

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Psychosoziale Medizin
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat

Veränderte Aktivität und Konnektivität im Theta-Frequenzband während der Emotionsregulation bei Patienten mit Depressionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Kim Janine Tiedemann
aus Bremervörde

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 14.09.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Simone Kühn

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Gregor Leicht

Inhalt

1	Einleitung	2
1.1	Depressionen	3
1.1.1	Begriff und Klinik	3
1.1.2	Relevanz der Erkrankung	3
1.2	Emotionen und ihre Regulation	5
1.2.1	Definition „Emotion“	5
1.2.2	Regulationsstrategien	7
1.3	Neurophysiologische Grundlagen der Emotionsregulation	12
1.3.1	Befunde der funktionellen Magnetresonanztomographie	12
1.3.2	Befunde der Elektroenzephalographie	19
1.4	Emotionsdysregulation bei depressiven Patienten	23
1.4.1	Kognitive Kontrolle und Psychopathologie	24
1.4.2	Befunde der funktionellen Magnetresonanztomographie	25
1.4.3	Befunde der Elektroenzephalographie	29
1.5	Ausblick auf mögliche, resultierende Therapieoptionen	30
1.5.1	Neurofeedback	30
1.5.2	Transkranielle Hirnstimulation	31
1.5.3	Tiefe Hirnstimulation	32
1.6	Fragestellung	34
2	Material und Methoden	35
2.1	Probanden	35
2.1.1	Rekrutierung	35
2.1.2	Ausschluss	35
2.1.3	Ethik	36
2.2	Kognitive, klinische und behaviorale Daten	36
2.3	Paradigma	38
2.3.1	Ablauf des Experiments	38
2.3.2	Emotionsregulation als Aufgabe	38
2.4	EEG-Aufzeichnung und -Analyse	40
2.4.1	EEG-Aufzeichnung und Vorverarbeitung	40
2.4.2	Wavelet-Analyse	42
2.4.3	EEG-Quellenlokalisation	43
2.4.4	Funktionelle Konnektivitätsanalyse	47
2.5	Statistik	47

3	Ergebnisse	48
3.1	Soziodemographische und klinische Variablen	48
3.2	Behaviorale Daten	48
3.3	Sensorraum der Theta-Power	49
3.4	Quellenraum der Theta-Power	51
4	Diskussion.....	54
4.1	Behaviorale Daten.....	54
4.1.1	Fragebögen der Emotionsregulation.....	54
4.1.2	Subjektive Einschätzung der Emotionen im Experiment.....	54
4.2	Die Rolle des dlPFC und dACC.....	56
4.2.1	Grundlagenliteratur der kognitiven Emotionsregulation	56
4.2.2	Stellenwert für Psychopathologien.....	57
4.3	Assoziation von Strategien mit Konnektivität.....	58
4.4	Studienlimitationen	58
4.5	Relevanz der Ergebnisse und Ausblick.....	60
5	Zusammenfassung.....	61
6	Summary.....	63
7	Abkürzungsverzeichnis	65
8	Tabellenverzeichnis	66
9	Abbildungsverzeichnis	66
10	Literaturverzeichnis.....	67
11	Danksagung.....	77
12	Lebenslauf	78
13	Eidesstattliche Versicherung.....	79

1 Einleitung

Seit circa fünf Dekaden ist die bewusste Emotionsregulation Gegenstand der Forschung unterschiedlicher Disziplinen. Defekte dieser Regulationsfähigkeit werden über viele internationale Artikel hinweg mit verschiedensten Psychopathologien assoziiert, darunter auch die Induktion von depressiver Stimmung (Aldao et al. 2009). Über die letzten Jahrzehnte wuchs mit verbesserten technischen Möglichkeiten zudem das Interesse an den neurophysiologischen Grundlagen dieses Sachverhalts. Dabei konnte in funktioneller magnetresonanztomografischer (fMRT) und elektroenzephalografischer (EEG) Bildgebung ein frontoparietales und subkortikales Netzwerk zur Emotionsprozessierung identifiziert (Ochsner und Gross 2005) und dessen Funktionalität mit den genannten Psychopathologien korreliert werden (Zilverstand et al. 2017).

Neben der anatomischen Lokalisierung wurden auch die elektrophysiologischen Funktionsweisen dieses Netzwerks während der Nutzung spezifischer Strategien der Emotionsregulation wie beispielsweise der kognitiven Neubewertung zu einem intensiv beforschten Thema. Während Oszillationen im Gamma-Frequenzbereich bei der Kurzstrecken-Kommunikation zwischen Neuronen eine tragende Rolle spielen, handelt es sich bei der Langstrecken-Kommunikation häufig um Aktivität im Theta-Frequenzbereich (von Stein und Sarnthein 2000). So konnte während der erfolgreichen Emotionsregulation mittels kognitiver Neubewertung bei gesunden Probanden eine Kommunikation zwischen dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex und der Amygdala im Theta-Frequenzband festgestellt werden (Ertl et al. 2013). Eine mit der reduzierten Emotionsregulationsfähigkeit korrelierende Einschränkung der elektrophysiologischen Kommunikation bei neuropsychiatrisch erkrankten Personen könnte zur Identifikation neuer Ziele für innovative Therapieansätze (z.B. Neurofeedback oder transkranielle Elektro-/Magnet-Stimulation) dienen, die in der Versorgung weltweit relevanter Erkrankungen wie der Depression zukünftig einen hohen Stellenwert erhalten könnten.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Aktivität von frontalen Hirnarealen im Theta-Band bei Patienten mit depressiver Episode während der kognitiven Emotionsregulation untersucht.

1.1 Depressionen

1.1.1 Begriff und Klinik

Bei dem allgemein unter dem Namen „Depressionen“ bekannten Krankheitsbild handelt es sich um eine affektive Störung, die insbesondere durch eine gedrückte Stimmung, Interessen- und Antriebsverlust gekennzeichnet ist. In Deutschland erfolgt die Diagnosestellung aktuell nach dem Codiersystem ICD-10, in dem man unter F32 die (unipolare) depressive Episode in ihren verschiedenen Schweregraden und Ausprägungsformen findet. Neben den o.g. Leitsymptomen kann sich eine Depression mit zahlreichen weiteren Symptomen präsentieren, wodurch insgesamt eine stark variable Klinik entsteht. Nicht nur Schuldgefühle, vermindertes Selbstwertgefühl, negative Zukunftsperspektiven und suizidale Gedanken gehören zu dem Spektrum der Erkrankung, sondern auch Appetitminderung, Schlaf- und Konzentrationsstörungen können in unterschiedlichen Ausprägungen auftreten (DGPPN et al. 2015). Diese Symptomvielfalt verursacht u.a. durch erschwerte Erkennung in der Primärversorgung nicht nur Probleme in der Diagnostik, sondern auch in der suffizienten Behandlung, weil sie individueller Therapiekonzepte mit multivariaten Ansätzen bedarf (Malhi und Mann 2018).

Besonders im angelsächsischen Raum wird oft auch die Dysthymie neben der depressiven Episode (Major Depressive Disorder = MDD) zum allgemeinen Begriff „Depressionen“ gezählt (James et al. 2018, Smith 2014). Hierbei handelt es sich um eine anhaltende affektive Störung (F34), bei der eine leichte depressive Symptomatik, die nicht die Kriterien einer depressiven Episode erfüllt, mindestens zwei Jahre lang vorliegen muss (DGPPN et al. 2015). Die depressive Episode im Rahmen einer bipolaren Störung wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

1.1.2 Relevanz der Erkrankung

Dass die Depression aktuell und in Zukunft eine bedeutsame Erkrankung darstellt, wird durch einen Blick auf die epidemiologischen Daten schnell bewusst: Weltweit leiden laut WHO mehr als 264 Millionen Menschen unter einer depressiven Episode oder Dysthymie (James et al. 2018), die Lebenszeitprävalenz liegt international bei 15-18% (Bromet et al. 2011). In Deutschland liegt die 12-Monatsprävalenz durchschnittlich bei 7,7%, Frauen erkranken allerdings doppelt so häufig wie Männer (Jacobi et al. 2014). Die grundsätzliche Rezidivrate von 50-80%, steigend mit der Episodenanzahl (Kupfer 1991, Malhi und Mann 2018), und eine Chronifizierung (Symptome über zwei Jahre)

bei bis zu 27% der Patienten (Boschloo et al. 2014, Keller et al. 1984) zeigen, dass die Depression als lebenslang wiederkehrende, episodenhafte Erkrankung betrachtet werden kann. Dies steigert in Kombination mit einer durch demographischen Wandel alternden Gesellschaft und erhöhten Prävalenzen bei Älteren den Versorgungsbedarf exponentiell und kündigt eine große Herausforderung für das deutsche Gesundheitssystem an (Guehne et al. 2016).

Doch nicht nur die quantitativen Faktoren stellen eine Problematik dar, der Leidensdruck Betroffener ist enorm (Lepine und Briley 2011). Die Erkrankung manifestiert sich in allen Lebensbereichen: Neben sozialen Stigmata bei Offenbarung gegenüber z.B. Freunden oder Familie (Barney et al. 2006) leiden Patienten auch unter beruflichen Nachteilen, nicht zuletzt wegen der einhergehenden kognitiven Einschränkung (Berndt et al. 1998). So wiesen Patienten bereits im Jahr 1994 im Durchschnitt monatlich 4,4 mehr Fehltage als gesunde Kontrollen auf (Ormel et al. 1994), doch die Relevanz psychiatrischer Erkrankungen bei Fehltagen sowie vorzeitigem Rentenerwerb ist in der Tendenz steigend (Deutscher Bundestag 2018).

Von einem ökonomischen Standpunkt aus gesehen führt dies zu hohen direkten und indirekten Kosten, im Jahr 2012 in Summe ca. 10.500\$ pro Antidepressiva-responsivem Patient und ca. das Doppelte pro Antidepressiva-therapierefraktärem Patient (Mrazek et al. 2014).

Einen weiteren Aspekt stellt die erhöhte Mortalität depressiver Patienten dar, vor allem aufgrund des gegenüber der Normalbevölkerung um den Faktor 20 erhöhten Suizidrisikos, tendenziell auch mit dem Alter steigend (Harris und Barraclough 1997). Zusätzlich gibt es Assoziationen von Depressionen mit verschiedenen weiteren psychiatrischen Störungen und somatischen Erkrankungen. Einen ergänzenden Erklärungsansatz für die Mortalitätsdifferenz bietet die Verbindung zum kardiovaskulären System. Eine Kombination beider Erkrankungen kommt häufig vor und führt zu einem höheren Risiko für adverse kardiovaskuläre Ereignisse und schlechten Prognosen z.B. für den Verlauf einer koronaren Herzerkrankung oder das Outcome eines akuten Koronarsyndroms (Cohen et al. 2015).

Auch die nächsten Jahre wird die Depression ein zentrales Thema der internationalen Gesundheitsversorgung bleiben. 1990 noch reihte sie sich als viertgrößte Krankheitsbelastung nach sog. DALYs (= Disability Adjusted Life-Years) hinter

Atemwegsinfektionen, diarrhöischen Erkrankungen und perinatalen Störungen ein (Murray und Lopez 1997). Im Jahr 2004 war sie bereits auf den dritten Platz gestiegen, doch bis 2030 wird sie laut WHO-Prognose die führende Krankheitsbelastung weltweit sein (World Health Organization (WHO) 2004).

1.2 Emotionen und ihre Regulation

1.2.1 Definition „Emotion“

Dass sich der Begriff „Emotion“ nicht allzu leicht definieren lässt, zeigt der ausgesprochen große Forschungskorpus rund um das Thema Emotion, der über die Jahrzehnte starkes Wachstum zu verzeichnen hatte. Während von 1970 bis 1980 nur 6.625 Artikel in diesem Bereich veröffentlicht wurden, sind es zwischen 2010 und 2020 bereits 213.579 Artikel (vgl. **Abb. 1**). Mit der steigenden Zahl der Forschungsarbeiten über die letzten fünf Dekaden wandelte sich auch unser Verständnis bezüglich der Hintergründe, Funktionen und Repräsentationen von Emotion zusehends. In einer Forschungsarbeit aus dem Jahr 1981 zeigten nur 35% der analysierten Definitionen multiple Komponenten (Kleinginna und Kleinginna 1981), 2010 jedoch waren diese in allen erhobenen Definitionen von verschiedenen, führenden Wissenschaftlern im Gebiet der Emotionsforschung vorhanden (Izard 2010). Trotz offensichtlich hoher Komplexität des Begriffs „Emotion“ konnte in Izard 2010 ein hoher Übereinstimmungsgrad in bestimmten Aspekten bei den 34 zu diesem Thema befragten Experten erzielt werden, woraufhin folgende Beschreibung formuliert wurde: „Emotion besteht aus neuronalen Schaltkreisen (die zumindest teilweise zweckbestimmt sind), Antwortsystemen und einem Gefühlszustand/-prozess, der Kognition und Handlung motiviert und organisiert [S. 367, übersetzt]“.

Nach Gross beinhaltet die Emotion eine Körperreaktion auf signifikante Ereignisse spezifischer negativer oder positiver Natur. Hiervon abzugrenzen sei die Stressantwort, die zwar ebenfalls eine solche Körperreaktion aufweise, sich aber typischerweise auf unspezifische negativ-affektive Zustände beziehe, die aus einer Unfähigkeit der Bewältigung bestimmter situativer Anforderungen erwachse. Von der Emotion zu lösen sei auch das Konzept der Stimmung, die im Vergleich diffuser anmude und länger bestehe. Die American Psychiatric Association beschreibt die

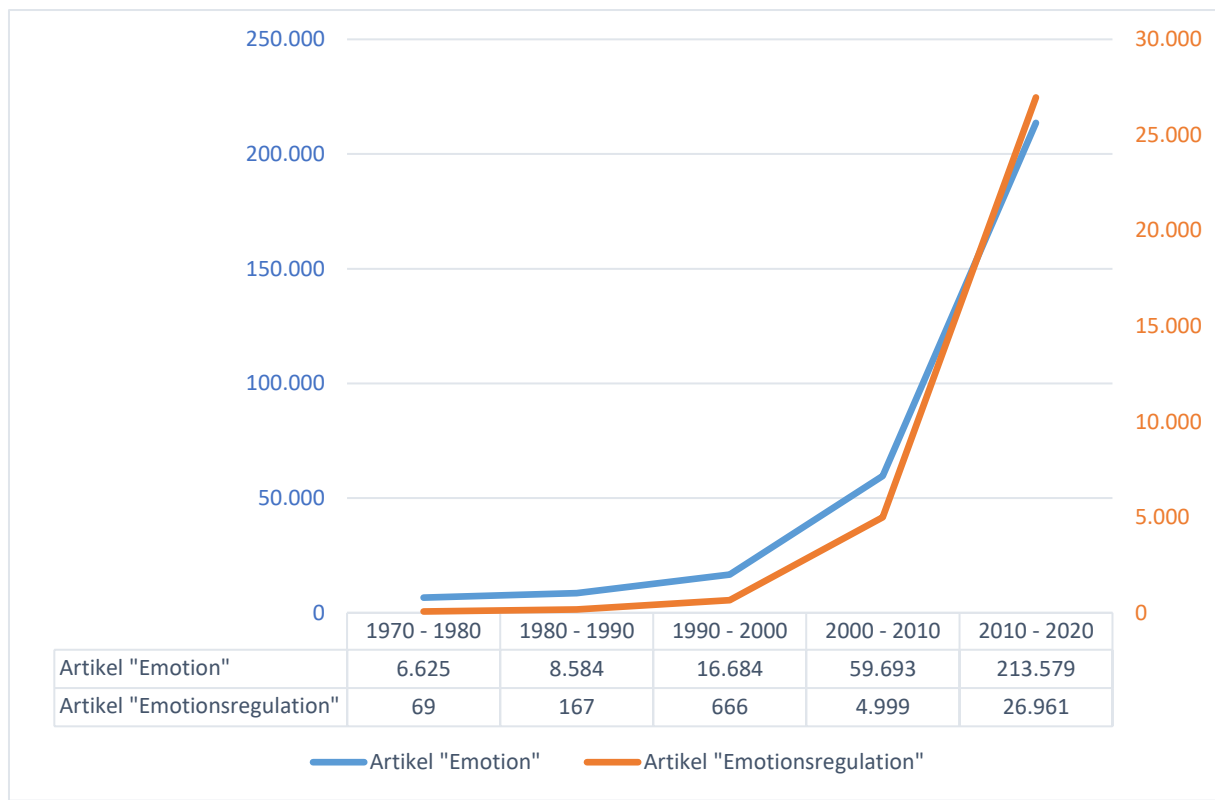


Abbildung 1: Entwicklung und Anzahl veröffentlichter Artikel zum Thema "Emotion" und "Emotionsregulation" über die Jahrzehnte. Pro Jahrzehnt neu veröffentlichte Anzahl der gefundenen Artikel unter dem Suchwort "Emotion" oder "Emotion Regulation" in allen Datenbanken der Online-Suchmaschine Web of Science (<https://www.webofscience.com/>), abgerufen am 01.02.2022

Stimmung im DSM-IV als „allgegenwärtiges und anhaltendes ‚emotionales Klima‘“ und Emotion als „fluktuierende Veränderung des ‚emotionalen Wetters‘ [S.763, übersetzt]“ (American Psychiatric Association 1994). Alle drei oben genannten Begriffe (Emotion, Stressantwort, Stimmung) fallen unter den Oberbegriff „Affekt“, der allgemein einen physiologischen Zustand mit einer Bewertung nach gut-für-mich/schlecht-für-mich-Schema beschreibe (Gross 2015).

Die zeitliche Komponente von Emotionsentstehung wird durch das modale Modell der Emotion von Gross beschrieben, das einen Kreislauf von vier Elementen beinhaltet (vgl. **Abb. 2**). Die Sequenz dieses Konzepts beginnt mit einer psychologisch relevanten externen oder internen Situation. Dieser Situation wird in einem bestimmten Umfang Aufmerksamkeit geschenkt und daraufhin in Bezug auf die aktuellen Ziele des Individuums evaluiert, was Veränderungen in behavioralen, physiologischen und erfahrungsbezogenen Antwortsystemen nach sich zieht, die Emotion charakterisieren (Gross 2015).

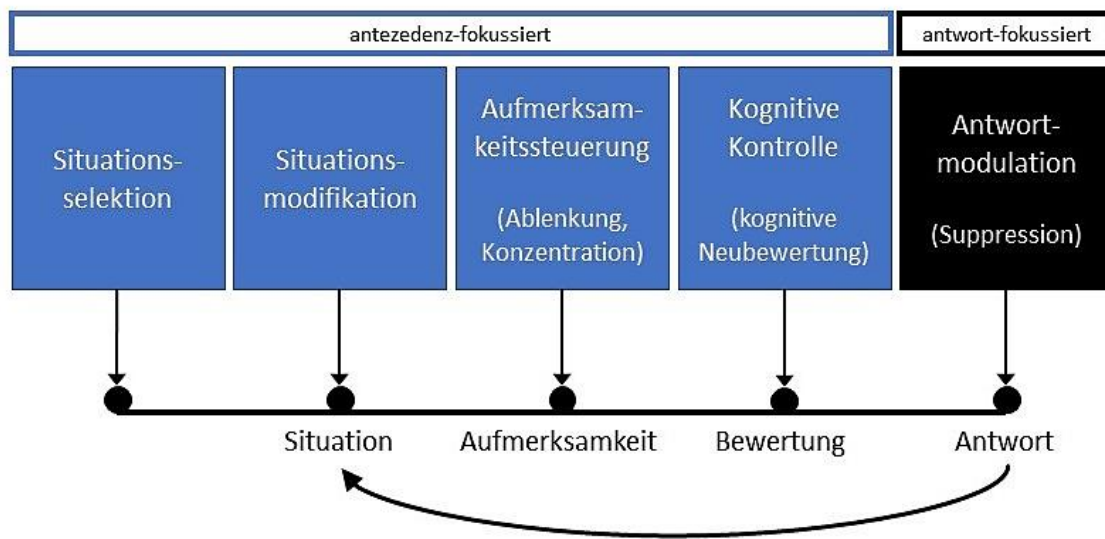


Abbildung 2: Das Prozessmodell der Emotionsregulation. [modifiziert nach Gross 2015 (S. 6, Figure 6, Panel B) und Webb et al. 2012 (S. 776, Figure 1)]

1.2.2 Regulationsstrategien

Täglich nutzen wir verschiedenste Strategien, um unsere Emotionen zu regulieren, bewusst und unbewusst bzw. explizit und implizit (Etkin et al. 2015). Dabei wird nicht nur die Art der Emotionen beeinflusst, sondern auch wann und wie sie erlebt und geäußert werden (Gross 2002). Die klassische Form der Emotionsregulation ist die Hedonische, d.h. Runterregulation von negativem und Hochregulation von positivem Affekt zur Verbesserung des Wohlbefindens (Gross 2015). Doch auch antihedonische Regulation spielt im Alltag eine relevante Rolle, dann meist motiviert durch instrumentelle Ziele, wie z.B. die Hochregulation von Wut, um sich auf eine nachfolgende Konfrontation vorzubereiten (Tamir 2009).

1.2.2.1 Das Prozessmodell der Emotionsregulation

Das am häufigsten zitierte Rahmenkonzept ist das Prozessmodell der Emotionsregulation von Gross aus dem Jahr 1998 (Webb et al. 2012), das in **Abbildung 2** dargestellt ist. Es unterscheidet fünf verschiedene Regulationsstrategiefamilien in einer zeitlichen Dimension und basiert auf dem modalen Modell der Emotion. Es bezieht sich eher auf die explizite als die implizite Regulationsform (Etkin et al. 2015).

Die ersten vier Strategiefamilien sind als antezedenz-fokussiert definiert. Sie greifen bereits in den Prozess ein, bevor die Emotionsreaktions-Tendenzen im vollen Umfang

generiert wurden und modifizieren ihn somit auf eine direkte Art und Weise. Im Kontrast dazu wird die fünfte Kategorie als antwort-fokussiert bezeichnet. Sie verändert primär den behavioralen Aspekt der generierten Emotionsreaktions-Tendenzen.

Am Anfang des Modells steht die Regulation via Situationsselektion, indem z.B. Situationen mit hohem antizipierten Distress vermieden werden. Diese ausgesprochen prospektiven Strategien wurden assoziiert mit erfolgreichen Versuchen der Lebensveränderung (Heatherton und Nichols 1994). Gewählte Situationen können weiter modifiziert werden, wobei nicht alle Formen adaptiv sind. Unter anderem bei der sozialen Phobie werden Vermeidungsverhalten ausgebildet, durch die beispielsweise zu Menschenmengen ein größerer Abstand gehalten wird. Dies führt zwar zu kurzfristiger Erleichterung, verhindert aber den langfristigen Benefit der Exposition (Clark 2001). Darauf folgen die Strategien der Aufmerksamkeitssteuerung, von denen Ablenkung den bekanntesten Vertreter darstellt. Das Besondere an dieser Kategorie ist die Tatsache, dass schon Säuglinge sich unbewusst dieser Technik bedienen und sie über die gesamte Lebensspanne relevant bleibt (Rothbart et al. 1992). Im Alltag spielen jedoch die letzten beiden Regulationstypen die vergleichsweise größte Rolle. Die Kategorie der kognitiven Kontrolle beinhaltet u.a. die Strategie der kognitiven Neubewertung (engl. „Cognitive Reappraisal“ = CR), eine hochrelevante Strategie für Psychopathologie und psychiatrische Therapie und die am intensivsten beforschte Einzelstrategie (Buhle et al. 2014, Etkin et al. 2015, Kalisch 2009). Schließlich ist noch die Antwortmodulation zu nennen, hier am bekanntesten die expressive Suppression (ES) (Gross 1998, Gross 2015). Die beiden letztgenannten Strategien werden im Verlauf detaillierter betrachtet.

