thema finden sich nur wenige empirische Studien (Olino et al., 2015; Laurent und Ablow, 2012), von denen bislang keine untersucht hat, inwiefern die Verarbeitung belohnender, zwischenmenschlicher Berührungen auf Patienten mit Major Depression beeinflusst ist.

1.1 Major Depression

Die MD gehört zu den so genannten Volkskrankheiten und hat großen Einfluss auf die Gesellschaft und das Gesundheitssystem (Spiessl et al., 2006).

In Deutschland liegt die Prävalenz, an einer MD zu erkranken, bei 9,2 %. Laut einer Studie, die den Zeitraum 2014 bis 2015 untersucht, ist die Prävalenz in Deutschland um ein Drittel über dem Durchschnitt der europäischen Union (6,7 %) erhöht. Weiterhin fiel auf,

dass hierzulande jüngere Menschen häufiger erkranken als ältere Menschen (11,5 % vs. 5,2 %), sowie Frauen mit 10,8 % häufiger diagnostiziert werden als Männer mit 7,6 % (Robert Koch-Institut, 2019).

Die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres an einer Depression zu erkranken (Jahresinzidenz) liegt bei 1-2 %. Das Risiko, innerhalb eines Lebens von der Krankheit betroffen zu sein, ist national sogar bei 17,1 %. Ungefähr bei einem Fünftel dieser Personen treten zusätzlich hypomanische, manische oder gemischte Episoden auf. Man spricht in diesem Zusammenhang von bipolaren Störungen, welche allerdings nicht Gegenstand dieser Forschungsarbeit sind (Jacobi et al., 2004).

1.1.1 Definition einer Depression

Klassifikationssysteme, wie das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) und die International Classification of Diseases (ICD) helfen, Erkrankungen, wie eine Depression zu definieren und zu diagnostizieren (American Psychiatric Institution, 2013; ; 16.09.2021; BfArM, 2021).

Bei einer Depression handelt es sich um eine psychische Störung. Es werden leichte, mittelgradige und schwere Episoden voneinander unterschieden. Folgende Hauptsymptome werden durch das ICD-10 definiert: gedrückte Stimmung, Antriebslosigkeit mit erhöhter Ermüdbarkeit sowie die Anhedonie (griechisch: Unfähigkeit Lust und Freude zu empfinden). Das zuletzt genannte Symptom geht mit einer Reihe von Defiziten einher, die sich auf Verlangen, Motivation und Vergnügen auswirken können. Zudem steht es im Zusammenhang mit einer gestörten Belohnungsverarbeitung (Rizvi et al., 2016). Man fand heraus, dass Patienten, welche unter Anhedonie leiden, schlechter auf eine medikamentöse Therapie mit beispielsweise selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) ansprechen (Vrieze et al., 2014). Womöglich haben die SSRIs nur wenig Einfluss auf belohnungsbezogene Störungen (Di Nicola et al., 2013; Dunlop und Nemeroff, 2007; McCabe et al., 2010). Zusätzlich zu dem Kernsymptom Anhedonie können Schuldgefühle, Verlust von Selbstwertgefühlen, verminderte Konzentration und Suizidgedanken

auftreten. Häufig geht eine depressive Episode auch mit vegetativen Symptomen, wie Schlafstörungen und Appetitlosigkeit einher (BfArM, 2021).

Die Diagnose wird anhand der Symptome und des klinischen Verlaufs gestellt. Um nach ICD-Kriterien die Diagnose einer schweren depressiven Episode stellen zu können, müssen die Betroffenen unter allen drei genannten Hauptsymptomen leiden und zusätzlich noch mindestens fünf weitere Symptome aufweisen (BfArM, 2021). Eine Therapie sollte immer individuell geplant werden. Als Therapieoptionen eignen sich verschiedene medikamentöse Ansätze, die mit einer geeigneten Psychotherapie kombiniert werden sollten. Allerdings zeigten die Ergebnisse der Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Studie (STAR*D), dass 30 % aller Patienten auch nach dem vierten medikamentösen Therapieversuch nicht respondierten (Rush et al., 2006). Bei diesen sogenannten therapieresistenten Depressionen sollten alternative Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Relevante Ansätze stellen die Elektrokrampftherapie (EKT), die repetitive transkranielle Magnetstimulationstherapie (rTMS) und die Verwendung von Esketaminen dar.

1.1.2 Neuronale Grundlagen

Die Ätiologie einer unipolaren Depression ist hoch komplex und vielfältig. In der Regel kommt es zu einem Zusammenwirken mehrerer Faktoren, weshalb man auch von einer multifaktoriellen Genese sprechen kann (Maier, 2004). Dabei spielen bei den meisten Erklärungsmodellen Aspekte, wie die genetische Disposition, neurobiologische Störungen sowie psychosoziale Faktoren eine wichtige Rolle.

Viele Untersuchungen deuten darauf hin, dass es bei depressiven Patienten zu einer Dysregulation von Neurotransmittersystemen kommt. Dabei spielen vor allem die Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin eine entscheidende Rolle (Stoppel et al., 2006).

In dieser Dissertation spielen die Neurotransmittersysteme nur eine untergeordnete Rolle, müssen aber als Teil des mesocortikolimbischen dopaminergen Belohnungssystem erwähnt werden.

1.1.2.1 Neuronale Strukturen des Belohnungssystems

Die erste Evidenz für ein Belohnungssystem des Gehirns stammt von James Olds und Peter Milner aus dem Jahr 1954. In einer Versuchsreihe platzierten diese eine Elektrode im Septumbereich des limbischen Systems von Rattengehirnen. Nach Betätigung eines Schalters wurde durch einen kurzen elektrischen Reiz über die Elektrode die Region im limbischen System stimuliert. Die Ratten befanden sich in einem reizarmen Käfig (Skinnerbox) und hatten selbst die Möglichkeit den Schalter, zu betätigen und einen Reiz auszulösen. Der Schalter wurde so häufig gedrückt, bis die Ratten unter Vernachlässigung aller anderen Bedürfnisse völlig erschöpft waren. Aus dieser Tatsache schlossen die Wissenschaftler, dass der Reiz für die Ratten so angenehm ist, dass sämtliche Grundbedürfnisse vernachlässigt werden und somit mit dem Belohnungssystem im Zusammenhang stehen (David Lipton, 2013).

Verschiedene Studien belegen, dass Dopamin als Neurotransmitter eine große Bedeutung für das Belohnungssystem innehat (Berridge und Robinson, 1998; Pessiglione et al., 2006). Die dopaminergen Neuronen sind hauptsächlich im Mesencephalon und im Diencephalon lokalisiert (Björklund und Dunnett, 2007). In dieser Arbeit werde ich mich hauptsächlich auf das mesotelencephale Dopaminsystem beziehen. Dieses System beinhaltet unter anderem die mesolimbischen und die mesocorticalen Bahnen (Arias-Carrión et al., 2010). Die mesolimbische Bahn projiziert von der Area tegmentalis ventralis hauptsächlich in den Nucleus accumbens (NAC). Darüber hinaus ziehen weitere Afferenzen aus der Area tegmentalis ventralis zum ventromedialen präfrontalem Cortex, Tuberculum olfactorium, in die Amygdala und den Hippocampus (mesocorticale Bahn) (Arias-Carrión et al., 2010). Das mesocorticale und das mesolimbische System haben ihre Funktion vor allem in der Bildung von Motivationen innerhalb des Belohnungssystems. Darüber

hinaus sind sie auch an kognitiven Fähigkeiten, wie dem Prozess des Lernens, beteiligt (Hauber, 2003).

Der NAC gehört zu den zentralen Komponenten des Belohnungssystems. Er befindet sich im basalen Vorderhirn und ist Teil des ventralen Striatums (Patestas und Gartner, 2006). Seine Afferenzen erhält er, wie bereits beschrieben, aus der Area tegmentalis ventralis. Die Efferenzen ziehen unter anderem zu dem ventralen Pallidum. Das ventrale Pallidum kommuniziert mittels GABAerger Neuronen mit den klassischen Motorsystemen (Kalivas und Nakamura, 1999). Damit fungiert der NAC als Bindeglied zwischen limbischem und motorischem System (Haines et al., 2018). Die Funktion des NAC besteht darin, eine entstehende Motivation in eine adäquate Handlung umzusetzen (Parkinson et al., 2000). Seine Hauptaufgabe ist die Befriedigung von Grundbedürfnissen. Außerdem nimmt er eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Süchten (z.B. die Abhängigkeit von Opiaten) ein (Nestler und Carlezon, 2006).

Neben dem NAC bilden der Nucleus Caudatus und das Putamen das dorsale Striatum. Gleichzeitig gehören diese Strukturen zu den Basalganglien (Wicht, 2011). Insgesamt wird das Striatum mit Stimmungsregulation, kognitiven Prozessen, Motivation sowie Bewegungsregulation in Verbindung gebracht (Koolschijn et al., 2009). Zudem ist es für das Belohnungssystem relevant (Balleine et al., 2007; Schultz, 2016). Striatale Neurone integrieren eine Belohnungsinformation in eine Bewegungsaktivität, sie kodieren den Belohnungswert der einzelnen Handlungen sowie die eigene Belohnung in soziale Handlungen (Schultz, 2016).

Desweiteren wird der Insula eine Rolle in dem Belohnungssystem zugesprochen. Die Insula ist lateral in den Großhirnhemisphären lokalisiert und liegt in der Tiefe des lateralen Sulcus. Sie wird durch die Lobi frontale, parietale und temporale überlagert (Türe et al., 1999). Der insuläre Cortex wird in ein granuläres Areal (Insula posterior) und einen agrulären Teil (Insula anterior) unterteilt (Flynn, 1999). Funktionell konnektiert ist die Insula anterior mit dem anterioren cingulären Cortex, der Area tegmentalis ventralis, der Amygdala und dem posterolateralen Anteil des orbitofrontalen Cortex (Chang et al., 2013; Deen et al., 2011). Der anteriore insuläre Cortex ist für die Verarbeitung von Emotionen sowie für viszerosensible Funktionen und das olfaktorische Netzwerk zuständig (Uddin et al., 2017). Außerdem spielt er eine Rolle bei der Verarbeitung von Belohnungs- und Verlustsituationen (Berridge und Robinson, 1998; Elliott et al., 2000).

Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) ist ein Teil des Präfrontalcortex im Bereich des Frontallappens. Er untergliedert sich in weitere Abschnitte, darunter der perigenuale Teil (pgACC), der sugenuale Teil (sgACC) und der supracallosale Teil (scACC). Der scACC ist ventral des Corpus Callosum lokalisiert (Hamani et al., 2011). Als Teil des limbischen Systems ist der ACC an Funktionen, wie der Aufmerksamkeitsverarbeitung (Pardo et al., 1990), der Generierung emotionaler Prozesse (Bush et al., 2000; Decety und Jackson, 2004) und belohnungsbasierter Entscheidungen (Bush et al., 2002) beteiligt.

Eine funktionelle Konnektivität besteht zu der Amygdala, dem NAC, dem Hypothalamus, dem Hippocampus und der Insula anterior (Hamani et al., 2011).

Der Orbitofrontalcortex (OFC) befindet sich ebenso im Frontallappen und ist vor allem an kognitiven Prozessen der Entscheidungsfindung beteiligt (Kringelbach, 2005). Weiterhin beschreibt eine Metaanalyse, dass der OFC bei monetären Gewinnen (sekundären Belohnungen) aktiviert wird (Sescousse et al., 2013). Zudem gibt es eine experimentelle Evidenz für eine Unterteilung in einen medialen und einen lateralen OFC. Dabei wird vor allem der mediale Teil durch belohnende Reize, wie Gerüche (Rolls et al., 2003), Geschmack (De Araujo et al., 2003) und angenehme Berührungen (McCabe et al., 2008; Rolls et al., 2003) aktiviert. Der laterale OFC hingegen wird bei Nicht-Erhalten einer erwarteten Belohnung, oder bei Bestrafung angeregt (Rolls & Deco, 2016).

Zusätzlich sind auch die Amygdala und der präfrontale Cortex in dem Schaltkreis des Belohnungssystems impliziert. Beide Strukturen innervieren mittels glutamerger Neuronen den NAC (Kalivas und Nakamura, 1999). Neurochemische Messungen haben ergeben, dass beide kortikalen Strukturen bei der Erkennung lohnenswerter Reize beteiligt sind und sie bei der Ausführung geeigneter Verhaltensreaktionen mitwirken (DeCoteau et al., 1997; Hitchcott und Phillips, 1997). Dabei ist laut DeCoteau et al die Amygdala mehr an der Regulation der Reaktion beteiligt, während der präfrontale Cortex bei der konditionierten Belohnung eine größere Rolle spielt (DeCoteau et al., 1997; Meil und See, 1997).

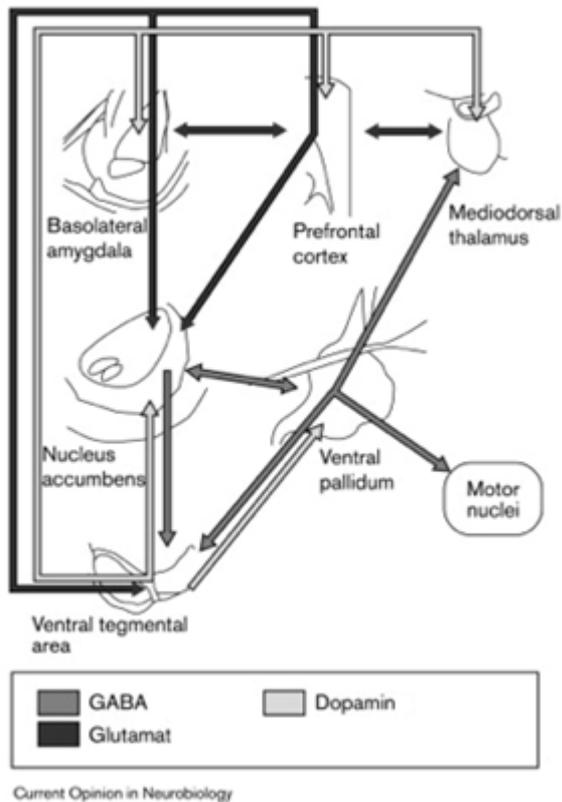


Abb. 1: Verschaltung des Belohnungssystems (modifiziert nach Kalivas und Nakamura, 1999)

1.1.2.2 Belohnungssystem bei Patienten mit depressiven Störungen

Metaanalytische fMRT-Studien beschreiben, dass Menschen, die unter MD leiden, während der Verarbeitung von Belohnungen verringerte Aktivierungen in verschiedenen Knotenpunkten des Belohnungssystems aufweisen. Folgende Gebiete sind hiervon betroffen: NAC, Nucleus Caudatus, Insula, Putamen und der Orbitofrontalcortex (OFC) (Ng et al., 2019; WN et al., 2013). Vor allem monetäre Gewinne und Belohnungsreize, wie Musik oder positive Gesichter wurden in den Untersuchungen zur Belohnungsverarbeitung verwendet (Ng et al., 2019).

Zudem zeigt sich bei Depressiven eine verminderte neuronale Reaktion auf belohnende Ereignisse in Form von monetären Gewinnen. Man stellte einen Zusammenhang

zwischen Schweregrad der Depressionen und einem bilateralen reduzierten Volumen des Nucleus Caudatus fest. Diese Dysfunktion der Basalganglien könnte das Belohnungssystem bei Patienten mit MD beeinflussen (Pizzagalli et al., 2009a). Betroffene Veränderungen sind vor allem Strukturen wie das Striatum (NAC, Nucleus Caudatus, Putamen) und die Amygdala. Diese Hirnareale sind wichtig für das emotionale Gedächtnis und könnten Ursache für verschiedene Symptome der MD sein, wie zum Beispiel die Anhedonie, verminderte Motivation und Interessensverlust (Nestler et al., 2002).

Eine Metaanalyse über Größe und Ausmaß der Hirnvolumenunterschiede bei MD bestätigte den zuvor beschriebenen Befund. Es wurden 64 verschiedene fMRT-Studien miteinander verglichen. Das Ergebnis wies unter anderem auf ein reduziertes Volumen im Bereich des Nucleus Caudatus und dem Putamen bei Menschen mit Depressionen hin (Koolschijn et al., 2009).

Ebenfalls wurde in einer Studie von Smoski et al. eine verringerte Reaktion im Striatum, sowie im anterioren Cingulum und Frontalem Gyrus festgestellt. Hierbei stellte sich die Belohnung in Form von Geldbeträgen dar, die die depressiven Probanden gewinnen konnten. In der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich dabei während der Antizipation einer Belohnung (Geld Gewinn) eine höhere Aktivierung in den genannten Regionen als bei den Patienten (Smoski et al., 2009).

Diese Studie wird bekräftigt durch Post Mortem Studien und bildgebende Verfahren, die zeigen, dass die Gehirnmasse bei MD in Bereichen des limbischen Systems (NAC und Amygdala) verringert ist (Baumann et al., 1999; Brody et al., 2001; Drevets, 2001).

Außerdem gibt es Belege dafür, dass es bei depressiven Patienten zu funktionellen Änderungen im Bereich des NAC kommt. In Studien zur tiefen Hirnstimulation (DBS) hat sich gezeigt, dass sich der NAC als Stimulationsziel eignet und sich die Symptome der Depression durch die Intervention teilweise verbessern. (Bewernick et al., 2010; Schlaepfer et al., 2008). In aktuellen Studien wird nicht mehr der NAC als Zielstruktur verwendet, sondern Strukturen wie das mediale Vorderhirnbündel. Diese Region ist ebenso wie der NAC an dem Belohnungssystem beteiligt. Dennoch bleibt die DBS, aufgrund einiger Nebenwirkungen (intrazerebrale Blutungen, Suizidalität, Hypomanie), hoher Kosten und maximaler Invasivität, eine experimentelle Therapie (Drobisz und Damborská, 2019; Schlaepfer et al., 2014).

Aktuelle Studien zum „Belohnungssystem bei Depressionen“ untersuchen Veränderungen der funktionellen Konnektivität im Bereich des medialen OFC. Dieser ist an dem Belohnungssystem beteiligt und zeigt bei Patienten mit MD eine reduzierte funktionelle Konnektivität zu Gedächtnissystemen im Gyrus Parahippocampus und im medialen Temporallappen. Es wurde gefolgert, dass diese verminderte funktionelle Konnektivität mit den depressiven Symptomen im Zusammenhang steht (Cheng et al., 2016).

Des Weiteren wurde postuliert, dass es einen Gegenspieler zum Belohnungssystem gibt. Dieses Nicht-Belohnungssystem ist im lateralen OFC lokalisiert und wird durch bestrafende Ereignisse, bzw. durch das Ausbleiben einer erwarteten Belohnung aktiviert. Zudem ist auch der mit dem lateralen OFC verbundene suprakallosale Teil des ACCs an diesem System beteiligt. Beide Gehirnareale weisen eine Überaktivität des Nicht-Belohnungssystems bei depressiven Patienten auf. Diese Überaktivität könnte zu negativen kognitiven Zuständen führen und im Zusammenhang mit einem negativen Selbstwertgefühl und anderen Symptomen der MD stehen. Ausgehend von dem Nicht-Belohnungssystem konnte außerdem eine gesteigerte funktionelle Konnektivität zu einigen Gebieten, wie dem Prækuneus, dem Gyrus angularis und dem temporalen visuellen Kortex nachgewiesen werden (Cheng et al., 2016; Rolls, 2016; Rolls et al., 2019).

Weiteren Hypothesen zufolge, veränderten antidepressive Behandlungen die dopaminerge Aktivität in der Area tegmentalis ventralis sowie ihrer Stimulationsziele (Espejo und Miñano, 1999). Bisher gibt es keinen allgemeinen Konsens über die Bedeutung des Dopamins bei der Entwicklung von Depressionen. Zum Einen, da der Fokus der Depressionsforschung primär auf den serotonergen und noradrenergen Systemen liegt, zum Anderen, da Studien zum dopaminergen System sich zumeist mit anderen Krankheiten wie Suchtkrankheiten und Schizophrenie befassen (Nestler und Carlezon, 2006).

1.2 Soziale Berührung

Die soziale Berührung gehört zu den menschlichen Grundbedürfnissen. Ein Überleben ohne Befriedigung dieses Bedürfnisses z.B. mittels Liebkosungen, Streicheleinheiten und sanften Berührungen ist nur begrenzt möglich.

Sie beeinflusst die menschliche Entwicklung sowohl in Bezug auf soziale Belohnung und Zuneigung als auch auf kognitiver, kommunikativer und emotionaler Basis. Dieser Entwicklungsprozess beginnt bei der Geburt und erstreckt sich bis ins hohe Alter hinein (Cascio et al., 2018). Bereits im 13. Jahrhundert wurde herausgefunden, dass soziale Berührung zu den menschlichen Grundbedürfnissen zählt. In einem Experiment Kaiser Friedrichs II. (1194-1250) wurden Ammen eines Waisenheims dazu angewiesen, die Neugeborenen nur zu füttern und zu waschen und dabei auf jede weitere Art der Kommunikation zu verzichten. Ohne die zärtliche Fürsorge der Pflegemütter kamen sämtliche Säuglinge ums Leben (Steinbacher, 2014).

Der Wissenschaftler Martin Grundwald macht in seinem Buch „Homo Hapticus“ deutlich, warum soziale Berührungen für den Menschen so essenziell sind. Dabei beschreibt er einerseits wie das Nicht-berührt-werden zu sozialer Ausgrenzung führen könne. Folge der sozialen Ausgrenzung könnte Ursache für ansteigende Entzündungswerte im Blut und ein gesteigertes Schmerzempfinden sein. Andererseits steigert haptische Berührung das Wohlergehen des Menschen mit positivem Effekt auf seine Gesundheit (z.B. Immunsystem). Mit vielen Beispielen aus dem Alltag von Menschen aller Altersgruppen werden diese Hypothesen vielfach untermauert (Grundwald, 2017).

Die affektive Berührung kann verschiedene Bedeutungen einnehmen. Durch sie können soziale und emotionale Bindungen aufgebaut, bzw. aufrecht erhalten werden, oder sie kann nonverbal zur sozialen Kommunikation genutzt werden (Hertenstein et al., 2006; Morrison et al., 2010). Dabei sollten kulturelle Unterschiede, Geschlecht und Kontext berücksichtigt und respektiert werden, da Berührungen von verschiedenen Menschen unterschiedlich bewertet werden könnten (Dibiase und Gunnoe, 2004).

In einigen Forschungsarbeiten wird deutlich, dass durch Berührungen in sozialen Interaktionen Vertrauen und Großzügigkeit gesteigert werden können. In einem Versuch von Joule et al. wurde dieser Zusammenhang geprüft. Dabei bat eine weibliche Raucherin andere, fremde Raucherinnen um eine Zigarette. Es konnte ein signifikanter

Zusammenhang zwischen großzügigem Verhalten der Versuchsteilnehmerinnen und bewusst wahrgenommenen Berührungen hergestellt werden (Joule und Guéguen, 2007).

Außerdem ist bekannt, dass soziale Berührung sowohl eine beruhigende Wirkung auf Menschen hat als auch zu einer Genesung beiträgt. Es gibt Belege dafür, dass Haut-zu-Haut-Kontakt bei Frühgeborenen einen klinischen Vorteil hat und dass Berührungstherapien bei Kindern mit Autismus oder bei Asthma Bronchiale die Symptome lindern (Field, 2001; Mathai et al., 2001; White und Labarba, 1976).

Doch was genau macht eine Berührung zu einer sozialen Berührung?

Physiologisch senkt taktile Stimulation in Stresssituationen den Blutdruck, die Herzfrequenz (Kurosawa et al., 1995; Meek, 1993) und die Cortisol Freisetzung bei Menschen und Säugetieren (Walker und McGlone, 2013). Außerdem zeigt die soziale Berührung einen positiven affektiven Effekt (Morrison et al., 2010), erzeugt psychologische Effekte, wie Entspannung und Linderung von Angstzuständen (Field et al., 1997; Field et al., 1996), und ist in der Lage schmerzhaft Reize zu hemmen (Walker et al., 2017). Genau diese Effekte zeigen sich auch nach endogener, bzw. exogener Freisetzung von Oxytocin, weshalb aktuellen Studien zufolge, ein Zusammenhang zwischen Aktivierung des CT-Systems und dem beschriebenen Mechanismus bestehen könnte. Das CT-System wird bei Berührungen mit genau definierter Geschwindigkeit und Kraftereinwirkung aktiviert, die die Versuchsteilnehmer jeweils als am angenehmsten deklarierten. Ein solcher CT-optimaler-Stimulus kann das Ausschütten von Oxytocin und eventuellen weiteren Neurotransmittern begünstigen (Walker et al., 2017).

1.2.1 Neurophysiologische Aspekte einer Berührung

Bei der physiologischen Berührung unterscheidet man eine diskriminative von einer affektiven Berührung (McGlone et al., 2014).

Die diskriminative Berührung beschreibt den Aspekt der haptischen Wahrnehmung (griech.: ἅπτός *haptós* „fühlbar“, ἅπτικός *haptikós*, „zum Berühren geeignet“). Zu den verschiedenen Hautsinnen zählen die taktile Wahrnehmung, die Propriozeption, die

Temperaturwahrnehmung und die Schmerzwahrnehmung (Nozizeption). Durch die Integration aller Hautsinne wird es möglich, die Beschaffenheit von Gegenständen aktiv erstasten zu können. Diesem Prozess zugrundeliegend sind verschiedene Mechano- und Temperaturrezeptoren der Haut, sowie Mechanorezeptoren in Muskeln, Sehnen und Gelenken (Grunwald und Beyer, 2001; Lederman und Klatzky, 2009).

Am dichtesten liegen die Rezeptoren an der Innenfläche der Hand und an der Lippe, wohingegen sie am Rücken weniger konzentriert sind. Die unterschiedlichen Rezeptoren sind für verschiedene Reize sensibel. Durch Aktivierung werden die Reize in Aktionspotenziale umgewandelt, welche über schnell leitende myelinisierte A β -afferente Nervenfasern (teilweise auch über A δ - und C-Fasern) in definierten anatomischen Bahnen in den somatosensorischen Kortex projiziert und dort verarbeitet werden und schließlich bewusst wahrgenommen werden (Lederman und Klatzky, 2009; McGlone et al., 2014).

Bei der affektiven Berührung handelt es sich im Gegensatz zu der diskriminativen Berührung um ein passives Berührt-Werden. Verschiedene Wissenschaftler haben herausgefunden, dass die belohnende und emotionale Komponente einer Berührung über nicht myelinisierte periphere Nervenfasern in der behaarten Haut von Menschen und Säugtieren vermittelt wird (Löken et al., 2009; McGlone et al., 2012; Olausson et al., 2010). Diese Klasse von nicht myelinisierten, niedrighwelligen, mechanosensorischen Nervenfasern wird beim Menschen als C-taktile Afferenzen (CTs) bezeichnet. C-Fasern leiten etwa 50-mal langsamer (0,5 – 2 m/s) als myelinisierte Nervenfasern (20 – 80 m/s). Sie leiten Informationen sowohl über angenehme Berührungen als auch über Schmerz, Temperatur und Juckreiz zum Gehirn weiter. Es wurden bislang noch keine CTs in der unbehaarten palmaren Haut gefunden (Cole et al., 2006; McGlone et al., 2014).

CTs reagieren hauptsächlich auf schwache mechanische Reize, was darauf deuten lässt, dass sie in der Lage sind, taktile Empfindungen zu übermitteln (Cole et al., 2006). Die exakten Mechanismen der Rezeptoren, über die die Reize vermittelt werden, sind bislang noch unklar. Es wird vermutet, dass das „erste schnelle Berührungssystem“, durch ein weiteres „zweites langsameres Berührungssystem“ ergänzt wird. Dieses weitere Berührungssystem soll die emotionalen Komponenten einer Berührung verarbeiten und die darauf entsprechenden Verhaltensreaktionen bei Kontakt zu Mitmenschen vermitteln (McGlone et al., 2014).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die CTs am meisten bei langsamen (1-10 cm/s), sanften Berührungen aktiviert würden, die die Probanden als am angenehmsten deklarierten. Hierfür wurden die Testteilnehmer von einem Roboter mit einem Haarpinsel in genau definierten Geschwindigkeiten und Druckbereichen (0,2 und 0,4 N) gestreichelt (Ackerley et al., 2014; Löken et al., 2009). Andere Experimente zeigten, dass bei Krafterwirkungen zwischen 0,3 und 2,5 mN die CTs am sensibelsten reagieren (Cole et al., 2006; Vallbo et al., 1999). Dabei antworten sie mit hohen Frequenzen (50-100 Impulsen/s) auf eigentlich harmlose Reize wie eine zarte Berührung (Olausson et al., 2010).

1.2.2 Repräsentation einer affektiven Berührung im Gehirn

Bislang ist mehr über die Weiterleitung von schmerzhaften Berührungen und deren Verarbeitung im Gehirn als über die Mechanismen, die der sozialen Berührungsverarbeitung zugrunde liegen, bekannt. In dieser Forschungsarbeit wird der Schwerpunkt hauptsächlich auf den Verschaltungen und repräsentativen Gehirnareale der affektiven angenehmen Berührung liegen.

Der Gyrus postcentralis ist auf dem Lobus parietalis zwischen dem Sulcus centralis und dem Sulcus postcentralis lokalisiert. In diesem Gebiet befindet sich der primäre somatosensorische Kortex (S1). Er verarbeitet sämtliche taktile Empfindungen des Körpers (Caspers und Zilles, 2018), einschließlich Berührung, Druck, Temperatur und Schmerz (DiGiuseppe und Tadi, 2020).

Ursprünglich konnte Olausson et al. (2002) mit Hilfe einer fMRT-Studie feststellen, dass es durch Reizung von CTs bei der affektiven positiven Berührung zur Aktivierung von Inselregionen kommt, nicht aber zur Stimulierung im somatosensorischen Kortex (S1, S2). Man vermutet, dass es sich dabei um ein System für limbische Berührung handelt, welches emotionale und hormonelle Reaktionen auf streichartige Berührungen zwischen Individuen einer Art hervorrufen kann (Olausson et al., 2002).

In einer weiteren Studie von Rolls et al. (2003) werden die Gehirnaktivierungen während schmerzhaften, angenehmen und neutralen Berührungen mit Hilfe einer fMRT erfasst und

miteinander verglichen. Die Ergebnisse zeigten eine deutliche Dissoziation zwischen neutraler Berührung und schmerzhaften oder angenehmen Berührungen. Dabei erzeugten die affektiv positiven und die affektiv negativen Berührungen eine klare Aktivierung in Bereichen des OFC, wohingegen die neutralen Berührungen eindeutig in das Gebiet des somatosensorischen Kortex projizierten. Zusätzlich wurde durch die Studie deutlich, dass sich die Bereiche der Projektionen von angenehmer und schmerzhafter Berührung in dem OFC teilweise unterscheiden. Bei der affektiv negativen Berührung zeigte sich eine erhöhte Aktivierung im Mittelhirn Grau, in Teilen des dorsalem anteriorem Gyrus cinguli und im posteriorem Teil der Insula, wohingegen bei der affektiv positiven Berührung rostrale Teile des Gyrus cingulis gesteigerte neuronale Aktivität aufwiesen. Der zuletzt genannte Bereich kann womöglich an der Entstehung von emotionalen Reaktionen beteiligt sein (Rolls et al., 2003a).

Zusätzlich wurden in einer anderen Forschungsarbeit (Gordon et al., 2013) die aktivierten Gehirnareale durch optimale affektive Berührung (Weiterleitung über CT-Fasern) im Bereich des Armes, mit denen der Handinnenfläche verglichen. Wie bereits beschrieben, kommen die CTs nur in der behaarten Haut, nicht aber in der unbehaarten Haut, wie den Handinnenflächen, vor. So liegt die Vermutung nahe, dass sich die aktivierten Gehirnareale bei den jeweiligen Berührungen von Arm und Handinnenfläche unterscheiden. Dadurch sei es möglich, ein Netzwerk von Hirnarealen zu isolieren, die an der Verarbeitung des CT-Systems beteiligt sind. Ergänzend zu der bereits bekannten Verschaltung über den posterioren Teil der Insula (Bjornsdotter et al., 2009; Olausson et al., 2002), konnten weitere Netzwerke gefunden werden, die bei der affektiven Berührung aktiviert werden. Darunter sind vor allem Hirnareale wie der rechte posteriore superiore temporal Sulcus (pSTS) und der mediale präfrontale Cortex (mPFC), der sich über den dorsalen anterioren Gyrus cinguli erstreckt (dACC), identifiziert worden. Außerdem konnte über Konnektivitätsanalysen gezeigt werden, dass diese Regionen eine Koaktivierung zu der linken Insula und der Amygdala während der Berührung des Armes aufweisen (Gordon et al., 2013).

Des Weiteren fand man heraus, dass das Striatum bei der Berührungsverarbeitung beteiligt sein kann. Vor allem bei länger anhaltenden Streicheleinheiten (Sailer et al., 2016) oder bei wiederholenden affektiven Berührungen (Perini et al., 2015) kommt es zu einer verstärkten Aktivierung im Nucleus Caudatus

1.2.3 Auswirkungen von sozialen Berührungen auf das Belohnungssystem

Grundsätzlich betrachtet man soziale Berührungen als intrinsisch belohnend. Der belohnende Reiz einer zwischenmenschlichen Berührung ist im Allgemeinen von der Situation und den internen Bedürfnissen und Motivationszielen abhängig (Ellingsen et al., 2016). Es wird vermutet, dass das endogene Opioidsystem für die Vermittlung des belohnenden Charakters von Berührungen verantwortlich ist. Speziell das μ -Opioidsystem scheint diesbezüglich beteiligt zu sein (Buchel et al., 2018; Chelnokova et al., 2014; Hsu et al., 2015; MacHin und Dunbar, 2011). Bei gesunden Probanden kommt es während sozialen Berührungen unter anderem im Bereich des Striatums und der Insula zu einer Erhöhung der μ -Opioidrezeptoraktivität (Nummenmaa et al., 2016). Eine μ -Opioidrezeptorblockade hingegen moduliert den belohnenden Charakter einer affektiven Berührung (Case et al., 2016a).

fMRT-Studien liefern weitere Belege für den belohnenden Charakter einer affektiven Berührung. Nach Gabe eines intranasalem Oxytocins, ein Neuropeptid, welches für soziale Bindungen von Bedeutung ist, konnte im NAC gesteigerte Aktivität gemessen werden, wenn die Probanden von einem vermeintlichen Liebespartner berührt wurden (Kreuder et al., 2017). Des Weiteren bewerteten heterosexuelle männliche Probanden soziale Berührungen als angenehmer, wenn sie glaubten, dass sie durch eine weibliche Versuchsführerin ausgeführt wurde. Zeitgleich konnte eine erhöhte Striatusaktivität gemessen werden (Scheele et al., 2014b).

Bei Patienten mit MD kam es im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, während des Durchführens einer Aufgabe zur sozialen Akzeptanz, zu einem geringeren Anstieg der endogenen Opioidfreisetzung im NAC (Hsu et al., 2015). Eine weitere Studie konnte bei einer vergleichbaren Aufgabe nachweisen, dass die Nachkommen depressiver Eltern eine verminderte neuronale Reaktion im ventralen Striatum und im anterioren cingulären Cortex aufwiesen (Olino et al., 2015).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass zwischenmenschliche Berührungen als Form der Belohnung angesehen werden können. Zusätzlich gibt es Belege dafür, dass die Verarbeitung von sozialen Belohnungen bei Patienten mit MD beeinträchtigt ist. Jedoch gibt es bislang noch keine Untersuchungen, inwiefern Depressionen die Verarbeitung von belohnenden, zwischenmenschlichen, taktilen Reizen beeinflussen.

1.2 Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde im Jahre 1985 von Anthony Baker eingeführt. Sie ermöglicht eine schmerzfreie, nichtinvasive Stimulation des Kortex und ist zu einer relevanten Behandlungsmethode neuropsychiatrischer Erkrankungen geworden.

Die Magnetstimulation beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Eine Magnetspule wird tangential an den Schädel angelegt. Über einen sich entladenden Kondensator kann ein hoher Stromfluss erzeugt werden. Dieser Stromfluss durchläuft die Spule, wodurch sich ein starkes elektrisches Magnetfeld aufbaut (Mielacher et al., 2015). Um ein starkes elektrisches Feld aufbauen zu können, werden Spulenströme von bis zu 15.000 Ampere benötigt. Dieser Stromfluss generiert innerhalb von 200-600 Mikrosekunden ein Magnetfeld von mehreren Tesla, welches sich ebenso schnell wieder abbaut (Siebner, 2007). Der Magnetstimulator besteht aus einem Kondensator, der Stimulationspule und dem elektrischen Schalter. Der Aufbau erfolgt nach dem Prinzip eines elektrischen Schwingkreises (T. Kramer).

Die zugrundeliegenden physiologischen Vorgänge während der Therapie sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass es durch den Aufbau des elektrischen Feldes zu einer Hyper- bzw. Depolarisierung von Neuronen an der Kortexoberfläche kommt. Ist der Stromfluss so groß, dass die Reizschwelle der kortikalen Axone überschritten wird, kommt es zu einem Aktionspotenzial mit kortikaler Erregung (Barker et al., 1985).

1.3.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

In der therapeutischen Anwendung spielt die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) eine Rolle. Hierfür werden primär biphasische Geräte verwendet, die Pulse in kurzen Abständen induzieren können. Über einen Zeitraum von mehreren Minuten werden Salven von Stimulationspulsen abgegeben, welche eine Frequenz von bis zu 100 Hz erreichen können. Dadurch wird es möglich langanhaltende Effekte zu erzielen.

Grundsätzlich können verschiedene rTMS-Protokolle unterschieden werden. Bei der niederfrequenten TMS werden Frequenzen unter 1Hz verwendet, die inhibierend auf den Kortex wirken. Im Gegensatz dazu kann man mit der Hochfrequenten TMS (>5 Hz) die Erregbarkeit von motorischen Arealen steigern.

Ein weiteres rTMS-Protokoll ist die Theta-Burst-Stimulation (TBS). Bei der TBS werden Dreifachsalven abgegeben, die mit hohen Frequenzen von 50-100 Hz den Kortex stimulieren. Die Salven werden in einem 5 Hz-Rhythmus abgegeben (Huang et al., 2005). Abhängig davon, ob eine intermittierende, oder eine kontinuierliche TBS erfolgt, können exzitatorische, oder inhibitorische Wirkungen erzielt werden. Es konnte gezeigt werden, dass der antidepressive Effekt der intermittierenden TBS (iTBS) dem der kontinuierlichen TBS überlegen ist (Li et al., 2014).

1.3.2 Sicherheitsaspekte

Obwohl die TMS eine nichtinvasive Methode ist und als sehr nebenwirkungsarm beschrieben wird, kann es zu unerwünschten Ereignissen kommen. Bei mehr als 50 % der Patienten kommt es während der rTMS Behandlung zu unangenehmen Missempfindungen oder zu Kopfschmerzen. Diese halten bei weniger als 10 % auch noch nach der rTMS Behandlung vorübergehend an. Zudem gibt es Berichte von epileptischen Anfällen in Folge der Therapie (0,1 % aller Fälle). Außerdem zeigten sich bei wenigen Patienten Kurzzeiteffekte auf die Stimmung, neuropsychologische Leistungen und auf den Hormonspiegel. In wenigen Fällen führte die rTMS zu einem Tinnitus (Siebner, 2007;

Wassermann, 2000). Schädliche Langzeitwirkungen der rTMS sind bislang noch nicht bekannt (Greenberg et al., 1997; Loo et al., 2008).

1.3.3 Klinische Anwendung der rTMS

Die rTMS findet in vielen Bereichen Anwendung, wie zum Beispiel bei der Behandlung von chronischen Schmerzen, Schizophrenie, Parkinson, Motorischen Schlaganfällen und MD. Im psychiatrischen Kontext ist die Anwendung der rTMS bei MD am vielversprechendsten, wobei der optimale Behandlungsmodus noch unklar ist (Lefaucheur et al., 2014).

Bereits vor einigen Jahren wies eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (RCT) in den USA und in Australien von O'Reardon et. al nach, dass die rTMS einen positiven Effekt auf Patienten mit MD hat (O'Reardon et al., 2007). Eine aktuelle Metaanalyse bestätigt dieses Ergebnis (Mutz et al., 2018). In den USA ist die rTMS bereits seit 2008 für milde therapieresistente Depressionen als Behandlungsmethode zugelassen. Mittlerweile werden auch in Deutschland die Kosten für die Behandlung von den Krankenkassen übernommen. Im Jahr 2015 ist die rTMS in die S3 Leitlinie zur Behandlung von Depressionen aufgenommen wurden (VersorgungsLeitlinie) und stellt damit eine etablierte Behandlungsoption dar.

1.3.4 Behandlungsablauf

Patienten mit MD sollten im Behandlungszeitraum der rTMS von drei bis sechs Wochen mindestens 15-30 Therapiesitzungen erhalten. Die rTMS kann zusätzlich zu einer medikamentösen oder einer Psychotherapie erfolgen. Die Patienten sollten über sämtliche Nebenwirkungen aufgeklärt werden und eine Einverständniserklärung unterzeichnet haben.

Wenn alle Kontraindikationen ausgeschlossen wurden, muss im nächsten Schritt die individuelle Stimulationsintensität bestimmt werden. Dafür wird der motorische Kortex mit Einzelpulsen stimuliert und die Reaktion des Musculus Abductor pollicis beobachtet (Hand-Motor-Hotspot) (C. Konrad, 2016). Diese Reaktion kann sowohl visuell wahrgenommen werden als auch über eine Elektromyographie (EMG) abgeleitet werden. Befindet sich die Spule an der richtigen Lokalisation, wird zunächst die motorische Ruheschwelle bestimmt. Hierzu wird schrittweise die Stimulationsintensität reduziert, bis die Reaktion im M. Abductor pollicis nachlässt. Im weiteren Verlauf werden 80% dieser Ruhemotorschwelle als Behandlungsstärke verwendet, um die Hirnrinde zu stimulieren (Siebner, 2007).

Depressive Patienten zeigen eine Hypoaktivität im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und eine gleichzeitige Hyperaktivität im rechten DLPFC (Grimm et al., 2008). Folglich ist der DLPFC ein geeignetes Stimulationsziel der rTMS bei der Behandlung von Depressionen.

1.3.5 Definition und Bestimmung der Stimulationsziele

Ursprünglich wurde die Lokalisation des DLPFC mit Hilfe der „5cm-Regel“ bestimmt. Zur Orientierung diente hierbei der Hand-Motor-Hotspot. Von diesem Punkt aus wurde mit Hilfe einer parasagittalen Linie ein Abstand von 5cm nach anterior abgemessen und somit die Lokalisation des DLPFC ausfindig gemacht. (George et al., 1995). Eine unzureichende Genauigkeit stellt einen Kritikpunkt an dieser Methode dar (Ahdab et al., 2010; Herwig et al., 2001). Zwar ist es eine sehr einfache und schnelle Methode, um die Lokalisation des DLPFC zu bestimmen, allerdings werden keine individuellen anatomischen Unterschiede der Versuchspersonen berücksichtigt (Beam et al., 2009).

Aktuell werden vermehrt Neuronavigationsziele zur Bestimmung von Stimulationszielen eingesetzt. Dabei können auf Basis struktureller oder funktioneller MRT-Aufnahmen Stimulationsziele genau bestimmt werden. Die beiden beschriebenen Methoden

unterscheiden sich in Bezug auf ihre Wirkungen statistisch signifikant, wobei die Vorteile bei der zuletzt genannten Methode liegen (Fitzgerald et al., 2009).

Ein anderer Ansatz zur Bestimmung von Stimulationszielen beruht auf Basis individueller Konnektivität. In einer Studie von Fox et al. wurden dabei die Stimulationsziele der rTMS mit den Stimulationszielen der DBS verglichen. Klassisches Stimulationsziel der DBS ist der subgenuale cinguläre Kortex. In der Studie wurde untersucht, ob die rTMS eine größere therapeutische Wirksamkeit erzielen kann, wenn das Stimulationsziel im DLPFC eine stärkere Konnektivität mit dem subgenualen cingulären Kortex hat (Fox et al., 2012). Ein weiteres Verfahren ist die personalisierte rTMS (Wang et al., 2014). Dieser Ansatz beruht auf der Theorie, dass Veränderungen des Hippocampus (HC) mit einer MD einhergehen. Bei Resting State Aufnahmen zeigten sich Unterschiede in der funktionellen Konnektivität im Bereich des HCs zwischen gesunden Probanden und depressiven Patienten (Liston et al., 2014; Zamoscik et al., 2014). Zudem konnte gezeigt werden, dass Antidepressiva, wie Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) und NMDAR-Antagonisten in der hippocampalen Formation ansetzen (Sapolsky, 2001). Bezogen auf die EKT konnte gezeigt werden, dass sich das Volumen des HCs im Laufe der Therapie vergrößert (Joshi et al., 2016; Oltedal et al., 2018).

Aktuellen Studienergebnissen von Roddy et al. zur Folge ist bei depressiven Patienten insbesondere der linke HC von der Volumenreduktion betroffen. Diese Größenminderung betrifft vor allem bestimmte Unterstrukturen des HCs, wie beispielsweise das Cornu ammonis. Bei Patienten, die häufige Rezidive einer depressiven Episode erlitten haben, sind die Veränderungen umso auffälliger. Auf Grundlage dieser Forschungsergebnisse stellt das Volumen zentraler HC-Regionen einen möglichen Biomarker für das Fortschreiten der Depression dar (Roddy et al., 2019).

Das Ziel bei der personalisierten rTMS ist es, Regionen zu stimulieren, die funktionell mit dem HC verbunden sind. Hierzu wurden zunächst einige Konnektivitätsanalysen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass der laterale prämotorische Kortex (LPC) eine hohe funktionelle Konnektivität zu dem Hippocampus aufweist (Wang et al., 2014). Durch die Stimulation des LPC ist es möglich die Leistung in verschiedenen Gedächtnisbereichen zu modulieren (Hermiller et al., 2019; Kim et al., 2018).

1.4 Grundlagen der Magnetresonanztomografie (MRT)

Bei der Magnetresonanztomografie (MRT) handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, welches seit über 45 Jahren klinische Anwendung findet. Es ist eine nicht invasive Untersuchungsmöglichkeit, bei der im Gegensatz zu der Computertomografie (CT), weder ionisierende Strahlung, noch Kontrastmittel verwendet werden muss (Stöcker und Shah N., 2013). Die MRT wird vor allem eingesetzt, um Strukturen in Geweben und in Organen darstellen zu können. Das Prinzip der MRT basiert auf kleinen, körpereigenen Wasserstoffatomen, die sich wie winzige Magnete verhalten. Durch die Verwendung eines starken Magnetfeldes kommt es zur parallelen Ausrichtung dieser Atome. Mittels Hochfrequenzimpulse wird die Ausrichtung der Atome kurzzeitig verändert. Diese Anregungen und Relaxationen initiieren magnetische Impulse. Diese magnetischen Impulse werden gemessen und dargestellt, wobei zwei Gewichtungen unterschieden werden. Bei T1-gewichteten Aufnahmen werden Längsrelaxationen mit einer Zeitkonstante T1 gemessen. Bei T2-gewichteten Aufnahmen werden Querrelaxationen mit einer Zeitkonstante T2 gemessen (Wetzke et al., 2013). Während die T1-Bilder aufgrund der hohen anatomischen Auflösung gut für strukturelle Aufnahmen geeignet sind, eignen sich die T2-Bilder mit geringerer Auflösung eher für die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und damit zur Darstellung neuronaler Aktivität (Stöcker und Shah N., 2013).