Webbs Meta-Analyse 2012 untersuchte 306 experimentelle Studien zu den verschiedenen Strategien auf Grundlage von Gross' Prozessmodell. Über alle emotionalen Outcomes hinweg konnte kognitive Kontrolle als effektivste Kategorie identifiziert werden, gefolgt von Antwortmodulation und daraufhin Aufmerksamkeitssteuerung. Dieser globale Vergleich ist aber aufgrund signifikanter Unterschiede zwischen einzelnen Strategien innerhalb der Strategiefamilien mit Vorsicht zu betrachten. Unter Aufmerksamkeitssteuerung fällt sowohl Ablenkung als auch Konzentration auf Gefühle und/oder deren Auslöser und Hintergründe. Während sich insbesondere die aktive Ablenkung als effektive Emotionsregulationsstrategie

beweisen konnte, hatten alle drei Typen der Strategie Konzentration negative Effekte auf die Regulation emotionaler Erfahrungen. Dies zog in der Gesamtbetrachtung der Kategorie Aufmerksamkeitssteuerung gegenseitige Auslöschung nach sich. Innerhalb der Gruppe der Antwortmodulation war die expressive Suppression die einzige effektive Strategie zur Veränderung emotionaler Outcomes. Einzeln betrachtet zeigten allerdings alle Strategien der kognitiven Kontrolle verlässliche positive Effekte (Webb et al. 2012).

1.2.2.2 Kognitive Neubewertung

Das Konzept der kognitiven Kontrolle fußt auf der Arbeit von Lazarus, der 1991 postulierte, dass die Interpretation eines Reizes die anschließende emotionale Reaktion beeinflusse (Lazarus 1991). Laut Gross & Thompson beschreibe kognitive Kontrolle als Überbegriff die Veränderung einer Situationsbewertung zur Modifikation ihrer emotionalen Signifikanz. Erreicht werde dies durch Anpassung der Art und Weise, wie über die Situation gedacht werde, oder der Fähigkeit mit ihren Anforderungen umzugehen (Gross und Thompson 2007). Die Elemente innerhalb dieser Kategorie werden zwar über die Literatur hinweg eher uneinheitlich benannt, es lassen sich aber überblickend drei Strategien unterscheiden.

Die beiden klassischen CR-Methoden beinhalten Veränderungen am emotionalen Stimulus, allerdings mit unterschiedlichen Instruktionen. Eine Möglichkeit ist die Reinterpretation einer spezifischen Situation zur Verringerung ihrer Negativität, beispielsweise könnten die Tränen einer weinenden Person auf einem Bild auch als Freudentränen interpretiert werden (Ochsner et al. 2002). Diese Form wird situationsfokussierte Neubewertung genannt und ist eng mit der ursprünglichen Definition nach Lazarus verbunden. Die andere Möglichkeit stellt die Distanzierung von einer Situation dar, sodass sie aus dem Blickwinkel eines Dritten betrachtet wird und damit an Relevanz für das Selbst verliert, weshalb diese Technik auch selbst-fokussiert heißt (Zilverstand et al. 2017). Gelegentlich wird diese Methode nicht unter dem Überbegriff „Cognitive Reappraisal“, sondern „Distancing“ oder „Detachment“ geführt. Diese uneinheitliche Terminologie erschwert die Zusammenfassung von Literatur und effektive Forschung in diesem Bereich (Powers und LaBar 2019). Überblickend wird die selbst-fokussierte Neubewertung häufiger verwendet, Reviews und Meta-Analysen fassen unter CR in der Regel beide Methoden zusammen (Buhle et al. 2014, Diekhof et al. 2011, Frank et al. 2014, Kalisch 2009, Kohn et al. 2014, Morawetz et al. 2017).

Im Gegensatz zu diesen beiden Formen der kognitiven Kontrolle wird bei der dritten Strategie der Fokus auf die emotionale Erfahrung statt auf den Stimulus gelegt. Das Ziel ist hierbei, empfundene Gefühle zu akzeptieren und nicht zu beurteilen. Da einige Autoren von einer prä-existierenden Bewertung der eigenen Emotionen ausgehen und hier durch kognitive Kontrolle die Perspektive auf das Selbst verändert wird, fällt diese Strategie in einigen Forschungsarbeiten unter den Begriff CR, in anderen wird von achtsamkeits-basierter Emotionsregulation gesprochen (Gross 2015, McRae et al. 2012, Webb et al. 2012).

1.2.2.3 Das klassische CR-Paradigma

In Anlehnung an ein Paradigma von Jackson zur Erforschung von Suppression in der Emotionsregulation (Jackson et al. 2000, Kohn et al. 2014, Ochsner et al. 2002) wird CR klassischerweise experimentell untersucht, indem bei Probanden durch Bilder aus dem validierten International Affective Picture System (IAPS; Lang et al. 2008) negative oder positive Emotionen induziert werden (Eippert et al. 2007, Halfmann et al. 2019, Huang et al. 2018, McRae et al. 2010, Opitz et al. 2012, Salas et al. 2014). Die Emotionsinduktion erfolgt in anderen Settings z.B. auch durch Aktivierung autobiographischer Erinnerungen (Holland und Kensinger 2013), Präsentation von Filmclips (Allard und Kensinger 2014, Beauregard et al. 2001), monetäre Belohnungsaufgaben (Staudinger et al. 2009, Staudinger et al. 2011) oder Bilder von Gesichtsausdrücken (Radke et al. 2018, Wessing et al. 2013). Je nach Instruktion sollen diese Emotionen durch die eben genannten Methoden herunter- oder hochreguliert werden. Währenddessen können beispielsweise Hirnaktivität, physiologische Parameter wie Hautleitfähigkeit und Herzfrequenz oder auch subjektiver Regulationserfolg anhand Bewertung des empfundenen Affekts gemessen werden (Ertl et al. 2013, McRae et al. 2012, Ochsner et al. 2002).

1.2.2.4 Expressive Suppression

Antwortmodulation beeinflusse laut Gross und Thompson physiologische, erfahrungsbezogene oder behaviorale Antworttendenzen, nachdem sie initiiert worden sind (Gross und Thompson 2007). Während die ES als eine Form der Antwortmodulation die Unterdrückung von Äußerungen zum eigenen Emotionshaushalt beschreibt, ist davon die Unterdrückung der Emotionen an sich und deren physiologischer Effekte zu unterscheiden (Gross 2015). Beispiele hierfür sind zum einen der Konsum von Alkohol, Zigaretten, Drogen oder auch Essen (Khantzian

1985) und zum anderen körperliches Training oder Atemtechniken (Thayer und Lane 2000).

1.2.2.5 Vergleich von kognitiver Neubewertung und expressiver Suppression

CR und ES agieren an bedeutend unterschiedlichen Stellen in Gross' Prozessmodell. Dieser Umstand zieht Konsequenzen bezüglich emotionaler Erfahrung und Expression, langfristigen Wohlergehen und sozialer sowie kognitiver Performance nach sich.

Experimentelle Studien zeigen, dass ES zwar zu weniger Expression führt, aber die Gefühlswahrnehmung negativer Affekte unverändert bleibt oder z.B. durch die gefühlte Inkongruenz zwischen Innerem und Äußerem sogar steigt, während die Erfahrung von positivem Affekt durch Suppression vermindert wird. Im Gegensatz dazu kann CR die Erfahrung und Expression negativer Emotionen erfolgreich vermindern und positiver Emotionen erhöhen (Brans et al. 2013, Gross und Levenson 1997, Gross und John 2003, Wolgast et al. 2011). Weiterhin führt die Nutzung von ES, nicht aber CR, zu Gedächtniseinschränkungen bei den während der Regulation aufgenommenen Informationen (Hayes et al. 2010, Johns et al. 2008, Richards und Gross 2006). Die Nutzung von CR kann die kognitive Performance zum Beispiel im Rahmen von Prüfungen sogar verbessern (Jamieson et al. 2010, Jamieson et al. 2013). In der sozialen Interaktion konnte bei ES-Probanden im Vergleich zu CR ein höherer Blutdruck festgestellt werden, was auf eine höhere Sympathikusaktivierung und damit höheres Stresslevel hinweist (Demaree et al. 2006, Gross und Levenson 1993, Gross 2002).

Auch aus einer langfristigen Perspektive unterscheiden sich die Strategiefamilien erheblich. Individuen, die im Alltag häufiger CR verwenden, sind sozial insgesamt erfolgreicher. Durch offenere Kommunikation ihrer Gefühle können sie engere Beziehungen mit ihren Mitmenschen etablieren und werden allgemein mehr gemocht. Es wurde gezeigt, dass der Gegenüber bemerkt, wenn Emotion supprimiert und damit emotionale Nähe vermieden wird – beispielsweise steigt die kardiovaskuläre Erregung beider Gesprächspartner unter Nutzung von ES. Die negative Bewertung dieses Umstands steht laut Gross und John der als vorteilhafter betrachteten Eigenschaft der Offenheit und Positivität von CR-Nutzern gegenüber, was die Kluft in der Adaptivität zwischen beiden Strategien weiter vergrößert. Schließlich zeigen CR-Nutzer zudem weniger depressive Symptome sowie ein größeres Selbstbewusstsein und eine

höhere Lebenszufriedenheit (Ben-Naim et al. 2013, Butler et al. 2003, Gross und John 2003).

Allerdings muss nicht immer CR für die Emotionsregulation die richtige Wahl sein. Beispielsweise könnte die Zeit zur kognitiven Reinterpretation einer sich schnell entwickelnden Situation nicht reichen. Die genannten Faktoren lassen CR jedoch generell als die über ES zu präferierende Emotionsregulationsstrategie erscheinen, weshalb allgemein CR als adaptiv und ES als maladaptiv bezeichnet wird. Aldao und Kollegen konnten in einer Meta-Analyse die oft aufgestellte Annahme bestätigen, dass als maladaptiv benannte Strategien stärker als adaptive Strategien mit Psychopathologien und insbesondere mit Depressionen und Angststörungen assoziiert sind (Aldao et al. 2009). Auf der anderen Seite ist vor allem die Reevaluation von Situationen im Sinne eines CR ein wichtiger Bestandteil der Depressionstherapie (Beck 2005, DGPPN et al. 2015). Aus diesem Grund ist das Verständnis der neurophysiologischen Hintergründe dieser Regulationsstrategie hochrelevant, um hier in der Therapie besser eingreifen zu können.

1.3 Neurophysiologische Grundlagen der Emotionsregulation

1.3.1 Befunde der funktionellen Magnetresonanztomographie

Auf Grundlage der großen Menge funktioneller magnetresonanztomographischer (fMRT) Forschung rund um das Thema der kognitiven Neubewertung wurden über die letzte Dekade mehrere Metaanalysen veröffentlicht. Somit gilt sie als die am besten untersuchte Emotionsregulationsstrategie. Die größte Konstante in den Ergebnissen stellt die Modulation subkortikaler Areale, genauer der Amygdala, durch präfrontale und parietale Kontrollzentren wie z.B. dem dorsolateralen und ventrolateralen, präfrontalen Kortex (dIPFC und vIPFC) dar. Welche Bereiche außerdem in die Emotionsprozessierung eingebunden sind und in welcher Art und Weise diese interagieren, bleibt umstritten.

1.3.1.1 Kalisch 2009: Die zeitliche Entwicklung von CR

Die erste Metaanalyse wurde 2009 von Kalisch veröffentlicht. Eine Auswertung von neun Studien mit dem klassischen CR-Paradigma (basierend auf Reduktion negativer Emotionen induziert von Bildern aus dem IAPS, s.o.) via Multilevel Kernel Density Analysis (MKDA)¹ zeigte bilateral Aktivierungen im Frontal- und Präfrontalkortex.

¹ MKDA und ALE sind Methoden zur Identifikation signifikant überlappender Aktivierungscluster zwischen verschiedenen Neuroimaging-Studien (z.B. fMRT oder PET) (Wager et al. 2007)

Insbesondere im linken lateralen superioren FG (Frontalgyrus) über den bilat. (bilateralen) medialen superioren FG (bzw. Prä-SMA = supplementärer Motorkortex), den bilat. dACC (dorsaler anteriorer cingulärer Kortex) bis in den bilat. mittleren FG und bilat. in die präzentralen Gyri (insgesamt Brodmann-Areale (BA) 6, 8, 24, 32). Auch im inferioren FG sowie lat. orbitalen Gyrus zeigten sich beidseitig Aktivierungen (BA 44, 45, 47). Außerdem werden bilat. Aktivierungen im Temporalkortex (mittlerer temporaler Gyrus, BA 21), Parietalkortex (Gyrus angularis (GA), BA 39) und subkortikalen Arealen (Basalganglien, Corpus callosum) beschrieben. Eine zweite Auswertung inkludiert vier weitere CR-Studien mit anderen Studienparadigmen, welche den rechten anterioren mittleren FG (BA 10) als einzige zusätzlich aktivierte Hirnregion identifizierte.

Weiterhin berichtet Kalisch von einer Verlagerung der Aktivität im Frontalkortex von links nach rechts und von posterior nach anterior über die Regulationsdauer. Dies unterstützt die Hypothese, dass die Implementierung von CR (sog. „frühe“ Regulationskomponente) andere frontale Aktivierungsmuster als die Aufrechterhaltung der Regulation bzw. das Monitoring im Verlauf (sog. „späte“ Regulationskomponente) zeigt. Kalisch schlussfolgerte, dass es sich bei der kognitiven Neubewertung um einen zeitlich ausgedehnten und dynamischen Prozess handelt, was mit theoretischen Annahmen aus der Psychologie übereinstimmt (Gross 2015) und nannte dieses Modell „Implementation-Maintenance Model“ (IMMO) (Kalisch 2009).

1.3.1.2 Diekhof et al. 2011 und Buhle et al. 2014: Die Rolle des vmPFC

Diekhof und Kollegen analysierten 2011 insgesamt 49 Studien zum Thema neuronale Mechanismen von Angst-Extinktion (10 Studien), von Placebo-Effekten (14 Studien) und von kognitiver Emotionsregulation im Sinne von selbst- oder situationsfokussiertem CR (25 Studien) via Activation Likelihood Estimation (ALE)¹, um mögliche Gemeinsamkeiten bei der Kontrolle wahrgenommener Aversion bzw. negativer Affekte zu ermitteln. Es zeigte sich eine gemeinsame Hyperaktivierung im bilat. vmPFC (ventromedialer präfrontaler Kortex) und eine gemeinsame Hypoaktivierung in der linken Amygdala während der Reduktion von negativem Affekt in allen drei Domänen. Zudem korrelierte die erhöhte Aktivität im vmPFC zu 64% mit der reduzierten Aktivität in der Amygdala. Daraufhin wurde postuliert, dass der vmPFC ungeachtet der Aufgabenanforderungen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle negativer Affekte spielen müsse. Weitere Aktivierungscluster bei kognitiver Emotionsregulation fanden sich

beidseitig im mittleren und inferioren FG bzw. anteriore Insula, im dorsomedialen Präfrontalkortex bzw. ACC (anteriorer cingulärer Kortex) und im Parietalkortex sowie im temporalen Sulcus linksseitig und superiorem FG rechtsseitig (Diekhof et al. 2011).

Die Rolle des vmPFC wurde 2014 in einem einflussreichen Artikel von Buhle und Kollegen infrage gestellt. Es wurden hier 48 Neuroimaging-Studien zum Thema CR analysiert und dabei keine konstante Aktivierung des vmPFC, aber neben den generellen kognitiven Kontrollregionen wie dmPFC (dorsomedialer präfrontaler Kortex), dlPFC, vlPFC und dem posteriorem Parietallappen beständige Aktivierung des lateralen temporalen Kortex gefunden. Diese Region wird assoziiert mit semantischen und wahrnehmungsbezogenen Repräsentationen und unterstützt daher die Hypothese aus der Psychologie, dass kognitive Neubewertung über diesen Mechanismus die emotionale Signifikanz modulieren kann (Gross und Thompson 2007). Als einen der möglichen Gründe für die Ergebnisdifferenz bezüglich des vmPFC führen Buhle und Kollegen an, dass der vmPFC sowohl während des Reappraisals als auch während der Baseline aktiv sein könne, entweder weil er für passive Formen der Emotionsregulation relevant oder an der Emotionsgeneration beteiligt sei. Als modulierte Einheit wurde außer der bilateralen Amygdala kein anderes Areal identifiziert (Buhle et al. 2014).

1.3.1.3 Kohn et al. 2014: Ein heuristisches Drei-Stufen-Modell zur neuronalen Prozessierung von Emotionsregulation

In der Meta-Analyse von Kohn und Kollegen 2013 wurden in einer Auswertung von 23 Studien über eine ALE acht Cluster signifikanter Aktivierung bei kognitiver Emotionsregulation im Sinne von CR gefunden: bilat. (Prä-)SMA (BA 6) bis in den aMCC (anteriorer, mittlerer cingulärer Kortex), bilat. inferiore FG bis in die anteriore Insula (vlPFC), bilat. präzentraler Gyrus bis in den mittleren FG (dlPFC), bilat. GA sowie der mittlere Temporalkortex links. Basierend auf diesen Clustern wurden VOIs (Volumes of Interest) über eine MACM-Analyse² (Meta-Analytic Connectivity Modeling) auf Koaktivierungsmuster mit für Emotionsregulation relevanten Regionen untersucht und außerdem im Hinblick auf die genutzten Studienparadigmen funktionell charakterisiert. Auf Grundlage dieser weitestgehend mit den vorherigen Meta-Analysen übereinstimmenden Resultate schlagen die Autoren ein heuristisches Drei-

² MACM ist eine Analyse-Methode, die eine Abgrenzung von kortikalen Modulen auf der Grundlage ihrer Ganzhirn-Koaktivierungsmuster über datenbasierte Neuroimaging-Ergebnisse ermöglicht (Eickhoff et al. 2011)

Stufen-Modell für kognitive Emotionsregulation vor, das auch Gross' modales Emotionsmodell integriert (s.o.) und in **Abbildung 3** dargestellt ist. Die erste Phase dieses Modells beschreibt die Bewertung eines affektiven Stimulus und die durch ihn hervorgerufene Erregung. Die Autoren treffen hier die Annahme, dass subkortikale Areale wie die Amygdala und das ventrale Striatum affektive Erregung über die anteriore Insula und den aMCC zum vIPFC projizieren. Von dort wird als zweiter Schritt das Signal für Bedarf an Emotionsregulation über den aMCC und über direkte anatomische Verbindungen an den dlPFC signalisiert. In der letzten Phase wird die Regulation ausgeführt, indem prämotorische Areale, AG und der superiore Temporalgyrus die gedankliche Nachstellung einer emotionalen Szene durch die Simulation von motorischen, somatosensorischen und sprachlichen Prozessen einleiten. Im Gegenzug beeinflusst dies die Aktivität im ventralen Striatum und der Amygdala entweder direkt oder via aMCC.

Der aMCC ist als Empfänger von Projektionen aus dem Parietalhirn sowie als Schnittstelle zu skelettmotorischen Systemen über Projektionen zum Rückenmark, Striatum, (Prä-)SMA und anderen motorischen Kortizes in diesem Modell zu einer zentralen Stellung gelangt. Er ist generell an der Regulierung der motorischen Ausgabesysteme (Kontrolle, Überwachung und Reorganisation von Berechnungen in motorischen Strukturen) für Belohnungsannäherung und Strafvermeidung beteiligt, aber auch an kognitiven Prozessen wie Selektionen, weshalb er auch als limbischer motorischer Kontrollkortex bezeichnet wird (Vogt 2009). Für die kognitive Emotionsregulation notwendige Prozesse wie Handlungshemmung, Gedächtnisaufgaben und Sprachverarbeitung können demnach als Komponenten der Funktionalität des aMCC betrachtet werden. Kohn und Kollegen beschreiben den aMCC folglich als Mediator für die Integration der verschiedenen Schritte der Emotionsregulation, während sie im vIPFC ein Evaluationszentrum und im dlPFC einen Initiator des Regulationsprozesses sehen (Kohn et al. 2014).

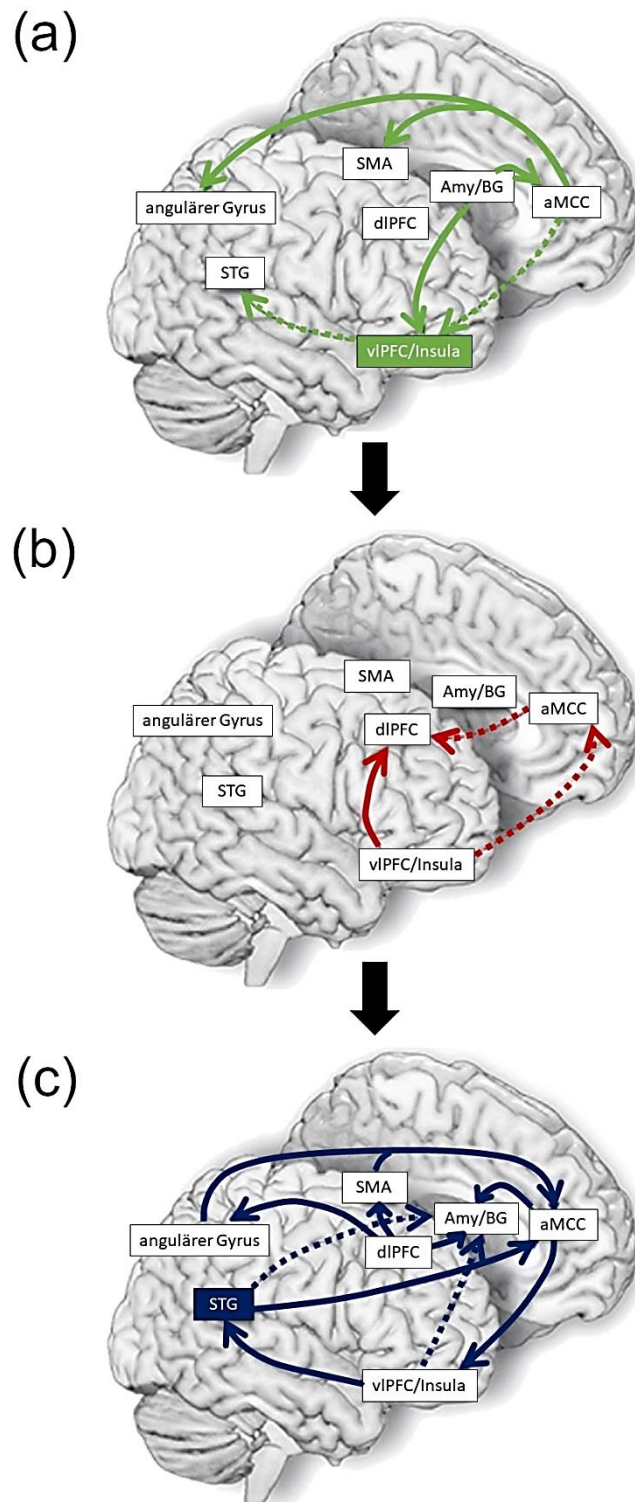


Abbildung 3: Ein heuristisches Modell der neuronalen Prozessierung von Emotionsregulation. (a) Erste Phase: Projektion affektiver Erregung von subkortikalen Arealen auf vIPFC. (b) Zweite Phase: vIPFC signalisiert dem dlPFC Regulationsbedarf. (c) Dritte Phase: Regulation durch Aktivität von STG, angulärem Gyrus und prämotorischen Arealen. [modifiziert nach Kohn et al. 2013 (S. 352, Figure 3)]

Amy = Amygdala; aMCC = anteriorer, mittlerer cingulärer Kortex; BG = Basalganglien; dlPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; SMA = suppletären motorischer Kortex; STG = superiorer Temporalgyrus; vIPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex

1.3.1.4 Frank et al. 2014: Einfluss der Regulationsrichtung

In der Meta-Analyse von Frank und Kollegen wurden die Konditionen Emotions-Herunterregulation (47 Studien) und -Hochregulation (12 Studien) via ALE verglichen. Eingeschlossen wurden sowohl Studien, die selbst- oder situations-fokussiertes CR als Regulationsstrategie nutzten, als auch Studien, die Suppression untersuchten. Auch kamen eine Reihe unterschiedlicher Stimuli zum Einsatz: angenehme oder unangenehme Bilder oder Filmclips, monetäre Belohnungsaufgaben, Selbst-Reflektion oder Angst-Konditionierung. Im Vergleich zu den vorigen Meta-Analysen wurde hier auch die emotionale Reaktivität und damit der Einfluss der Regulationsrichtung auf die Zusammensetzung der beteiligten Hirnstrukturen untersucht.

Als wichtige Modulationselemente wurden die Amygdala und der parahippocampale Gyrus identifiziert. Ihre Aktivität wird bei Herunterregulation reduziert und bei Hochregulation gesteigert. Weiterhin wurde bei Hochregulation Aktivität einer sonst mit Herunterregulation assoziierten Untergruppe von dorsalen frontalen Strukturen (linker superiorer FG, dACC, SMA) gefunden. Diese Resultate weisen laut Autoren auf einen generalisierten Mechanismus der Emotionsregulation hin. Die für die kognitive Emotionsprozessierung als relevant identifizierten Hirnregionen stimmen weitestgehend mit den anderen Meta-Analysen überein (Frank et al. 2014).

1.3.1.5 Messina et al. 2015: Die Bedeutung semantischer Areale für CR-Techniken

In der Arbeit von Messina und Kollegen aus dem Jahr 2015 wurden als neues Element die beiden verschiedenen Techniken der kognitiven Neubewertung negativer Stimuli getrennt voneinander betrachtet. Es wurden 21 CR-Studien unabhängig von der spezifischen Technik (einschließlich achtsamkeits-basierten und unspezifizierten CR-Techniken) sowie 8 Studien mit situations-fokussierten Techniken (Reinterpretation des Stimulus) und 7 Studien mit selbst-fokussierten Techniken (Distanzierung von dem Stimulus) via ALE analysiert. Die Analyse unabhängig von der Technik bestätigte das bereits in vorigen Meta-Analysen identifizierte CR-Netzwerk bestehend aus dem dorsalen Aufmerksamkeitssystem (dlPFC, medialer PFC) sowie ACC und semantischen Arealen (inferiorer PFC, AG, Temporallappen) bei gleichzeitig verminderter Aktivität in Amygdala und dem parahippocampalen Gyrus. Messina und Kollegen stellten fest, dass bei situations-fokussiertem CR ein ähnliches Netzwerk aktiv ist, bei selbst-fokussiertem CR jedoch exekutive Areale (medialer PFC) nicht im gleichen Maße aktiviert wurden. Zwischen den beiden Techniken war kein Unterschied

in Bezug auf Reduktion der Amygdala-Aktivität oder subjektiv angegebenem Regulationserfolg zu beobachten, weshalb die exekutiven Funktionen für Emotionsregulation via CR laut Autoren einen geringeren Stellenwert haben könnten als man bisher annahm. Semantische Areale wurden unabhängig von der Technik aktiviert, zeigten aber bei der selbst-fokussierten CR-Technik einen höheren Anteil. Sie könnten somit beim Verständnis der kognitiven Neubewertung eine wichtige Rolle spielen (Messina et al. 2015).

1.3.1.6 Morawetz et al. 2017: Neurale Emotionsregulationsprozesse im Vergleich

Morawetz und Kollegen verglichen 2017 in einer Meta-Analyse via ALE die neuronalen Prozesse unterschiedlicher Familien der Emotionregulationsstrategien, Regulationsrichtungen und Emotionsinduktionsstimuli. Eingeschlossen wurden 140 Studien zur Regulationsstrategiefamilie der kognitiven Neubewertung (inkludierend selbst- und situations-fokussierte Techniken), 19 Studien zur Familie der Aufmerksamkeitssteuerung (z.B. Ablenkung), 10 Studien zur Familie der Antwortmodulation (z.B. Suppression) und 29 Studien zu Strategien, die nicht in diese Kategorien fallen. Verglichen wurden außerdem Herunter- (138 Studien) und Hochregulation (23 Studien) sowie die klassischen Stimulationsbilder aus dem IAPS (114 Studien) mit anderen Stimuli wie z.B. Filmclips, Belohnungsaufgaben oder Schmerz (59 Studien). Diese Meta-Analyse inkludierte die bisher größte Menge an Daten mit den meisten Konditionsunterscheidungen.

Das hier identifizierte Kernnetzwerk, das allen Regulationsstrategien gemeinsam war, bestand aus dem anterioren Teil des linken vIPFC (inferiorer FG), der bilat. Insula und dem linken Prä-SMA. Das vIPFC-Cluster zeigte jedoch eine höhere Beteiligung für Strategien der Antwortmodulation, was eine unterschiedliche Rolle dieses Areals impliziert. Der anteriore Anteil des inferioren FG konnte bereits mit der Unterdrückung von Reaktionen auf emotionale Reize assoziiert werden (Elliott et al. 2000, Hare et al. 2005, Schulz et al. 2009). Zudem aktivierte Suppression anteriore Anteile der rechten temporoparietalen Junktion, während es sich bei CR um eher posteriore Anteile handelte. Die Resultate bezüglich des bei CR aktiven Netzwerks aus den Meta-Analysen von Kohn und Kollegen sowie Buhle und Kollegen aus dem Jahr 2014 konnten hier genau repliziert werden, wie ein Overlay der Daten zeigte. Auch stimmten die Ergebnisse mit Messina et al. 2015 überein.

Die Kondition der Herunterregulation zeigte Aktivierungen im bereits etablierten bilateralen Netzwerk von präfrontalen Regionen wie vIPFC, dIPFC, dmPFC sowie parietalen und temporalen Regionen (s.o.). Eine zusätzliche Aktivierung zeigte sich im posterioren cingulären Kortex (PCC), einer Kernregion des sog. „Default Mode“-Netzwerks (Greicius et al. 2003), das zudem assoziiert wird mit selbstbezogenen Gedanken (Buckner et al. 2008). Studien implizieren eine Aktivierung von diesem Areal während der angestregten Regulation von negativem Affekt im Vergleich zu kognitiver Kontrolle ohne Anstrengung wie bei Meditation (Brewer et al. 2011, Garrison et al. 2013). Zudem wurde die Herunterregulation mit einer vermehrten Lateralisation der Aktivität auf die rechte Seite assoziiert, was möglicherweise durch einen erhöhten Bedarf kognitiver Ressourcen bei dieser Kondition erklärt werden kann (Morris et al. 2014, Opitz et al. 2014). Die Hochregulation hingegen modulierte die Aktivität im ventralen Striatum. Als unabhängig von der Regulationsrichtung aktivierte Areale wurden der vIPFC und PCC identifiziert. Eine Modulation der Amygdala wie von Frank und Kollegen 2014 berichtet war hier nicht zu beobachten. Mögliche Gründe sehen Morawetz und Kollegen in den Selektionskriterien der eingeschlossenen Studien sowie in den statistischen Analyse-Methoden.

Des Weiteren zeigte sich das involvierte Emotionsregulations-Netzwerk weitestgehend unabhängig vom genutzten Emotionsinduktions-Stimulus, was die Validität der bisherigen Meta-Analysen unterstützt, die auf eine solche Differenzierung verzichteten (Morawetz et al. 2017).

1.3.2 Befunde der Elektroenzephalographie

Bei der Elektroenzephalographie (EEG) werden elektrische Oszillationen auf dem Skalp untersucht, die sich bezüglich Frequenz (Delta 0-4 Hz, Theta 4-8 Hz, Alpha 8-12 Hz, Beta 12-30 Hz, Gamma 30-80 Hz), Amplitude und Phase unterscheiden. Spontane Aktivität zeigt keine Korrelation zu bestimmten Versuchsbedingungen. Ereignis-korrelierte Potentiale (ERP = Event-Related Potentials) werden unterteilt in induzierte und evozierte Aktivität. Induzierte Aktivität weist im Gegensatz zu evozierter Aktivität keine konstante Phasen- und Latenzbeziehung zum Stimulus auf (Herrmann et al. 2005).

1.3.2.1 Methoden der Neuroimaging-Forschung im Bereich Emotionsregulation

Kognitive Emotionsregulation kann nicht nur durch fMRT/PET-Studien untersucht werden, auch das EEG stellt eine Möglichkeit mit anderen Eigenschaften zur Erforschung von Emotionsregulation dar. Ein Vorteil des EEG ist die hohe zeitliche Auflösung, da die Aufnahme eines EEG über den gesamten Skalp in Echtzeit möglich ist. Trotzdem sich beide Methoden durch ihre Non-Invasivität auszeichnen, gibt es kaum Kontraindikationen für das EEG, während die Technik des MRT auf einem starken Magneten beruht und damit ein Nutzungsrisiko beispielsweise für Patienten mit Implantaten besteht. Ökonomisch betrachtet handelt es sich beim EEG um eine günstige bildgebende Methode im Vergleich zur Anschaffung und Instandhaltung eines MRT. Als Nachteil stellt sich aufgrund verschiedener mathematischer Probleme (s.u.) die niedrige räumliche Auflösung dar. Aus diesen Gründen werden die Methoden für unterschiedliche Fragestellungen verwendet und ergänzen sich gegenseitig. So nutzt man beispielsweise zur Lokalisation aktiver Areale während neurophysiologischer Aufgaben vorzugsweise das fMRT, was den großen Forschungskorpus rund um diese Methodik erklärt. Mittels EEG ist es jedoch möglich, auch spezifische Funktionsweisen im Sinne von Aktivität in den verschiedenen Frequenzbändern in Hirnregionen zu identifizieren. In neueren Arbeiten werden EEG und fMRT auch simultan gemessen, was eine Kombination der Vorteile beider Methoden ermöglicht, aber aufgrund der Komplexität solcher Messungen auch die entsprechenden technischen Fähigkeiten und Kenntnisse beim Anwender erfordert (He und Liu 2008).

1.3.2.2 Late Positive Potential

Das sog. „Late Positive Potential“ (LPP; vgl. **Abb. 4**) ist ein evoziertes ERP, das typischerweise anhaltend positive Ausschläge innerhalb von 300 ms nach Präsentation von visuellen, emotionsauslösenden Stimuli mit Maximum an zentroparietalen Elektroden im EEG zeigt und den Stimulusbeginn bis zu 1800 ms überdauern kann (Hajcak et al. 2010, Vallet et al. 2020). Es wurde im Jahr 2000 durch Schupp und Cuthbert mittels Einführung eines Paradigmas, das eine Bildpräsentation für mehrere Sekunden inkludierte, aus dem bis dato bekannten „Late Positive Complex“ (Johnston et al. 1986, Radilova 1982) als Marker für affektive Bildverarbeitung identifiziert (Cuthbert et al. 2000, Schupp et al. 2000). Als Stimulus können Bilder (Cuthbert et al. 2000, Foti et al. 2009, Schupp et al. 2000), Gesichter (Schupp et al. 2004, Smith et al. 2013), Worte (Fischler und Bradley 2006, Kissler et al. 2009) und Handgesten zum Einsatz kommen (Flaisch et al. 2011).

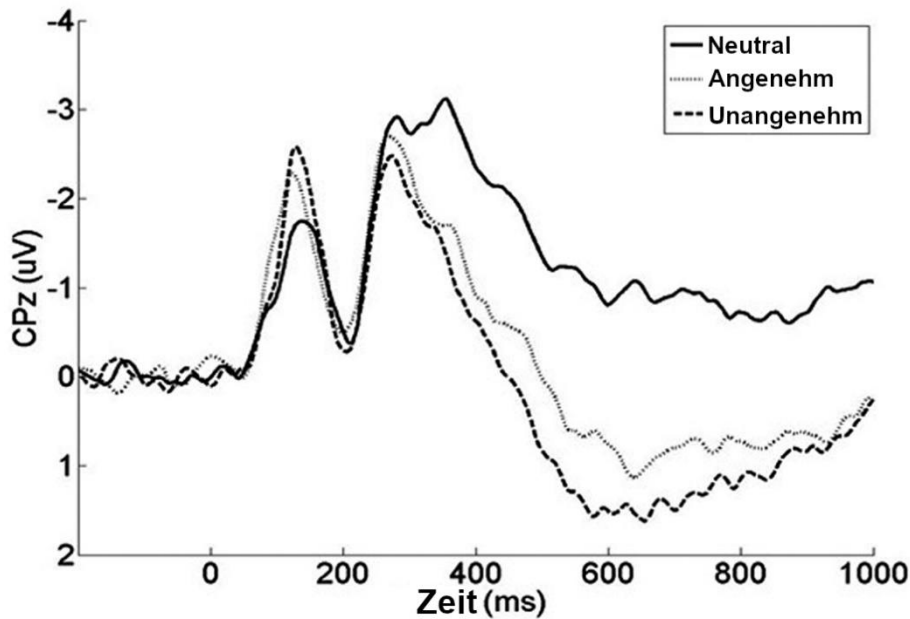


Abbildung 4: Das „Late Positive Potential“ (LPP). ERPs von 27 Probanden während des passiven Anschauens neutraler, angenehmer und unangenehmer Bilder über der zentroparietalen Elektrode (CPz). [modifiziert nach Hajcak et al. 2020 (S. 2, Figure 1)]

Grundlegend geht man bei der Entstehung des LPPs von einer Aktivierung appetitiver oder aversiver Motivationssysteme aus. Emotionale Signifikanz eines Stimulus ist demnach die wichtigste Reizdimension, die die Amplitude moduliert (Bradley 2009, Hajcak und Foti 2020). Unterstützt wird diese Annahme durch eine stärkere Modulation des LPPs durch erotische Inhalte als durch aufregende Sport-Inhalte (z.B. Fallschirmspringen) (Weinberg und Hajcak 2010) sowie durch Abbildung von dem Probanden bekannten Gesichtern oder Namen, z.B. von Verwandten (Grasso und Simons 2011), dem Liebespartner oder der -partnerin (Burdwood und Simons 2016) oder eigene (Tacikowski und Nowicka 2010).

Verschiedene Studien konnten die Sensitivität des LPPs auf Emotionsregulation via CR belegen (Kropfing et al. 2008, Paul et al. 2013). In einer Arbeit von Hajcak und Nieuwenhuis beispielsweise war CR in der Lage, das LPP zuverlässig zu reduzieren. Zudem konnte der Grad der LPP-Modulation positiv mit subjektivem Regulationserfolg korreliert werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass CR in der Tat die frühe elektrokortikale Aktivität moduliert, die mit emotionaler Salienz verbunden ist, und dass das LPP ein nützliches Instrument in der Emotionsregulations-Forschung darstellen kann (Hajcak und Nieuwenhuis 2006, Hajcak et al. 2010). Anhand des LPPs konnten Thiruchselvam und Kollegen zeigen, dass bei einer erneuten Exposition mit 30 Minuten zuvor bereits gezeigten Bildern das LPP geringer ausfällt, was auf einen

mindestens mehrminütig anhaltenden Effekt durch CR hinweist (Thiruchselvam et al. 2011). Außerdem zeigt sich bei Individuen, die von einer häufigen CR-Verwendung im Alltag berichten, ein größerer Effekt auf die LPP-Amplitude, weshalb man auf eine Art Lerneffekt in der Nutzung schließen könnte (Moser et al. 2014).

1.3.2.3 Frontale Theta-Oszillationen

Die Synchronisation neuronaler Oszillationen stellt eine wichtige Grundlage für die Interaktion verschiedener Hirnareale dar (Clayton et al. 2015, Mulert et al. 2011, Schack et al. 2002, Uhlhaas et al. 2010). Insbesondere Oszillationssynchronisation über längere Strecken kann durch den Theta- oder auch Alpha-Frequenzbereich vermittelt werden (Sauseng et al. 2007, von Stein und Sarnthein 2000). Im Maus-Modell wurde für Angst-Konditionierung und -Extinktion eine Kommunikation zwischen PFC und Amygdala im Theta-Frequenzbereich als neurophysiologischer Mechanismus identifiziert (Lesting et al. 2011, Narayanan et al. 2011). PFC und Amygdala spielen auch bei der kognitiven Emotionsregulation zentrale Rollen, wie verschiedene fMRT-Studien zeigten (s.o.). Zudem wurden Theta-Oszillationen mehrfach mit gedächtnisbezogenen und kognitiv anspruchsvolleren Aufgaben assoziiert (Jensen und Tesche 2002, Jones und Wilson 2005, Klimesch 1999).

Auf dieser Grundlage führten Ertl und Kollegen 2013 eine EEG-Studie bei 30 gesunden Probanden nach dem klassischen CR-Paradigma mit Bildern aus dem IAPS (s.o.) durch, um die Rolle von Theta-Oszillationen bei der kognitiven Emotionsregulation zu untersuchen. Es wurden die Bedingungen Herunter- und Hochregulation inkludiert. Für Herunterregulation fand sich ein signifikanter Anstieg der Power im niedrigen Theta-Frequenzbereich (4 Hz) mit Maximum über Elektrode Fz in den ersten fünf Sekunden nach Stimuluspräsentation. Zudem konnte der subjektiv angegebene Regulationserfolg der Probanden via CR mit der Höhe der Theta-Power korreliert werden. Für die Bedingung Hochregulation fand sich ein signifikanter Anstieg der Theta-Power im Bereich von drei bis fünf Sekunden nach Stimuluspräsentation, wobei sich keine Korrelation mit dem Regulationserfolg zeigte. Die Quellenlokalisierung nach sLORETA (Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography) identifizierte für die Herunterregulation den linken mittleren/inferioren FG als Stromgenerator (BA 9), was mit dem fMRT-Forschungskorpus um CR übereinstimmt. Diese Resultate weisen somit auf Oszillationssynchronisation im Theta-Frequenzbereich zwischen PFC und Amygdala als möglichen physiologischen Grundlagenmechanismus bei CR hin (Ertl et al. 2013).

1.3.2.4 Cross Frequency Coupling

Ein neueres Feld innerhalb der EEG-Forschung auch auf dem Gebiet der Emotionsregulation stellt das sog. Cross-Frequency-Coupling dar. Bei dieser Methode sollen die neurophysiologischen Rollen der Frequenzbänder und deren Interaktion untereinander beleuchtet werden. Popov und Kollegen zeigten 2012 in einer MEG-Studie (Magnetoenzephalographie), dass die Emotionsregulation via CR mit mehr Gamma-Anstieg und Alpha-Abnahme ab Stimuluspräsentation im Vergleich zum passiven Betrachten unangenehmer und neutraler Bilder einhergeht. Während der passiven Betrachtung erfolgt die Veränderung der Frequenzpower hauptsächlich im okzipitoparietalen Bereich, während sie bei der Regulation in präfrontalen Regionen lokalisiert ist. Die Quellenanalyse identifizierte außerdem den medialen PFC als Region von lokaler Kopplung der Alpha-Phase an die Gamma-Amplitude. Eine solche instruktionsmodulierte Veränderung der Gamma-Synchronisation wird assoziiert mit lokaler Kommunikation innerhalb von Hirnregionen. Zwischen dem medialen PFC und visuellen Arealen sowie der temporoparietalen Junktion konnte außerdem erhöhte Alpha-Synchronität bei der Regulation gefunden werden, was auf eine zustandsspezifische Konnektivität im Sinne einer Langstrecken-Kommunikation zwischen PFC und anderen Arealen hinweisen könnte. Es wurde keine Alpha-Synchronität zwischen präfrontalen und subkortikalen Strukturen wie der Amygdala gefunden (Popov et al. 2012).

Aufgrund des hohen Stellenwerts von synchronisierter Theta-Aktivität in präfrontalen Arealen für Top-Down-Kommunikation könnte diese zukünftig ebenfalls ein interessantes Ziel in entsprechenden Untersuchungen zum Cross-Frequency-Coupling darstellen (Widge et al. 2019).

1.4 Emotionsdysregulation bei depressiven Patienten

Im Rahmen einer depressiven Episode wird nicht nur die Art und Weise zu fühlen verändert, sondern auch die Wahrnehmung von sich selbst und der gesamten Außenwelt. Niedriger Selbstwert, Schuldgefühle und negative Zukunftsperspektiven bis hin zu Suizidgedanken sind Symptome, die oft im Rahmen einer solchen Episode auftreten (World Health Organization (WHO) 1992). Eine so übergreifende Veränderung der emotionalen Welt eines Menschen mit ihrer klinischen Heterogenität stellt eine Herausforderung für ätiologische Erklärungsmodelle dar. Gemeinsam ist diesen Modellen das Konzept der reduzierten Fähigkeit zur Regulation der eigenen Emotionen (Gotlib und Joormann 2010). Eine der am häufigsten angewandten

Therapien für die Depression ist die kognitive Verhaltenstherapie, bei der mit den Patienten an dysfunktionalen Reaktionsmustern auf Emotionen gearbeitet wird (Beck 1979). Ein genaueres Verständnis der neuralen Grundlagen dieser Emotionsdysregulation könnte neue Therapieansätze ermöglichen.

1.4.1 Kognitive Kontrolle und Psychopathologie

Zwei Muster kognitiver Korrelate werden in der Depressionsforschung häufig untersucht. Zum einen beschäftigt man sich mit kognitiven Defiziten wie zum Beispiel Reduktion der Erinnerungs- und Konzentrationsfähigkeit, zum anderen wird kognitive Voreingenommenheit untersucht. Es zeigen sich hier insbesondere eine bevorzugte Erinnerung negativer Inhalte (Mathews und MacLeod 2005, Matt et al. 1992) und übergeneralisierte Erinnerungen, d.h. Zusammenfassung einer Kategorie ähnlicher Ereignisse anstatt ereignisspezifische Erinnerung (Gotlib und Joormann 2010). Neben vielen anderen Faktoren wie der Kenntnis effektiver Emotionsregulationsstrategien und der Motivation diese anzuwenden, sind kognitive Defizite und Voreingenommenheit wichtige Faktoren, die gerade kognitive Formen der Emotionsregulation einschränken und die Vulnerabilität gegenüber affektiven Störungen erhöhen können (Campbell-Sills und Barlow 2007).

Aldao und Kollegen untersuchten 2009 die Beziehung zwischen sechs Emotionsregulationsstrategien (Akzeptanz, Vermeidung, Problemlösung, Neubewertung, Grübeln, Suppression) und den Symptomen von vier Psychopathologien (Angst, Depression, ess- und substanzbezogene Störungen) in insgesamt 114 Studien. Sie fanden eine stärkere Assoziation von in der Literatur als maladaptiv bezeichneten Strategien (Vermeidung, Grübeln, Suppression) mit Psychopathologien im Allgemeinen und hierunter eher mit den stimmungsbezogenen (d.h. Angst und Depression) als den externalisierenden Störungen. Depression einzeln gesehen wurde positiv korreliert mit der Nutzung von Vermeidung, Grübeln und Suppression sowie negativ korreliert mit der Nutzung von Problemlösungen und Neubewertung. Auffällig zeigte sich, dass Neubewertung nur bei Depression einen größeren Effekt zeigte, für Angst gab es lediglich einen kleinen und für ess-/substanzbezogene Störungen keinen Effekt. Dies könnte darauf hindeuten, dass CR für die Depression einen wichtigeren Aspekt darstellt als für andere Psychopathologien und untermauert die Bedeutung der kognitiven Kontrolle für diese Erkrankung (Aldao et al. 2009).