1.4.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die fMRT basiert technisch auf den Grundlagen der MRT. Sie ist ein funktionelles Verfahren, bei dem es möglich ist, Aktivitätsniveaus bestimmter Hirnareale zu identifizieren. Stoffwechselforgänge der verschiedenen Hirnareale stellen eine Voraussetzung für die fMRT dar. Dabei hängt die Veränderung des fMRT-Signals von dem Grad der Sauerstoffanreicherung im Blut ab. Dieses zugrundeliegende Phänomen wird als Blood Oxygenation

Level Dependent (BOLD-Effekt) bezeichnet. Bei dem BOLD-Effekt werden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften zwischen sauerstoffreichem (Oxyhämoglobin) und sauerstoffarmem (Desoxyhämoglobin) Blut zur Signaldetektion genutzt. Das Oxyhämoglobin ist diamagnetisch und führt damit zu einer Signalabnahme, wohingegen Desoxyhämoglobin paramagnetisch und somit magnetisierbar ist (Greve, 2011; Ogawa et al., 1990). Die Aktivierung von Kortexarealen führt zu einem erhöhten Stoffwechselbedarf in diesem Bereich, welcher durch den überproportionalen Anstieg des Blutflusses (neurovaskuläre Kopplung) gedeckt wird. Es erhöht sich die Konzentration des oxygenierten Blutes in Relation zu dem desoxygeniertem, wodurch es zu einer Zunahme des MR-Signals kommt. Der genaue Verlauf der BOLD-Antwort wird in Abbildung 2 (Abb. 2) schemenhaft skizziert. Der Ablauf des BOLD-Effekts gliedert sich in drei Phasen. Man unterscheidet ein initiales unterschwelliges Tief (initial Dip), einen Anstieg des Signals (positive BOLD-Antwort) und eine weitere Signalabnahme nach dem Stimulus (Post-Stimulus Undershoot). Unmittelbar nach Stimulus-Abgabe kommt es zu dem initialen Dip, einer Signalabnahme. Diese entsteht durch einen erhöhten Energie- und Sauerstoffbedarf bei neuronaler Aktivierung und resultierend ansteigendem Anteil des desoxygenierten Hämoglobins. Nach einer Latenzzeit von 1-2s kommt es durch den erhöhten Blutfluss zu einem Anstieg der Oxyhämoglobin Konzentration und somit zu einer Signalzunahme, der positiven BOLD-Antwort. Mit Verbrauch des Sauerstoffes erfolgt ein Signalabfall, der sich als Post-Stimulus-Undershoot darstellt und ungefähr 30s anhält. Schließlich stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Desoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin ein (Jäncke, 2005).

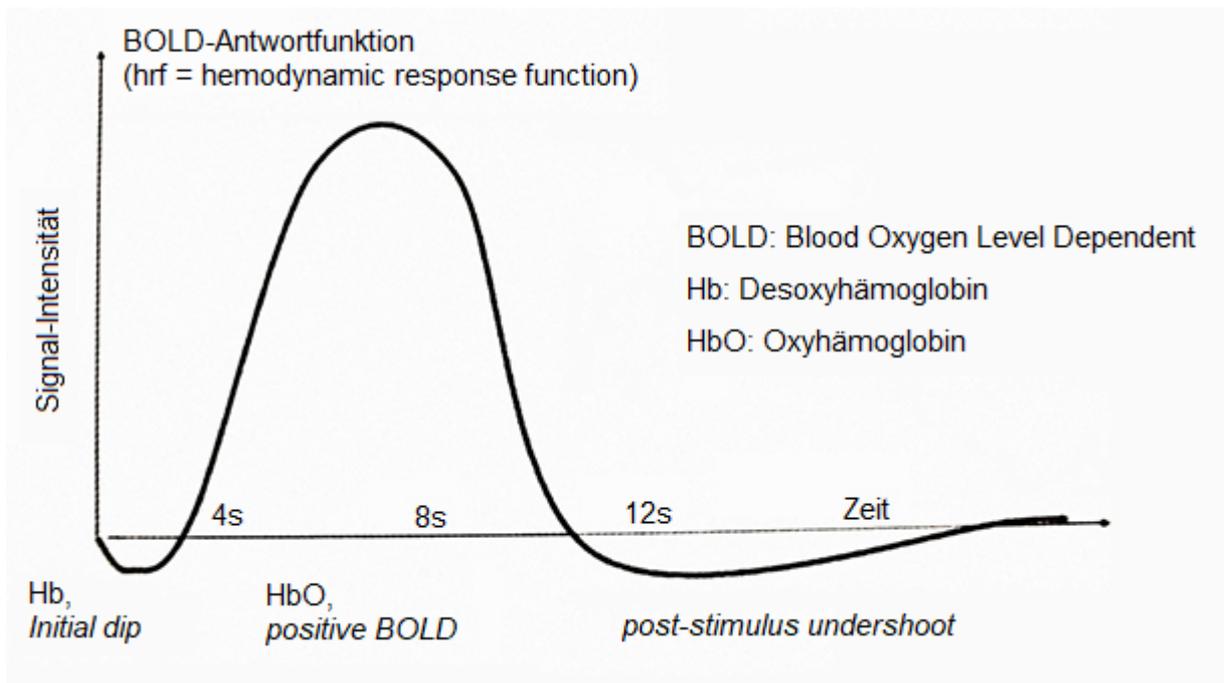


Abb. 2: Schematischer zeitlicher Ablauf des BOLD-Effektes (modifiziert nach Jäncke, 2005)

Um Rückschlüsse auf die Lokalisation der neuronalen Aktivität zu ziehen, wird das MR-Signal im Ruhezustand mit dem Signal nach Stimulusabgabe verglichen. Letztlich ist es möglich, Informationen über die Lokalisierung des aktivierten Hirnareals und die Auswirkung des Stimulus auf die BOLD-Funktion zu erhalten (Reinhold und Knörger, 2011).

1.5 Fragestellung und Ziele der Studie

Die Depression ist ein häufiges Krankheitsbild, von der bundesweit eine hohe Anzahl von Menschen betroffen ist. Wie bereits erläutert wurde, gibt es zahlreiche Forschungsarbeiten, die sich mit dem Thema Belohnungsverarbeitung bei Depressionen beschäftigt haben (Pizzagalli et al., 2009a; Smoski et al., 2009; WN et al., 2013). Hierbei kamen als Belohnungsreize häufig monetäre Gewinne, positive Bilder, Musik oder ähnliches zum Einsatz (Ng et al., 2019). Die Verarbeitung sozialer Belohnungen ist eine

Grundvoraussetzung für das Sozialverhalten. Bislang gibt es allerdings nur wenige Untersuchungen über die Verarbeitung sozialer Belohnungen bei Patienten mit MD.

Es besteht die Annahme, dass soziale Berührung bei Versuchsteilnehmern mit einer positiven affektiven Erfahrung und einer Stimulation des Belohnungssystems assoziiert ist (Buchel et al., 2018; Hsu et al., 2015; Nummenmaa et al., 2016). Unseres Wissens wurden bislang noch nie Untersuchungen zu Depressionen durchgeführt, bei denen als Belohnungsreiz eine soziale Berührung verwendet wurde.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist herauszufinden, ob sich depressive Störungen auf die Verarbeitung von affektiver Berührung als Maß für soziale Belohnung auswirken. Zu diesem Zweck führten wir eine Prä/Post- Längsschnittstudie durch. Grundlage hierfür war die Untersuchung von Patienten mit MD vor und nach einer mehrwöchigen leitliniengerechten Behandlung, die medikamentöse, psychotherapeutische und rTMS-Behandlung umfasste. Für die Datenakquirierung verwendeten wir ein fMRT-Paradigma für soziale Berührungen. Hierzu beurteilten die Teilnehmenden ihr Wohlbefinden sowohl bei affektiven (d.h. langsamen), als auch bei diskriminierenden (d.h. schnellen) Berührungen. Die erhobenen Ergebnisse wurden im Anschluss mit Daten gesunder Kontrollprobanden, die über denselben Zeitraum untersucht wurden, verglichen. Zusätzlich wurde bei den depressiven Patienten analysiert, ob es im Verlauf der Studie zu einer Symptomverbesserung gekommen ist.

Im Vorfeld stellten wir folgende Hypothesen auf:

Erstens vermuteten wir, dass Patienten mit depressiven Störungen im Vergleich zu den Kontrollprobanden soziale Berührungen weniger positiv beurteilen würden.

Zweitens erwarteten wir in der Patientengruppe eine geringere ausfallende neuronale Reaktion auf die Berührungen in belohnungsassoziierten Regionen, wie NAC, Nucleus Caudatus, Putamen und Insula, im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Gleichzeitig nahmen wir eine Interaktion zwischen Gruppe und Zeit an, indem sich die Gruppenunterschiede nach der antidepressiven Therapie über die Zeit angleichen würden.

Drittens stellten wir die Hypothese auf, dass Patienten, die weniger gut auf die antidepressive Therapie ansprechen, niedrigere Komfortbewertungen abgeben und viertens geringere neuronale Reaktionen auf soziale Berührungen zeigen könnten. Diese zwei Hypothesen erwarteten wir für die Post-Messungen nach der abgeschlossenen antidepressiven Therapie.

Letztlich spekulierten wir, dass sich sämtliche Effekte bei den langsamen affektiven Berührungen ausgeprägter darstellen würden als bei den schnellen diskriminativen Berührungen.

2. Material und Methoden

Die Studie wurde auf Grundlage der letzten Änderung der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association) von 1964 durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt (Aktenzeichen 111/11). Sämtliche Teilnehmende wurden über den Studienablauf aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

2.1 Stichprobe

2.1.1 Depressive Patienten

2.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zwischen Juni 2016 und April 2018 nahmen 53 Patienten an der Studie teil. Grundvoraussetzung für die Teilnahme war, dass sie zum Zeitpunkt des Studieneintritts unter einer der Kriterien des DSM-5 entsprechenden diagnostizierten unipolaren MD litten. Diese sollte mindestens über vier Wochen angehalten haben und außerdem zwei frustrane Versuche mit antidepressiven Medikamenten beinhaltet haben. Alle Teilnehmenden wurden als stationäre Patienten in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn (UKB) aufgenommen.

Es wurden sowohl Frauen als auch Männer im Alter zwischen 18 und 60 Jahren in die Studie eingeschlossen. Dabei betrug das Durchschnittsalter $41,58 \pm 13,09$ Jahre. Insgesamt nahmen 27 Frauen und 26 Männer an der Studie teil.

Außerdem wurden folgende Kontraindikationen definiert: Das Vorhandensein von weiteren psychiatrischen Diagnosen, wie bipolare affektive Störungen, Persönlichkeitsstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen, psychotische Episoden, Substanzmissbrauch, Suizidgedanken und Essstörungen. Anamnestisch durfte keine der folgenden neurologischen Erkrankungen vorliegen: Demenz, Morbus Parkinson, Epilepsie, Chorea Huntington, Multiple Sklerose, zerebrale Aneurysmen, transitorische ischämische

Attacken, Strokes. Weiterhin sind sämtliche Faktoren zu nennen, die eine Teilnahme an der MRT-Untersuchung verhindern. Absolute Kontraindikationen zur Durchführung einer MRT-Untersuchung sind: Metallische Objekte am Kopf oder anderswo im Körper, Herzschrittmacher, implantierte Pumpensysteme, Cochlea-Implantate und Klaustrophobie. Zum anderen sind weitere Ausschlusskriterien zu nennen wie erhöhter intrakranieller Druck, Schädel-Hirn-Traumata, Infarkte, neurochirurgische Eingriffe, Schwangerschaft und Epilepsie (Lefaucheur et al., 2014).

Des Weiteren waren Erkrankungen kontraindiziert, die durch eine rTMS Behandlung getriggert werden könnten, wie beispielsweise ein Tinnitus (Lefaucheur et al., 2014). Letztlich musste ausgeschlossen werden, dass keine vorherigen Behandlungen mit rTMS, EKT (in den letzten 3 Monaten), DBS, oder Vagus-Nerv-Stimulation erfolgt waren.

2.1.1.2 Rekrutierung der Probanden

Informationen über die Studiendetails erfuhren die Probanden über die Homepage des Universitätsklinikum Bonn. Außerdem wurden sie von den Psychiatern der psychiatrischen Ambulanz der Klinik auf die Studie aufmerksam gemacht. Daraufhin konnten sich die potentiellen Teilnehmer telefonisch an den Versuchsleiter wenden. Bei passendem Profil wurden sie zu einem prästationärem Ambulanztermin eingeladen. Im Rahmen dieses Termins wurde die Diagnose einer MD von einem Psychiater bestätigt und weitere psychiatrische und neurologische Erkrankungen ausgeschlossen.

Alle Probanden wurden über den Studienablauf aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und den damit einhergehenden Untersuchungen.

2.1.2 Gesunde Kontrollen

Zusätzlich zu den 53 Patienten wurden 41 gesunde Kontroll-Probanden rekrutiert. Dabei wurden Frauen und Männer zwischen 18 und 60 Jahren eingeschlossen, um ein vergleichendes Ergebnis zu der Patienten Gruppe ziehen zu können. Das Durchschnittsalter betrug $40,61 \pm 13,22$ Jahre. Die Anwerbung erfolgte über Aushänge. Im Vorfeld erfolgte eine Aufklärung über die Untersuchung und alle Teilnehmenden unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Internistische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen wurden durch verschiedene neuropsychologische Fragebögen, die die Teilnehmer vor Studieneinschluss ausfüllten, ausgeschlossen. Zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen wie einer unipolaren Depression oder einer posttraumatischen Belastungsstörung, fanden unter anderem Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein et al., 2003) und das Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (Beck et al., 1996) Anwendung. Außerdem kamen folgende andere Fragebögen zur Anwendung: Der Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), ein Fragebogen zu dem Thema Berührungen (STQ) (Wilhelm et al., 2001), der State-Trait Anxiety-Inventary (STAI-Trait) (Spielberg, Gorsuch, Lushene, 1970) und das Diagnostische Expertensystem für psychische Störungen (DIA-X) (Wittchen et al., 1997).

2.2 Studiendesign

Bei dem Studiendesign handelt es sich um eine kontrollierte Prä/Post-Längsschnittstudie.

2.2.1 Depressive Patienten

Alle Teilnehmer wurden durch das im vorangegangenen Abschnitt erläuterte Screeningverfahren ausgewählt.

Bei einem Folgetermin erfolgte eine ausführliche Aufklärung über den Studienverlauf und dessen Nebenwirkungen sowie weitere neuropsychologische Tests.

Mit Hilfe des Mini-International-Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al., 1998) konnte einerseits die Hauptdiagnose MD erneut verifiziert werden, andererseits konnten weitere psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Im Anschluss daran folgten einige neuropsychologische Tests, welche für die vorliegende Arbeit allerdings nicht relevant sind. Schließlich mussten die Teilnehmer noch verschiedene Fragebögen ausfüllen. Hinsichtlich der Testung der Persönlichkeit wurde das NEO-fünf-Faktoren-Inventar (Costa und McCrae, 1992) verwendet. Der STAI-Trait testete wie ängstlich die Patienten sind (Spielberg, Gorsuch, Lushene, 1970). Der Rumination-Reflection Questionnaire (RRQ) lieferte Auskunft über das Grübelverhalten der Teilnehmenden (Trapnell und Campbell, 1999) und der CTQ über durchlebte Traumata (Bernstein und Fink, 1998).

Nach Abschluss des gesamten Aufnahmeverfahrens diskutierten die Beteiligten (Ärztin, Doktoranden, Versuchsleiter) die Studientauglichkeit des Teilnehmers und vereinbarten nach einvernehmlicher Zustimmung einen Termin für die Aufnahme des Patienten.

Insgesamt wurden die Patienten vier Wochen stationär auf einer psychiatrischen Station des UKB aufgenommen. Drei Wochen lang (montags bis freitags) erhielten die Patienten vormittags und nachmittags jeweils eine iTBS Behandlung (30 Therapiesitzungen). In den Therapiesitzungen erhielten alle Patienten vormittags die Standardtherapie über dem DLPFC und nachmittags eine ihrer Probandengruppe zugehörige spezifische Behandlung. Der genaue Ablauf für die iTBS Behandlungen wird im Verlauf der Arbeit noch detaillierter beschrieben (Abschnitt 2.3). Im Anschluss an die Nachmittags-Therapie fand ein ca. 30-minütiges kognitives Training statt. Außerdem nahmen die Patienten einmal pro Woche an einem klinischen Gespräch teil.

Ein bis drei Tage nach der Aufnahme in die Klinik fand für die Teilnehmer eine Verhaltenstestung sowie eine fMRT-Untersuchung statt. Diese Untersuchungen wurden nach genau 24 Tagen nach dem dreiwöchigen Behandlungsablauf wiederholt.

Die Verhaltenstestung beinhaltete die Durchführung einer deutschen Übersetzung des Social Touch Fragebogens (STQ) (Wilhelm et al., 2001). Dieser umfasst 20 Fragen zum aversiven Empfinden der Teilnehmenden in Bezug auf soziale Berührungen. Die Fragen werden über eine Skala von 0-4 bewertet (0 = überhaupt nicht; 1 = leicht; 2 = mäßig; 3 = sehr; 4 = extrem). Je höher das erzielte Gesamtergebnis war, umso distanzierter standen die Betroffenen sozialen Berührungen gegenüber.

Außerdem fanden kognitive Testungen und neuropsychologische Untersuchungen an diesem Termin statt, welche keine Grundlage dieser Forschungsarbeit sind.

Die fMRT-Untersuchung dauerte ca. 90 Minuten. Vor der Untersuchung fanden Instruktionen für die im MRT zu bearbeitenden Aufgaben statt. Zusätzlich wurde ein 20 cm langer Strich auf die Schienbeine der Probanden markiert, um den Bereich der die Berührungen für die soziale-Berührungs-Aufgabe (s. 2.4.1) zu definieren.

Die fMRT-Messung begann mit einer Aufnahme im Ruhezustand zur Messung funktionaler Konnektivität, bei der die Versuchsteilnehmer ein weißes Kreuz mit den Augen fixieren mussten. Es folgten verschiedene Aufgaben, durch welche zum einen das assoziierende Gedächtnis der Teilnehmer, zum anderen die emotionale Verarbeitung von Bildern geprüft wurde. Diese gehen über den Umfang der vorliegenden Arbeit hinaus und werden daher nicht weiter besprochen.

Anschließend erfolgte die Untersuchung zu dem Thema „soziale Berührung“, welche im Verlauf dieser Promotionsarbeit noch detaillierter thematisiert wird (2.4.1). Zuletzt wurden eine T1-Messung, sowie eine GFM-Messung durchgeführt.

Zu jedem Zeitpunkt bestand für den Versuchsteilnehmer die Möglichkeit, die Messung zu unterbrechen oder abzubrechen.

Um die klinische Verbesserung der Erkrankung zu quantifizieren, fand wöchentlich ein Gespräch statt. Hierbei wurde unter Verwendung der 17-teiligen Hamilton-Depression-Rating-Skala (HAMD) die Schwere der Depression quantifiziert (Hamilton M, 1960). Durch dieses Verfahren konnten sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen der depressiven Symptomatik evaluiert werden.

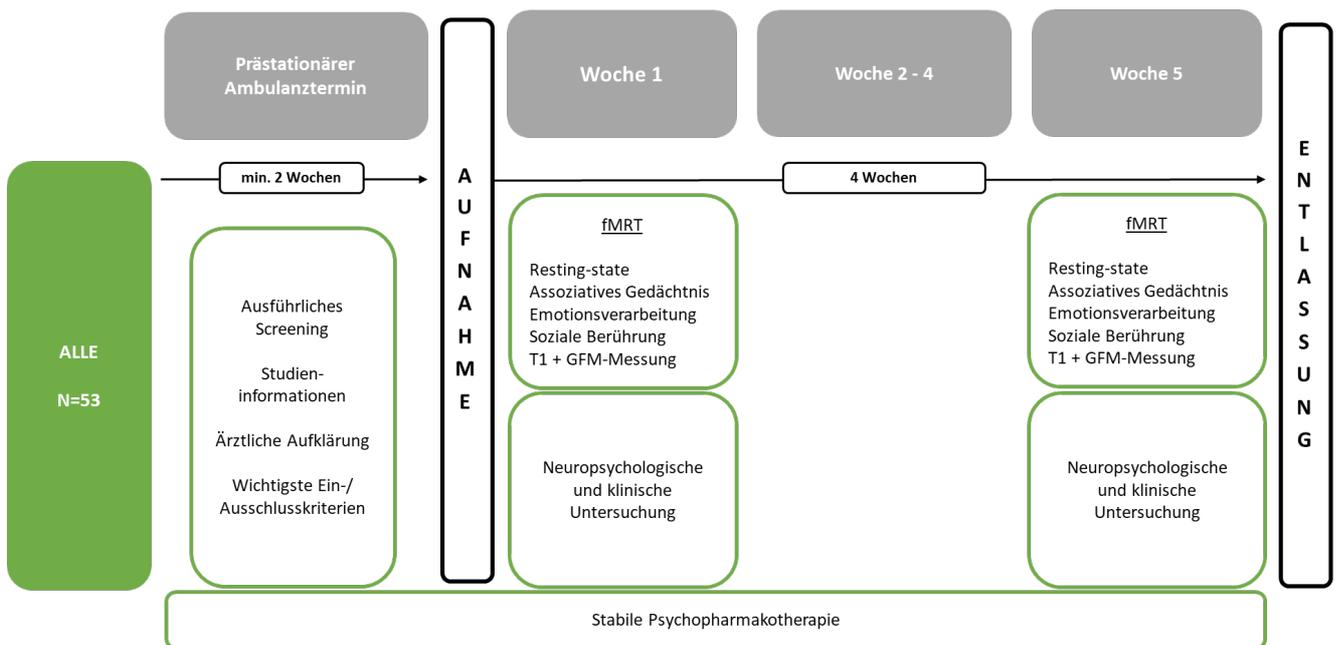


Abb. 3: Ablaufschema des stationären Aufenthaltes der Patienten

2.2.2 Gesunde Kontrollen

Die gesunden Probanden nahmen insgesamt an zwei Terminen teil, die ca. 90 Minuten dauerten. Die beiden Untersuchungen lagen etwa 21 bis 28 Tage auseinander, so dass der Abstand der Testungen vergleichbar zu den zwei Messungen der Hauptstudie mit den depressiven Patienten war. Der Ablauf des Termins ähnelte dem der Hauptstudie mit ein paar wenigen Unterschieden:

Zu Beginn erfolgte die Aufklärung der Teilnehmer über Ablauf und Risiken der Untersuchung. Mit dem Unterschreiben der Einverständniserklärung wurde die freiwillige Teilnahme an der Studie bestätigt. Anschließend wurde durch das „Mini-International Psychiatric Interview“ (Sheehan et al., 1998), und die HAMD (Hamilton M, 1960) relevante psychiatrische Erkrankungen erneut ausgeschlossen. An fMRT-Untersuchungen erfolgten die Berührungs-Aufgabe, die Testung zur Emotionsverarbeitung, die T1- und die GFM-Messung. Die Nachbesprechung verlief analog zu der Hauptstudie.

Die Probanden erhielten für ihr Mitwirken eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

2.2.3 Klinische Inventare

Für die Ermittlung der psychiatrischen Diagnosen nutzten wir vor allem das Mini-International Psychiatric Interview, welches als Screeninginventar angewendet wurde, ohne weitere umfassende Diagnostik durchzuführen. Dieses kurze, strukturierte Interview orientiert sich vor allem an den Diagnosekriterien des DSM-IV (4. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) und des ICD-10. Innerhalb von 10 - 25 Minuten erfolgte eine Abklärung über Anzahl und Art der psychiatrischen Diagnosen, allerdings nicht über die Schwere der Erkrankung (Sheehan et al., 1998).