1.4.2 Befunde der funktionellen Magnetresonanztomographie

1.4.2.1 *Hamilton et al. 2012: Ein integratives Modell der verstärkten Wahrnehmung negativer Stimuli bei Depressionen*

Hamilton und Kollegen analysierten insgesamt 38 fMRI- und PET/SPECT-Studien mittels MKDA, in denen depressive Probanden auf negative oder positive Stimuli unterschiedlicher Art (z.B. Bilder, Gesichter, Filmclips) reagieren sollten. Bei den Patienten zeigte sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beidseitig eine erhöhte Baseline-Aktivität im Pulvinar des Thalamus. Außerdem fand sich eine reduzierte Antwort auf negative Stimuli in der Amygdala, dem dACC und der Insula bzw. dem superioren Temporalgyrus sowie in präzentralen und mittleren Temporalgyri. Diese Effekte fanden sich nicht bei Betrachtung von Aktivität nach positiven Stimuli. Zudem wurde eine niedrigere Aktivität des bilateralen dlPFC und des Nucleus caudatus bzw. des dorsalen Striatums entdeckt, wobei letzteres auch nach positiven Stimuli auftrat.

Basierend auf diesen Resultaten stellten Hamilton und Kollegen ein neurales Modell der auch in der psychologischen Forschung häufig thematisierten, gesteigerten Verarbeitung negativer Inhalte (s.o.) bei der Depression vor. Zunächst postulieren sie, dass die gesteigerte Baseline-Aktivität des Pulvinar die Reaktion von Amygdala, dACC und Insula auf negative Stimuli erhöht, da sie über monosynaptische Projektionen verbunden sind. Weiterhin erklären sie, dass sensorische Daten von Amygdala und dACC nicht an den dorsalen Nucleus caudatus und den dlPFC weitergeleitet werden können. Nigrostriatale Dopaminprojektionen wurden bei der Informationsübertragung im kortikal-striatal-pallidal-thalamischen Schaltkreis als wichtige Faktoren identifiziert. Bei schweren depressiven Störungen wurde geringe striatale Dopaminaktivität festgestellt (Bowden et al. 1997, Meyer et al. 2001), weshalb dies einen möglichen Mechanismus für das Defizit der Informationsweiterleitung darstellt. Unterstützt wird diese Hypothese durch eine Meta-Analyse von Delaveau und Kollegen, die eine Normalisierung der Hyperaktivität in Amygdala und Insula sowie Hypoaktivität in dlPFC durch Therapie mittels Antidepressiva nachwies (Delaveau et al. 2011). Somit ist dieses durch Hamilton und Kollegen vorgestellte Modell eher mit zustands- und nicht mit eigenschaftsbezogenen neuronalen Anomalien assoziiert. Der Grund für die erhöhte Baseline-Aktivität im Pulvinar verbleibt unklar und könnte mit genetischen Komponenten der Depressionsentstehung vergesellschaftet sein (Hamilton et al. 2012).

1.4.2.2 *Zilverstand et al. 2017: Vergleich verschiedener klinischer Populationen bei CR*

Eine Meta-Analyse von Zilverstand und Kollegen untersucht fMRT- und EEG-Resultate aus insgesamt 32 Studien aus den Jahren 2006 bis 2015 zur Emotionsregulation im Sinne des CR bei klinischen Populationen, insbesondere Depressionen und Angststörungen. Auf der funktionellen Ebene zeigten sich sowohl erkrankungsübergreifende als auch erkrankungsspezifische Unterschiede.

Mit 14 Studien zum Thema Angststörungen macht diese klinische Population den Großteil (40%) der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Forschungsarbeiten aus. Die andere größere Kategorie stellen mit zwölf Studien (34%) die affektiven Störungen dar, davon untersuchen neun die MDD und drei die bipolare Störung. Die restlichen neun Studien (26%) entfallen auf andere psychiatrische Krankheitsbilder, genauer Suchtstörungen, Schizophrenie und Persönlichkeitsstörungen wie z.B. die emotional-instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ. Der Großteil der Studien basierten auf fMRT-Bildgebung, es wurden darüber hinaus vier EEG-Studien eingeschlossen, von denen allerdings keine Depressionen untersuchte.

In der subjektiven Einschätzung gaben die gesunden Kontrollprobanden wie auch der Großteil der Patienten eine erfolgreiche Emotionsregulation an, wobei in 16% der Studien ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet wurde. Trotzdem zeigte die Mehrheit der Patienten über alle klinischen Gruppen hinweg eine abnormale Rekrutierung von Hirnnetzwerken während der Herunterregulation von negativer Emotion. Während die Patienten mit affektiven Störungen aber primär Abnormalitäten während der Herunterregulation zeigten, konnten bei Patienten mit Angststörungen und z.T. anderen Störungen auch konstant funktionale Veränderungen während der Hochregulation negativer Emotion sowie bei der Regulation positiver Emotion festgestellt werden. Dieser Sachverhalt könnte auf ein spezifischeres Defizit bei Depressionen im Vergleich mit anderen psychiatrischen Erkrankungen hindeuten. Die CR-Instruktionen (selbst-fokussiert oder situations-fokussiert) haben keinen systematischen Einfluss auf die Studienergebnisse ausgeübt wie auch in Meta-Analysen bei gesunden Probanden zuvor.

Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe wurde bei Patienten über alle klinischen Gruppen hinweg eine reduzierte Aktivität im vIPFC und dIPFC festgestellt (vgl. **Abb. 5**). Diese Bereiche sind aus der Grundlagenforschung bereits als wichtige Kontrollzentren für die kognitive Emotionsregulation bekannt (s.o.). Der vIPFC zeigte

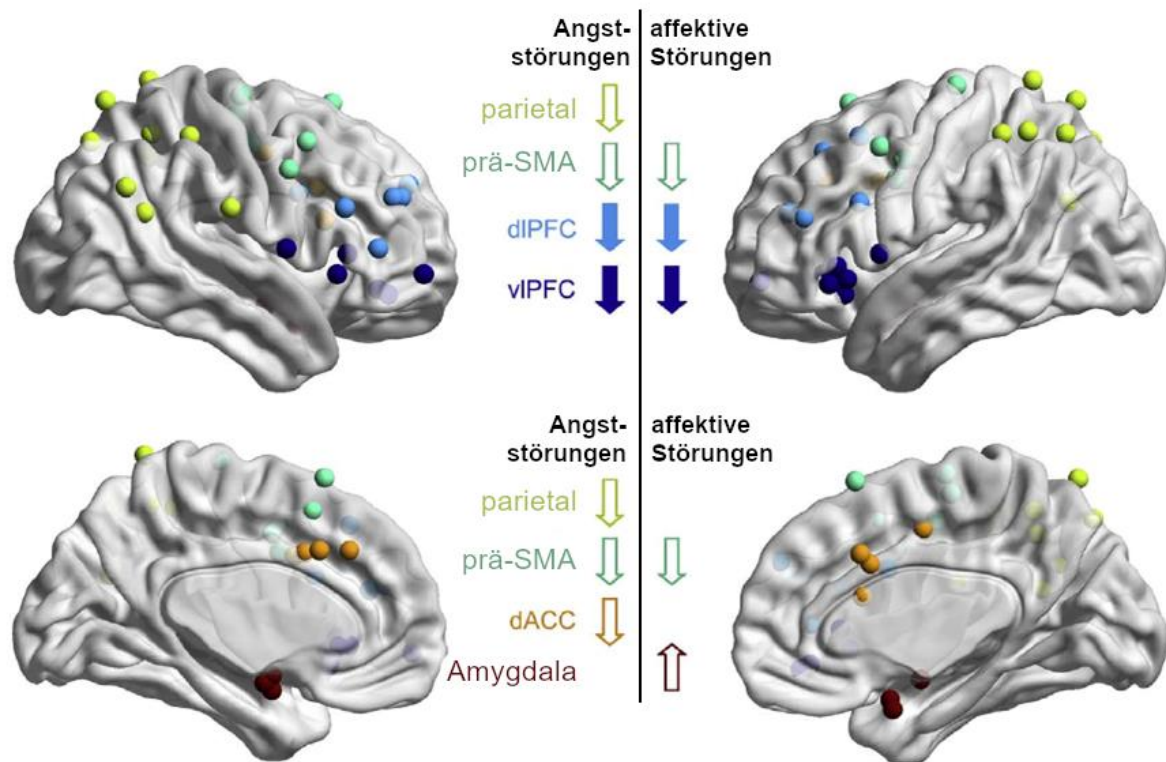


Abbildung 5: Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit Angststörungen und mit affektiven Störungen während der Herunterregulation negativer Emotionen. Ausgefüllte Pfeile symbolisieren erkrankungsübergreifende, leere Pfeile erkrankungsspezifische Ergebnisse. [modifiziert nach Zilverstand et al. 2017 (S. 110, Figure 4)]

prä-SMA = prä-supplementär motorischer Kortex; dIPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex; vIPFC = ventrolateraler präfrontaler Kortex; dACC = dorsaler anteriorer cingulärer Kortex

in der klinischen Gruppe während der Herunterregulation von positiver und negativer Emotion eine Hypoaktivierung und während der Hochregulation eine Hyperaktivierung. Der dIPFC zeigte ebenfalls eine reduzierte Aktivierung während der Herunterregulation negativer Emotion im Großteil der Studien, aber dieser Effekt konnte weniger konsistent gefunden werden. Besonders innerhalb der Gruppe der affektiven Störungen sei dieser Effekt eher zweifelhaft, weil sich nach Ausschluss einer Studie mit milderer statistischer Methodik zwei weitere Studien gegenüber stehen, die auf der einen Seite von erhöhter dIPFC-Aktivität bei MDD (Johnstone et al. 2007) und auf der anderen Seite von reduzierter dIPFC-Aktivität bei bipolaren Störungen (Townsend et al. 2013) berichten. Es konnte keine allen Erkrankungen gemeinsame Modulation der Amygdala-Aktivität gefunden werden.

Bei Patienten mit affektiven Störungen, insbesondere bei Depression, wurde neben dem dlPFC und vlPFC die Amygdala als ein Kerngebiet der funktionellen Veränderungen identifiziert. Sie zeigte bei Herunterregulation positiver und negativer Emotion eine erhöhte Aktivität und bei der Hochregulation verminderte Aktivität. Die Amygdala spielt eine tragende Rolle in der Emotionsprozessierung, wie die Grundlagenforschung bereits herausfinden konnte (Frank et al. 2014, Kohn et al. 2014, LeDoux 2000). Eine Hyperaktivität dieses Gehirnareals könnte durch eine erhöhte Bottom-Up-Reaktion von depressiven Patienten verursacht sein oder auch auf eine eingeschränkte modulatorische Kapazität der Regulationsnetzwerke hinweisen. Interessanterweise konnte ein solches Defizit der Amygdala ausschließlich bei den affektiven Störungen, nicht aber für die Gruppe der Angststörungen gefunden werden (Zilverstand et al. 2017). Unterstützt wird dieser Sachverhalt durch die früheren Ergebnisse von Hamilton et al. 2012 wie auch durch eine Meta-Analyse von Goodkind und Kollegen, die einen erhöhten Verlust von grauen Zellen in der Amygdala bei depressiven Patienten im Vergleich zu Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen oder gesunden Kontrollen nachwies (Goodkind et al. 2015). Weiterhin wird in Zilverstand et al. auch von einer reduzierten Aktivität des prä-SMA berichtet.

Neben dem gemeinsamen Kerndefizit in dlPFC und vlPFC zeigten sich auch erkrankungsspezifische Abnormalitäten, die sich zwischen den beiden hier am intensivsten untersuchten Psychopathologien deutlich unterscheiden und in **Abbildung 5** grafisch dargestellt sind. Im Kontrast zu den affektiven Störungen konnten Zilverstand und Kollegen als Mechanismus für den dysregulierten Emotionshaushalt bei den Angststörungen kein Defizit bezüglich der Amygdala feststellen. Als krankheitsspezifische Veränderung wurde hier allerdings eine reduzierte Rekrutierung vom dACC und inferiorem/superiorem parietalen Kortex identifiziert, was auf einen grundlegend anderen Mechanismus der Dysregulation hinweist. Diese Hypoaktivierung trat während der Herunterregulation negativer Emotion generell gemeinsam auf. Eine mögliche Interpretation dieses Sachverhalts, die dieses gemeinsame Vorkommen berücksichtigt, beinhaltet die reduzierte Rekrutierung des frontoparietalen Netzwerks, das sonst die Bereitstellung von Ressourcen während ziel-orientierten Prozessen trägt. Bei der Angststörung könnte also allgemein die Allokation von Aufmerksamkeit verändert sein, während im Kontrast bei der Depression eher eine erhöhte Emotionsgeneration oder auch beeinträchtigte Modulationsfähigkeit die Grundlage darstellt (Zilverstand et al. 2017).

1.4.3 Befunde der Elektroenzephalographie

Im Vergleich zur Literaturfülle zum Thema fMRT-Emotionsregulationsforschung auch im psychopathologischen Bereich fallen bei der EEG-Forschung größere Lücken auf, besonders auf dem Gebiet der Depressionen.

Es gibt einige EEG-Studien zum Thema Depressionen, die andere Studienparadigmen oder auch Resting State-Analysen beinhalten. Beispielsweise konnte eine frontale, rechtsseitige Alpha-Asymmetrie im Resting State mit Depressionen und Angststörungen assoziiert werden (Thibodeau et al. 2006).

Auch wurde die emotionale Reaktivität von depressiven Patienten via LPP im EEG bereits untersucht. MDD-Patienten zeigten bei der Präsentation von emotionalen Stimuli ein vermindertes LPP im Vergleich mit gesunden Kontrollen (Blackburn et al. 1990, Kayser et al. 2000). Die abgeschwächte emotionale Reaktivität bei depressiven Patienten zeigt sich auch in einem geringeren Anstieg des LPPs im Vergleich zwischen Präsentation von neutralen zu negativen Gesichtern (Foti et al. 2010). Während die Depression durch LPP-Verminderung gekennzeichnet ist, finden sich bei der generalisierten Angststörung erhöhte LPPs, wobei die Höhe der LPP-Differenz sogar mit der Schwere beider Psychopathologien korrelierte (MacNamara et al. 2016). Eine weitere Studie zeigte die LPP-Reduktion bei Depression sowohl für angenehme als auch unangenehme Bilder und konnte dieses neuronale Defizit mit einem früheren Beginn der Depression korrelieren. Zudem zeigte es sich mit dem Vorhandensein suizidaler Gedanken assoziiert (Weinberg et al. 2016). Persönlichkeitsmerkmale, die mit einem Risiko auf Depression verbunden sind, korrelierten ebenfalls mit einem verminderten LPP in einer Stichprobe aus 550 jugendlichen Mädchen (Speed et al. 2015). Eine Studie zur LPP-Modulation durch CR bei depressiven Patienten wurde bisher nicht durchgeführt. Patienten mit Zwangsstörung sind allerdings im Vergleich mit der gesunden Kontrolle nicht in der Lage gewesen, via CR oder Ablenkung das LPP zu reduzieren (Paul et al. 2016).

Eine verminderte frontale Theta-Aktivität während der Emotionsregulation via CR konnte bei Patienten mit emotional-instabiler Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ als möglicher Mechanismus der Dysregulation bereits nachgewiesen werden (Leicht et al. in preparation). Spezifische Mechanismen der Emotionsregulation bei depressiven Patienten via EEG wurden bisher dagegen kaum untersucht. Das EEG

bietet jedoch Potential, um die Kenntnis über das neurale Emotionsregulations-Netzwerk und seine dysfunktionalen Prozesse zu ergänzen.

1.5 Ausblick auf mögliche, resultierende Therapieoptionen

Zu den klassischen Therapieformen der Depression gehören die Psychotherapie (z.B. kognitive Verhaltenstherapie) und die medikamentöse Therapie, bei der primär Antidepressiva zum Einsatz kommen (DGPPN et al. 2015). Die bildgebende Forschung konnte bereits einige neue Ziele für innovative Therapieansätze identifizieren und wird auch in Zukunft weitere Möglichkeiten eröffnen. Es folgt ein Einblick in die verschiedenen Kategorien neuer Therapieoptionen, zu denen vor allem die non-invasive Methode des Neurofeedbacks und die transkranielle wie auch tiefe Hirnstimulation gehören.

1.5.1 Neurofeedback

Neurofeedback beschreibt die kontinuierliche Rückmeldung der Hirnaktivität, z.B. durch BOLD-Signal (Blood Oxygenation Level Dependent) aus dem fMRT oder auch durch eine spezifische Frequenz aus dem EEG, um einem Individuum die Regulation eines bestimmten Parameters zu vermitteln (Arns et al. 2017). Dieser Ansatz ist nicht nur non-invasiv und räumlich sehr präzise, sondern ist auch in der Lage, tiefere Hirnstrukturen zu modulieren, wie z.B. die Amygdala (Zotev et al. 2016).

2014 konnten Paret und Kollegen zeigen, dass „Real Time-fMRI-Neurofeedback“ (rt-fMRI-NF) der bilateralen Amygdala (Darstellung als eine Art Thermometer) in einer gesunden Stichprobe die Amygdala-Aktivität beim Ansehen aversiver Bilder herunterregulieren kann. In einem nachfolgenden Transfer-Trial konnte das Neurofeedback-Training erfolgreich angewandt werden, um auch ohne die Anzeige des neurophysiologischen Parameters die Amygdala-Aktivität zu verringern (Paret et al. 2014). Darüber hinaus ist die Darstellung der Aktivität des lateralen PFC eine weitere Möglichkeit für rt-fMRI-NF, die bereits mit Reduktion der Amygdala-Aktivität assoziiert wurde (Sarkheil et al. 2015).

Ebenfalls 2014 führten Young und Kollegen Neurofeedback der linken Amygdala mit Depressions-Patienten durch. Hierbei sollten die Patienten nicht negative Affekte von aversiven Bildern herunterregulieren, sondern positive autobiographische Erinnerungen aktivieren. Wie oben bereits erwähnt, ist die reduzierte Aktivität der Amygdala bei positivem Affekt ein Element der Emotionsdysregulation dieser Erkrankung. Auch in dieser Studie konnten die Patienten durch das rt-fMRI-NF die

Amygdala-Aktivität hochregulieren und diesen Effekt im Transfer-Trial ohne Feedback beibehalten. In der Folge berichtete die Experiment-Gruppe von verbesserter Stimmung und weniger depressiven Symptomen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Der Trainings-Effekt der Amygdala war negativ korreliert mit der Länge der depressiven Episode und mit der Fähigkeit, eigene Gefühle zu beschreiben (Young et al. 2014).

Einen etwas anderen Ansatz liefern Zotev und Kollegen. In einer Studie nutzten sie wie auch in Young et al. rt-fMRI-NF der linken Amygdala in Verbindung mit der Induktion positiver Emotion durch autobiographische Erinnerungen, zeichneten simultan aber ein EEG auf, um die elektrophysiologischen Korrelate des rt-fMRI-NF zu untersuchen. Die durchschnittliche Alpha-Asymmetrie-Veränderung im EEG war signifikant korreliert mit der Amygdala-BOLD-Lateralität. Es zeigten sich während des Neurofeedbacks zeitliche Korrelationen zwischen EEG-Asymmetrie und BOLD-Aktivität in Amygdala und anderen mit Emotionsregulation assoziierten Arealen. Diese Verbindung zwischen den bildgebenden Methoden könnte neue Möglichkeiten z.B. für die Kontrolle des Neurofeedback-Erfolgs oder auch für die Verbesserung des Emotionsregulations-Trainings eröffnen (Zotev et al. 2016).

1.5.2 Transkranielle Hirnstimulation

1.5.2.1 Magnetstimulation

Bei der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) werden non-invasiv spezifische Hirnareale via elektromagnetischer Induktion stimuliert. Bei der Depressionsbehandlung erfolgt die Stimulation von linken oder rechten dlPFC täglich über drei bis sechs Wochen hinweg mit Frequenzen von 1-50 Hz und Impulsserien von 10-30 Minuten. Generell gilt diese Behandlungsform als nebenwirkungsarm, es werden jedoch selten epileptische Anfälle beschrieben (DGPPN et al. 2015).

Eine Meta-Analyse von Berlim und Kollegen aus dem Jahr 2014 untersucht 29 randomisierte, kontrollierte Studien zum Thema rTMS bei Depressionen und zeigt eine Wirksamkeit in der Depressions-Therapie (29,3% Ansprechrates und 18,6% Remissionsrate bei ca. 13 Sitzungen). Des Weiteren wurde rTMS als Augmentationsstrategie für ebenso wirksam befunden wie als Monotherapie. Alternative Stimulationsparameter wurden nicht assoziiert mit veränderter Effizienz der Therapie. Die Autoren schlussfolgern, dass rTMS neben einem klinisch relevanten antidepressiven Effekt auch ein benignes Tolerabilitätsprofil zu bieten hat (Berlim et al. 2014). Eine zweite Meta-Analyse aus dem gleichen Jahr betrachtet rTMS als Therapie

für ansonsten therapierefraktäre Depressions-Patienten (Versagen von zwei oder mehr Antidepressiva-Behandlungen). Gaynes und Kollegen analysierten hier 18 Studien und konnten eine Wirksamkeit von Magnetstimulation auch bei therapierefraktären Patienten bestätigen. Es gab eine größere Reduktion depressiver Symptome im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Reduktion von vier Punkten auf der Hamilton Depression Rating Scale), wie auch höhere Ansprech- und Remissionsraten (Gaynes et al. 2014).

1.5.2.2 Elektrostimulation

Die transkranielle Elektrostimulation mit Gleichstrom (Transcranial Direct Current Stimulation = tDCS) stellt eine klinisch weniger etablierte Therapieform der Depression dar, funktioniert im Kern aber analog zur rTMS. Es wird eine schwache Gleichspannung via Stimulationselektroden auf die Kopfhaut appliziert, die die darunter liegenden Neuronen in ihrer Aktivität modulieren. Eine Meta-Analyse von Kalu und Kollegen inkludierte 10 Studien mit durchschnittlich eher kleinerer Stichprobengröße. Es konnte ein Effekt im Sinne einer Reduktion der Depressionsschwere von tDCS gegenüber der Sham-Gruppe gefunden werden, obwohl die Meta-Analyse durch die wenigen verfügbaren Daten limitiert war (Kalu et al. 2012).

Eine andere Methode der transkraniellen Elektrostimulation stellt die Wechselstromstimulation (Transcranial Alternating Current Stimulation = tACS) dar, welche durch den alternierenden Stromfluss den Vorteil einer spezifischen Frequenzstimulation bietet (Herrmann et al. 2013). Alexander und Kollegen verfolgten in einer Studie mit 32 depressiven Probanden den Ansatz einer tACS mit 10 Hz, die durch eine Renormalisierung der Alpha-Oszillationen im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) eine Verbesserung der klinischen Symptome im Verlauf erreichte. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass auch die gezielte Beeinflussung von Oszillationen mit tACS eine Option zur Depressionsbehandlung darstellt. (Alexander et al. 2019).