Hierzu wurde für die wöchentliche klinische Verlaufskontrolle die HAMD (Hamilton M, 1960) verwendet. In dem Fragebogen werden 21 Kategorien abgefragt, die systematisch die verschiedenen Symptome einer Depression beurteilen. Auf Grundlage eines etwa 15-minütigen klinischen Interviews zwischen geschulten Bewertenden und Patienten, ist es möglich, über die HAMD den Schweregrad der Krankheit zu ermitteln. Dabei wird jedes Item auf einer drei- bis fünf-stufigen Skala bewertet. Der Zeitrahmen, über den die Patienten in dem Gespräch berichten sollten, umfasste jeweils die vergangene Woche (Kobak, 2010). Die HAMD wurde zusätzlich für die Definition von Respondern und Non-Respondern genutzt. Grundvoraussetzung für die Definition eines Responders war die Reduktion des Hamilton-Ausgangswerts um mindestens 50 %.

Grundlage dieser Arbeit ist ein prä-/post-Vergleich zwischen den Respondern und den Non-Respondern sowie der Unterschied zu den gesunden Probanden.

Tab. 1: Demografische und klinische Daten (Patienten/Kontrollen)

Die Werte werden als Mittelwerte angegeben. In Klammern steht die jeweilige Standardabweichung. Die p-Werte geben die Signifikanzniveaus an, die durch unabhängige t-Tests oder exakte Tests nach Fisher zum Vergleich von Gruppen berechnet wurden. Die Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

^a Über die Anzahl der Episoden machten sechs Patienten keine Angaben (n = 47).

	Patienten (n = 53)	Kontrollen (n = 41)	p-Wert
Geschlecht (M/W)	26 / 27	19 / 22	0,837
Alter (Jahre)	41,58 ($\pm 13,09$)	40,61 ($\pm 13,22$)	0,722
Bildungsjahre	15,89 ($\pm 5,42$)	17,16 ($\pm 3,76$)	0,203
Anzahl der Episoden ^a	3,15 ($\pm 2,83$)		
Dauer der Episode (Jahre)	4,66 ($\pm 5,52$)		
Anzahl der Medikamente	4,80 ($\pm 3,36$)		

2.3 Behandlung

Alle Patienten erhielten über den Zeitraum der Studie eine multimodale Behandlung gemäß der Leitlinie zur Therapie der Major Depression. Der überwiegende Anteil der Patienten bekam während der gesamten Studiendauer Pharmakotherapie (N= 47): selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (N = 18), selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (N = 15), atypische Antidepressiva (N = 32), atypische Antipsychotika (N = 10), Antikonvulsiva (N = 11), trizyklische Antidepressiva (N = 5), Levothyroxin (N = 4), Antihistaminika (N = 2), Benzodiazepine (N = 1), Lithium (N = 1), Monoaminoxidase-Hemmer (N = 1), Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (N = 1). Außerdem waren in dem stationären Aufenthalt eine Gruppenpsychotherapie, Ergotherapie und kognitives Training inkludiert.

Für die rTMS-Behandlung wurde ein Magnetstimulator Rapid2 Plus1 von Magstim (Magstim Company Limited, Wales, UK) mit einer luftgekühlten Achterspule (Luftfilm-Doppel-70 mm-Spule) verwendet. Die Scheingruppe erhielt die Scheinbehandlung durch eine magnetisch abgeschirmte Spule, die sensorische Stimulation und Entladungsgeräusche erzeugt, ohne einen Effekt auf Kortikalgewebe zu haben.

Alle erkrankten Studienteilnehmer erhielten über 15 Tage jeweils zwei rTMS Sitzungen pro Tag (insgesamt 30 Anwendungen).

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip in die drei verschiedenen Gruppen eingeteilt: die DLPFC-iLPC- (n=18, 8 weiblich), die DLPFC-DLPFC- (n=17, 11 weiblich) und die DLPFC-Schein-Gruppe (n=18, 9 weiblich). Das mediane Sitzungsintervall betrug 2,7 Stunden (Spanne=1,5-6,5 Stunden). Sowohl die Patienten als auch die klinischen Beurteiler waren hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet. Nur die TMS-Anwender waren über die Einteilung informiert.

Alle Gruppen erhielten vormittags (S1) eine aktive iTBS. Als Stimulationsziel verwendeten wir den linken DLPFC, der in verschiedenen Studien als geeignetes Ziel identifiziert wurde (Fox et al., 2012; Grimm et al., 2008). Ein einzelnes iTBS Protokoll dauerte genau 3:12 Minuten, sodass sich eine Sitzung insgesamt über 12 Minuten erstreckte.

Die Stimulationsmodalitäten unterschieden sich lediglich in der nachmittags Therapiesitzung (S2): Die DLPFC-iLPC Gruppe erhielt eine aktive Stimulation über individualisierte Ziele sowohl über dem linken als auch über dem rechten lateralen parietalen Kortex (LPC). Die DLPFC-DLPFC-Gruppe wurde nochmals über dem linken DLPFC stimuliert. Die letzte Gruppe (DLPFC-Schein-Gruppe) erhielt nachmittags eine Scheinbehandlung, die keinerlei Auswirkungen für die parietalen Ziele hatte.

Nach jeder Sitzung füllten die Teilnehmer einen kurzen Fragebogen zu möglichen Nebenwirkungen aus.

In der vorliegenden Forschungsarbeit werde ich im Folgenden auf die exakte Gruppeneinteilung nicht näher eingehen, weil sie für den Untersuchungsgegenstand irrelevant ist.

2.4 fMRT-Messung

2.4.1 Soziale Berührung

Für die Berührungs-Aufgabe wurde auf beiden Schienbeinen eines jeden Teilnehmers ein 20 cm langer Bereich durch eine Linie markiert. In diesem Bereich wurden die Probanden in einer proximal-distalen Richtung von den Versuchsleitern in verschiedenen

Geschwindigkeitsstufen taktile stimuliert. Um vergleichbare Bedingungen zu schaffen, trugen die verschiedenen Versuchsleiter Stoffhandschuhe. Außerdem wurden sie darauf geschult, während der beiden Geschwindigkeitsstufen den Stimulationsdruck konstant zu halten. Auf diese Weise konnte gewährleistet werden, dass sich die Berührungen für die Teilnehmer gleich anfühlten. Die Öffnung der MRT-Röhre war während der gesamten Untersuchung durch einen Vorhang verdeckt, so dass der Proband weder den Versuchsleiter noch seine eigenen Beine sehen konnte.

Insgesamt wurden zwei verschiedene Bewegungsmuster verwendet, die sich in der Geschwindigkeit unterschieden. Die Berührungen dauerten jeweils genau 4 Sekunden (s) an. Bei der langsamen Berührung wurde der 20 cm lange Strich am Schienbein einmal mit einer Geschwindigkeit von 5 cm/s passiert (entsprechend einer CT-optimalen affektiven Berührung), wohingegen bei der schnellen Berührung vier Mal mit einer Geschwindigkeit von 20 cm/s über die Linie gestrichen wurde (entsprechend einer CT-nicht-optimalen Berührung). Dabei wurden die Berührungen immer parallel an beiden Schienbeinen gleichzeitig ausgeführt. Über Kopfhörer erhielten die Versuchsleiter akustische Hinweise für die anstehenden Berührungen, um eine konstante Stimulationsgeschwindigkeit zu gewährleisten. Zeitgleich erfolgte ein visueller Hinweis auf die Berührung an die Versuchsteilnehmer. Sie bekamen über eine Videobrille 3 s das Bild eines weißen Fixationskreuzes übermittelt. Färbte sich dieses Kreuz blau (1 s), folgte unmittelbar danach die taktile Stimulation (4 s). Folgte keine Berührung, dann blieb das Kreuz weiß. Anschließend wurden die Berührungen durch die Probanden maximal 5s bewertet mit der Fragestellung, wie beruhigend sie diese empfanden. Zu diesem Zwecke wurde eine 100- stufige visuelle Analogskala von „überhaupt nicht“ (0) bis „sehr“ beruhigend (100) verwendet, auf welcher ein Regler in den gewünschten Bereich geschoben werden konnte. Der Regler konnte über ein MRT-kompatibles Griffsystem gesteuert werden. Mit einem Probedurchgang wurde dieses Handling vor der Messung erprobt. Zuletzt wurde erneut für etwa 0,5 s das weiße Fixationskreuz gezeigt. Daraufhin startete der nächste Durchgang (s. Abb. 4).

In der Kontrollbedingung erfolgte keine Berührung, so dass die Probanden einige Zeit auf das weiße Fixationskreuz starrten. Auch hierbei musste die Situation nach dem Grad der Beruhigung bewertet werden.

Insgesamt verwendeten wir für sämtliche Berührungs-Aufgaben den gleichen Logarithmus. Jeder Versuchsteilnehmer wurde in variabler Reihenfolge 20-mal langsam, 20-mal schnell und weitere 20-mal nicht berührt.

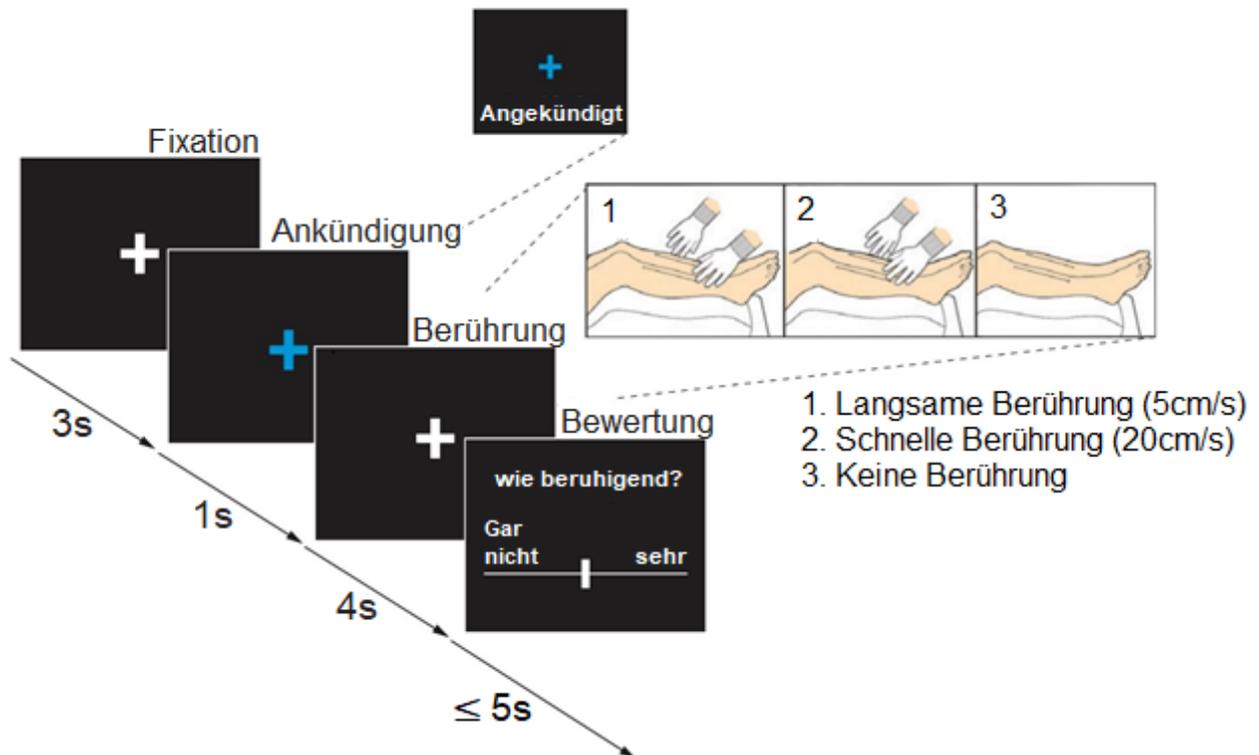


Abb. 4: Experimentelles Design der Berührungsaufgabe

2.4.2 Datenerhebung

Für die Erhebung der fMRT-Daten verwendeten wir ein 1,5 Tesla Siemens Avanto MRT System (Siemens, Erlangen, Germany), mit einer 12-Kanal Standardkopfspule im Life & Brain Center, Bonn. Um die aktivierten Hirnareale bei der Berührungsaufgabe zu ermitteln, benutzten wir T2*-gewichtete echoplanare (EPI) Aufnahmen, die durch den bereits erwähnten BOLD-Effekt generiert wurden. Zu diesem Zwecke wurden 35 axiale Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Schichtabstand von 10 % erstellt. Hierzu

wurde eine Matrix mit den Maßen: 64x64 und einer Voxelgröße von 3x3x3 mm verwendet. Die Größe der gemessenen Schichten (FoV) wurde angegeben mit 192mm und einem Anregungswinkel (flip angle) von 90°. Dabei betrug die Repetitionszeit (TR) 3000 ms, und die Echozeit (TE) 50 ms. Die ersten 5 Volumina jeder funktionellen Zeitreihe wurden ausgeschlossen, um eine T1-Equilibration zu ermöglichen.

Zusätzlich wurden 160 sagittale Schichten hochauflösender anatomischer Bilder aufgenommen. Diese wurden unter der Verwendung einer T1-gewichteten 3D Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Sequenz (MPRAGE) generiert. Dabei betrug die TR 1660 ms, die TE 3,09 ms, die Matrixgröße 256x256 und die Voxelgröße 1x1x1 mm³. Verwendet wurde eine FoV von 256 mm, mit einer Schichtdicke von 1,0 mm und einem flip angle von 15°.

2.5 fMRT-Auswertung

Insgesamt mussten zwei Patienten und ein Kontrollproband aufgrund übermäßiger Kopfbewegungen (>3 mm/°) während der Messung von den weiteren fMRT-Analysen ausgeschlossen werden.

2.5.1 Vorbereitung der Daten

Zur Vorverarbeitung und Analyse der gewonnenen fMRT-Daten wurde die Software SPM12 Toolbox (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) in MATLAB R2010b (The MathWorks, Natick, MA) verwendet. Der erste Schritt der Analyse bestand in der Vorbereitung der Daten. Hierbei wurden die funktionellen Daten vorverarbeitet, um Störfaktoren, wie beispielsweise Artefaktbildungen, zu minimieren. Des Weiteren ermöglicht die Vorverarbeitung eine interindividuelle Vergleichbarkeit und schafft die Voraussetzung für eine statistische

Auswertung. Das Standardverfahren läuft dabei in folgender Reihenfolge ab: Bewegungskorrektur („Realignment“), Koregistrierung, Normalisierung, sowie Glättung der Bilddaten. Zur Minimierung der Kopfbewegungen während der Messung wurden alle funktionellen Aufnahmen zunächst auf das erste Bild der Zeitserie ausgerichtet. Im nächsten Schritt wurde ein gemittelttes Bild aus der gesamten Serie erstellt, an welches alle Aufnahmen angeglichen wurden. Die Ausrichtung wurde durch Drehung und Verschiebung („Rigid-Body-Transformation“) der einzelnen Bilder erreicht. Hierfür sind sechs Parameter („Realignment-Parameter“) notwendig: jeweils drei Translationen in den Dimensionen x, y und z, sowie drei Rotationen um die Achsen x, y und z. Dann erfolgte ein Ausgleich der Magnetfeldinhomogenitäten („unwarping“) durch die Hinzunahmen der Feldkartendaten („Field Maps“).

Bei der anschließenden Koregistrierung wurden die funktionellen Aufnahmen auf die höher aufgelösten anatomischen Aufnahmen der ersten T1-Messung ausgerichtet.

Darüber hinaus wurden die Daten in den 2mm stereotaktischen Raum des Montreal Neurological Institute (MNI) normalisiert. Die Normalisierung der Aufnahmen diente dazu, identische anatomische Bereiche der Probandengehirne auf einem standardisierten Raum abzubilden. Sie basiert auf einer probabilistischen Segmentierung in verschiedene Gewebsschichten.

Letztlich wurden die normalisierten Aufnahmen durch einen Gauß-Filter mit 4 mm Breite bei halbem Maximum („full-width-half-maximum“) räumlich geglättet. Hierdurch konnte das Bildrauschen vermindert und die Sensitivität der Datenanalyse erhöht werden. (Heun & Meyer-Lindenberg, 2001; Wohlschläger & Kellermann, 2013).

2.5.2 Analyse auf erster Ebene

Im weiteren Verlauf werteten wir die Daten der einzelnen Versuchsperson aus (Analyse auf erster Ebene). Hierfür verwendeten wir die Toolbox SPM12. Für die statistische Testung wurde ein zweistufiger Ansatz mit zufälligen Effekten auf Grundlage des allgemeinen linearen Modells (ALM) genutzt. Mit diesem Modell war es möglich, Unterschiede in der Aktivierung einzelner Voxel darzustellen. Hierfür wurde jeder fMRT-Aufnahme einer zu

diesem Zeitpunkt stattgefundenen Bedingung zugeordnet. Bei der vorliegenden Untersuchung extrahierten wir drei Bedingungen (Langsame Berührung, schnelle Berührung, keine Berührung) als Regressoren. In die Berechnung wurden außer den drei genannten Bedingungen auch die sechs Ausrichtungsparameter (drei Rotationen, drei Translationen) sowie ein konstanter Fehlerterm als Störfaktor mit einbezogen. Die sich hieraus ergebenden zehn Regressoren pro Zeitserie wurden in dem ALM berücksichtigt. Betrachtet man beide fMRT-Messungen (prä/post) lag die Anzahl der Regressoren insgesamt bei 20. Außerdem bildeten wir Kontraste (Ausmaß des Unterschieds in der Signalstärke) zwischen den Bedingungen. Dieser Schritt diente der Identifizierung von Aktivierungsclustern. Hierbei konzentrierten wir uns auf die zwei Kontraste: langsame Berührung minus keine Berührung sowie schnelle Berührung minus keine Berührung. Durch die Bildung dieser Kontraste wurde es möglich, die anderen Faktoren, wie beispielsweise visuelle oder situative Faktoren, auszuschließen.

Als Ergebnis der Analyse auf erster Ebene erhielten wir pro Probanden jeweils vier Aktivierungskarten für die Faktorenkombinationen aus Geschwindigkeit (schnell/langsam) und Zeit (Prä-Messung (T1) /Post-MRT-Messung (T2)). Durch diese erzeugten Kontrastbilder war es möglich, die zustandsabhängige Aktivierung mit dem Ausgangswert der Aktivierung zu vergleichen (Heun und Meyer-Lindenberg, 2001; Wohlschläger und Kellermann, 2013).

2.5.3 Analyse auf zweiter Ebene (Gruppenstatistik)

Die anschließende Analyse auf zweiter Ebene zielte auf den Vergleich von Patienten und Kontrollen, sowie Responder und Non-Responder ab.

Zur Berechnung der wesentlichen Hauptkontraste der ersten Ebene (langsame Berührung minus keine Berührung; schnelle Berührung minus keine Berührung) verwendeten wir getrennte Varianzanalysen (ANOVA). Unsere Testungen beinhalteten die within-Subjekte Zeit (T1/T2) und Geschwindigkeit (schnelle/langsame Berührung), sowie die between-Subjekte Gruppe (Patient/Kontrolle) und Reaktion (Responder/Non-Responder).

Zusätzlich betrachteten wir die Interaktionen zwischen den einzelnen Haupteffekten: Zeit*Gruppe, Geschwindigkeit*Gruppe, Zeit*Geschwindigkeit, und Zeit*Geschwindigkeit*Gruppe.

Anschließend führten wir eine Analyse des gesamten Gehirns durch. Die p-Werte wurden für Mehrfachvergleiche family-wise Fehler korrigiert (FWE) und $p < 0,05$ wurde als Signifikanzschwelle festgesetzt.

Bei der fMRT-Hauptanalyse konzentrierten wir uns auf bestimmte bilaterale Areale von besonderem Interesse (Regions of Interest (ROI)). Wir legten einen Signifikanz-Schwellenwert von $p < 0,05$ fest. Die p-Werte wurden gegebenenfalls FWE korrigiert. Für diese ROI-Analyse untersuchten wir folgende Lokalisationen auf aufgabenspezifische Effekte: NAC, somatosensorischer Kortex, subgenualer anteriorer cingulärer Kortex (sgACC), perigenualer anteriorer cingulärer Kortex (pgACC), supracollosaler anteriorer cingulärer Kortex (scACC), posteriore Insula, anteriore Insula, Nucleus Caudatus, Putamen und Rolandic Operculum. Sämtliche Gebiete waren anatomisch gemäß dem automated anatomical labelling Atlas 3 definiert (Rolls et al., 2020).

Durch diese Vorgehensweise war es möglich, die Daten auf voxelweise, signifikante Aktivierung zu überprüfen. Zusätzlich ist es nützlich, die Signifikanz einer räumlichen Ausdehnung mehrerer zusammenhängender aktivierter Voxel zu bestimmen (Heun und Meyer-Lindenberg, 2001).

2.6 Statistische Datenauswertung

Für die statistische Analyse der Verhaltensdaten der Berührungsaufgabe führten wir Kovarianzanalysen (ANCOVA) für die Vergleiche zwischen Patienten mit der Kontrollgruppe und Responder mit Non-Responder durch. Hierzu nutzten wir das Statistikprogramm SPSS. Für sämtliche Analysen wurden die Kontraste der ersten Ebene in separate faktorielle Modelle eingegeben und die Haupteffekte Geschwindigkeit (schnelle/langsame Berührungen) und Zeit (vor/nach der Behandlung als within-subjekt-Faktoren sowie die

Haupteffekte Gruppe (Patienten/Kontrollen, Responder/Non-Responder) als between-subjekt-Faktoren und ihre jeweiligen Interaktionen berechnet. Das Geschlecht wurde als Kovariate festgelegt.

Für die statistische Auswertung der HAMD berechneten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen. Hierfür legten wir die Gruppe als between-subjekt-Faktor und die Zeit als within-subjekt-Faktor fest, um Veränderungen zwischen den Gruppen vor und nach der Behandlung erfassen zu können. Der exakte Test nach Fischer wurde für den Vergleich kategorialer Variablen (Gruppenvergleiche, Geschlechtervergleiche) verwendet. Außerdem nutzten wir den t-Test für sämtliche Zweigruppenvergleiche. Der t-Test wurde dabei für die Vergleiche zwischen Patienten und Kontrollen, sowie zwischen Responder und Non-Responder gebraucht. Das partielle Eta-Quadrat diente als Maß für die Effektgröße. Sämtliche p-Werte sind zweiseitige Werte, wobei das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ mit gegebenenfalls Bonferroni-Korrektur festgelegt wurde.

3. Ergebnisse

3.1 Demographie und klinische Ergebnisse

Die Patienten und die Kontrollgruppe unterschieden sich weder in der Verteilung der Geschlechter noch im Durchschnittsalter oder in der Anzahl der Bildungsjahre signifikant (s. Tabelle 2 (Tab.)).

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei dem HAMD-Ausgangswert. Der Ausgangswert war mit $17,26 \pm 5,63$ signifikant über dem Wert der gesunden Probanden ($0,23 \pm 0,58$). Nach Beendigung des stationären Aufenthaltes verbesserte sich das Endergebnis der HAMD bei den Patienten deutlich. Es zeigte sich ein Abfall des Depressionsscores von $17,26 \pm 5,63$ auf $10,21 \pm 5,78$. Die Durchführung des gepaarten T-Testes ergab eine signifikante Verbesserung (s. Tab. 2). Die Gesamtheit der Patienten verbesserte den Hamilton-Score um 40,40 % ($\pm 28,67$ %).

Bei dem demografischen Vergleich der Responder (n=23) mit den Non-Respondern (n=30) konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (s. Tab. 3). Für die Definition eines Responders setzten wir eine Reduktion um mindestens 50 % des HAMD-Ausgangswertes voraus. Es fiel auf, dass beide Gruppen eine klinische Verbesserung erzielten. Dabei erreichten die Responder eine Reduktion des Depressionsscores von $65,36 \pm 12,14$ %. Bei den Non-Respondern lag dieser Wert bei $21,26 \pm 22,11$ % (s. Tab. 3). Die Durchführung von Kontrasten wies auf eine kontinuierliche wöchentliche Verbesserung bei den Respondern hin (alle $p < 0,001$), während sich die Non-Responder nur nach der ersten Behandlungswoche verbesserten ($p = 0,180$), nicht aber in den darauffolgenden Wochen ($p > 0,200$).