1.5.3 Tiefe Hirnstimulation

Ursprünglich entwickelt wurde die Technik der tiefen Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation = DBS) für die Therapie des Morbus Parkinson, sie wird aber auch in der experimentellen Therapie von chronischem Schmerz oder von psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. Zwangsstörungen, Depressionen oder Anorexia nervosa

angewandt. Der Mechanismus für eine eventuelle antidepressive Wirkung ist das Überschreiben einer Hyperaktivität der limbisch-kortikalen Verbindungen. Möglichkeiten für die Implantation eines DBS-Device sind z.B. der subkallosale cinguläre Kortex, die Capsula interna bzw. das ventrale Striatum, der Nucleus accumbens oder das mediale Vorderhirnbündel. Durch die hohe Invasivität dieser Therapie sind die wenigen Studien zu DBS bei Depressionen auf kleinere Stichproben limitiert und werden i.d.R. an therapierefraktären Patienten durchgeführt, was die Beurteilung der Effektivität erschwert. Zehn Studien wurden 2018 in einer Meta-Analyse von Kisely und Kollegen untersucht, wobei man eine Reduktion der depressiven Symptome als Haupt-Ergebnis fand. Ein Publikationsbias konnte in der Meta-Analyse allerdings nicht ausgeschlossen werden und es wurde von einer nicht unbedenklichen Anzahl an adversen Ereignissen berichtet (131 schwere adverse Ereignisse auf 84 Probanden) (Kisely et al. 2018). Eine weitere Meta-Analyse von Zhou und Kollegen aus dem Jahr 2018 inkludierte 14 Studien und konnte weitgehend ähnliche Resultate erzielen (Zhou et al. 2018).

1.6 Fragestellung

Ertl et. al. konnten 2013 mit dem klassischen CR-Paradigma (Bildpräsentation aus dem IAPS) nachweisen, dass sich während der Emotionsregulation aversiver Bilder via kognitiver Neubewertung in den Frontalelektroden eines 64-Kanal-EEGs eine signifikant erhöhte Power im Theta-Frequenzbereich findet. Die erhöhte Theta-Power konnte positiv mit dem subjektiv angegebenen Regulationserfolg der Probanden korreliert werden. Die Quellenlokalisierung identifizierte den linken dlPFC als Stromgenerator, was mit multiplen Studien aus dem fMRT-Forschungsbereich übereinstimmt.

Neuropsychiatrisch erkrankte Personen zeigen eine eingeschränkte Fähigkeit zur Regulation ihrer Emotionen, darunter auch Patienten mit depressiver Episode. Kognitive Defizite und Voreingenommenheit erschweren die Nutzung von kognitiven Emotionsregulationsstrategien für Patienten mit Depressionen. Neuroimaging-Studien zeigen eine verminderte Aktivität der frontalen Hirnareale während der Nutzung solcher Strategien. Über die genauen neuronalen Mechanismen, die diesem Aktivitätsmuster und der Emotionsdysregulation zugrunde liegen, ist bisher nicht viel bekannt. Bei Patienten mit emotional-instabiler Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ konnte bereits eine Verminderung der Theta-Aktivität in frontalen Elektroden unter Nutzung kognitiver Neubewertung zur Reduktion negativer Emotionen nachgewiesen werden.

Für die vorliegende Arbeit lagen folgende Fragestellungen vor:

- Zeigt sich bei Patienten mit depressiver Episode während der Emotionsregulation im Sinne einer kognitiven Neubewertung eine veränderte Theta-Power (z.B. eine reduzierte Aktivität) in frontalen Elektroden im EEG?
- Lassen sich bei Patienten mit depressiver Episode andere Aktivitätsgeneratoren dieser Theta-Aktivität in der Quellenlokalisierung im EEG als bei gesunden Kontrollprobanden ermitteln?
- Ergibt sich im Quellenraum eine veränderte Konnektivität zu anderen Gehirnarealen als bei gesunden Kontrollprobanden?
- Lassen sich Unterschiede zwischen den subjektiven Angaben der Kohorten zu wahrgenommener Aversion gegenüber definierten Stimuli, Regulationserfolg oder alltäglicher Nutzung von Emotionsregulationsstrategien erkennen und korrelieren diese mit elektrophysiologischen Befunden?

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

2.1.1 Rekrutierung

Es wurden 25 Personen mit einer aktuellen depressiven Episode (MDD) und 24 gesunde Kontrollprobanden (HC = Healthy Controls) untersucht. Die Rekrutierung erfolgte durch Mundpropaganda und Aushänge in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf sowie durch monatliche Online-Anzeigen auf der Website des Stellenwerks Hamburg³. Die Teilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung von 20€. Die Rekrutierung der HC-Gruppe wurde auf die soziodemographischen Daten und das Bildungsniveau der MDD-Gruppe angepasst (vgl. **Tab. 1**). Die Händigkeit der Teilnehmer wurde mit dem empirisch validierten Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) überprüft. 46 Probanden waren Rechtshänder und drei waren Linkshänder.

2.1.2 Ausschluss

Die Ausschlusskriterien für alle Teilnehmer wurden wie folgt definiert: (1) Vorliegen einer schweren neurologischen Störung oder Kopfverletzung, (2) aktueller Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit, (3) sowie geistige Behinderung (IQ < 70) und (4) schwere, somatische Erkrankung (z.B. Herzinfarkt in der Anamnese). Darüber hinaus wurden gesunde Kontrollprobanden ausgeschlossen, wenn bei ihnen (5) zuvor eine psychiatrische Störung diagnostiziert worden war. Das Screening zur Feststellung der Eignung erfolgte in Form eines halbstrukturierten Interviews durch einen klinischen Psychiater oder einen Assistenzarzt für Psychiatrie mit mindestens vier Jahren klinischer Erfahrung. Vier Probanden wurden ausgeschlossen, zwei aufgrund von schweren Signalausfällen, eine Person aufgrund einer Herztransplantation und eine Person aufgrund eines subduralen Hämatoms, sodass die MDD-Kohorte aus 21 Probanden bestand. Die soziodemografischen und klinischen Daten von 21 Personen der MDD-Gruppe und 24 Personen der HC-Gruppe sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Vor Beginn des Experiments wurde bei jedem Probanden ein fünfminütiges Routine-EEG mit einem Test der visuellen Blockadereaktion durchgeführt und visuell ausgewertet, wobei sich nach üblichen klinischen Gesichtspunkten kein pathologischer Befund bei den Teilnehmern zeigte. Zudem wurden alle Probanden vor

³ <https://www.stellenwerk-hamburg.de/startseite-hamburg>

der EEG-Ableitung einem Hörtest (Home Audiometer Gehörtest V 2.03⁴) unterzogen, um Defizite im Hörvermögen auszuschließen. Das Kriterium eines für das Experiment ausreichenden Hörvermögens wurde mit 30dB bei einer Frequenz von 1000 Hz festgelegt.

2.1.3 Ethik

Die Studie war von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg geprüft und stimmt mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen überein. Nach einer gründlichen Aufklärung über das Experiment und die damit verbundenen Untersuchungen sowie Datenerhebung und -dokumentation gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis.

2.2 Kognitive, klinische und behaviorale Daten

Vor den EEG-Aufzeichnungen wurden bei allen Teilnehmern deutsche Versionen des Fragebogens zur kognitiven Emotionsregulation (CERQ = Cognitive Emotion Regulation Questionnaire) (Garnefski et al. 2001, Loch et al. 2011) und des Fragebogens zur Emotionsregulation (ERQ = Emotion Regulation Questionnaire) (Abler und Kessler 2009, Gross und John 2003) eingesetzt. Die Psychopathologie bei MDD wurde durch einen klinischen Psychiater oder einen Assistenzarzt für Psychiatrie mit mindestens vier Jahren klinischer Erfahrung mithilfe der Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (Hamilton 1960) erfasst. Zudem erfolgte eine Eigenbeurteilung der Symptomschwere mittels der deutschen Version des überarbeiteten Beck Depression Inventory (BDI-II) (Beck et al. 1996, Kuhner et al. 2007). Die Durchschnittswerte dieser Fragebögen sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Von den 21 MDD-Probanden waren sieben Personen nicht medikamentös behandelt. Sechs Personen nahmen selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (Citalopram, Escitalopram oder Fluoxetin) ein, zwei Personen den selektiven Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer Bupropion, fünf weitere Personen selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (Venlafaxin oder Milnacipran) und eine Person nahm Mirtazapin ein. Drei der mit Antidepressiva behandelten Patienten nahmen zudem Quetiapin ein, ein weiterer Olanzapin. Die medikamentöse Behandlung der Patienten erfolgte in kliniküblichen Dosen.

⁴ <http://www.esseraudio.com/index.php/de/home-audiometer-gehoertest>

Tabelle 1 Soziodemographische und klinische Charakteristika der Gruppen.

HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; BDI-II = Beck Depression Inventory II; CERQ = Cognitive Emotion Regulation Questionnaire; ERQ = Emotion Regulation Questionnaire; SA = Standardabweichung; N = Subjektanzahl; n.a. = Not applicable; CR = cognitive reappraisal; signifikanter Unterschied = *

	HC (n = 24) M ± SA (N)	MDD (n = 21) M ± SA (N)	HC vs. MDD p-Werte
Alter (Jahre)	34.33 ± 13.24	37.52 ± 10	0.37
Bildungsjahre	6.00 ± 4.2	4.81 ± 2.31	0.25
Geschlecht (w/m)	15/9	13/8	0.96
HAM-D	n.a.	22.81 ± 4.0	n.a.
BDI-II	2.42 ± 2.35	32.71 ± 8.99	< .0001*
CERQ Werte:			
Selbstbeschuldigung	9.25 ± 3.36	13.52 ± 3.86	< .0001*
Fremdbeschuldigung	6.63 ± 2.42	7.0 ± 2.77	0.63
Rumination (Grübeln)	10.33 ± 3.81	12.71 ± 3.34	.033*
Katastrophisierung	6.25 ± 2.47	8.81 ± 2.85	.002*
Positive Refokussierung	10.50 ± 2.75	7.38 ± 3.44	.002*
Akzeptanz	12.25 ± 3.5	12.14 ± 2.45	.907
Refokussierung auf Planung	14.63 ± 2.81	10 ± 3.58	< .0001*
Kognitive Neubewertung	15.29 ± 3.67	8.76 ± 3.78	< .0001*
Relativierung	13.08 ± 3.1	10.10 ± 3.08	.002*
ERQ Werte:			
Kognitive Neubewertung	30.63 ± 4.77	20.81 ± 8.90	< .0001*
Emotionale Suppression	14.42 ± 4.83	17.10 ± 5.47	.098
Behaviorale Selbstbewertung:			
Neutral prä-R	9.91 ± 10.26	12.38 ± 8.36	0.38
Neutral post-R	9.87 ± 8.61	14.61 ± 13.19	0.15
Fortfahren prä-R	61.37 ± 18.98	61.33 ± 16.0	0.99
Fortfahren post-R	62.37 ± 18.97	63.85 ± 14	0.77
Verringern prä-R	59.95 ± 17.61	61.42 ± 13.69	0.75
Verringern post-R	47.45 ± 16.04	55.23 ± 14.23	.095
Regulationserfolg	12.5 ± 17.55	6.19 ± 14.54	0.2

2.3 Paradigma

2.3.1 Ablauf des Experiments

Das Paradigma bestand aus einer experimentellen Sitzung, in denen die Teilnehmer 30 neutralen und 60 negativen bzw. aversiven visuellen Reizen in zufälliger Reihenfolge ausgesetzt wurden. Die visuellen Stimuli bestanden aus standardisierten neutralen und negativen Bildern, die aus dem empirisch validierten International Affective Picture System (IAPS; s.o.) gewonnen wurden. Die negativen Bilder zeigten Szenen von schweren Katastrophen (z. B. Autounfälle, Verstümmelungen), während die neutralen Bilder Menschen in Alltagssituationen ohne positive oder negative emotionale Beeinflussung zeigten.

Jeder Versuch begann mit der Anzeige eines Fixationskreuzes für 2,5 Sekunden. Das Fixationskreuz diente dazu, die Augenbewegungen zu reduzieren und den Blick auf die Mitte des Bildschirms zu fokussieren, um das Bild zu erkennen. Anschließend erfolgte die Präsentation des Stimulusbilds für insgesamt acht Sekunden. Drei Sekunden nach dem Einsetzen des Bildes wurde von einer weiblichen Stimme die Anweisung "Verringern" oder "Fortfahren" gegeben, was den Beginn der Emotionsregulationsphase markierte. Alle Teilnehmer mussten jedes Bild zweimal bewerten, wobei sie ihre emotionale Reaktion vor und nach den Regulationsanweisungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von "neutral" (Mindestwert 0) bis "sehr unangenehm" (Höchstwert 100) wiedergaben. Zunächst erfolgte die Angabe der aktuell gefühlten Emotion (d.h. Post-Regulation = Post-R), danach die Angabe der zuvor empfundenen Emotion aus der Erinnerung (d.h. Prä-Regulation = Prä-R). Der Regulationserfolg wurde für jeden Probanden berechnet, indem die post-R-Bewertung für jedes Bild von der prä-R-Bewertung abgezogen wurde. Die Skala bewegt sich folglich zwischen - 100 und + 100 und hat positive Werte für eine erfolgreiche Regulation. Nach der Bewertung erschien zwei Sekunden lang das Wort "Relax" auf dem Bildschirm und der Versuch wurde beendet (vgl. **Abb. 6**).

2.3.2 Emotionsregulation als Aufgabe

Das Konzept der CR-Strategien zur Emotionsregulation wurde den Teilnehmern vor dem Experiment anhand einer deutschen Übersetzung der Instruktionen von Gross et al. (Gross 1998, Gross 2001, Gross und John 2003) vorgestellt. Alle Teilnehmer wurden in der Anwendung dieser kognitiven Emotionsregulationsstrategien durch Übungsversuche mit dynamischem Feedback durch den Versuchsleiter geschult.

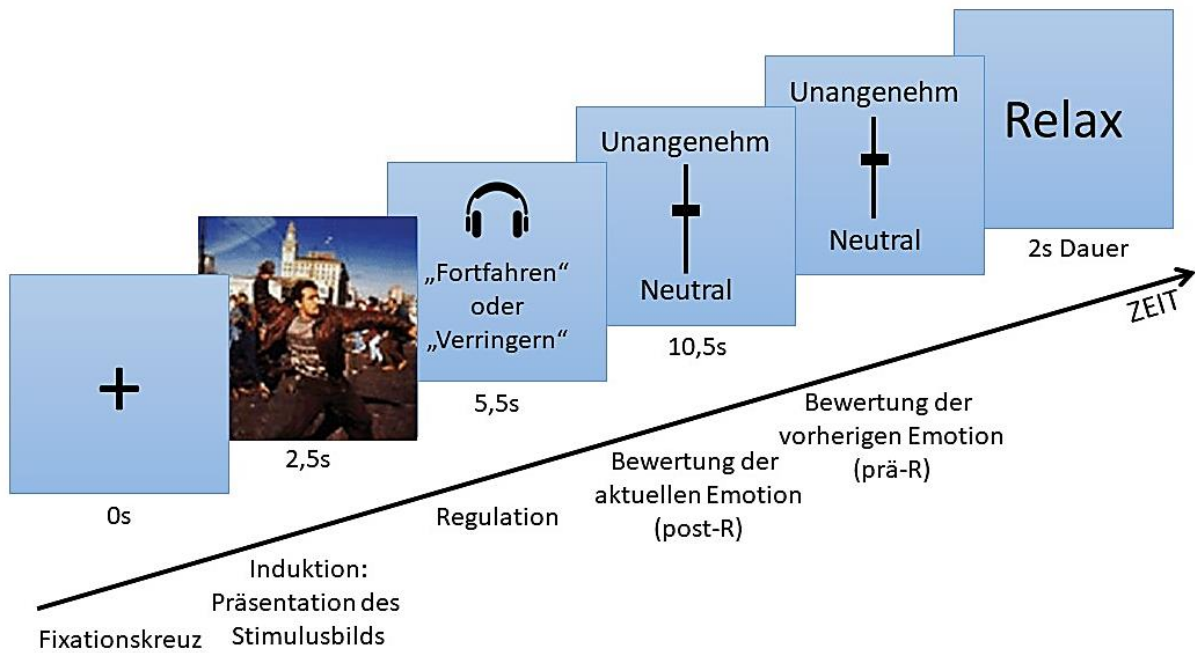


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Emotionsregulations-Paradigmas.

Insbesondere wurden die Probanden aufgefordert, den negativen Bildern einen Kontext zuzuordnen, den sie als ansprechender oder neutraler empfanden. Hierdurch konnten sie die emotionale Erregung und die kortikale Aktivität verändern, ohne sich vom Bild durch davon unabhängige Gedanken abzulenken. Es wurde folglich eine situations-fokussierte Form der kognitiven Neubewertung angewandt. Bei der Anweisung „Verringern“ wurden die Probanden gebeten, ihre Emotionen zu regulieren, indem sie die auf den negativen Bildern dargestellte Situation in einen weniger unangenehmen Kontext uminterpretierten (z.B. nahende Hilfe bei einer Unfallszene). Diese Anweisung wurde ausschließlich mit negativen Bildern kombiniert. Bei der Anweisung „Fortfahren“ hingegen wurden alle Teilnehmer gebeten, im Kontext der Szene zu bleiben, die Szene passiv zu beobachten und ihre emotionale Reaktion nicht zu verändern. Hieraus ergeben sich drei Endbedingungen: neutrales Bild mit „Fortfahren“ (NEUT), negatives Bild mit „Fortfahren“ (FORT) und negatives Bild mit „Verringern“ (VER).

Das verwendete Paradigma ist ein in der bildgebenden Forschung häufig genutztes und validiertes Verfahren zur Untersuchung der neurophysiologischen Grundlagen von kognitiver Neubewertung (Eippert et al. 2007, Ertl et al. 2013, Johnstone et al. 2007, McRae et al. 2008, Ochsner et al. 2002, Ochsner et al. 2004, Urry et al. 2006).

2.4 EEG-Aufzeichnung und -Analyse

2.4.1 EEG-Aufzeichnung und Vorverarbeitung

Das kontinuierliche EEG wurde unter Verwendung des Brain Vision Recorders 1.1 (Brain Products, München, Deutschland) aufgezeichnet. Die 64 Silber-Silberchlorid-Elektroden waren nach dem 10-10 EEG-System (Nuwer et al. 1998) auf einer elastischen Kappe (ActiCap, Brain Products, München, Deutschland) angebracht und beinhalteten vier EOG-Kanäle (Elektrookulographie) zur Überwachung der Augenbewegungen. Die Konfiguration der EEG-Haube ist in **Abbildung 7** dargestellt. Die Daten wurden mit einer Abtastrate von 1000 Hz aufgezeichnet und digitalisiert. Alle Impedanzen wurden unter 5 k Ω gehalten. Die EEG-Vorverarbeitung erfolgte mittels Brain Vision Analyzer 2.1 (Brain Products, München, Deutschland). Die Daten wurden mit einem Bandpassfilter von 0,1 bis 45 Hz gefiltert und auf 250 Hz heruntergetastet. Alle Kanäle wurden auf die gemeinsame Referenzelektrode FCz bezogen und diese wurde als regulärer Kanal wiederhergestellt. Abschnitte mit Muskel-, Bewegungs- oder Schweißartefakten in jedem Kanal wurden durch visuelle Inspektion identifiziert und von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die sog. „Independent Component Analysis“ (ICA) wurde angewandt, um Artefakte von Blinzeln, horizontalen Augenbewegungen, elektrokardiografischen, Muskel- und sakkadischen Spike-Potenzialen auf der Grundlage ihrer charakteristischen Topografien, Zeitverläufe und Häufigkeitsverteilungen zu identifizieren und zu entfernen (Carl et al. 2012). Anschließend wurden die artefaktfreien Daten in Abschnitte von -2500 bis 8000 ms für jede Bedingung (NEUT, FORT, VER) segmentiert, einschließlich der Baseline-, der Induktions-, der Instruktions- und der Regulierungsperiode. Schließlich wurden für die linke (F1, F3, FC1 und FC3) und rechte (F2, F4, FC2 und FC4; vgl. **Abb. 7**) präfrontale Hemisphäre zwei frontale sog. „Regions of Interest“ (ROIs) erstellt, die den Bereich mit der stärksten durchschnittlichen Theta-Leistung abdeckten.

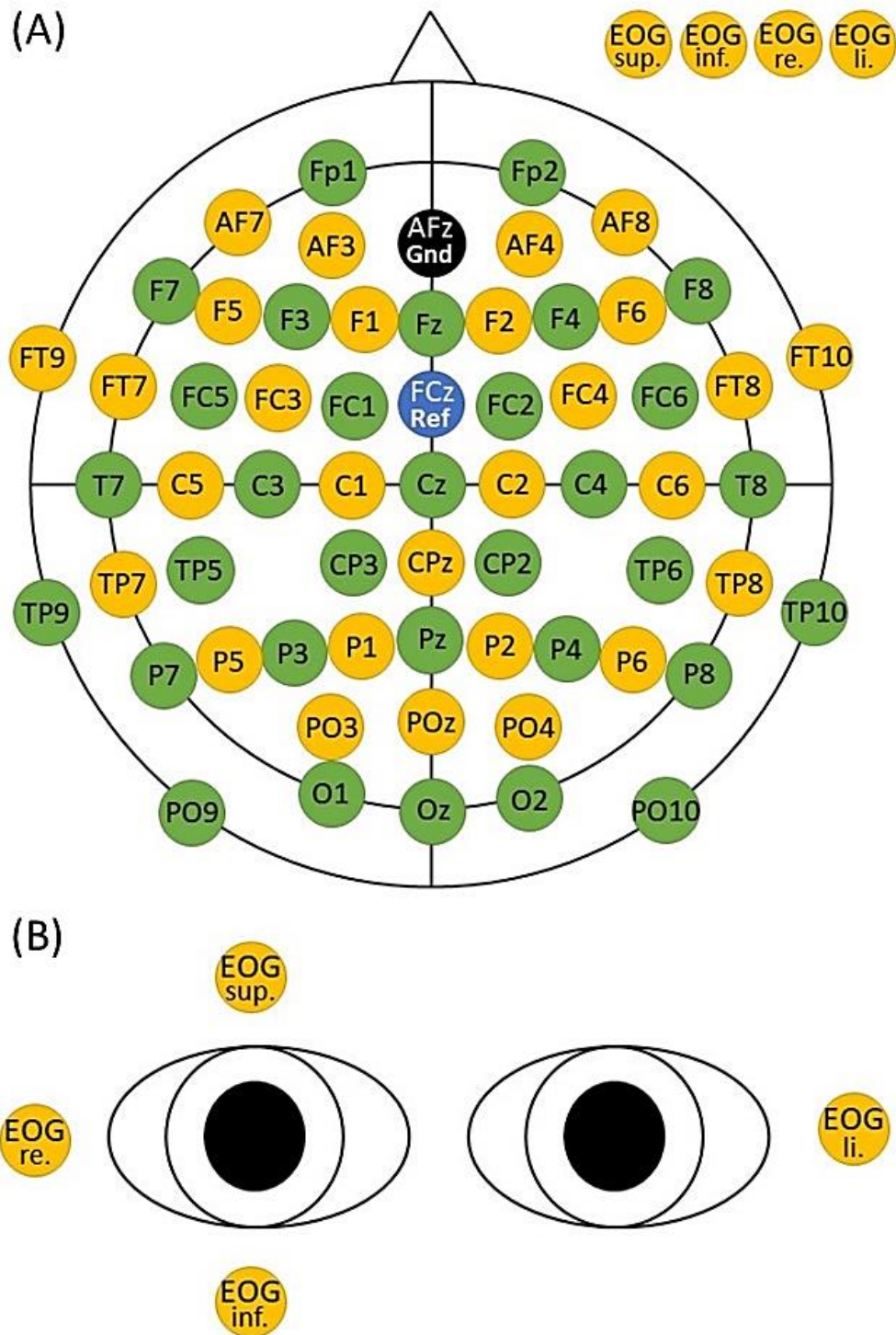


Abbildung 7: Konfiguration der EEG-Haube. (A) Anordnung der 64 Elektroden nach 10-10 EEG-System auf dem Skalp; abzüglich der Elektroden F9, F10, CP3 und CP4 (Nutzung als EOG-Kanäle). (B) Anordnung der EOG-Kanäle um die Augen.

Gnd = Ground (Erdungselektrode); Ref = Referenzelektrode; EOG = Elektroofulographie

2.4.2 Wavelet-Analyse

2.4.2.1 Kontinuierliche Wavelet-Transformation

Nach der Baseline-Korrektur (Baseline: 1200ms bis 200ms vor dem Stimulus) wurde eine kontinuierliche Wavelet-Transformation (CWT) mit einem komplexen Morlet-Wavelet (reelle Werte [μV^2], 30 auf einer logarithmischen Skala verteilte Frequenzschichten, Morlet-Parameter $c = 5$, Gabor-Normalisierung) für den Frequenzbereich von 3 bis 8 Hz (Theta-Frequenzbereich) durchgeführt.

Die CWT bietet im Vergleich zur Fast Fourier Transformation (FFT) den Vorteil, dass sie auch für zeitlich eng umschriebene Frequenzaktivierung den spektralen Gehalt der EEG-Potentiale abbilden kann. Sie bietet also unabhängig von der EEG-Länge eine effiziente Analyse, während bei der FFT kurz anhaltende Änderungen im Spektralbereich womöglich übersehen werden. Die Funktionsweise der CWT lässt sich so beschreiben, dass ein mathematischer Vergleich zwischen sog. Mother-Wavelets (Prototyp-Wavelets), hier dem Morlet-Wavelet, und den EEG-Rohdaten erfolgt. Die Mother-Wavelets bilden Signalcharakteristika bestimmter Frequenzbänder auf Grundlage mathematischer Funktionen ab. Auf Basis des mathematischen Vergleichs der Rohdaten mit den genannten Mother-Wavelets lassen sich Wavelet-Koeffizienten berechnen, die den Grad der Übereinstimmung angeben und somit auf den spektralen Gehalt des untersuchten Frequenzbandes, in diesem Fall das Theta-Frequenzband, in den Rohdaten schließen lassen (Akin 2002).

2.4.2.2 Induzierte Aktivität

Die Ergebnisse der CWT wurden innerhalb eines Probanden gemittelt und diese Gesamtmittelwerte, die alle Werte der HC- oder MDD-Probanden enthielten, wurden für die FORT- und VER-Bedingung berechnet. Dieses Verfahren führte zu Zeit-Frequenz-Analysen, die nach Subtraktion der evozierten Aktivität den induzierten Teil der Gehirnreaktion widerspiegeln (Chen et al. 2012). Induzierte wie auch evozierte Aktivität sind ereigniskorrelierte Potentiale (ERP = event-related potentials). Während evozierte Aktivität eine konstante Phasen- und Latenzbeziehung zum Stimulus aufweist, zeigt die induzierte Aktivität hier Variabilität, sie definiert sich daher als phasen-asynchron. Folglich kann induzierte Aktivität nicht durch herkömmliche Mittelungstechniken demaskiert werden, sondern es muss zunächst die Extraktion der spektralen Frequenzaktivität auf der Ebene der Einzelereignisse unter Vernachlässigung der Phasen-Information erfolgen und dann der evozierte Anteil abgezogen werden (Herrmann et al. 2004).

Die mittlere Theta-Leistung von linken und rechten präfrontalen ROIs wurde bei 4 Hz extrahiert und in SPSS für die drei Teilsegmente sowie für die gesamte Regulationsphase (5s) importiert.

2.4.3 EEG-Quellenlokalisierung

2.4.3.1 *Das Vorwärts- und das inverse Problem*

Das Vorwärts- und das inverse Problem (engl. „forward and inverse problem“) beschreiben die Problematik der Quellenlokalisierung auf Grundlage von EEG-Ableitungen auf dem Skalp. Für beide Probleme gibt es verschiedene mathematische Lösungsansätze.

Dass neuronale Aktivität durch elektrische Ströme modelliert werden kann, ist eine wissenschaftlich etablierte Annahme. Darauf basierend berechnet man bei der Quellenlokalisierung im EEG zunächst die Skalp-Potentiale, die aus einer hypothetischen Konfiguration von Dipolen bzw. Stromgeneratoren im Hirn resultieren würden. Der durch die apikalen Dendriten von Pyramidalneuronen im Kortex erzeugte, extrazelluläre Strom produziert diese messbaren EEG-Potentiale auf dem Skalp und wird durch die Poissonsche Differentialgleichung modelliert, die die Beziehung zwischen den Potentialen an jeder beliebigen Stelle in einem Volumenleiter und den angelegten Stromquellen beschreibt. Ergänzt wird die Poissonsche Gleichung durch die (1) Neumann- und (2) Dirichlet- Rahmenbedingungen, die besagen, dass (1) keine elektrische Aktivität aus dem Hirn in die Luft abgegeben werden kann und (2) bei der Überquerung einer Schnittstelle zwischen Kompartimenten ohne Luftkontakt keine Diskontinuitäten auftreten können. Zur Lösung der Poissonschen Gleichung in einem realistisch geformten Kopfmodell werden insbesondere die Rahmenelement-Methode (engl. „Boundary Element Method“), die Finite-Elemente-Methode (engl. „Finite Element Method“) und die Finite-Differenzen-Methode (engl. „Finite Difference Method“) verwendet. Die beiden letztgenannten Methoden bieten den Vorteil, dass anisotrop leitende Kompartimente (d.h. nicht gleich leitend in jede Richtung, z.B. Schädelknochen oder weiße Substanz) bequem eingeführt werden können (Hallez et al. 2007).

Das inverse Problem beschreibt die Schwierigkeit, eine Konfiguration von Stromgeneratoren im Hirn auf Grundlage eines abgeleiteten EEGs zu finden. Um es zu lösen, sind zum Teil wiederholte Lösungen des Vorwärts-Problems notwendig, weshalb diese Probleme eng miteinander verknüpft sind. Man spricht beim inversen

EEG-Problem von einem „inkorrekt gestellten Problem“ (engl. „ill posed problem“), da für alle zulässigen Ausgangsspannungen die Lösung unterdeterminiert⁵ und instabil⁶ ist. Grundsätzlich unterscheidet man die Ansätze zur Dipolquellen-Analyse von linearen Ansätzen. Der Nachteil der Dipolquellen-Analyse ist die Notwendigkeit einer Annahme über die Anzahl der Stromgeneratoren im Hirn, was bei den linearen Ansätzen nicht erforderlich ist (Grech et al. 2008, Hämäläinen et al. 1993, Jatoi et al. 2014).

2.4.3.2 LORETA als Lösung des inversen Problems

Eine in den letzten Jahrzehnten häufig verwendete und validierte Methode zur Lösung des inversen Problems nach einem linearen Ansatz ist die LORETA (Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography) (Pascual-Marqui et al. 2002), bei der weder eine Annahme über die Dipol-Anzahl noch über die Verteilung im Hirn notwendig ist. Bei der von Pascual-Marqui und Kollegen im Jahr 1994 erstveröffentlichte Methode handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Minimum-Norm-Methode von Hämäläinen und Ilmoniemi, bei der zwar auch keine Annahme über die Stromquellenanzahl von Nöten war, aber eine Einschränkung der Hirnregion (Hämäläinen und Ilmoniemi 1984, Hämäläinen und Ilmoniemi 1994). Auf Grundlage der Erkenntnis, dass benachbarte Neuronen simultan und synchron aktiv sind (Gray et al. 1989, Llinás 1988, Silva et al. 1991), wurde die Methode um das Prinzip der „Smoothness“-Maximierung erweitert. Diese Form der Regularisierung ermöglicht eine direkte, gleichmäßige 3D-Darstellung der Verteilung der elektrischen Aktivität auch von tieferen Quellen mit wenig Lokalisierungsfehlern, verliert dabei allerdings an räumlicher Auflösung, was zu unscharfen Bildern mit Streuung führt (Fuchs et al. 1999, Grech et al. 2008, Pascual-Marqui et al. 1994).

2.4.3.3 Standardisierte und exakte LORETA

Unter der Prämisse, eine exakte und fehlerfreie sowie räumlich besser aufgelöste Lokalisierung von punktförmigen Stromgeneratoren zu ermöglichen, wurden die Methoden der sLORETA und eLORETA entwickelt (Standardized/Exact LORETA).

Die standardisierte LORETA basiert auf der Annahme einer Stromdichten-Standardisierung. Es werden nicht nur die Varianz des Rauschens in den EEG-Messungen berücksichtigt, sondern auch die biologische Varianz im eigentlichen

⁵ Anzahl der unbekannt Parameter (aktive Quellen) > Anzahl der bekannten Parameter (verwendete Elektroden)

⁶ empfindlich auf kleinste Änderungen in den Daten

Signal. Diese biologische Varianz wird als unabhängig und gleichmäßig über das Gehirn verteilt angenommen, was zu einer linearen Bildgebungslokalisierungstechnik mit exaktem Null-Lokalisierungsfehler führt. Die sLORETA stellt aufgrund ihrer hohen Genauigkeit eine sehr gute Lokalisationstechnik erster Ordnung dar, zeigt bei der Qualität der Auflösung allerdings Schwächen (Jatoui et al. 2014, Pascual-Marqui 2007, Pascual-Marqui et al. 2011).

Die exakte LORETA wird als „echte“ inverse Lösung bezeichnet und basiert auf einer Verbesserung der Gewichtungsmatrix aus der Minimum-Norm-Methode, auf dessen Grundlage LORETA entwickelt wurde (Hämäläinen und Ilmoniemi 1984). Wie sLORETA zeigt auch eLORETA eine exakte Null-Fehler-Lokalisierung in Anwesenheit von messbedingtem und strukturiertem biologischem Rauschen (Pascual-Marqui 2007, Pascual-Marqui et al. 2011). Jatoui und Kollegen führten 2014 einen direkten Vergleich der beiden Methoden durch und fanden für eLORETA eine klarere und weniger verschwommene Bildqualität sowie eine verbesserte Unterdrückung von weniger signifikanten Stromquellen im Hirn. Daraus wurde geschlossen, dass eLORETA zur Analyse von EEG/ERP-Daten, die unter Durchführung beliebiger mentaler Aufgaben (z. B. visuelle oder auditive Stimuli) aufgezeichnet wurden, eine gut geeignete Methode darstellt (Jatoui et al. 2014).

2.4.3.4 EEG-Quellenlokalisierung mittels eLORETA

Analysen zur Lokalisierung des Quellenraums wurden mit dem KEY-Softwarepaket für eLORETA⁷ durchgeführt (Pascual-Marqui 2007). Ausgewählte artefaktfreie EEG-Segmente der Regulationsphase (d.h. 5s), die die Differenz zwischen den Bedingungen FORT und VER (Diff-VER-FORT) kontrastieren, wurden für die Berechnung der intrakraniellen eLORETA-Spektraldichte für jeden Probanden von 4 bis 5 Hz mit einer Auflösung von 1 Hz verwendet. Der Unterschied in der Quellenlokalisierung der kortikalen Theta-Oszillationen zwischen beiden Gruppen wurde durch Voxel-für-Voxel⁸ unabhängige Stichproben-F-Ratio-Tests auf der Grundlage der logarithmiert-transformierten eLORETA-Stromdichteleistung bewertet.

2.4.3.5 Statistische Analyse der aktiven Voxel

Die größte Schwäche von Verfahren wie eLORETA im Vergleich zu Dipol-Analysen ist die niedrige Auflösung der Lokalisierungskarten vom Gehirn, weil sie stark

⁷ <http://www.uzh.ch/keyinst/loreta>

⁸ Voxel = Datenpunkt in einem dreidimensionalen Gitter

unterdeterminiert sind (s.o.). Dies führt zu einer erschwerten Identifikation des Schwellenwerts zur Erkennung statistisch signifikanter Aktivierung in den Voxeln. So entsteht unter Anwendung einer einfachen Bonferroni-Korrektur an jedem Oberflächenelement ein eher konservativer Schwellenwert. Um der Alphafehler-Kumulierung entgegenzuwirken, benötigt man eine geeignete Korrektur des multiplen Testproblems. Standardmäßig wird hier die sog. „Familywise Error Rate“ (FWE) kontrolliert, d.h. die Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Ergebnissen unter der Nullhypothese. FWE-korrigierte Schwellenwerte werden durch Ansätze wie parametrische Zufallsmethoden und nichtparametrische Permutationsmethoden geschätzt. Während parametrische statistische Methoden wie die Theorie der Zufallsfelder (engl. „Theory of Random Fields“) für fMRT- sowie PET-Bildgebungs-Studien etabliert sind, wird die Anpassung an inverse EEG-Probleme durch ungleichmäßige räumliche Korrelationsstrukturen erschwert. Die nicht-parametrische Permutationsmethode wurde von Nichols und Holmes im Jahr 2002 veröffentlicht. Sie stützt sich auf Daten, die ein Austauschbarkeitskriterium erfüllen: Wenn die Kennzeichnungen der Daten permutiert (d.h. umgestellt) werden, muss die Verteilung der entsprechenden Statistik unter der Nullhypothese H_0 unverändert bleiben. Bei EEG/ERP-Daten ist eine Permutation von Prä- und Post-Stimulus-Daten unter der H_0 -Hypothese (= keine ereigniskorrelierte Aktivierung) möglich. Aus der Statistik für alle Permutationsstichproben ergibt sich eine empirische Verteilung, die zur Ermittlung der FWE-korrigierten Schwellenwerte verwendet wird (Nichols und Holmes 2002). Im Vergleich zu parametrischen Verfahren ist bei Permutationstests die Kenntnis der statistischen Verteilung nicht notwendig (Darvas et al. 2004, Nichols 2012). Trotzdem jedoch keine Verteilungsannahmen getroffen werden müssen, ist die Permutationsmethode noch immer auf bestimmte Annahmen und/oder Näherungen angewiesen. Eine kritische Prüfung zur Einhaltung dieser Annahmen ist essentiell für die Qualität der resultierenden Daten (Helwig 2019).

In den aus der eLORETA-Analyse resultierenden, dreidimensionalen Bildern wurden die kortikalen Voxel, die signifikante Unterschiede aufwiesen, durch den o.g. nicht-parametrischen Ansatz der Permutation identifiziert. Auf diese Weise wurden die kritischen Wahrscheinlichkeits-Schwellenwerte für die tatsächlich beobachteten t-Werte mit Korrektur für Mehrfachvergleiche über alle Voxel und alle Frequenzen unter Verwendung von 5000 Permutationen bestimmt.

2.4.4 Funktionelle Konnektivitätsanalyse

Die Untersuchung der funktionellen Konnektivität erfolgte mittels des o.g. Softwarepakets von LORETA als verzögerte Phasensynchronisation (engl. „Lagged Phase Synchronization“ = LPS). Diese auf Stam et al. 2007 basierende Methode wurde 2011 von Pascual-Marqui und Kollegen im Zusammenhang mit LORETA weiterentwickelt. Sie zeigt sich im Vergleich zur Methode der imaginären Kohärenz (Nolte et al. 2004) resistent gegenüber nicht-physiologischen Artefakten wie Volumenleitung oder geringe räumliche Auflösung und liefert somit verlässlichere Ergebnisse im Bereich der funktionellen Konnektivität (Pascual-Marqui et al. 2011).

Die LPS wurde innerhalb der Interessensregionen (ROIs) aus der Quellenlokalisierung nach eLORETA untersucht. Sie basierte für alle ROI-Voxel auf dem Durchschnitt aller LPS-Werte, die für die Konnektivität zwischen jedem Voxel beider ROIs berechnet wurden. Die Analyse der zeitlich veränderlichen Frequenzen wurde mit einer Kurzzeit-Fourier-Transformation (Bartlett-Hann-Fensterfunktion) über das gesamte Zeitfenster (Fensterbreite fünf Sekunden) durchgeführt. Die LPS wurde anhand der aus dieser Transformation abgeleiteten Kreuzspektren berechnet.

2.5 Statistik

Gruppenunterschiede wurden mittels unabhängiger t-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests (je nach Normalverteilung und korrigiert für Mehrfachvergleiche für demografische, klinische und verhaltensbezogene Daten) verglichen. Ein Modell mit linearen gemischten Effekten (engl. Linear Mixed-Effects Model = LMEs) wurde verwendet, um die Auswirkungen von Gruppe, Hemisphäre, Zeit und gruppenbezogenen Interaktionen auf die Theta-Leistung zu analysieren. LMEs haben mehrere Vorteile gegenüber traditionellen Designs mit wiederholten Messungen, da sie Abweichungen von den Annahmen der Homogenität der Regressionssteigungen und der Unabhängigkeit berücksichtigen können und somit besser geeignet sind, die interindividuelle Variabilität zu modellieren (Field 2013). In dieser Studie umfasste das Modell die Gruppe (zwei Stufen: MDD und HC), die Hemisphäre (zwei Stufen: links und rechts) und die Zeit (drei Stufen: 3 bis 4s, 4 bis 6s, 6 bis 8s) als Faktoren mit festen Effekten, das Thema als Faktor mit zufälligen Effekten (um die Variabilität innerhalb des Probanden zu berücksichtigen) und die Theta-Leistung (d. h. Diff-VER-FORT) als abhängige Variable. Alle Analysen wurden mit SPSS Version 27 (IBM SPSS Statistics for Macintosh) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Soziodemographische und klinische Variablen

Die soziodemografischen und klinischen Variablen der Stichprobe sind in **Tabelle 1** aufgeführt. Es wurden keine Unterschiede zwischen den MDD- und HC-Probanden in Bezug auf Alter, Geschlecht und Bildungsjahre festgestellt (alle $p > 0,25$). Darüber hinaus gab es signifikante Unterschiede zwischen MDD und HC im ERQ-Score der kognitiven Neubewertung ($p < 0,0001$) und den CERQ-Items Selbstbeschuldigung ($p < 0,0001$), Rumination ($p = 0,33$), Katastrophisierung ($p = 0,002$), positive Refokussierung ($p = 0,002$), Refokussierung auf Planung ($p < 0,0001$), kognitive Neubewertung ($p < 0,0001$) und Relativierung ($p = 0,002$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem ERQ-Score für emotionale Suppression und den beiden CERQ-Items für Akzeptanz und Fremdbeschuldigung (alle $p > 0,09$).

Durchschnittlich litten die MDD-Probanden unter einer mittelschweren depressiven Episode laut HAM-D-Auswertung (Fremdbeurteilung; $M = 22,81$) (Zimmerman et al. 2013) und einer schweren depressiven Episode laut BDI-II-Auswertung (Eigenbeurteilung; $M = 32,7$), während die HC-Probanden keinerlei Hinweise auf eine klinische Depression im BDI-II zeigten ($M = 2,41$; $p < 0,0001$) (Beck et al. 1996b).

3.2 Behaviorale Daten

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der durchschnittlichen Bewertung des ersten Eindrucks der Bilder (d.h. prä-R) zwischen den Bedingungen VER und FORT (alle $p > 0,58$). Die Bewertungen der neutralen Bilder waren bei HC und MDD signifikant niedriger als die der negativen Bilder unter den Bedingungen VER und FORT (alle $p > 0,001$). Die post-R-Bewertung war bei HC ($p < 0,0001$) und MDD ($p = 0,004$) unter der VER-Bedingung signifikant geringer als unter der FORT-Bedingung. Bei HC zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Bewertungen vor und nach der Verringerung ($p = 0,002$). Ein solcher Unterschied wurde bei MDD nicht beobachtet ($p > 0,065$, vgl. **Abb. 8**). Schließlich gab es bei allen sechs Verhaltensbewertungen keinen signifikanten Unterschied zwischen HC und MDD (nur Trendniveau $p = .095$ für VER-post-R, unkorrigiert).

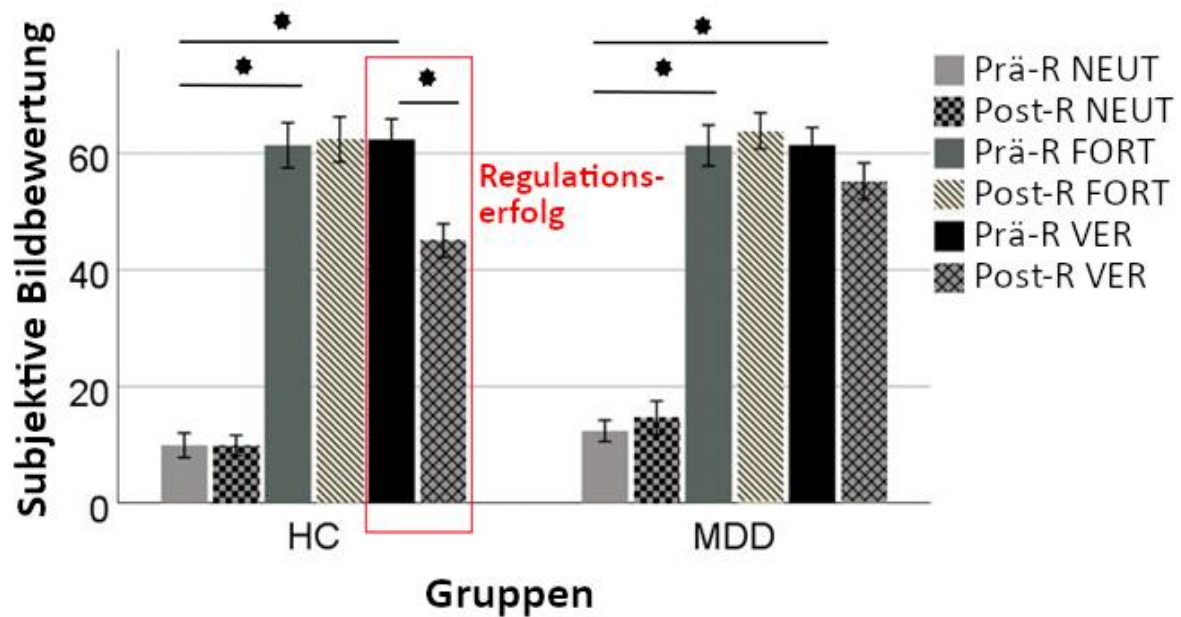


Abbildung 8: Durchschnitt der subjektiven Aversionsbewertung präsentierter Bilder auf einer visuellen Analogskala (0 $\hat{=}$ neutral, 100 $\hat{=}$ sehr unangenehm) für Prä- sowie Post-Regulationszeitpunkt in allen drei Bedingungen (NEUT, FORT, VER). Fehlerbalken repräsentieren ± 1 Standardabweichungen vom Durchschnitt, Bonferroni-korrigiert für multiple Vergleiche (**p < 0.01, *p < 0.05).