Auch der Wert im Fragebogen für soziale Berührung unterschied sich signifikant zwischen Patienten und Kontrollprobanden. Hierbei lag die Gesamtpunktzahl des STQs bei den Patienten im Mittel bei $36,71 \pm 11,26$ und für die gesunden Kontrollen bei $27,23 \pm 7,42$ ($t_{(86,63)} = 4,825$, $p < 0,001$). Bei der Interpretation des Wertes ist zu beachten, dass bei einem höheren Punktwert auch die entsprechende Missempfindung gegenüber Berührungen größer wird (s. Tab. 2).

Responder und Non-Responder unterschieden sich in den Ergebnissen des STQs nicht signifikant ($t_{(49)}=0,260$, $p=0,796$).

Tab. 2: Klinische Ergebnisse (Patienten/Kontrollen)

Die Werte werden als Mittelwert angegeben. In Klammern steht die jeweilige Standardabweichung. Die p-Werte geben die Signifikanzniveaus an, die durch gepaarte t-Tests zum Vergleich der Verbesserung innerhalb der Patienten erreicht wurde. Die Signifikanzschwelle wurde auf $p<0,05$ festgelegt.

	Patienten (n = 51)	Kontrollen (n = 40)	p-Wert
HAMD Ausgangswert	17,26 ($\pm 5,63$)	0,23 ($\pm 0,58$)	<0,001
HAMD Endwert	10,21 ($\pm 5,78$)	-	-
STQ	36,51 ($\pm 11,16$)	27,15 ($\pm 7,34$)	<0,001

Tab. 3: Demografische Daten und klinische Ergebnisse (Responder/Non-Responder)

Die Werte (ohne Geschlecht) werden als Mittelwerte angegeben. In Klammern steht die jeweilige Standardabweichung. Die p-Werte geben die Signifikanzniveaus an, die durch unabhängige t-Tests oder exakte Tests nach Fisher zum Vergleich von Gruppen berechnet wurden. Die Signifikanzschwelle wurde auf $p<0,05$ festgelegt.

	Responder (n =23)	Non-Responder (n =30)	p-Wert
Geschlecht (M/W)	11/11	15/14	0,878
Alter (Jahre)	43,57 ($\pm 13,73$)	40,07 ($\pm 12,60$)	0,340
Bildungsjahre	15,39 ($\pm 3,87$)	16,27 ($\pm 6,39$)	0,565
HAMD Ausgangswert	16,48 ($\pm 5,33$)	17,87 ($\pm 5,86$)	0,378
HAMD Endwert	5,61 ($\pm 2,39$)	13,73 ($\pm 5,09$)	<0,001
HAMD-Reduktion (in %)	65,36 ($\pm 12,14$)	21,26 ($\pm 22,11$)	<0,001
STQ	36,65 ($\pm 12,77$)	36,40 ($\pm 9,98$)	0,936

3.2 Verhalten bei den Berührungs-Ratings – Ergebnisse

3.2.1 Vergleich der Geschlechter

Es fällt auf, dass sich die Bewertungen der depressiven Frauen in Bezug auf die schnellen Berührungen von den Bewertungen der depressiven Männer unterschied. Die weiblichen Teilnehmer der Patientengruppe bewerteten, im Vergleich zu den Männern, die schnellen Berührungen als signifikant weniger beruhigend ($t_{(51)} = -2,33$, $p = 0,024$) (s. Abb. 5). In der Kontrollgruppe trat dieser Effekt nicht auf. Dieses Phänomen wurde bei der Verhaltensanalyse berücksichtigt, indem das weibliche Geschlecht als Kovariate herausgerechnet wurde. Die Ergebnisse blieben dadurch bezüglich der Geschlechtsvariablen stabil.

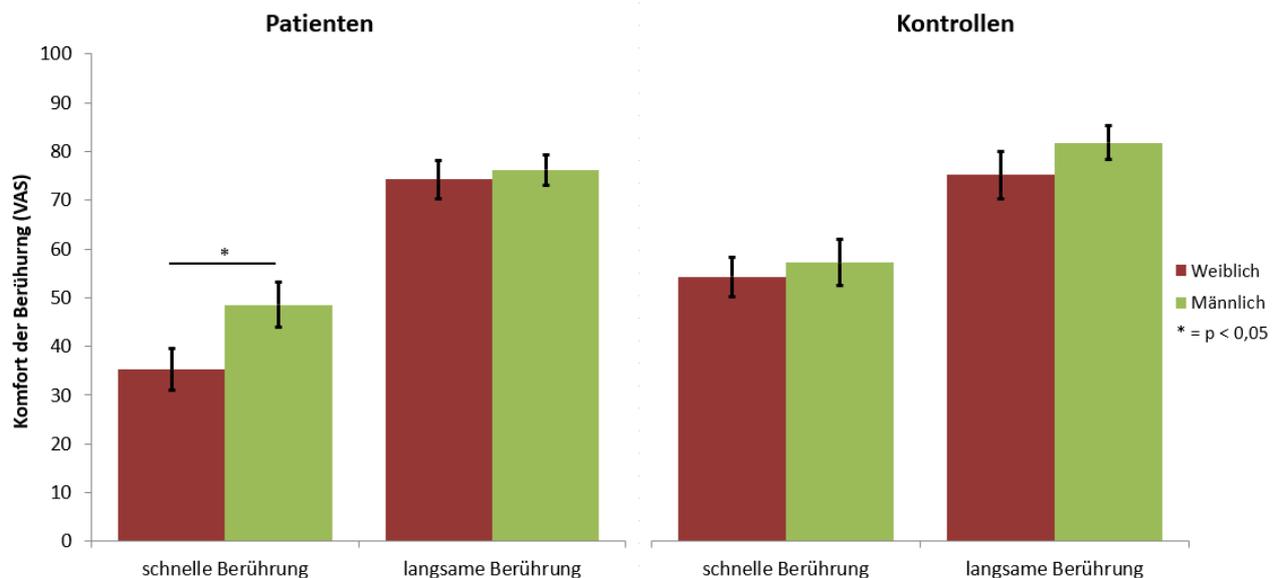


Abb. 5: Verhalten der Geschlechter bei dem Berührungsrating

In der Grafik wird das Berührungsrating der Geschlechter (Frauen vs. Männer) gegen die beiden Berührungsgeschwindigkeiten (schnell/langsam) aufgetragen. Bei den Patienten bewerten die weiblichen Teilnehmer die schnellen Berührungen signifikant niedriger als die männlichen. In der Kontroll-Gruppe fällt dieser Unterschied nicht auf. Die schmalen schwarzen Balken stellen den Standardfehler dar. Die Post-hoc-Tests werden mit * bzw. mit † angegeben (s. Legende).

3.2.2 Vergleich Patienten mit Kontrollgruppe

Zur Analyse der Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden wurde eine gemischte ANCOVA durchgeführt. Für den Haupteffekt Geschwindigkeit ergab die Auswertung der Berührungs-Ratings, im Einklang mit der bisherigen Literatur, dass sowohl die Patienten, als auch die Kontrollgruppe die langsamen Berührungen als signifikant beruhigender bewerteten ($F_{(1)}= 16,206$, $p<0,001$, $\eta_p^2=0,151$) (s. Abb. 6).

Zusätzlich zeigte der Haupteffekt Gruppe ein signifikantes Ergebnis. Die Patienten bewerteten die sozialen Berührungen, unabhängig von den Faktoren Zeit und Geschwindigkeit, negativer als die gesunden Kontrollen ($F_{(1)}=7,669$; $p=0,007$, $\eta_p^2=0,078$).

Bei genauerer Betrachtung fiel ein Trend für die Interaktion zwischen Gruppe und Geschwindigkeit auf ($F_{(1)}= 3,773$, $p=0,055$, $\eta_p^2=0,040$). Um das Ergebnis umfassend zu explorieren, führten wir weitere Post-hoc-Tests durch. Diese zeigten, dass nur die schnellen Berührungen ($t_{(92)}=3,06$, $p=0,003$, $\eta_p^2=0,58$) von den Patienten signifikant niedriger bewertet wurden als von den Kontrollen. Für die langsamen Berührungen konnte dieses Ergebnis nicht bestätigt werden.

Für den Haupteffekt Zeit fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Berührungen wurden sowohl bei der T1- als auch bei der T2-Messung ähnlich beruhigend bewertet ($F_{(1)}=0,168$, $p=0,682$, $\eta_p^2=0,002$).

Die Interaktion zwischen Geschwindigkeit und Zeit erbrachte hingegen signifikante Ergebnisse. Bei Einbezug der Berührungsgeschwindigkeit zeigten die Analysen eine Veränderung über die Zeit hinweg ($F_{(1)}=5,937$ $p=0,017$, $\eta_p^2=0,061$).

Die Interaktion zwischen Zeit und Gruppe ergab kein signifikantes Ergebnis ($F_{(1)}=1,885$, $p=0,173$, $\eta_p^2=0,020$) (s. Abb. 6).

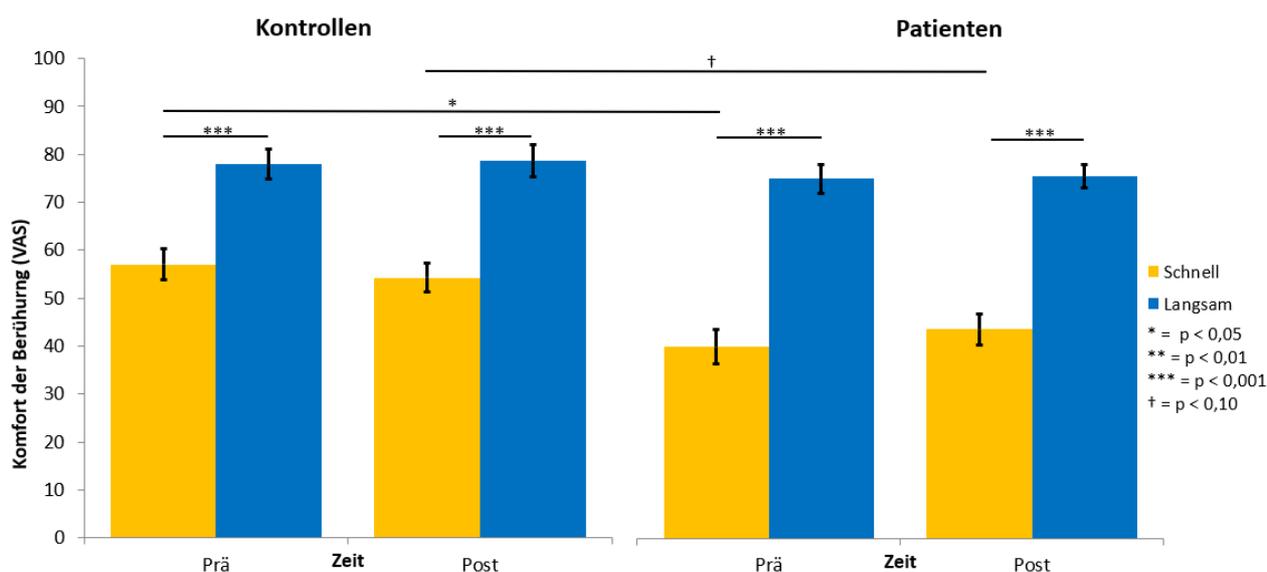


Abb. 6: Rating der Berührung: Patienten vs. Kontrollen

In der Grafik wird das Berührungsrating der beiden Gruppen (Patienten vs. Kontrollen) gegen die beiden Zeitpunkte der Messungen aufgetragen (Prä/Post). Die Komfortbewertungen nach langsamen Berührungen sind signifikant höher als nach schnellen Berührungen. Patienten beurteilen die schnellen Berührungen bei der T1-Messung niedriger als die Kontrollen. Bei der T2-Messung ist dieser Unterschied nicht signifikant. Die schmalen schwarzen Balken stellen den Standardfehler dar. Die Post-hoc-Tests werden mit * bzw. mit † angegeben (s. Legende).

Tab. 4: Haupteffekte und Interaktionseffekte für Patienten und Kontrollen

Für die Datenauswertung wurde die F-Teststatistik verwendet (F-Wert), für die die Freiheitsgrade (df) berücksichtigt wurden. Die p-Werte geben die Signifikanzniveaus an, die für die ANCOVAS erreicht wurden. Die Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Effekt	df	F	p-Wert	Partial Eta ²
Zeit	1,00	0,168	0,682	0,002
Zeit*Gruppe	1,00	1,885	0,173	0,020
Geschwindigkeit	1,00	16,206	<0,001	0,151
Geschwindigkeit*Gruppe	1,00	3,773	0,055	0,040
Zeit*Geschwindigkeit	1,00	5,937	0,017	0,061
Zeit*Geschwindigkeit*Gruppe	1,00	2,846	0,095	0,030
Gruppe	1,00	7,669	0,007	0,078

3.2.3 Vergleich Responder und Non-Responder

Eine weitere gemischte ANCOVA wurde für die Untersuchung der Reaktion auf die anti-depressive Therapie als Interaktionsfaktor (Responder/Non-Responder) durchgeführt. Der Haupteffekt Geschwindigkeit ergab ein übereinstimmendes Ergebnis zu den zuletzt beschriebenen Resultaten. Über alle Teilnehmer und Messzeitpunkte hinweg wurden die langsamen Berührungen, im Vergleich zu den schnellen Berührungen, durch höhere Komfortwerte beurteilt. ($F_{(1)}=16,590$, $p<0,001$, $\eta_p^2=0,249$). Dieser Unterschied verkleinerte sich signifikant über die Zeit von der T1-Messung zu der T2-Messung (Interaktion Zeit*Geschwindigkeit) ($F_{(1)}=4,152$, $p=0,047$, $\eta_p^2=0,077$).

Allerdings zeigten die Berührungs-Ratings keine eindeutigen Unterschiede bezüglich der beiden verschiedenen Gruppen ($F_{(1)}=3,298$, $p=0,339$, $\eta_p^2=0,018$).

Alle weiteren Interaktionen (Zeit*Gruppe, Geschwindigkeit*Gruppe, Zeit*Geschwindigkeit*Gruppe) wiesen keine signifikanten Resultate auf (s. Tab. 5).

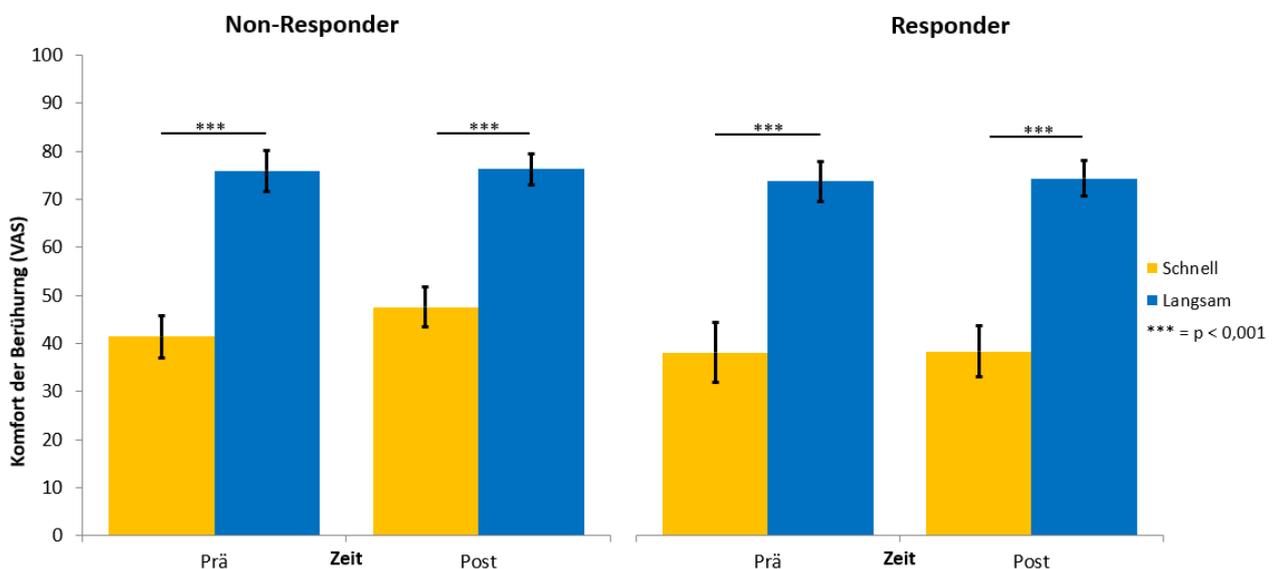


Abb. 7: Rating der Berührung: Non-Responder vs. Responder

In der Grafik wird das Berührungsrating der beiden verschiedenen Gruppen (Responder vs. Non-Responder) gegen die beiden Zeitpunkte der Messungen aufgetragen (Prä/Post). Die gelben Balken geben an, wie beruhigend die schnellen Berührungen waren, die blauen Balken stehen für die langsamen Berührungen. Die schmalen schwarzen Balken stellen den Standardfehler dar. Die Post-hoc-Tests werden mit * bzw. mit † angegeben (s. Legende).

Tab. 5: Haupteffekte und Interaktionseffekte für Responder und Non-Responder

Für die Datenauswertung wurde die F-Teststatistik verwendet (F-Wert), für die die Freiheitsgrade (df) berücksichtigt wurden. Die p-Werte geben die Signifikanzniveaus an, die für die ANCOVAS erreicht wurden. Die Signifikanzschwelle wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Effekt	df	F	p-Wert	Partial Eta ²
Zeit	1,00	0,151	0,699	0,003
Zeit*Gruppe	1,00	0,693	0,409	0,014
Geschwindigkeit	1,00	16,590	<0,001	0,249
Geschwindigkeit*Gruppe	1,00	0,253	0,617	0,005
Zeit*Geschwindigkeit	1,00	4,152	0,047	0,077
Zeit*Geschwindigkeit*Gruppe	1,00	1,001	0,322	0,020
Gruppe	1,00	0,930	0,339	0,018

3.3 Auswertung der fMRT-Daten Patienten vs. Kontrollgruppe

Insgesamt führten wir zwei Hauptanalysen durch. Der folgende Abschnitt konzentriert sich zunächst auf den Vergleich zwischen den fMRT-Daten der Patienten mit denen der Kontrollgruppe. Zusätzlich betrachteten wir die einzelnen Interaktionen in den zuvor definierten Regionen.

3.3.1 Aktivierung im Bereich des Nucleus Caudatus

Bei der Auswertung der fMRT-Scans fanden sich signifikante Unterschiede in der Aktivierung des rechten und linken Nucleus Caudatus unabhängig von der Berührungsgeschwindigkeit und der Zeit. Die gesunden Probanden zeigten beidseits eine höhere neuronale Reaktion auf Berührung (links: MNI=-14 20 12, $F_{(1,89)}=22,28$, $p=0,004$, $\eta_p^2=0,19$; rechts: MNI=10 10 12, $F_{(1,89)}=17,73$, $p=0,024$, $\eta_p^2=0,20$)(s. Abb. 8).

Die übrigen Effekte wiesen keine signifikanten Ergebnisse für den Nucleus Caudatus auf ($p > 0,05$).

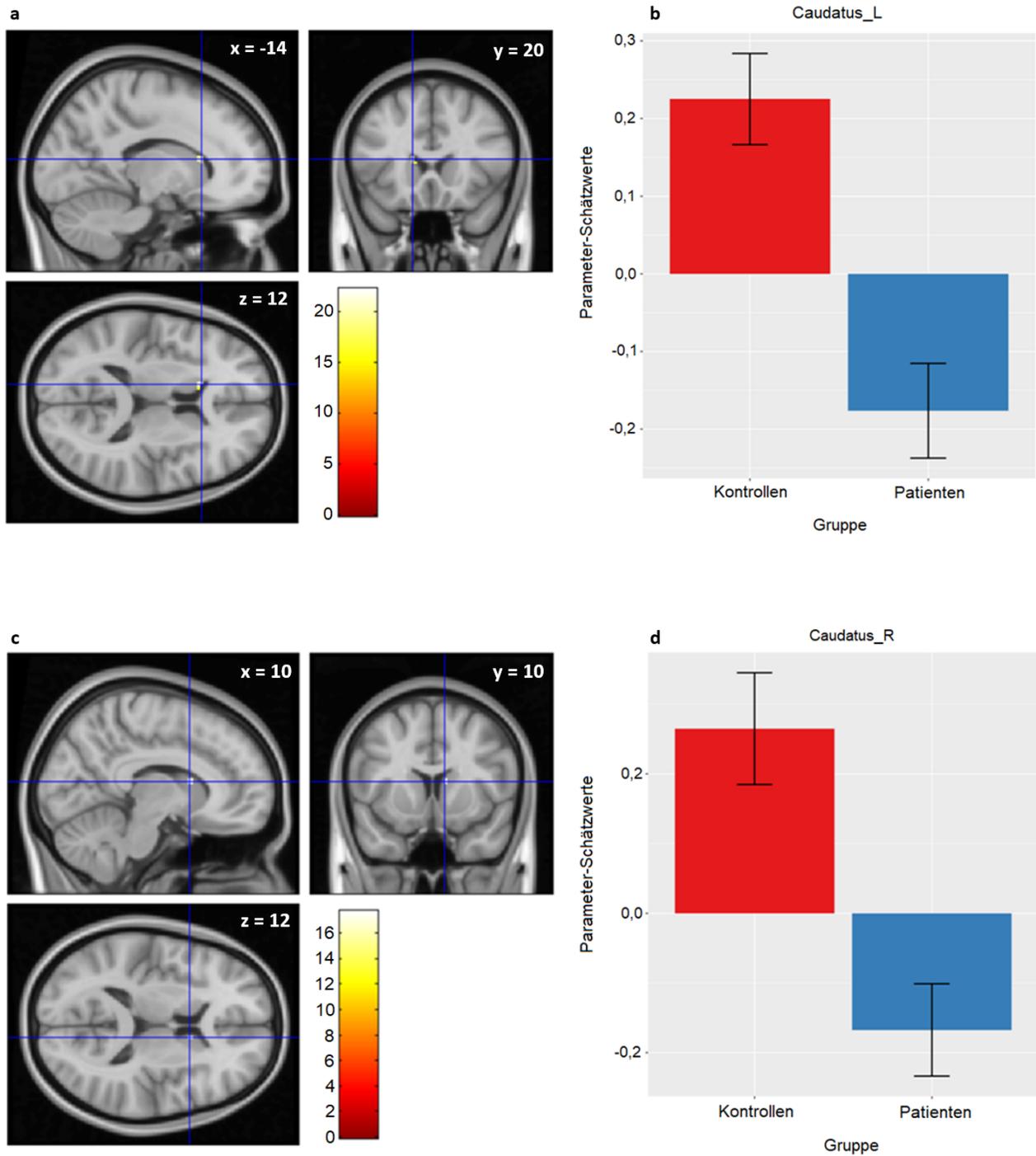


Abb. 8: Aktivierung im Nucleus Caudatus links und rechts

Teilnehmer ohne Depressionen (rot) wiesen im linken (a) und rechten (c) Ncl. Caudatus höhere neuronale Aktivität bei Berührung (Berührung > keine Berührung) auf (b und d) als Teilnehmer mit Depressionen (blau). Die schmalen schwarzen Balken stellen den Standardfehler dar.

3.3.2 Aktivierung im Bereich des Nucleus Accumbens (NAC)

Die Analyse des bilateralen NACs zeigten vergleichbare Ergebnisse zu denen des Nucleus Caudatus. Die Patienten wiesen eine signifikante Minderaktivierung, während der Berührung in diesem Bereich auf (links: MNI=-6 16 -4, $F_{(1,89)}=15,07$, $p=0,004$; rechts: MNI=4 14 -2, $F_{(1,89)}=12,64$, $p=0,013$) (s. Abb. 9).

Die weiteren Effekte ergaben keine eindeutigen Ergebnisse für den NAC ($p>0,05$).

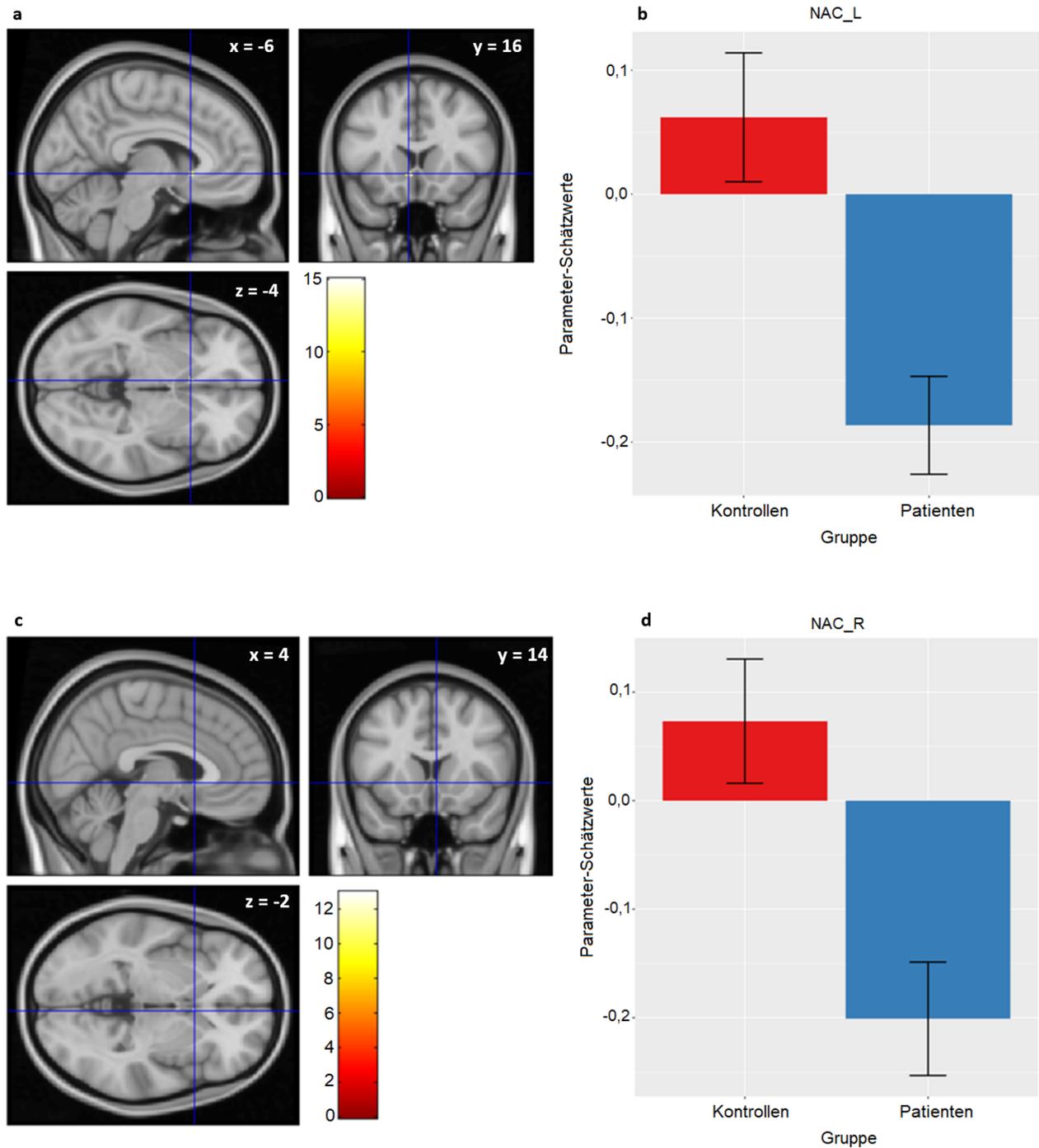


Abb. 9: Aktivierung im NAC links und rechts

Teilnehmer ohne Depressionen (rot) wiesen im linken (a) und rechten (c) NAC höhere neuronale Aktivität bei Berührung (Berührung > keine Berührung) auf (b und d) als Teilnehmer mit Depressionen (blau). Die schmalen schwarzen Balken stellen den Standardfehler dar.

3.3.4 Aktivierungen der weiteren Regionen von Interesse

Für alle übrigen Regionen von Interesse konnten keine signifikanten Effekte gefunden werden ($p > 0,5$).

3.4 Auswertung der fMRT-Daten Responder vs. Non-Responder

Die zweite Hauptanalyse untersuchte das Ansprechen auf die antidepressive Behandlung. Hierfür wurden die Responder mit den Non-Responder verglichen.

3.4.1 Aktivierung im Bereich des Gyrus Postcentralis

Bei dem Vergleich zwischen Responder und Non-Responder fiel ein signifikanter Haupteffekt *Zeit* im Gebiet des linken Gyrus Postcentralis auf. ($MNI = -60 -16 34$, $F_{(1,89)} = 30,42$, $p = 0,004$). Die neuronale Aktivierung war bei dem ersten fMRT-Scan (T1) höher als in der zweiten Messung (T2), welche nach der antidepressiven-Behandlung stattfand (s. Abb. 10).

Die weiteren Effekte ergaben keine eindeutigen Ergebnisse für den Gyrus Postcentralis ($p > 0,05$).

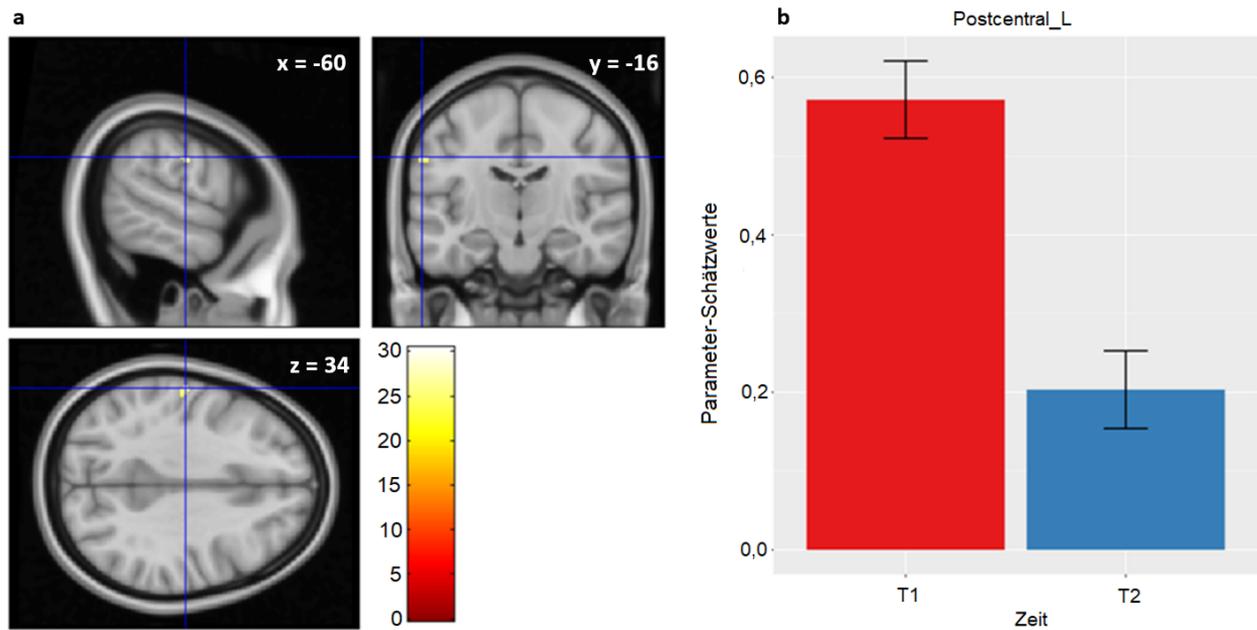


Abb. 10: Aktivierung im Gyrus Postcentralis links

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt vor der Behandlung (prä/rot) im linken Gyrus Postcentralis (a) höhere neuronale Aktivität bei Berührung (Berührung>keine Berührung) auf (b) als nach der Behandlung (post/blau). Die schmalen schwarzen Balken stellen den Standardfehler dar.

3.4.2 Aktivierung im Bereich der Insula anterior

In der Insula anterior fanden wir einen ähnlichen Effekt, wie zuvor beschrieben. Über alle Patienten hinweg zeigte sich unabhängig von der Geschwindigkeit und der Gruppe bei den Prä-Aufnahmen eine signifikante Mehraktivierung der linken Insula anterior im Vergleich zu den Post-Aufnahmen (MNI=-36 22 0, $F_{(1,89)}=17,96$ $p=0,043$). (s. Abb. 11).

Für die weiteren Effekte konnten keine signifikanten Ergebnisse für die Insula anterior ($p>0,05$) nachgewiesen werden.

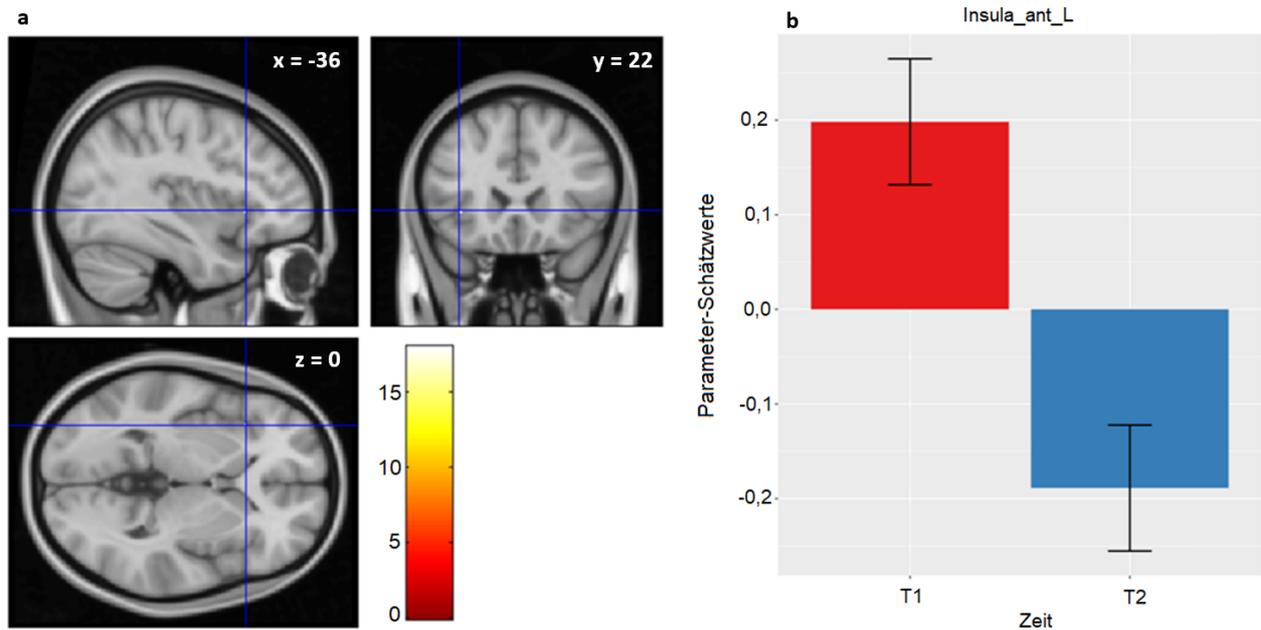


Abb. 11: Aktivierung in der Insula anterior links

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt vor der Behandlung (prä/rot) in der linken Insula anterior (a) höhere neuronale Aktivität bei Berührung (Berührung>keine Berührung) auf (b) als nach der Behandlung (post/blau). Die schmalen schwarzen Balken stellen den Standardfehler dar.

3.4.3 Aktivierung im Bereich des subcallosalen anterioren cingulären Kortex

Schließlich konnten wir unter dem Haupteffekt Zeit Unterschiede im rechten subcallosalen anterioren cingulären Kortex (scACC) nachweisen ($MNI=6\ 28\ 24$ $F_{(1,89)}=18,88$ $p=0,018$). Auch in diesem Bereich zeigte sich in der ersten Messung eine erhöhte neuronale BOLD-Reaktion bei der Berührung (s. Abb. 12).

Die weiteren Effekte ergaben keine signifikanten Ergebnisse für den scACC ($p>0,05$).

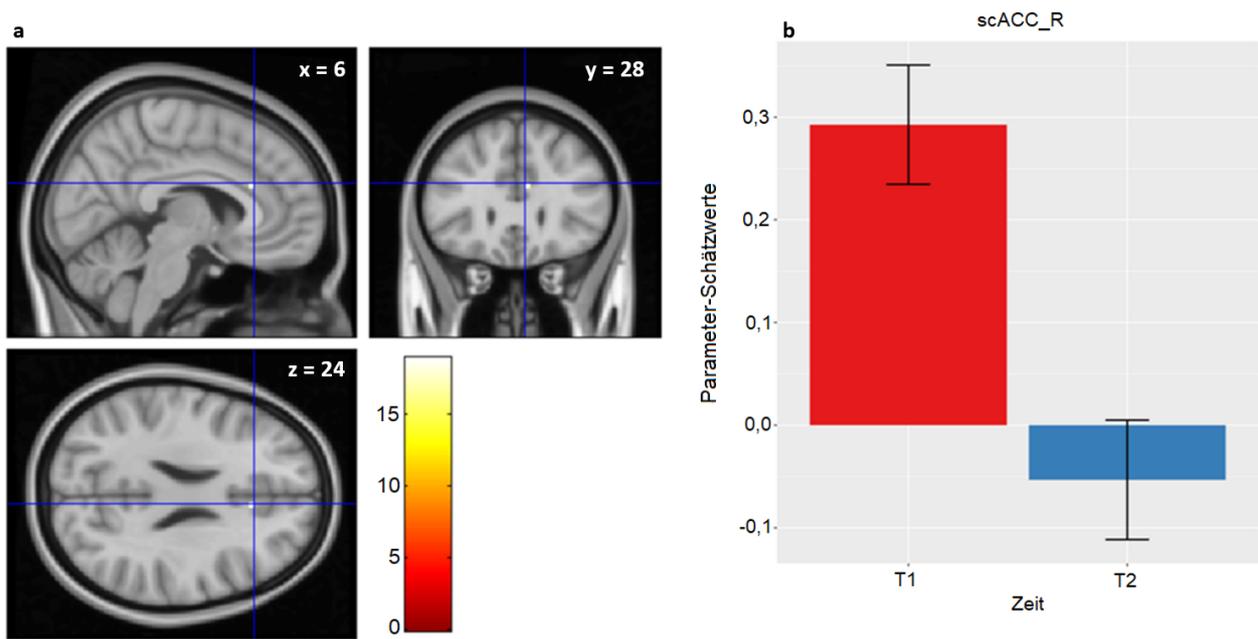


Abb. 12: Aktivierung im rechten scACC

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt vor der Behandlung (prä/rot) in dem rechten scACC (a) höhere neuronale Aktivität bei Berührung (Berührung>keine Berührung) auf (b) als nach der Behandlung (post/blau). Die schmalen schwarzen Balken stellen den Standardfehler dar.

3.4.4 Aktivierungen der weiteren Regionen von Interesse

In allen anderen Regionen von Interesse ließen sich keine signifikanten Ergebnisse nachweisen.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der demografischen Vergleichbarkeit der Daten zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden, die Ursachen für die signifikanten Unterschiede in der Erkrankung liegen.

Auch die demografischen Daten der Responder und Non-Responder wiesen keinerlei Unterschiede auf. Die beiden Gruppen unterschieden sich nur in Bezug auf das Ansprechen der Therapie.

Die Analyse des Verhaltens bei Berührung für den Vergleich Patienten/Kontrollen ergab bei Betrachtung des Hauptfaktors Geschwindigkeit, dass beide Gruppen die langsamen Berührungen als beruhigender beurteilten. Der Hauptfaktor Gruppe zeigte auf, dass die depressiven Patienten die Berührungen generell negativer als die gesunden Probanden bewerteten. Als Interaktionseffekt stellte sich heraus, dass es eine signifikante Wechselwirkung zwischen der Berührungsgeschwindigkeit und der Zeit, zwischen den beiden Messungen, gibt.

Bei dem Vergleich zwischen Responder und Non-Responder, fanden wir lediglich signifikante Unterschiede für den Hauptfaktor Geschwindigkeit und für die Interaktion Zeit*Geschwindigkeit.

Das weibliche Geschlecht wurde bei den Verhaltensanalysen als Kovariate herausgerechnet.

Bei der Datenanalyse der fMRT-Scans für den Hauptfaktor Gruppe (Patienten/Kontrollen) ergaben sich nach der Kontrastbildung (Berührung minus keine Berührung) in der Aktivierung der folgenden Gebiete signifikante Unterschiede: bilateraler Nucleus Caudatus sowie NAC beidseits. Die neuronale Reaktion war in diesen Arealen jeweils in der Kontrollgruppe höher. Die anderen Hauptfaktoren zeigten keine relevanten Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Auswertung für den Vergleich Responder/Non-Responder ergab für den Hauptfaktor Zeit signifikante Aktivierungsunterschiede in den folgenden Regionen: Gyrus Postcentralis links, rechter scACC und linke Insula anterior. Hierbei bestand jeweils zum Zeitpunkt der ersten Messung eine Mehraktivierung im Vergleich zum zweiten Messzeitpunkt nach der TMS-Behandlung.

4. Diskussion

Die hier vorliegende Studie untersucht die Verarbeitung sozialer Berührungen als Indikator für soziale Belohnungen zwischen gesunden und depressiven Probanden. Zusätzlich sollte herausgefunden werden, ob sich Veränderungen im Verhalten oder im neuronalen Belohnungssystem zwischen Responder und Non-Responder darstellen lassen. Für die Datenakquirierung nutzten wir verschiedene Fragebögen, die fMRT-Messung und klinische Inventare. Durch die fMRT-Untersuchung wurde es möglich, die Aktivierungen verschiedener Hirnareale während der zwischenmenschlichen Berührung zu ermitteln und in den unterschiedlichen Gruppen zu vergleichen.

Entsprechend der anfänglich formulierten ersten Hypothese berichteten depressive Patienten über höhere Aversion gegenüber zwischenmenschlichen Berührungen im Vergleich zur Kontrollgruppe und bewerteten sie als weniger beruhigend. Ebenfalls bestätigte sich die zweite Hypothese, indem die Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe eine beeinträchtigte neuronale Reaktion in Regionen des Belohnungsnetzwerkes zeigten. Im Speziellen wies der NAC und der Nucleus Caudatus eine verminderte Aktivierung während der affektiven Berührung auf. Den Hypothesen widersprechend blieben die genannten Unterschiede auch nach der antidepressiven Behandlung bestehen.

Entgegen unseren Erwartungen bewerteten Patienten, die auf die antidepressive Behandlung ansprachen, soziale Berührungen weder als tröstlicher noch zeigten sie hierauf eine erhöhte neuronale Reaktion in Bereichen des Belohnungsnetzwerkes. Außerdem vermuteten wir, dass die erhobenen neuronalen Effekte spezifisch für langsame Berührungen sind. Sämtliche Effekte traten allerdings unabhängig von der Berührungsgeschwindigkeit auf.

Die Patienten mit Depressionen bewerteten in den Ratings die Berührungen insgesamt negativer als die gesunden Kontrollprobanden. Dieses Phänomen bestätigt die Annahme, dass die Verarbeitung von sozialer Belohnung im Allgemeinen bei Depressiven beeinträchtigt ist. Es ergibt insgesamt den Anschein, dass die MD-Patienten einen geringeren positiven Nutzen aus sozialen Belohnungen ziehen. Dies könnte zu der Entstehung, sowie der Verstärkung von sozialer Isolation bei Depressionen führen. Es ist bekannt, dass

sich depressive Patienten häufig aus ihren sozialen Kreisen zurückziehen (Elmer und Stadtfeld, 2020; Visentini et al., 2018), was die Einsamkeit zusätzlich verstärkt (Achterbergh et al., 2020; Meltzer et al., 2013). Folgen der sozialen Isolation und Einsamkeit können eine ausgeprägte Symptomatik, eine verschlechterte Prognose (Holvast et al., 2015; Wang et al., 2018) sowie Suizidalität sein (Calati et al., 2019; Kim und Kihl, 2021). Diese Gegebenheiten stehen möglicherweise mit einem pathologisch veränderten Belohnungssystem im Zusammenhang. Viele wissenschaftliche Studien bestätigen, dass sich das Belohnungssystem von Depressiven, zu dem von Gesunden unterscheidet. So lassen sich vor allem Unterschiede im ventralen Striatum und im limbischen System finden. Die genannten Bereiche zeigen bei belohnenden Stimulationen eine verminderte neuronale Aktivierung, sowie verminderte funktionelle Konnektivität (Epstein et al., 2006; Nestler und Carlezon, 2006; Smoski et al., 2009). Außerdem wurde in postmortem-Studien ein geringeres Volumen in den beschriebenen Gehirnstrukturen nachgewiesen (Baumann et al., 1999; Brody et al., 2001; Drevets, 2001).

Zwischenmenschliche Berührung ist eindeutig ein wichtiger Bestandteil romantischer Beziehungen und fördert das psychologische und physiologische Wohlbefinden im Erwachsenenalter (Jakubiak und Feeney, 2017). Offensichtlich können romantische Berührungen Belohnungsregionen im Gehirn aktivieren (Kreuder et al., 2017). Durch ein beeinträchtigtes Belohnungsempfinden durch Berührungen, wie es bei Depressionen der Fall zu sein scheint, könnte der Drang nach körperlicher Nähe abgeschwächt sein. Diese Tatsache würde sich negativ auf die Sexualität und das allgemeine Wohlbefinden in romantischen Beziehungen auswirken (Muisse et al., 2014; Gullledge et al., 2003) und schließlich zur Trennung führen. Sämtliche Faktoren dürften sich primär negativ auf einen Geneigungsprozess auswirken (Strinnholm et al., 2019; Woods et al., 2021) und könnten im schlimmsten Fall zu einem Suizid führen (Calati et al., 2019).

Wir konnten feststellen, dass der NAC und der Nucleus Caudatus während der affektiven Berührung beidseitig eine signifikante Minderaktivierung in den Gehirnen der Patienten aufwiesen. Die Ergebnisse bezogen sich nur auf die Gruppenzugehörigkeit und müssen daher unabhängig von der Berührungsgeschwindigkeit und der Zeit betrachtet werden.

Da die Befunde über die Zeit konstant blieben, hat es weder im NAC noch im Nucleus Caudatus eine Therapie-Responsivität gegeben.

Es gibt Hinweise dafür, dass sich bei Depressiven strukturelle Hirnveränderungen im Bereich des NACs und des Nucleus Caudatus (Koolschijn et al., 2009) finden. Patienten mit einer lebenslangen MD zeigen bilateral verkleinerte NACs im Vergleich zu gesunden Probanden (Ancelin et al., 2019). Es besteht wissenschaftliche Evidenz darüber, dass die Anhedonie (Hauptsymptom der MD) mit einer Minderaktivierung des ventralen Striatums (NAC ist Teil dieser Region) einhergeht (Gorwood, 2008; Keedwell et al., 2005). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine weitere fMRT-Studie, in der die Reaktion auf positive Stimuli gemessen wurde. Hierbei konnte eine signifikante geringere bilaterale Aktivierung des ventralen Striatums bei den depressiven Probanden nachgewiesen werden (Epstein et al., 2006).

Eine andere fMRT-Studie analysierte darüber hinaus den Zusammenhang zwischen anhedonischen Symptomen und Basalganglienvolumen und fand heraus, dass Depressive signifikant schwächer auf Gewinne im linken NAC und beidseitig im Nucleus Caudatus reagierten und dass die Anhedonie und der Schweregrad der Depression mit einem reduzierten bilateralen Nucleus Caudatus Volumen assoziiert sind (Pizzagalli et al., 2009b).