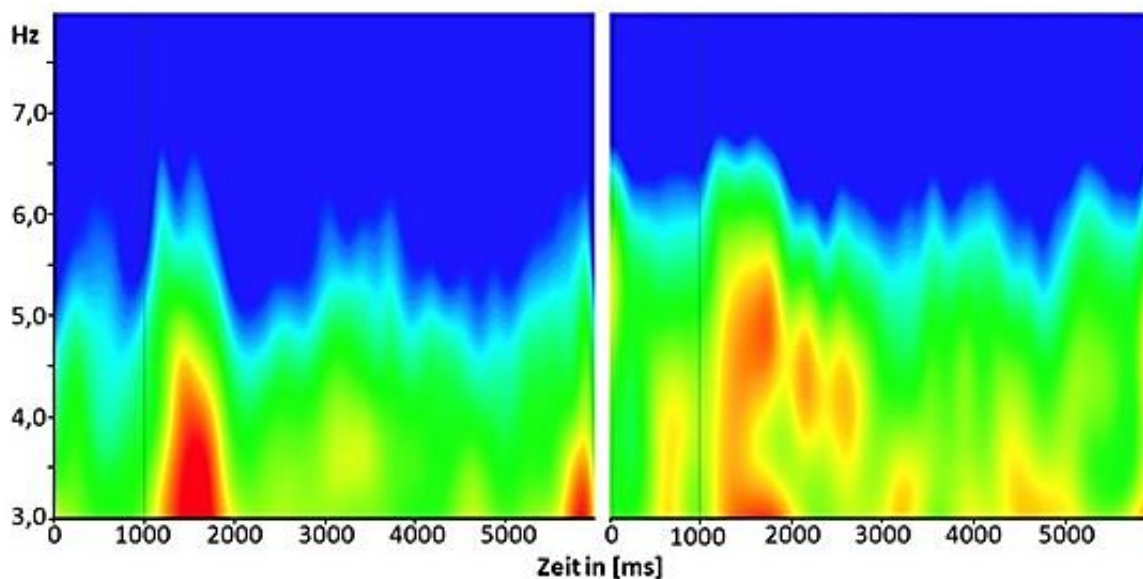
3.3 Sensorraum der Theta-Power

Die Zeit-Frequenz-Analysen ergaben trotz Tendenzen in Richtung einer höheren Theta-Aktivität an frontalen Elektroden bei der HC-Gruppe keinen signifikanten Unterschied in der Höhe der Theta-Power. Ein Großteil der Theta-Aktivität zeigte sich ähnlich wie bei Ertl et al. 2013 innerhalb der ersten zwei Sekunden nach Regulationsbeginn und befand sich im niedrigen Theta-Bereich. Die Zeit-Frequenz-Diagramme der Aktivität an der Elektrode Fz sind für beide Bedingungen (VER und FORT) und Gruppen in **Abbildung 9** dargestellt.

(A) Elektrode Fz bei Bedingung „Verringern“

HC

MDD



(B) Elektrode Fz bei Bedingung „Fortfahren“

HC

MDD

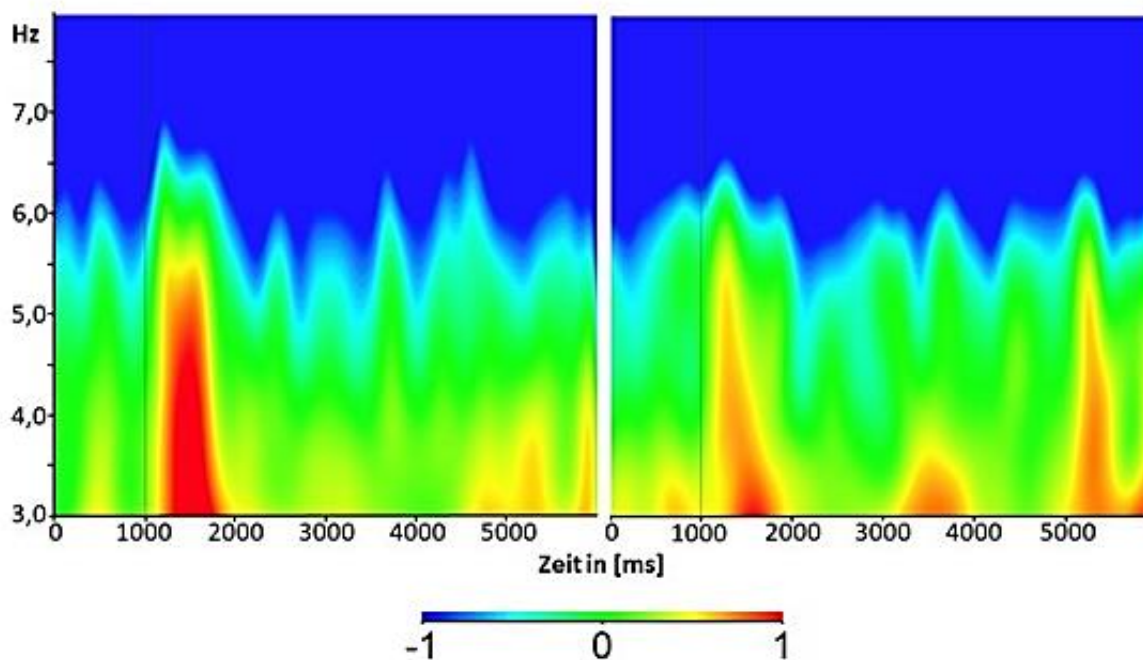


Abbildung 9: Zeit-Frequenz-Analysen der Bedingungen (A) „Verringern“ und (B) „Fortfahren“ von HC und MDD an der Elektrode Fz. Die Phase der Emotionsregulation reicht von 1000 bis 6000 ms.

3.4 Quellenraum der Theta-Power

Der Ganzkopf-Vergleich zwischen der HC- und MDD-Gruppe an jedem einzelnen Voxel ergab eine signifikant erhöhte Theta-Leistung im linken dIPFC während der Diff-VER-FORT-Bedingung bei HC-Probanden (MNI-Koordinaten⁹ des Clusterschwerpunkts $x = -45$; $y = 40$; $z = 25$, vgl. **Abb. 10**). Mit Hilfe der Lösung des inversen Problems konnte diese Leistungsdifferenz auf ein Cluster von 55 Voxeln lokalisiert werden, der den linken dIPFC (BAs 46, 10, 9 und 8) sowie den dorsalen ACC bzw. PCC (BA 24) abdeckt. Das Cluster-Zentrum, das den linken dIPFC und den dACC/PCC abdeckt, wurde dann verwendet, um kortikale ROIs (alle Voxel innerhalb eines Radius von 10 mm) für die anschließende funktionelle Konnektivitätsanalyse via LPS zu generieren. Die Analyse der funktionellen Konnektivität ergab, dass HC in der Lage waren, die LPS bei 4-5 Hz zwischen dem linken dIPFC und dem dACC/PCC während der Verringerungsbedingung im Vergleich zu MDD signifikant zu erhöhen [$p = 0,047$].

Bei HC korrelierte die linksseitige, frontale Theta-Aktivität mit dem CERQ-Sub-Score der positiven Neubewertung (zweiseitiges Pearson's $r = -0,456$, $p = 0,025$, Bonferroni-Holm-korrigiert für multiple Vergleiche). Bei MDD dagegen war die rechtsseitige, frontale Theta-Aktivität mit dem CERQ-Score des Grübelns korreliert (zweiseitiges Pearson's $r = -0,457$, $p = 0,037$). **Abbildung 11** zeigt beide Korrelationen im Diagramm.

⁹ Koordinatensystem eines digitalen, volumetrischen Hirnphantoms; entwickelt vom Montreal Neurological Institute (MNI) (Collins et al. 1998)

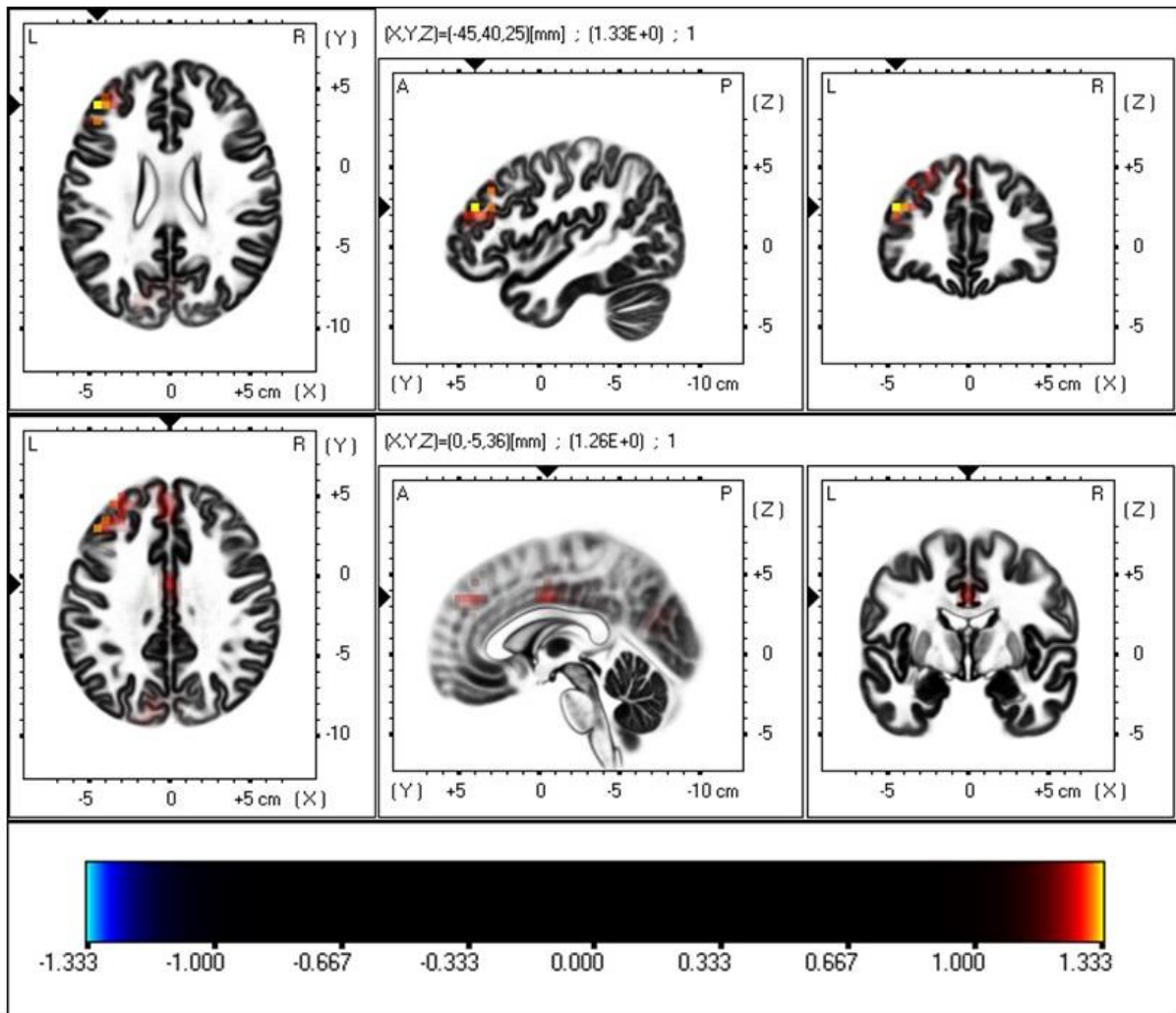


Abbildung 10: Statistische eLORETA-Karte der Theta-Leistung. Farbige Bereiche stellen die räumliche Ausdehnung von Voxeln mit signifikantem Unterschied (rot kodiert für $p < 0,05$; korrigiert für Mehrfachvergleiche) in der Quellstromdichte bei HC- und MDD-Patienten dar für Bedingung Diff-VER-FORT. Signifikante Ergebnisse sind auf eine kortikale Oberfläche projiziert. Die Farbskala stellt die Werte des log F-Verhältnisses dar (Schwellenwert: $\log-F = 1,225$, $p < 0,05$).

L = links; R = rechts; A = anterior; P = posterior

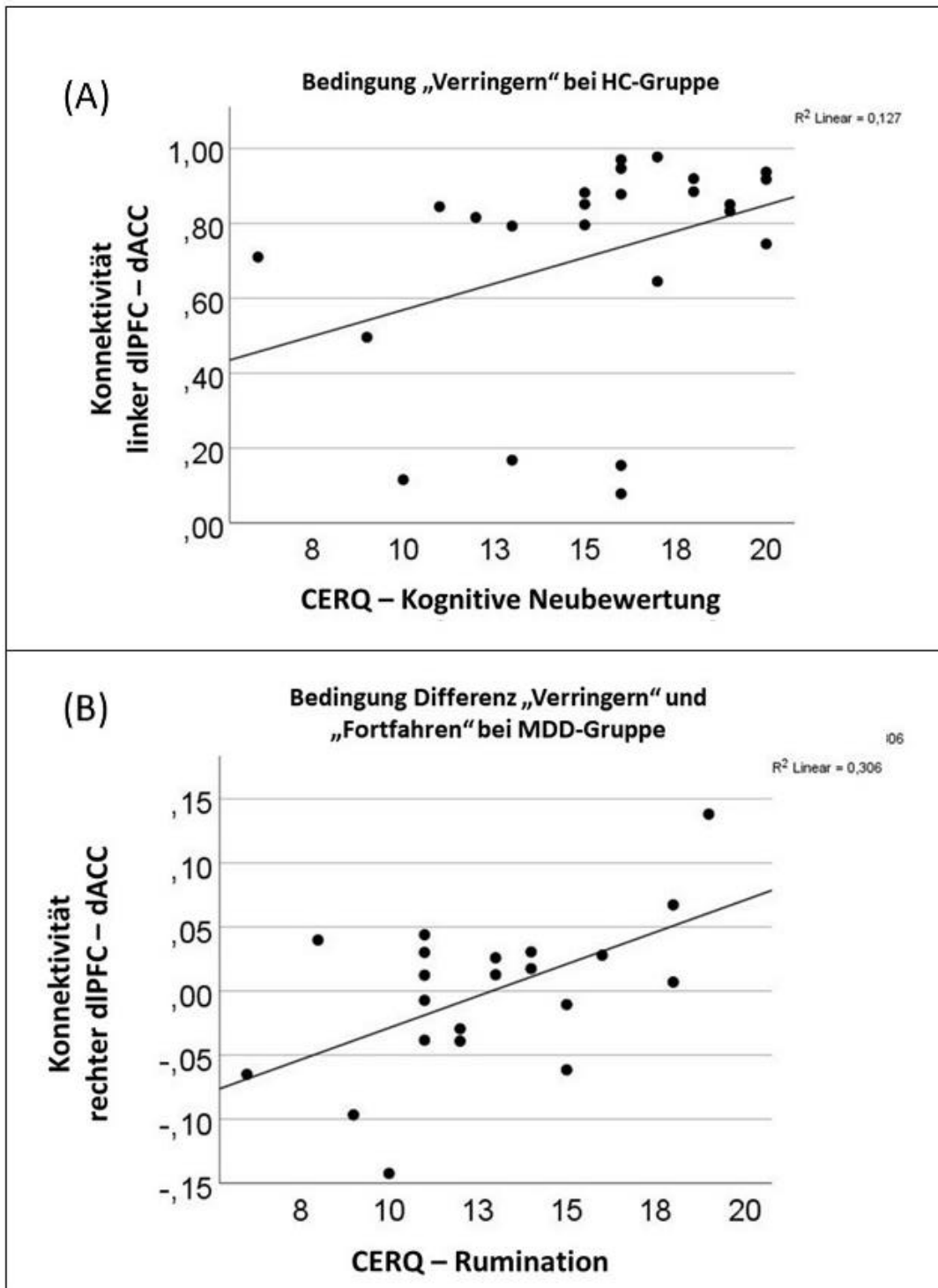


Abbildung 11: Signifikante Korrelationen (A) des CERQ-Subscores „Kognitive Neubewertung“ mit der Konnektivität zwischen linkem dIPFC und dACC bei der HC-Gruppe während Bedingung VER sowie (B) des CERQ-Subscores „Rumination“ mit der Konnektivität zwischen rechtem dIPFC und dACC bei der MDD-Gruppe während Bedingung Diff-VER-FORT.

4 Diskussion

Wir konnten bei Patienten mit depressiver Episode eine reduzierte frontale Theta-Aktivität im Sinne einer geringeren aktivierten linken dlPFC und dACC bzw. PCC über die EEG-Quellenlokalisation während der kognitiven Emotionsregulation identifizieren, deren Konnektivität sich zudem im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe beeinträchtigt zeigte. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied beim CERQ-Score der kognitiven Neubewertung zugunsten der HC-Gruppe, die positiv mit ihrer frontalen Theta-Aktivität korrelierte. Auch subjektiv gaben gesunde Kontrollprobanden einen höheren Regulationserfolg als depressive Probanden an. Diese Ergebnisse sprechen für einen Zusammenhang zwischen erfolgreicher Nutzung von kognitiver Neubewertung und Aktivität in sowie Konnektivität zwischen diesen Arealen im Theta-Band. Probanden der MDD-Gruppe gaben außerdem eine verstärkte Nutzung maladaptiver Emotionsregulationsstrategien wie Rumination an und der entsprechende CERQ-Score korrelierte mit der rechtsseitigen, frontalen Theta-Aktivität. Dies deutet möglicherweise auf eine Verbindung zwischen vermehrtem Grübeln und reduzierter kognitiver Emotionsregulationsfähigkeit auf Basis veränderter Rekrutierung neuraler Netzwerke hin.

4.1 Behaviorale Daten

4.1.1 Fragebögen der Emotionsregulation

Die Auswertung der Emotionsregulations-Fragebögen ergibt deutliche Unterschiede zwischen der Selbsteinschätzung von gesunden und depressiven Personen. Als besonders maladaptiv eingeschätzte Strategien wie Rumination, Selbstbeschuldigung und Katastrophisierung zeigen sich signifikant höher für die MDD-Gruppe, während eher adaptive Strategien wie positive Refokussierung, Refokussierung auf Planung und kognitive Neubewertung signifikant höhere Werte in der HC-Gruppe erzielen. Dies stimmt überein mit dem allgemeinen Zusammenhang zwischen maladaptiven Strategien und Psychopathologie (Aldao et al. 2009) und dem großen Forschungskorpus rund um Symptome und ätiologische Erklärungsmodelle der Depression (Gotlib und Joormann 2010, Malhi und Mann 2018, World Health Organization (WHO) 1992).

4.1.2 Subjektive Einschätzung der Emotionen im Experiment

Die aversiven Bilder beider Bedingungen sind von den Gruppen ähnlich negativ wahrgenommen worden, da sich kein signifikanter Unterschied zwischen den

Bedingungen oder den Gruppen zeigte. Zudem haben beide Gruppen neutrale Bilder signifikant weniger unangenehm bewertet als die negativen Bilder. Die Bewertung nach der VER-Bedingung war bei beiden Gruppen signifikant geringer als die Bewertung nach der FORT-Bedingung, was auf eine korrekte Anwendung der Instruktionen hindeutet. Insgesamt spricht dies für eine erfolgreiche Durchführung des Studienparadigmas.

Während sich jedoch bei der HC-Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen der Bewertung vor und nach Verringerung zeigte, konnte ein solcher Unterschied in der MDD-Gruppe nicht beobachtet werden. Daraus ergibt sich ein subjektiv höherer Regulationserfolg aversiver Bilder bei gesunden Probanden im Vergleich mit den depressiven Probanden. Eine Studie von Greening und Kollegen zeigte bei einer fMRT-Untersuchung von kognitiver Emotionsregulation bei Depressionen via IAPS-Bildern 2014 ebenfalls einen signifikanten Unterschied im subjektiven Regulationserfolg sowohl für positive als auch negative Emotion (Greening et al. 2014). In einer anderen Studie wurden zwar keine Regulationsbewertungen erhoben, jedoch wurde die Schwierigkeit der Regulation insgesamt von depressiven Probanden höher bewertet (Beauregard et al. 2006). Obwohl die unterschiedliche Emotionsregulationsfähigkeit, die einen festen Bestandteil des Konzepts der Depression als Psychopathologie darstellt, jedoch in diesen Studien gefunden werden konnte, wird laut Zilverstand und Kollegen ein solcher Unterschied häufig nicht beobachtet. Die Autoren fanden 2017 nur in 16% der in ihre Meta-Analyse inkludierten Studien zum Thema kognitive Neubewertung bei psychiatrischen Erkrankungen einen signifikanten Unterschied zwischen dem Regulationserfolg der klinischen Gruppe (inkl. Angststörung und substanzbezogenen Störungen) und der gesunden Gruppe. Von den 34 Studien schlossen allerdings nur sieben Studien Patienten mit aktueller depressiver Episode ein und weil hier wiederum in zwei Studien keine subjektive Regulationseinschätzung erhoben wurde, ist der Wert von 16% für die Depressionsforschung mit Vorsicht zu betrachten. Zilverstand und Kollegen diskutierten als mögliche Gründe für einen so niedrigen Anteil unter anderem eine nur subtil ausgeprägte Gruppendifferenz, die in den analysierten Studien mit den verwendeten Fragebögen nicht detektiert werden konnte. Hierfür spricht, dass die Symptomatik bei den Probanden unserer Studie durchschnittlich stärker ausgeprägt war als bei allen Studien aus Zilverstand et al., die eine aktuelle depressive Episoden untersuchten und keinen Unterschied im Regulationserfolg nachweisen konnten (Dillon und Pizzagalli

2013, Erk et al. 2010, Wang et al. 2014). Von den Autoren werden außerdem kompromittierte Selbstwahrnehmung psychiatrisch erkrankter Personen und Effekte sozialer Erwünschtheit als mögliche weitere Gründe angeführt (Zilverstand et al. 2017). Insbesondere in den Aspekt der Selbstwahrnehmung könnte der Umstand hineinspielen, dass sich die depressiven Probanden unserer Studie bereits in stationärer Behandlung befanden und somit bezüglich Krankheitseinsicht und adäquater Selbstwahrnehmung Förderung erfuhren.

4.2 Die Rolle des dIPFC und dACC

4.2.1 Grundlagenliteratur der kognitiven Emotionsregulation

In der Quellenlokalisation konnte für gesunde Probanden eine signifikant höhere Theta-Aktivierung des linken dIPFC und dACC identifiziert werden. Zudem zeigte sich eine höhere Konnektivität zwischen den beiden Arealen im Vergleich zu depressiven Patienten während der kognitiven Regulation negativer Emotionen. Beide Areale wurden zuvor als relevante Faktoren im neuralen Netzwerk der Emotionsverarbeitung identifiziert.

Der linke dIPFC wird von einflussreichen Meta-Analysen als eines der wichtigsten Kontrollzentren für kognitive Emotionsregulation gehandelt und wird als Initiator der Regulation gesehen, der die Aktivität der Amygdala reduziert (Frank et al. 2014, Kalisch 2009, Kohn et al. 2014, Messina et al. 2015, Morawetz et al. 2017). Auch Ertl und Kollegen fanden 2013 in ihrer EEG-Studie bei gesunden Patienten den linken dIPFC als Stromgenerator im Theta-Bereich und schlussfolgerten eine mögliche Kommunikation zwischen präfrontalen Arealen und Amygdala über Oszillationssynchronisation im Theta-Frequenzbereich (Ertl et al. 2013).

Trotzdem die Rolle des dACC durchaus umstrittener ist, stellt auch dieses Areal einen häufig identifizierten Akteur bei der kognitiven Emotionsregulation dar. Eine heterogene Terminologie über die Literatur hinweg erschwert jedoch die wissenschaftliche Recherche deutlich. Laut Vogt sei die Bezeichnung als „dorsaler“ ACC anatomisch unglücklich gewählt, weil es eine Zugehörigkeit zum ACC impliziere und die Grenzen des Areals unterschiedlich ausgelegt werden. Richtiger wäre die Bezeichnung als mittlerer cingulärer Kortex (MCC) und hier die Unterteilung in anterioren und posterioren Anteil (aMCC und pMCC) (Vogt 2016). Nach dieser Nomenklatur befindet sich unser Aktivitätsbereich im pMCC und PCC (posteriorer cingulärer Kortex). Insbesondere der PCC konnte erstmals in einer der neueren Meta-

Analysen als Faktor identifiziert werden. Er wurde zudem mit der angestregten Herunterregulation von negativem Effekt assoziiert, wie es bei kognitiver Neubewertung der Fall ist. Im Vergleich dazu wird er bei der Regulation ohne Anstrengung wie Meditation nicht aktiviert (Morawetz et al. 2017). Kohn und Kollegen identifizierten dem gegenüber eher den aMCC als wichtige Schnittstelle für die Prozessintegration der Emotionsregulation (Kohn et al. 2014). Nach der herkömmlichen Nomenklatur mit der Bezeichnung dACC finden sich weitere Literaturübereinstimmungen mit Meta-Analysen im Bereich der kognitiven Emotionsprozessierung (Frank et al. 2014, Kalisch 2009). In Zusammenschau der Literatur und der hier präsentierten Ergebnisse spielt das Cingulum eine relevante Rolle für die neuronalen Prozesse der kognitiven Emotionsregulation. Die genaue Funktion der einzelnen Areale wird auch in Zukunft eine zu klärende Frage für die bildgebende Forschung bleiben.