Sämtliche Ergebnisse weisen darauf hin, dass Dysfunktionen des Belohnungssystems zu der Pathogenese der MD beitragen und verantwortlich für die Symptome Anhedonie und Interessenlosigkeit sein könnten. Andererseits wäre es auch möglich, dass das Symptom Anhedonie zu einer Herabregulierung des Belohnungssystems führt. Insgesamt liegt es nahe, dass beide Faktoren einer noch näher zu bestimmenden Beziehung unterliegen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse unserer Studie lässt sich folgern, dass das Belohnungssystem mit der Schlüsselstruktur des NACs sowie des Nucleus Caudatus bei den Patienten pathologisch verändert ist. Es wird deutlich, dass die soziale Berührung als Art der Belohnung angesehen werden kann und dass die Erkrankung zu einer Desensibilisierung bezüglich sozialer Berührung führt.

Auffällig ist, dass sich, entgegen unseren Erwartungen, die beschriebene Aktivitätsminderung im NAC und im Nucleus Caudatus unter der Therapie nicht veränderte. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass es sich hierbei um ein stabiles phänotypisches

Merkmal von Patienten mit MD handelt, dass trotz einer wirksamen antidepressiven Therapie und einem klinisch verbesserten Zustand bestehen bleibt. Die beschriebene These wird durch weitere Studien zur remittierten MD bestätigt, welche zeigen, dass sowohl das Verhalten auf Belohnungen (Pechtel et al., 2013; Weinberg und Shankman, 2017) als auch die neuronale Belohnungsverarbeitung (Dichter et al., 2012; Geugies et al., 2019) dauerhaft beeinträchtigt ist. Eine Persistenz der Anhedonie auch nach einer Genesung von der Erkrankung könnte dieses Ergebnis hinreichend erklären (Conradi et al., 2011; Schrader, 1997). Des Weiteren mag die relativ kurze Zeitspanne zwischen den beiden fMRT-Sitzungen eine Ursache für die Beständigkeit unserer Ergebnisse sein. Über alle Patienten hinweg war eine 40,4-prozentige Symptomverbesserung zu verzeichnen, welche über einen längeren Beobachtungszeitrahmen möglicherweise noch ausgeprägter gewesen wäre und eventuell eine Normalisierung der erhobenen Messdaten der Belohnungsverarbeitung ermöglicht hätte.

Wir gingen davon aus, dass eine CT-optimale Berührung (langsame Berührung) die Bereiche des Belohnungsnetzwerkes stärker aktivieren würde als eine schnelle Berührung. Fraglich bleibt, warum die im Nucleus Caudatus und NAC gefundenen neuronalen Effekte keine Abhängigkeit von der Berührungsgeschwindigkeit aufwiesen. Ursachen hierfür können vielfältige Störvariablen sein, die sich auf den Versuchsaufbau ausgewirkt haben könnten, wie zum Beispiel der Berührungsdruk. Da die Berührungen durch menschliche Hände und unterschiedliche Versuchsleiter ausgeführt wurden, war nicht immer gewährleistet, dass sämtliche Berührungen identisch waren. Möglicherweise wird die Geschwindigkeit bei der Empfindung vieler Probanden vom Druck ganz oder teilweise dominiert, und uns bleibt die Wirksamkeit der Geschwindigkeit verborgen. Andererseits könnte auch eine zu geringe Anzahl an Teilnehmenden ein signifikantes Ergebnis verhindert haben.

Die Befunde unserer Studie bestätigen, dass die langsamen Berührungen (5 cm/s) als beruhigender bewertet werden. Zuvor hatten weitere Studien bewiesen, dass Berührungen mit einer Geschwindigkeit von höchstens 1-10 cm/s die Neurone (CT-Afferenzen) am stärksten aktivieren und somit als am angenehmsten beurteilt werden (Löken et al., 2009). Die Funktion dieser langsam leitenden CT-Afferenzen ist bislang noch unklar. Allerdings steht fest, dass die langsame Leitgeschwindigkeit der CT-Afferenzen weder für taktile Stimulationen noch für Temperaturempfindungen und Schmerz nützlich ist. Plausibler

scheint eine Beteiligung an limbischen Funktionen, insbesondere an den emotionalen Aspekten und verhaltensmäßigen Reaktionen der taktilen Wahrnehmung zu sein (Olausson et al., 2002).

Werden ausschließlich die Patienten betrachtet, zeigt sich im Bereich des bilateralen Gyrus postcentralis eine signifikante Aktivierungsabnahme über die Zeit hinweg.

Einige Studien belegen, dass der primäre somatosensorische Kortex bei allen Arten von taktilen Reizen (angenehm, neutral, unangenehm) aktiviert wird (Hua et al., 2008; Rolls et al., 2003b). Dabei aktivieren die neutralen Berührungen das Areal am meisten (Rolls et al., 2003b).

Eine weitere Forschungsarbeit weist nach, dass der S1 vor allem bei der Differenzierung der Berührungsintensität und der Propriozeption eine Rolle spielt und weniger, an der belohnenden Wahrnehmung von Berührungen beteiligt ist (Case et al., 2016b).

Die Abnahme der Aktivierung im Gyrus postcentralis bei der 2. fMRT-Messung scheint auf einen Gewöhnungseffekt hinzudeuten. Außerdem könnte eine veränderte Wahrnehmung der affektiven Berührung ursächlich sein, welche sich allerdings nicht in der Kontrollgruppe gezeigt hat. Dies weist eventuell darauf hin, dass sich die „pathologische“ Aktivierung im Bereich des Gyrus postcentralis bei den Patienten an die „normale“ Aktivierung der Kontrollgruppe angepasst hat. Anfänglich wurden die zwischenmenschlichen Berührungen möglicherweise als neutral wahrgenommen, jedoch nach der dreiwöchigen Behandlung vermehrt affektiv erlebt und bewertet. Da allerdings kein Unterschied zwischen Responder und Non-Responder nachgewiesen werden konnte, ist es möglich, dass auch die zwar weniger ausgeprägte klinische Verbesserung der Non-Responder zu dem Effekt beigetragen haben könnte.

Im Hinblick auf die linksseitige Insula anterior fiel bei Nichtberücksichtigung der Berührungsgeschwindigkeit und der Gruppenzugehörigkeit eine signifikante Minderaktivierung in der T2-Messung im Vergleich zu der T1-Messung auf.

Da wir an dieser Stelle nur die Patienten betrachten, bleibt es unklar, ob der T1-Wert bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen erhöht war und sich im Verlauf der Zeit normalisiert, oder ob die Aktivierung zum Zeitpunkt T1 normal war und dann im Verlauf abgefallen ist. Letzteres könnte für einen Gewöhnungseffekt sprechen.

Schließlich ließen sich noch Veränderungen für den rechten scACC ermitteln. Auch hierbei zeigte sich gemittelt zwischen allen Patienten eine signifikante geminderte Aktivierung in der T2-Messung, gegenüber der T1-Messung.

Interessanterweise zeigen bildgebende Studien bei Depressiven zwar ein geringeres Volumen (Rodríguez-Cano et al., 2014), aber eine erhöhte Erregung im Bereich des ACCs (Drevets et al., 2008). Man vermutet, dass der ACC bei der Pathophysiologie der MD eine Rolle spielen könnte (Hamani et al., 2011).

Zudem scheint die Hyperaktivität in diesem Bereich mit einem besseren Ansprechen auf eine antidepressive Therapie sowie auf eine EKT verbunden zu sein (Wu et al., 1999). Gleichzeitig kommt es zu einer Aktivitätsabnahme im Verlauf einer erfolgreichen antidepressiven Therapie (Drevets et al., 2002; Holthoff et al., 2004), oder einer EKT (Nobler et al., 2001).

Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich nach der Intervention eine Aktivitätsminderung bei den Patienten. Hierbei könnte es sich sowohl um einen Gewöhnungseffekt handeln als auch um eine funktionelle Veränderung, bedingt durch eine effektive Therapie. Dieser Effekt könnte einerseits nur durch eine Veränderung im Bereich des scACCs der Responder über die Zeit erklärt werden. Bei stark ausgeprägter Veränderung könnte diese, gemittelt über alle Patienten, ein signifikantes Ergebnis erzeugen. Allerdings hätte sich in diesem Fall auch ein Gruppenunterschied zeigen müssen. Eventuell könnte ein Power Problem ursächlich dafür sein, dass sich keine signifikanten Gruppenunterschiede aufzeigen ließen, da nach dem Split der Patientengruppe die einzelnen Gruppen nur noch halb so groß waren. Andererseits besteht die Möglichkeit, dass es einen generellen Zusammenhang mit der klinischen Besserung aller Patienten gibt. Auch die Non-Responder wiesen teilweise eine klinische Verbesserung ihrer Symptome auf und könnten somit auch zu einer Aktivitätsminderung im Bereich des ACCs beitragen.

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse sei auf einige Limitationen hingewiesen:

In der durchgeführten Studie wurde auf die Verwendung einer zusätzlichen nicht-sozialen Kontrollbedingung verzichtet. Diese Tatsache erschwert die Unterscheidung zwischen sozialen und rein physiologischen Eigenschaften der Berührung. Allerdings gibt es vergleichende Studien an gesunden Kontrollprobanden, in denen verschiedene Paradigma von Berührungsbedingungen verwendet wurden, mit denen unsere Studie im Einklang steht

(Nummenmaa et al., 2016; Scheele et al., 2014a; Zimmermann et al., 2018). Zukünftige Studien sollten darauf achten, Nicht-soziale-Berührungsbedingungen mit in die Untersuchungen einzubeziehen.

Des Weiteren war die antidepressive Behandlung der Patienten heterogen. Zwar erhielten alle Teilnehmer die standardisierte rTMS-Behandlung, aber zusätzlich erfolgte eine Anpassung der medikamentösen antidepressiven Therapie, sowie psychotherapeutische Maßnahmen während des stationären Aufenthaltes. Dabei wurde stets nach der Leitlinie für die Behandlung von MD gehandelt. Welchen Einfluss diese Umstände auf die Studienergebnisse haben, bleibt ungewiss.

Außerdem verwendeten wir kein Belohnungs-spezifisches Paradigma. Bisherige Studien nutzten als Belohnungs-spezifische Paradigmen vor allem monetäre Gewinne, das Zeigen von positiven Bildern, oder das Abspielen von Musik (Ng et al., 2019). Ob die soziale Berührung den gleichen Effekt auf das Belohnungssystem beim Menschen ausübt, wie es die bislang herkömmlichen Belohnungs-spezifischen Paradigmen tun, ist unklar.

Wir führten kein randomisiertes kontrolliertes Studiendesign durch, weshalb nicht auszuschließen ist, dass es zu falsch-positiven Schlussfolgerungen gekommen ist. Zukünftige Studien sollten auf dieses Studiendesign zurückgreifen.

Allgemein muss angemerkt werden, dass wahrscheinlich eine höhere Stichprobenanzahl nötig gewesen wäre, um validere Aussagen über die durchgeführten Untersuchungen zu treffen. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass es während der lang andauernden fMRT-Untersuchung zu einem Konzentrationsverlust der Teilnehmenden gekommen ist und die Bearbeitung der Aufgabe hierunter litt. Außerdem muss beachtet werden, dass die Berührungen von verschiedenen Versuchsleitern durchgeführt wurden und nicht gewährleistet werden konnte, dass immer der gleiche Druck ausgeübt wurde. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die nicht hundertprozentig einheitlichen Untersuchungsbedingungen, der eventuelle Konzentrationsverlust der Probanden und die relativ begrenzte Teilnehmerzahl die erhobenen Ergebnisse beeinflusst haben könnten.

Abschließend kann man postulieren, dass diese Untersuchungen die Rolle der sozialen Belohnungsverarbeitung bei Depressionen verdeutlichen und dazu beitragen, das Verständnis von Anhedonie, eines der Kernsymptome der Depression, zu verbessern. Insgesamt konnte eine Beeinträchtigung der Erfahrung und der neuronalen Reaktion auf

soziale Berührungen bei Patienten mit MD nachgewiesen werden. Darüber hinaus kann man schließen, dass die beschriebenen Effekte eine Vorhersage für das Ausbleiben von Reaktionen auf soziale Belohnungen sein könnten. Es scheint, als würden diese Einschränkungen sogar nach Verbesserung der klinischen Symptome, bzw. der Genesung fortbestehen, was zu anhaltenden Störungen des sozialen Verhaltens führen könnte. Zukünftige Studien sollten diese Untersuchungsergebnisse bestätigen. Aufgrund verheerender Folgen der pathologischen Belohnungsverarbeitung bis hin zu sozialer Isolation (Strinnholm et al., 2019; Woods et al., 2021) und Suizid (Calati et al., 2019), sollten sich neue Behandlungsansätze darauf konzentrieren, das Verhalten auf soziale Belohnungen von depressiven Patienten zu stärken. Verschiedene Therapieansätze beinhalten diesen belohnungsorientierten Behandlungsansatz bereits. Die Verhaltensaktivierungstherapie zur Behandlung von Depressionen hat sich als wirksam erwiesen (Hopko et al., 2003; Luoto et al., 2018) und scheint Einfluss auf die striatale Reaktion bei der Bearbeitung von Belohnungsaufgaben zu haben (Dichter et al., 2009). Ein weiterer guter Ansatz ist die Behandlung der körperlichen Komponente der Berührungsaversion durch gezielte Beeinflussung der gestörten Körperwahrnehmung (Fuchs, 2001; Fuchs und Schlimme, 2009). Hierzu gab es bereits aussichtsreiche Studien, die körperbasierte Interventionen in Form von Körperpsychotherapie (Röhrich et al., 2013) und Massagen (Arnold et al., 2020) anwendeten. In Zukunft sollten diese Behandlungsansätze ausgeweitet und versiert werden, um Patienten mit Depressionen multimodal therapieren zu können

5. Zusammenfassung

Depressionen ist eine der häufigsten psychischen Erkrankungen unserer Gesellschaft und hat damit einen hohen Stellenwert für unser Gesundheitssystem. Die Verarbeitung sozialer Belohnungen hängt im Wesentlichen mit Sozialverhalten zusammen. Bislang ist jedoch nicht bekannt, welche Auswirkungen schwere depressive Störungen auf die Verarbeitung sozialer Belohnungen haben.

Ziel der hier vorliegenden Studie ist es herauszufinden, ob die Verarbeitung sozialer Berührungen als Maß für soziale Belohnung bei Patienten mit Depressionen gestört ist und, inwieweit sich diese Verarbeitung von gesunden Kontrollprobanden unterscheidet. Zusätzlich wurde untersucht, ob es nach einem vierwöchigen stationären Aufenthalt, der eine antidepressive Therapie beinhaltete, zu einer Veränderung in der Berührungsverarbeitung kommt.

Hierzu führten wir eine kontrollierte Prä/Post-Längsschnittstudie durch, für die insgesamt 51 Patienten und 40 gesunde Teilnehmer jeweils beider Geschlechter im Alter zwischen 20 und 60 Jahren rekrutiert wurden. Sämtliche Patienten wurden im Zeitraum zwischen Juni 2016 und April 2018 stationär in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn aufgenommen.

Zur Untersuchung der neuronalen Berührungsverarbeitung wurde ein soziales Berührungsparadigma im Rahmen eines fMRT-Scans durchgeführt. Anschließend führten wir einen Vergleich der neuronalen Reaktionen auf soziale Berührungen im Belohnungsnetzwerk zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe durch. Außerdem verglichen wir die Verhaltensbewertungen des Berührungskomforts sowie die allgemeine Aversion gegenüber sozialen Berührungen in den beiden Gruppen.

Insgesamt zeigte sich nach dem stationären Aufenthalt über alle Patienten gemittelt eine klinische Verbesserung von 40,4 %. Erwartungsgemäß bewerteten die Patienten die zwischenmenschlichen Berührungen als weniger beruhigend und lehnten sie im Vergleich zu der Kontrollgruppe vermehrt ab. Die fMRT-Analysen wiesen unabhängig von der Zeit bei den Patienten im bilateralen Nucleus Accumbens, sowie im Nucleus Caudatus beidseitig eine verringerte neuronale Reaktion nach.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Verarbeitung von sozialen Berührungen, als Metrik für soziale Belohnungen bei Patienten mit Depressionen beeinträchtigt ist. Der

beschriebene Effekt persistierte unabhängig von der Behandlung über die Zeit und blieb trotz einer klinischen Symptomverbesserung nachweisbar. Dies lässt darauf schließen, dass die pathologische Belohnungsverarbeitung trotz der klinischen Stabilisierung fortbesteht. Somit können auch bei Genesung anhaltende soziale Einschränkungen bei den Beteiligten bestehen bleiben und dies zur Entstehung oder Verstärkung sozialer Isolation führen.

Angesichts dieser negativen Folgen sollten zukünftige Studien die aufgeführten Ergebnisse bestätigen und neue Behandlungsansätze entwickeln, die vermehrt auf die Verarbeitung von Belohnungen und Störungen der Körperwahrnehmung ausgerichtet sind.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verschaltung des Belohnungssystems (Kalivas und Nakamura, 1999)	14
Abb. 2: Schematischer zeitlicher Ablauf des BOLD-Effektes (Jäncke, 2005)	30
Abb. 3: Ablaufschema des stationären Aufenthaltes der Patienten	38
Abb. 4: Experimentelles Design der Berührungsaufgabe	43
Abb. 5: Verhalten der Geschlechter bei dem Berührungsrating	51
Abb. 6: Rating der Berührung: Patienten vs. Kontrollen	53
Abb. 7: Rating der Berührung: Non-Responder vs. Responder	54
Abb. 8: Aktivierung im Nucleus Caudatus links und rechts	56
Abb. 9: Aktivierung im NAC links und rechts	58
Abb. 10: Aktivierung im Gyrus Postcentralis links	60
Abb. 11: Aktivierung in der Insula anterior links	61
Abb. 12: Aktivierung im rechten scACC	62

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Demografische und klinische Daten (Patienten/Kontrollen)	40
Tab. 2: Klinische Ergebnisse (Patienten/Kontrollen)	50
Tab. 3: Demografische Daten und klinische Ergebnisse (Responder/Non-Responder)	50
Tab. 4: Haupteffekte und Interaktionseffekte für Patienten und Kontrollen	53
Tab. 5: Haupteffekte und Interaktionseffekte für Responder und Non-Responder	55

8. Literaturverzeichnis

Achterbergh L, Pitman A, Birken M, Pearce E, Sno H, Johnson S. The experience of loneliness among young people with depression: a qualitative meta-synthesis of the literature. *BMC Psychiatry* 2020 20:1 2020; 20: 1–23

Ackerley R, Backlund Wasling H, Liljencrantz J, Olausson H, Johnson RD, Wessberg J. Human C-tactile afferents are tuned to the temperature of a skin-stroking caress. *J Neurosci* 2014; 34: 2879–2883

Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur J-P. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin* 2010; 40: 27–36

American Psychiatric Institution. Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5 2013

Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M, Pöppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med* 2010; 3: 24

Arnold MM, Müller-Oerlinghausen B, Hemrich N, Bönsch D. Effects of Psychoactive Massage in Outpatients with Depressive Disorders: A Randomized Controlled Mixed-Methods Study. *Brain Sci* 2020; 10

Balleine BW, Delgado MR, Hikosaka O. The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making. *J Neurosci* 2007; 27: 8161–8165

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106–1107

Baumann B, Danos P, Krell D, Diekmann S, Leschinger A, Stauch R, Wurthmann C, Bernstein H-G, Bogerts B. Reduced Volume of Limbic System–Affiliated Basal Ganglia in Mood Disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 71–78

Beam W, Borckardt JJ, Reeves ST, George MS. An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimul* 2009; 2: 50–54

Beck AT, Steer RA, K. BG. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX Psychological Corporation 1996

Bernstein DP, Fink L. *Childhood Trauma Questionnaire: A Retrospective Self-Report*. Psychological Corp, San Antonio, TX 1998

Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsman L, Medrano M, Desmond D, Zule W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child abuse & neglect* 2003; 27: 169–190

Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain research. Brain Res Rev* 1998; 28: 309–369

Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Lemke M, Cooper-Mahkorn D, Cohen MX, Brockmann H, Lenartz D, Sturm V, Schlaepfer TE. Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation Decreases Ratings of Depression and Anxiety in Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 110–116

BfArM. ICD-10-GM Version 2021 Systematisches Verzeichnis - Referenzfassung 2021: 170–171

BfArM - ICD-10-GM Version 2022. Verfügbar unter <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/> (Zugriffsdatum: 24.12.2021)

Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 2007; 30: 194–202

Bjornsdotter M, Loken L, Olausson H, Vallbo A, Wessberg J. Somatotopic Organization of Gentle Touch Processing in the Posterior Insular Cortex. *J Neurosci* 2009; 29: 9314–9320

Brody AL, Barsom MW, Bota RG, Saxena S. Prefrontal-subcortical and limbic circuit mediation of major depressive disorder. *Semin Clinic Neuropsychiatry* 2001; 6: ascnp0060102-ascnp0060102

Buchel C, Miedl S, Sprenger C. Hedonic processing in humans is mediated by an opioidergic mechanism in a mesocorticolimbic system. *Elife* 2018; 7

Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cognitive Sci* 2000; 4: 215–222

Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, Rosen BR. Dorsal anterior cingulate cortex: A role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 523–528

C. Konrad. 2016. *Therapie der Depression: Praxisbuch der Behandlungsmethoden* - Google Books

Calati R, Ferrari C, Brittner M, Oasi O, Olié E, af Carvalho, Courtet P. Suicidal thoughts and behaviors and social isolation: A narrative review of the literature. *J Affect Disord* 2019; 245: 653–667

Cascio CJ, Moore D, McGlone F. Social touch and human development. *Dev Cogn Neurosci* 2018

Case LK, Čeko M, Gracely JL, Richards EA, Olausson H, Bushnell MC. Touch Perception Altered by Chronic Pain and by Opioid Blockade. *eNeuro* 2016a; 3: 1312–1327

Case LK, Laubacher CM, Olausson H, Wang B, Spagnolo PA, Bushnell MC. Encoding of touch intensity but not pleasantness in human primary somatosensory cortex. *J Neurosci* 2016b; 36: 5850–5860

Caspers S, Zilles K. Microarchitecture and connectivity of the parietal lobe. *Handb Clin Neurol* 2018; 151: 53–72

Chang LJ, Yarkoni T, Khaw MW, Sanfey AG. Decoding the role of the insula in human cognition: Functional parcellation and large-scale reverse inference. *Cereb Cortex* 2013; 23: 739–749

Chelnokova O, Laeng B, Eikemo M, Riegels J, Løseth G, Maurud H, Willoch F, Leknes S. Rewards of beauty: the opioid system mediates social motivation in humans. *Mol Psychiatry* 2014 19:7 2014; 19: 746–747

Cheng W, Rolls ET, Qiu J, Liu W, Tang Y, Huang C-C, Wang X, Zhang J, Lin W, Zheng L, Pu J, Tsai S-J, Yang AC, Lin C-P, Wang F, Xie P, Feng J. Medial reward and lateral non-reward orbitofrontal cortex circuits change in opposite directions in depression. *J Neurol* 2016; 139: 3296–3309

Cole J, Bushnell MC, McGlone F, Elam M, Lamarre Y, Vallbo Å, Olausson H. Unmyelinated tactile afferents underpin detection of low-force monofilaments. *Muscle Nerve* 2006; 34: 105–107

Conradi HJ, Ormel J, Jonge P de. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011; 41: 1165–1174

Costa P, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. Odessa, FL: Psychol Assess Res 1992

David Lipton. 2013. NeuWrite West -- Olds & Milner, 1954: "reward centers" in the brain and lessons for modern neuroscience

Decety J, Jackson PL. The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004; 3: 71–100

DeCoteau WE, Kesner RP, Williams JM. Short-term memory for food reward magnitude: The role of the prefrontal cortex. *Behav Brain Res* 1997; 88: 239–249

Deen B, Pitskel NB, Pelphrey KA. Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis. *Cereb Cortex* 2011; 21: 1498–1506

Di Nicola M, Risio L de, Battaglia C, Camardese G, Tedeschi D, Mazza M, Martinotti G, Pozzi G, Niolu C, Di Giannantonio M, Siracusano A, Janiri L. Reduced hedonic capacity in euthymic bipolar subjects: a trait-like feature? *J Affect Disord* 2013; 147: 446–450

Dibiase R, Gunnoe J. Gender and Culture Differences in Touching Behavior. *J Soc Psychol* 2004; 144: 49–62

Dichter GS, Felder JN, Petty C, Bizzell J, Ernst M, Smoski MJ. The effects of psychotherapy on neural responses to rewards in major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 886–897

Dichter GS, Kozink RV, McClernon FJ, Smoski MJ. Remitted major depression is characterized by reward network hyperactivation during reward anticipation and hypoactivation during reward outcomes. *J Affect Disord* 2012; 136: 1126–1134

DiGuseppi J, Tadi P. Neuroanatomy, Postcentral Gyrus. *StatPearls* 2020

DIMDI - ICD-10-GM Version 2018

Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 240–249

Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 527–544

Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr* 2008; 13: 663–681

Drobisz D, Damborská A. Deep brain stimulation targets for treating depression. *Behav Brain Res* 2019; 359: 266–273

Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 327–337

Ellingsen D-M, Leknes S, Løseth G, Wessberg J, Olausson H. The Neurobiology Shaping Affective Touch: Expectation, Motivation, and Meaning in the Multisensory Context. *Front Psychol* 2016; 0: 1986

Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ. Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci* 2000; 20: 6159–6165

Elmer T, Stadtfeld C. Depressive symptoms are associated with social isolation in face-to-face interaction networks. *Sci Rep* 2020; 10

Epstein J, Pan H, Kocsis JH, Yang Y, Butler T, Chusid J, Hochberg H, Murrough J, Strohmayer E, Stern E, Silbersweig DA. Lack of Ventral Striatal Response to Positive Stimuli in Depressed Versus Normal Subjects. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1784–1790

Espejo E, Miñano F. Prefrontocortical dopamine depletion induces antidepressant-like effects in rats and alters the profile of desipramine during Porsolt's test. *Neuroscience* 1999; 88: 609–615

Field T. 2001. *Touch*. Cambridge, MA, US: MIT Press

Field T, Hernandez-Reif M, Taylor S, Quintino O, Burman I. Labor pain is reduced by massage therapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997; 18: 286–291

Field T, Ironson G, Scafidi F, Nawrocki T, Goncalves A, Burman I, Pickens J, Fox N, Schanberg S, Kuhn C. Massage therapy reduces anxiety and enhances EEG pattern of alertness and math computations. *J Neurosci* 1996; 86: 197–205

Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, Bailey M, Been G, Kulkarni J, Daskalakis ZJ. A Randomized Trial of rTMS Targeted with MRI Based Neuro-Navigation in Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacol* 2009; 34: 1255–1262

Flynn FG. Anatomy of the insula functional and clinical correlates. *Aphasiology* 1999; 13: 55–78

Fox MD, Buckner RL, White MP, Greicius MD, Pascual-Leone A. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Targets for Depression Is Related to Intrinsic Functional Connectivity with the Subgenual Cingulate. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 595–603

Fuchs T. Melancholia as a desynchronization: towards a psychopathology of interpersonal time. *Psychopathology* 2001; 34: 179–186

Fuchs T, Schlimme JE. Embodiment and psychopathology: a phenomenological perspective. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22: 570–575

George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, Hallett M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995; 6: 1853–1856

Geugies H, Mocking RJ, Figueroa CA, Groot PF, Marsman JC, Servaas MN, Steele JD, Schene AH, Ruhé HG. Impaired reward-related learning signals in remitted unmedicated patients with recurrent depression. *J Neurol* 2019; 142: 2510–2522

Gordon I, Voos AC, Bennett RH, Bolling DZ, Pelphrey KA, Kaiser MD. Brain mechanisms for processing affective touch. *Hum Brain Mapp* 2013; 34: 914–922

Gorwood P. Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 291–299

Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, Wassermann EM, Post RM, Murphy DL. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 867–869

Greve JM. *The BOLD Effect Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 2011: 153–169

Grimm S, Beck J, Schuepbach D, Hell D, Boesiger P, Bempohl F, Niehaus L, Boeker H, Northoff G. Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 369–376

Grundwald M. *Homo Hapticus: Warum wir ohne Tastsinn nicht leben können* 2017

Grundwald M, Beyer L. *Der bewegte Sinn: Grundlagen und Anwendungen zur haptischen Wahrnehmung* - Google Books 2001

Gulledge AK, Gulledge MH, Stahmann RF. Romantic Physical Affection Types and Relationship Satisfaction. *Am J Fam Ther* 2003; 31: 233–242

Haines DE, Mihailoff GA, Willis MA, Haines DE. The Limbic System. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications* 2018; 457-467.e1

Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano AM. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 301–308

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62

Hauber W. *Die Rolle des Nucleus accumbens bei der Akquisition und Expression von instrumentellem Verhalten der Ratte* 2003

Hermiller MS, Karp E, Nilakantan AS, Voss JL. Episodic memory improvements due to noninvasive stimulation targeting the cortical-hippocampal network: A replication and extension experiment. *Brain Behav* 2019; 9: e01393

Hertenstein MJ, Keltner D, App B, Bulleit BA, Jaskolka AR. Touch communicates distinct emotions. *Emotion* 2006; 6: 528–533

Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, Tiesenhausen C von, Thielscher A, Walter H, Spitzer M. The navigation of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2001; 108: 123–131

Heun R, Meyer-Lindenberg A. *Statistische Verfahren in der Analyse von funktionellen MRT-Paradigmen*. *Klin Neuroradiol* 2001

Hitchcott PK, Phillips GD. Amygdala and hippocampus control dissociable aspects of drug-associated conditioned rewards. *Psychopharmacol* 1997; 131: 187–195

Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zündorf G, Triemer A, Lüdecke S, Winiecki P, Koch R, Füchtner F, Herholz K. Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 184–194

Holvast F, Burger H, Waal MM de, van Marwijk HW, Comijs HC, Verhaak PF. Loneliness is associated with poor prognosis in late-life depression: Longitudinal analysis of the Netherlands study of depression in older persons. *J Affect Disord* 2015; 185: 1–7

Hopko DR, Lejuez CW, Ruggiero KJ, Eifert GH. Contemporary behavioral activation treatments for depression: Procedures, principles, and progress. *Clin Psychol Rev* 2003; 23: 699–717

Hsu DT, Sanford BJ, Meyers KK, Love TM, Hazlett KE, Walker SJ, Mickey BJ, Koeppe RA, Langenecker SA, Zubieta JK. It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 193–200

Hua Q-P, Zeng X-Z, Liu J-Y, Wang J-Y, Guo J-Y, Luo F. Dynamic Changes in Brain Activations and Functional Connectivity during Affectively Different Tactile Stimuli. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 28: 57–70

Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* 2005; 45: 201–206

Jacobi F, Wittchen HU, Hölting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: Results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004; 34: 597–611

Jakubiak BK, Feeney BC. Affectionate Touch to Promote Relational, Psychological, and Physical Well-Being in Adulthood: A Theoretical Model and Review of the Research. *Pers Soc Rev* 2017; 21: 228–252

Jäncke L. *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften* 2005

Joshi SH, Espinoza RT, Pirnia T, Shi J, Wang Y, Ayers B, Leaver A, Woods RP, Narr KL. Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Biol Psychiatry* 2016; 79: 282–292

Joule R-V, Guéguen N. Touch, Compliance, and Awareness of Tactile Contact. *Percept Mot Skills* 2007; 104: 581–588

Kalivas PW, Nakamura M. Neural systems for behavioral activation and reward. *Cur Opin Neurobiol* 1999; 9: 223–227

Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. The Neural Correlates of Anhedonia in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 843–853

Kim BJ, Kihl T. Suicidal ideation associated with depression and social support: a survey-based analysis of older adults in South Korea. *BMC Psychiatry* 2021 21:1 2021; 21: 1–9

Kim S, Nilakantan AS, Hermiller MS, Palumbo RT, VanHaerents S, Voss JL. Selective and coherent activity increases due to stimulation indicate functional distinctions between episodic memory networks. *Sci Adv* 2018; 4: eaar2768

Kobak KA. Hamilton Depression Rating Scale *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 2010: 1

Koolschijn PCM, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 3719–3735

Kreuder AK, Scheele D, Wassermann L, Wollseifer M, Stoffel-Wagner B, Lee MR, Hennig J, Maier W, Hurlmann R. How the brain codes intimacy: The neurobiological substrates of romantic touch. *Hum Brain Mapp* 2017; 38: 4525–4534

Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 691–702

Kurosawa M, Lundeberg T, Agren G, Lund I, Uvnäs-Moberg K. Massage-like stroking of the abdomen lowers blood pressure in anesthetized rats: influence of oxytocin. *J Auton Nerv Syst* 1995; 56: 26–30

Laurent HK, Ablow JC. A cry in the dark: depressed mothers show reduced neural activation to their own infant's cry. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2012; 7: 125–134

Lederman SJ, Klatzky RL. Haptic perception: A tutorial. *Atten Percept Psychophys* 2009

Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, Carvalho M de, Ridder D de, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014; 125: 2150–2206

Li C-T, Chen M-H, Juan C-H, Huang H-H, Chen L-F, Hsieh J-C, Tu P-C, Bai Y-M, Tsai S-J, Lee Y-C, Su T-P. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study. *Brain* 2014; 137: 2088–2098

Liston C, Chen AC, Zebley BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, Voss HU, Casey BJ, Etkin A, Dubin MJ. Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 517–526

Löken LS, Wessberg J, Morrison I, McGlone F, Olausson H. Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nat Neurosci* 2009; 12: 547–548

Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 131–147

Luoto KE, Lindholm LH, Paavonen V, Koivukangas A, Lassila A, Leinonen E, Kampman O. Behavioral activation versus treatment as usual in naturalistic sample of psychiatric patients with depressive symptoms: a benchmark controlled trial. *BMC psychiatry* 2018; 18: 238

Machin AJ, Dunbar RI. The brain opioid theory of social attachment: A review of the evidence. *Behaviour* 2011; 148: 985–1025

Maier W. Genetik der Depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2004; 47: 487–492

Mathai S, Fernandez A, Mondkar J, Kanbur W. Effects of tactile-kinesthetic stimulation in preterms: a controlled trial. *Indian Pediatr* 2001; 38: 1091–1098

Mccabe C, Mishor Z, Cowen PJ, Harmer CJ. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 439–445

McGlone F, Olausson H, Boyle JA, Jones-Gotman M, Dancer C, Guest S, Essick G. Touching and feeling: differences in pleasant touch processing between glabrous and hairy skin in humans. *Eur J Neurosci* 2012; 35: 1782–1788

McGlone F, Wessberg J, Olausson H. Discriminative and Affective Touch: Sensing and Feeling. *Neuron* 2014; 82: 737–755

Meek SS. Effects of slow stroke back massage on relaxation in hospice clients. *Image J Nurs Sch* 1993; 25: 17–21

Meil WM, See RE. Lesions of the basolateral amygdala abolish the ability of drug associated cues to reinstate responding during withdrawal from self-administered cocaine. *Behav Brain Res* 1997; 87: 139–148

Meltzer H, Bebbington P, Dennis MS, Jenkins R, McManus S, Brugha TS. Feelings of loneliness among adults with mental disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013; 48: 5–13

Mielacher C, Scheele D, Hurlemann R. Experimentelle und therapeutische Neuromodulation von Emotion und sozialer Kognition mit nichtinvasiver Hirnstimulation. *Nervenarzt* 2015; 86: 1500–1507

Morrison I, Löken LS, Olausson H. The skin as a social organ. *Exp Brain Res* 2010; 204: 305–314

Muise A, Giang E, Impett EA. Post sex affectionate exchanges promote sexual and relationship satisfaction. *Arch Sex Behav* 2014; 43: 1391–1402

Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CH. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 92: 291–303

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of Depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25

Nestler EJ, Carlezon WA. The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1151–1159

Ng TH, Alloy LB, Smith DV. Meta-analysis of reward processing in major depressive disorder reveals distinct abnormalities within the reward circuit. *Transl Psychiatry* 2019 9:1 2019; 9: 1–10

Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell C, Sackeim HA, Mann JJ. Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 305–308

Nummenmaa L, Tuominen L, Dunbar R, Hirvonen J, Manninen S, Arponen E, Machin A, Hari R, Jääskeläinen IP, Sams M. Social touch modulates endogenous μ -opioid system activity in humans. *Neuroimage* 2016; 138: 242–247

O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA. Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1208–1216

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868–9872

Olausson H, Lamarre Y, Backlund H, Morin C, Wallin BG, Starck G, Ekholm S, Strigo I, Worsley K, Vallbo Å, Bushnell MC. Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat Neurosci* 2002; 5: 900–904

Olausson H, Wessberg J, Morrison I, McGlone F, Vallbo Å. The neurophysiology of unmyelinated tactile afferents. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 185–191

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97–113

Olino TM, Silk JS, Osterritter C, Forbes EE. Social Reward in Youth at Risk for Depression: A Preliminary Investigation of Subjective and Neural Differences. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; 25: 711–721

Oltedal L, Narr KL, Abbott C, Anand A, Argyelan M, Bartsch H, Dannlowski U, Dols A, van Eijndhoven P, Emsell L, Erchinger VJ, Espinoza R, Hahn T, Hanson LG, Hellemann G, Jorgensen MB, Kessler U, Oudega ML, Paulson OB, Redlich R, Sienaert P, Stek ML, Tendolkar I, Vandenbulcke M, Oedegaard KJ, Dale AM. Volume of the Human Hippocampus and Clinical Response Following Electroconvulsive Therapy. *Biol Psychiatry* 2018; 84: 574–581

Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 256–259

Parkinson JA, Cardinal RN, Everitt BJ. Limbic cortical-ventral striatal systems underlying appetitive conditioning. *Prog Brain Res* 2000; 126: 263–285

Patestas MA, Gartner LP. *Neuroanatomy* 2006

Pechtel P, Dutra SJ, Goetz EL, Da Pizzagalli. Blunted reward responsiveness in remitted depression. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1864–1869

Perini I, Olausson H, Morrison I. Seeking pleasant touch: Neural correlates of behavioral preferences for skin stroking. *Front Behav Neurosci* 2015; 9

Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 2006; 442: 1042–1045

Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, Goetz EL, Birk JL, Bogdan R, Dougherty DD, Iosifescu DV, Rauch SL, Fava M. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2009a; 166: 702–710

Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, Goetz EL, Birk JL, Bogdan R, Dougherty DD, Iosifescu DV, Rauch SL, Fava M. Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals With Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 2009b; 166: 702–710

Reinhold VT, Knörger M. Einbindung neuer Verfahren in Technik und Auswertung zur Darstellung auditorischer Areale in der fMRT 2011

Rizvi SJ, DA P, BA S, SH K. Assessing anhedonia in depression: Potentials and pitfalls. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 65: 21–35

Robert Koch-Institut. Depressive Symptomatik im europäischen Vergleich – Ergebnisse des European Health Interview Survey (EHIS) 2: Robert Koch-Institut

Roddy DW, Farrell C, Doolin K, Roman E, Tozzi L, Frodl T, O’Keane V, O’Hanlon E. The Hippocampus in Depression: More Than the Sum of Its Parts? Advanced Hippocampal Substructure Segmentation in Depression. *Biol Psychiatry* 2019; 85: 487–497

Rodríguez-Cano E, Sarró S, Monté GC, Maristany T, Salvador R, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. Evidence for structural and functional abnormality in the subgenual anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Psychol Med* 2014; 44: 3263–3273

Röhrich F, Papadopoulos N, Priebe S. An exploratory randomized controlled trial of body psychotherapy for patients with chronic depression. *J Affect Disord* 2013; 151: 8591

Rolls ET. A non-reward attractor theory of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68: 47–58

Rolls ET, Cheng W, Gong W, Qiu J, Zhou C, Zhang J, Lv W, Ruan H, Wei D, Cheng K, Meng J, Xie P, Feng J. Functional Connectivity of the Anterior Cingulate Cortex in Depression and in Health. *Cereb Cortex* 2019; 29: 3617–3630

Rolls ET, Huang C-C, Lin C-P, Feng J, Joliot M. Automated anatomical labelling atlas 3. *Neuroimage* 2020; 206: 116189

Rolls ET, Kringelbach ML, Araujo IE de. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 2003a; 18: 695–703

Rolls ET, O’Doherty J, Kringelbach ML, Francis S, Bowtell R, McGlone F. Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb Cortex* 2003b; 13: 308–317

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917

Sailer U, Tricoli C, Häggblad G, Hamilton P, Olausson H, Croy I. Temporal dynamics of brain activation during 40 minutes of pleasant touch. *Neuroimage* 2016; 139: 360–367

Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12320–12322

Scheele D, Kendrick KM, Khouri C, Kretzer E, Schläpfer TE, Stoffel-Wagner B, Güntürkün O, Maier W, Hurlemann R. An oxytocin-induced facilitation of neural and emotional responses to social touch correlates inversely with autism traits. *Neuropsychopharmacol* 2014a; 39: 2078–2085

Scheele D, Striepens N, Kendrick KM, Schwering C, Noelle J, Wille A, Schläpfer TE, Maier W, Hurlemann R. Opposing effects of oxytocin on moral judgment in males and females. *Hum Brain Mapp* 2014b; 35: 6067–6076

Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, Hurlemann R, Coenen VA. Deep Brain Stimulation of the Human Reward System for Major Depression—Rationale, Outcomes and Outlook. *Neuropsychopharmacol* 2014; 39: 1303–1314

Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, Joe AY, Kreft M, Lenartz D, Sturm V. Deep Brain Stimulation to Reward Circuitry Alleviates Anhedonia in Refractory Major Depression. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 368–377

Schrader GD. Does anhedonia correlate with depression severity in chronic depression? *Compr Psychiatry* 1997; 38: 260–263

Schultz W. Reward functions of the basal ganglia. *J Neural Transm (Vienna)* 2016; 123: 679–693

Sescousse G, Caldú X, Segura B, Dreher J-C. Processing of primary and secondary rewards: a quantitative meta-analysis and review of human functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 681–696

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 2: 22-33; quiz 34-57

Siebner Z. 2007. Das TMS-Buch

Smoski MJ, Felder J, Bizzell J, Green SR, Ernst M, Lynch TR, Dichter GS. fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2009; 118: 69–78

Spielberg, Gorsuch, Lushene. State-Trait Anxiety Inventory (STAI)-12-21-2010 State-Trait Anxiety Inventory (STAI) 1970

Spiessl H, Hübner-Liebermann B, Hajak G. Volkskrankheit Depression -- Epidemiologie, Versorgungssituation, Diagnostik, Therapie und Prävention. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 35–40

Steinbacher D. Die magische Kraft der Berührung: Chancen und Möglichkeiten in der Personenzentrierten Psychotherapie; Disserta Verlag 2014

Stöcker T, Shah N Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin, Heidelberg 2013

Stoppel AC, Bielau H, Bogerts B, Northoff G, Thieme G, Kg, Verlag, Stuttgart´ S, York S, Stoppel C. Neurobiologische Grundlagen depressiver Syndrome Neurobiological Basis of Depressive Disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74: 696–705

Strinnholm S, Gustafson Y, Niklasson J. Depressive Disorders and Religious Engagement in Very Old People. *Gerontol Geriatr Med* 2019; 5: 2333721419846576

T. Kramer AT. Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation 2003

Trapnell PD, Campbell. The Rumination---Reflection Questionnaire

Türe U, Yaşargil DC, Al-Mefty O, Yaşargil MG. Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg* 1999; 90: 720–733

Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O. Structure and Function of the Human Insula. *J Clinic Neurophysiol* 2017; 34: 300–306

Vallbo ÅB, Olausson H, Wessberg J. Unmyelinated Afferents Constitute a Second System Coding Tactile Stimuli of the Human Hairy Skin. *J Neurophysiol* 1999; 81: 2753–2763

VersorgungsLeitlinie N. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung, 2. Auflage. Version 1 2017

Visentini C, Cassidy M, Bird VJ, Priebe S. Social networks of patients with chronic depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2018; 241: 571–578

Vrieze E, Demyttenaere K, Bruffaerts R, Hermans D, Pizzagalli DA, Sienaert P, Hompes T, Boer P de, Schmidt M, Claes S. Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. *J Affect Disord* 2014; 155: 35–41

Walker SC, McGlone FP. The social brain: Neurobiological basis of affiliative behaviours and psychological well-being. *Neuropeptides* 2013; 47: 379–393

Walker SC, Trotter PD, Swaney WT, Marshall A, Mcglone FP. C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions? *Neuropeptides* 2017; 64: 27–38

Wang J, Mann F, Lloyd-Evans B, Ma R, Johnson S. Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2018 18:1 2018; 18: 1–16

Wang JX, Rogers LM, Gross EZ, Ryals AJ, Dokucu ME, Brandstatt KL, Hermiller MS, Voss JL. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science* 2014; 345: 1054–1057

Wassermann EM. Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2000; 12: 124–129

Weinberg A, Shankman SA. Blunted reward processing in remitted melancholic depression. *Clin Psychol Sci* 2017; 5: 14–25

Wetzke M, Happle C, Giesel F, Zechmann C. *Bildgebende Verfahren*; Elsevier 2013

White JL, Labarba RC. The effects of tactile and kinesthetic stimulation on neonatal development in the premature infant. *Dev Psychobiol* 1976; 9: 569–577

Wicht H. 2011. *Anatomie: Das Striatum, Teil der Basalganglien des Gehirns*

Wilhelm FH, Kochar AS, Roth WT, Gross JJ. Social anxiety and response to touch: incongruence between self-evaluative and physiological reactions. *Biol Psychology* 2001; 58: 181–202

Wittchen H-U, Perkonig A, Pfister H. DIA-X - Diagnostisches Expertensystem für Psychische Störungen – Hogrefe, Verlag für Psychologie 1997

WN Z, SH C, LY G, KL Z, J W. The neural correlates of reward-related processing in major depressive disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord* 2013; 151: 531–539

Wohlschläger A, Kellermann T. Datenanalyse: Vorverarbeitung, Statistik und Auswertung Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2013: 151–171

Woods A, Solomonov N, Liles B, Guillod A, Kales HC, Sirey JA. Perceived Social Support and Interpersonal Functioning as Predictors of Treatment Response Among Depressed Older Adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2021; 29: 843–852

Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, Najafi A, Klein E, Hazen K, Bunney WE. Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1149–1158

Zamoscik V, Huffziger S, Ebner-Priemer U, Kuehner C, Kirsch P. Increased involvement of the parahippocampal gyri in a sad mood predicts future depressive symptoms. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9: 2034–2040

Zimmermann K, Yao S, Heinz M, Zhou F, Dau W, Banger M, Weber B, Hurlemann R, Becker B. Altered orbitofrontal activity and dorsal striatal connectivity during emotion processing in dependent marijuana users after 28 days of abstinence. *Psychopharmacol* 2018; 235: 849–859

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei den Menschen bedanken, die mich bei dieser Dissertationsarbeit unterstützt und motiviert haben.

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. René Hurlemann für die Vergabe des Dissertationsthemas, die Bereitstellung der Ressourcen und die Begutachtung dieser Arbeit.

Außerdem gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer Clemens Mielacher, der diese Dissertationsarbeit überhaupt erst möglich gemacht hat und mir stets mit fachlichen Anregungen und konstruktiver Kritik zur Seite stand.

Weiterhin danke ich den drei Doktorandinnen: Larissa Graute, Anna Metzner und Lea Köster, die mit mir gemeinsam die Proband*innen betreut haben.

Für das Korrekturlesen und die Hilfe bei Formatierungsarbeiten möchte ich mich herzlich bei meinem Onkel Hartmut Schmitt, bei Katharina Ruff und bei meinem Freund Simon Hausmann bedanken. Für die Unterstützung während meines gesamten Studiums möchte ich mich an dieser Stelle auch bei meiner Familie bedanken.

Schließlich möchte ich mich vor allem den Teilnehmenden dieser Studie danken, ohne die diese Dissertation nicht hätte entstehen können.