4.2.2 Stellenwert für Psychopathologien

Auch im Zusammenhang mit den beeinträchtigten neuronalen Prozessen der Depression erhielten der linke dlPFC und der dACC/PCC bereits Aufmerksamkeit. Eine Meta-Analyse von Hamilton und Kollegen zeigte 2012 eine reduzierte Aktivität von dlPFC und dACC bei depressiven Patienten unter Präsentation von negativen Stimuli ohne Regulationsinstruktionen (Hamilton et al. 2012). Zilverstand und Kollegen konnten 2017 in einer Meta-Analyse mit Studien zu kognitiver Neubewertung über viele Psychopathologien hinweg eine Hypoaktivität des dlPFC nachweisen, eine reduzierte Aktivierung des dACC allerdings fand sich nur für Angststörungen, nicht für Depressionen. Insgesamt zeigen sich die Ergebnisse der MDD-Studien eher heterogen und replizieren selten vorherige Ergebnisse. Zu vermerken ist erneut, dass hier nur sieben analysierte Studien Patienten mit aktueller depressiver Episode einschlossen, von denen drei Studien eine kleinere Stichprobengröße von zwölf Individuen aufwiesen. Zudem wurden zum Teil andere Stimuli wie Film Clips oder traurige Gesichter verwendet und eher leichte bis mittelschwere depressive Episoden unter unterschiedlicher Medikation betrachtet, was mögliche Erklärungsansätze für die breit gestreuten Ergebnisse darstellen könnte. (Zilverstand et al. 2017). Während eine Studie erhöhte Aktivität im rechten dACC bei depressiven Patienten zeigte (Beauregard et al. 2006), ergab sich in einer anderen Studie reduzierte Aktivität im dACC bzw. PCC bei Patienten mit Bipolar-I-Störung (Townsend et al. 2013). Doch obwohl die genaue Funktion des dACC oder PCC für die Emotionsdysregulation bei

Depression aktuell unklar verbleibt, scheinen diese Areale dennoch eine relevante Rolle für den Pathomechanismus zu spielen und sind deshalb Gegenstand aktueller Studien, insbesondere Konnektivitäts- und Resting State-Analysen (Kaiser et al. 2015, Respino et al. 2020, Silton et al. 2011, Vanneste et al. 2014).

4.3 Assoziation von Strategien mit Konnektivität

Eine erhöhte Konnektivität zwischen linkem dlPFC und dACC bei der HC-Gruppe zeigte eine positive Korrelation mit dem CERQ-Score der kognitiven Neubewertung. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass in Übereinstimmung mit Ertl et al. eine höhere frontale Theta-Aktivität auf der linken Seite mit einer besseren Nutzung kognitiver Neubewertung und damit Emotionsregulationserfolg verbunden war (Ertl et al. 2013) und passt zu Prozessmodellen aus der Literatur (z.B. Kohn et al. 2014).

Bei der MDD-Gruppe dagegen war eine Korrelation der Konnektivität zwischen rechtem dlPFC und dACC mit dem CERQ-Score der Rumination zu verzeichnen. Grüblerische selbst-fokussierte Aufmerksamkeit wird über die Literatur hinweg mit chronischem negativem Affekt assoziiert und zeigt eine höhere Effektstärke für klinische Populationen (Aldao et al. 2009, Mor und Winquist 2002, Watkins 2008). Bezüglich neurophysiologischer Grundlagen fanden Ray et al. eine stärkere Abnahme der Aktivität präfrontaler Regionen während kognitiver Neubewertung bei Probanden, die häufige Rumination im Alltag angaben. Eine Neigung zum Grübeln kann demnach mit einer veränderten Rekrutierung von neuronalen Netzwerken einhergehen, was laut Autoren eine Verstärkung des negativen Effekts nach sich zieht (Ray et al. 2005). Auch in anderen einflussreichen Studien wurde veränderte Konnektivität in verschiedenen Netzwerken wie dem Default-Mode-Netzwerk nachgewiesen, die mit Rumination vergesellschaftet sind (Hamilton et al. 2015, Sheline et al. 2010, Whitfield-Gabrieli und Ford 2012, Zhu et al. 2012).

4.4 Studienlimitationen

Als Studienlimitationen sind vor allem Stichprobengröße und Depressionsschwere der Probanden anzuführen. Die Effektgröße hängt bekanntermaßen von der Anzahl der untersuchten Individuen ab, aber auch die Schwere der Psychopathologie hat einen Einfluss auf die Studienresultate, wie Aldao et al. in einer Meta-Analyse zeigten (Aldao et al. 2009). Trotzdem sich ein signifikanter Unterschied der Aktivierung von Hirnarealen in der Quellenlokalisierung zeigte, konnte dieser Unterschied auf quantitativem Sensor-Level nicht nachgewiesen werden. Eine weitere Studie mit einer

größeren Stichprobe und/oder Probanden mit durchschnittlich schwerer statt mittelschwerer depressiver Episode könnte einen solchen Effekt demaskieren. Auch könnte die Prämedikation einiger Probanden (13 Probanden mit Antidepressiva, hiervon vier zusätzlich mit Antipsychotika, s.o.) einen Effekt auf die Resultate gehabt haben. Im Gegensatz zu Antipsychotika und Benzodiazepinen führt die Behandlung mit Antidepressiva jedoch nur selten zu wenig stark ausgeprägten pharmakologisch induzierten EEG-Veränderungen (Sterr et al. 2006). Unter den Antipsychotika variiert das Risiko für EEG-Abnormalitäten je nach Wirkstoff. Einer der MDD-Probanden nahm Olanzapin ein, drei weitere Quetiapin. Während der Wirkstoff Olanzapin mit einer höheren Abweichungsrate vergesellschaftet ist, zeigt der Wirkstoff Quetiapin nur ein geringes Risiko (Centorrino et al. 2002), sodass die durch Prämedikation bedingten EEG-Veränderungen möglichst minimal gehalten wurden.

Auch die Methode des EEG selbst bringt Limitationen mit sich. Das EEG ist nicht dazu in der Lage, Aktivität im subkortikalen Bereich zu detektieren, weshalb hierüber keine Aussage auf Grundlage dieser Studie getätigt werden kann. Die Fragestellung der Rolle subkortikaler Bereiche im Zusammenhang der neuronalen Prozesse von Emotionsdysregulation muss durch andere Bildgebungstechniken adressiert werden. Zudem ist die eingeschränkte Auflösung der EEG-Quellenlokalisation zu nennen, wobei die Methode der eLORETA aktuell eine der geeignetsten Lösungen darstellt (Jatoi et al. 2014). Eine vielversprechende Lösung dieser Problemstellungen stellt insbesondere die Kombination der fMRT- und EEG-Technik dar, die in Zukunft einen wachsenden Stellenwert erhalten wird.

Bezüglich des Studienparadigmas ist zudem die Problematik der Post-hoc-Angabe von Emotionen im experimentellen Setting zu betrachten. Eine Analyse des subjektiven Emotionsregulationserfolgs bedarf grundsätzlich der Angabe von mindestens zwei Emotionszuständen, in diesem Fall der Emotionszustand vor und nach auditivem Kommando „Fortfahren“ oder „Verringern“. Um die Phase der Bildbetrachtung nicht zu unterbrechen, ist es für das Paradigma notwendig, dass Probanden mindestens einen dieser Emotionszustände aus der Erinnerung abrufen und auf dieser Grundlage die Angabe machen. Dies kann zu Abweichungen durch z.B. Ungenauigkeiten der Erinnerung oder Suggestion der Emotionsrichtung/-intensität führen. Um solche Abweichungen zu minimieren, änderten wir die Reihenfolge der Emotionsangaben in dem Sinne, dass in unserem Paradigma achronologisch

zunächst die Bewertung der aktuellen Emotion (post-R) und darauffolgend der Emotion vor dem auditiven Kommando (prä-R) erfolgte. So wurde in Abwandlung zu Ertl et al. nur noch die prä-R-Bewertung statt beider Angaben aus der Erinnerung abgerufen, was eine bessere Näherung an die tatsächlichen Gefühlszustände ermöglicht.

4.5 Relevanz der Ergebnisse und Ausblick

Forschungsergebnisse im Bereich des Neurofeedbacks sowie in der transkraniellen und tiefen Hirnstimulation haben bereits gezeigt, dass diese Methoden für die Therapie der Depression wirkungsvoll sein können (Berlim et al. 2014, Kalu et al. 2012, Kisely et al. 2018, Paret et al. 2014). Insbesondere bei medikamentenresistenten und rezidivierenden depressiven Episoden bleiben im Laufe der Zeit oft nur wenige Möglichkeiten, die durch diese neueren, experimentellen Optionen ergänzt werden können (DGPPN et al. 2015). Die Identifikation eines spezifischen neuronalen Mechanismus wie die Kommunikation zweier Hirnareale auf dem Theta-Frequenzband könnte die bereits vorhandenen Therapien auf diesem Gebiet durch präzisere Zielsetzung möglicherweise noch verbessern. Neurofeedback auf Grundlage der präfrontalen Theta-Aktivität bietet eine Alternative zur schlecht verfügbaren und teuren Methode des rt-fMRI-NF. Dass das EEG zum Training kognitiver Emotionsregulationsstrategien bei depressiven Probanden geeignet ist, zeigten bereits Zotev und Kollegen (Zotev et al. 2016). Da Theta-tACS in der Lage ist, die Amplitude von Theta-Aktivität zu erhöhen (Pahor und Jausovec 2018) und es Hinweise darauf gibt, dass Oszillationsmodulation im Alpha-Bereich eine Option für die Behandlung von Depressionen darstellen könnte (Alexander et al. 2019), wäre zudem eine Elektrostimulation im Theta-Frequenzbereich zu diesem Zweck denkbar.

Auch Therapien im Bereich der Verbesserung von Emotionsregulationsfähigkeiten zur Anpassung des ungünstigen Profils einer reduzierten Nutzung kognitiver Neubewertung zugunsten von Rumination bieten weiteres Potential. Spezifisches Affektregulationstraining wurde als wirksame Methode zur psychologischen Behandlung von Depressionen identifiziert (Berking et al. 2019, Jones et al. 2008).

Zusammenfassend präsentiert unsere Studie nicht nur für das Verständnis neurophysiologischer Grundlagen der Depression relevante Ergebnisse, sondern bietet Unterstützung für existierende, innovative Ansätze der Patientenbehandlung und könnte auf neue Aspekte im Bereich der Elektrostimulation hinweisen.

5 Zusammenfassung

Das Thema der Emotionsregulation hat über die letzten Jahre stetig wachsende Aufmerksamkeit nicht nur der psychologischen, sondern durch Ausbau technischer Möglichkeiten auch der bildgebenden Forschung auf sich gezogen. Die Identifikation eines neuronalen Netzwerks sowie die Entwicklung eines funktionellen Modells der kognitiven Emotionsprozessierung im menschlichen Gehirn stellen ein intensiv untersuchtes Forschungsgebiet dar. Maßgeblich mithilfe der fMRT-Methodik ist es gelungen, ein solches Netzwerk aus frontoparietalen und subkortikalen Strukturen zu ermitteln und den einzelnen Akteuren Funktionen zuzuordnen. Hierbei spielt die Oszillationssynchronisation zwischen diesen Strukturen, namentlich dem linken dlPFC und der Amygdala, im Theta-Frequenzband eine tragende Rolle (Ertl et al. 2013). Das Interesse gilt jedoch nicht nur den neurophysiologischen Grundlagen der erfolgreichen Emotionsregulation. In einer Vielzahl von Forschungsarbeiten konnte eine dysfunktionale Emotionsregulation mit Psychopathologien korreliert werden (Aldao et al. 2009), was die Frage nach dessen neuronalen Mechanismen bei weltweit relevanten Erkrankungen aufwirft. Durch steigende Inzidenzen, wachsende ökonomische Bedeutung und hohen subjektiven Leidensdruck Betroffener stellt die Depression eine dieser Erkrankungen dar (DGPPN et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Aktivität und Konnektivität der präfrontalen Hirnareale, die bereits als wichtige Zentren des Netzwerks für kognitive Emotionsregulation identifiziert wurden, im Theta-Frequenzband während der Nutzung von kognitiver Neubewertung als Strategie zur Reduktion negativen Affekts untersucht. Es wurde ein 64-Kanal-EEG von 25 Patienten mit durchschnittlich mittelschwerer depressiver Episode und 24 gesunden Kontrollprobanden unter Durchführung eines etablierten Paradigmas zur Untersuchung dieser Regulationsstrategie aufgezeichnet, das auf der Präsentation von aversiven Bildern aus dem IAPS basiert. Daraufhin wurde die induzierte Theta-Aktivität frontaler Elektroden mittels kontinuierlicher Wavelet-Transformation auf Grundlage eines Morlet-Wavelets berechnet. Die Quellenlokalisierung der Stromgeneratoren erfolgte mithilfe der „Exact Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography“ (eLORETA).

Über diese Methode der Quellenlokalisierung war bei depressiven Patienten eine reduzierte Aktivität des linken dlPFC und dACC bzw. PCC zu verzeichnen, deren Konnektivität sich darüber hinaus im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe

beeinträchtigt zeigte. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Selbsteinschätzung bezüglich Häufigkeit der Nutzung kognitiver Emotionsregulationsstrategien im Alltag sowie subjektivem Regulationserfolg im experimentellen Paradigma zugunsten der Kontrollgruppe. Zudem gaben depressive Patienten eine verstärkte Nutzung maladaptiver Emotionsregulationsstrategien wie Rumination an, wobei der entsprechende Fragebogen-Score mit der Konnektivität des rechten dlPFC und dACC korrelierte. Diese Ergebnisse unterstützen die zuvor publizierten Arbeiten zum Netzwerk der kognitiven Emotionsprozessierung sowie die Relevanz Theta-vermittelter Prozesse im Frontalhirn bei der Nutzung von kognitiver Neubewertung. Sie weisen außerdem auf eine Beeinträchtigung dieser neuronalen Prozesse als möglichen Faktor für die Entstehung bzw. Aufrechterhaltung von depressiven Episoden hin. Dieser Aspekt bietet neue Möglichkeiten für innovativere Behandlungsansätze wie die Methode des Neurofeedbacks oder transkranielle Elektrostimulation. Zudem ergibt sich auf Grundlage unserer Ergebnisse eine interessante Verbindung zum häufig mit Depressionen und anderen Psychopathologien assoziierten Vorgang der Rumination. Die genauen Funktionen der einzelnen Akteure im Netzwerk für Emotionsprozessierung und deren dezidierte Bedeutung für Emotionsdysregulation im Rahmen neuropsychiatrischer Erkrankungen verbleibt jedoch zum aktuellen Zeitpunkt unklar. Diese Frage bedarf also auch in Zukunft weiterer Forschung, um neue wirkungsvolle Therapien etablieren zu können.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir zusammenfassend Hinweise für ein Defizit in der Oszillationssynchronisation zwischen wichtigen Kontrollzentren wie dem dlPFC und dACC im Theta-Frequenzband als Grundlage der vorliegenden Emotionsdysregulation bei Patienten mit depressiver Episode sammeln und ein neues Ziel für experimentelle Therapieansätze identifizieren.

6 Summary

The topic of emotion regulation has recently attracted increasing attention, not only in psychological research but also in neuroimaging research due to the expansion of technical possibilities. The identification of a neural network and the development of a functional model of cognitive emotion processing in the human brain represent an intensively investigated field of research. With the help of fMRI methodology, it has been possible to identify such a network of frontoparietal and subcortical structures and to assign functions to the individual players. Here, the oscillation synchronisation between these structures, namely the left dlPFC and the amygdala, in the theta frequency band plays a key role (Ertl et al. 2013). However, interest is not only focused on the neurophysiological foundations of successful emotion regulation. In many papers, dysfunctional emotion regulation was correlated with psychopathologies (Aldao et al. 2009), which raises the question of its neural mechanisms in globally relevant diseases. Due to increasing incidences, growing economic importance, and intense subjective suffering of those affected, depression represents one of these diseases (DGPPN et al. 2015).

In the present thesis, the activity and connectivity of prefrontal brain areas already identified as important centres of the cognitive emotion regulation network were investigated in the theta frequency band during the use of cognitive reappraisal as a strategy to reduce negative affect. A 64-channel EEG was recorded from 25 patients with average moderate MDD and 24 healthy control subjects, performing an established paradigm to study this regulatory strategy based on the presentation of aversive images from the IAPS. The induced theta activity of frontal electrodes was then calculated using continuous wavelet transform based on a Morlet wavelet. Source localisation of the current generators was performed using exact low-resolution brain electromagnetic tomography (eLORETA).

Using this method of source localisation, depressed patients showed reduced activity of the left dlPFC and dACC or PCC, whose connectivity was also impaired compared to the healthy control group. There was a significant difference in the self-assessment regarding the use frequency of cognitive emotion regulation strategies in everyday life as well as subjective regulation success in the experimental paradigm in favour of the control group. In addition, depressed patients reported an increased use of maladaptive emotion regulation strategies such as rumination, with the corresponding

questionnaire score correlating with the connectivity of the right dlPFC and dACC. These results support previously published work on the cognitive emotion processing network and the relevance of theta-mediated processes in the frontal brain while using cognitive reappraisal. They also point to an impairment of these neural processes as a possible factor in the development or maintenance of MDD. This aspect offers new possibilities for innovative treatment approaches such as the method of neurofeedback or transcranial electrical stimulation. Furthermore, based on our results, there is an interesting link to the process of rumination, which is often associated with depression and other psychopathologies. However, the exact functions of the individual players in the emotion processing network and their specific significance for emotion dysregulation in the context of neuropsychiatric disorders remain unclear at this stage. These questions, therefore, require further research in order to establish new effective therapies.

In the present thesis, we were able to collect evidence for a deficit in oscillation synchronisation between important control centres such as the dlPFC and dACC in the theta frequency band as the basis of the emotion dysregulation in patients with MDD and identify a new target for experimental therapy approaches.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
AG	Angulärer Gyrus
ALE	Activation Likelihood Estimation
aMCC	Anteriorer mittlerer cingulärer Kortex
BA	Brodman-Areal
BDI-II	Beck Depression Inventory II
bilat.	Bilateral
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CERQ	Cognitive Emotion Regulation Questionnaire
CR	Cognitive Reappraisal
CWT	Continuous Wavelet Transform
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
DALYs	Disability Adjusted Life-Years
DBS	Deep Brain Stimulation
Diff-VER-FORT	Differenz zwischen den Bedingungen "Verringern" und "Fortfahren"
dIPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
dmPFC	Dorsomedialer präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalografie
EOG	Elektrookulographie
ERP	Event-Related Potentials
ERQ	Emotion Regulation Questionnaire
ES	Expressive Suppression
FFT	Fast Fourier Transform
FG	Frontalgyrus
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
FORT	Endbedingung: negatives Bild mit Anweisung "Fortfahren"
FORT	Bedingung "Fortfahren"
FWE	Familywise Error Rate
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
HC	Healthy Controls
IAPS	International Affective Picture System
ICA	Independent Component Analysis
IMMO	Implementation-maintenance Model
LMEs	Linear Mixed-Effects Model
LORETA, sLORETA, eLORETA	(Exact/Standardized) Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography
LPP	Late Positive Potential
LPS	Lagged Phase Synchronization
MACM	Meta-Analytic Connectivity Modeling
MDD	Major Depressive Disorder
MEG	Magnetoenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institute
N	Subjektanzahl
n.a.	Not Applicable
NEUT	Endbedingung: neutrales Bild mit Anweisung "Fortfahren"
post-R	Post-Regulation
prä-R	Prä-Regulation
ROI	Region Of Interest
rt-fMRI-NF	Real Time-fMRI-Neurofeedback
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SA	Standardabweichung
SMA	Supplementärer Motorkortex
tACS	Transcranial Alternating Current Stimulation
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation
VAS	Visuelle Analogskala
VER	Endbedingung: negatives Bild mit Anweisung "Verringern"
VER	Bedingung "Verringern"
vIPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex
vmPFC	Ventromedialer präfrontaler Kortex

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Soziodemographische und klinische Charakteristika der Gruppen.....	37
--	----

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung und Anzahl veröffentlichter Artikel zum Thema "Emotion" und "Emotionsregulation" über die Jahrzehnte. Pro Jahrzehnt neu veröffentlichte Anzahl der gefundenen Artikel unter dem Suchwort "Emotion" oder "Emotion Regulation" in allen Datenbanken der Online-Suchmaschine Web of Science (https://www.webofscience.com/), abgerufen am 01.02.2022.....	6
Abbildung 2: Das Prozessmodell der Emotionsregulation. [modifiziert nach Gross 2015 (S. 6, Figure 6, Panel B) und Webb et al. 2012 (S. 776, Figure 1)].....	7
Abbildung 3: Ein heuristisches Modell der neuralen Prozessierung von Emotionsregulation. (a) Erste Phase: Projektion affektiver Erregung von subkortikalen Arealen auf vIPFC. (b) Zweite Phase: vIPFC signalisiert dem dIPFC Regulationsbedarf. (c) Dritte Phase: Regulation durch Aktivität von STG, angulärem Gyrus und prämotorische Areale. [modifiziert nach Kohn et al. 2013 (S. 352, Figure 3)].....	16
Abbildung 4: Das „Late Positive Potential“ (LPP). ERPs von 27 Probanden während des passiven Anschauens neutraler, angenehmer und unangenehmer Bilder über der zentroparietalen Elektrode (CPz). [modifiziert nach Hajcak et al. 2020 (S. 2, Figure 1)].....	21
Abbildung 5: Gruppenunterschiede zwischen Patienten mit Angststörungen und mit affektiven Störungen während der Herunterregulation negativer Emotionen. Ausgefüllte Pfeile symbolisieren erkrankungsübergreifende, leere Pfeile erkrankungsspezifische Ergebnisse. [modifiziert nach Zilverstand et al. 2017 (S. 110, Figure 4)].....	27
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Emotionsregulations-Paradigmas.	39
Abbildung 7: Konfiguration der EEG-Haube. (A) Anordnung der 64 Elektroden nach 10-10 EEG-System auf dem Skalp; abzüglich der Elektroden F9, F10, CP3 und CP4 (Nutzung als EOG-Kanäle). (B) Anordnung der EOG-Kanäle um die Augen.	41
Abbildung 8: Durchschnitt der subjektiven Aversionsbewertung präsentierter Bilder auf einer visuellen Analogskala (0 \triangleq neutral, 100 \triangleq sehr unangenehm) für Prä- sowie Post-Regulationszeitpunkt in allen drei Bedingungen (NEUT, FORT, VER). Fehlerbalken repräsentieren ± 1 Standardabweichungen vom Durchschnitt, Bonferroni-korrigiert für multiple Vergleiche (**p < 0.01, *p < 0.05).	49
Abbildung 9: Zeit-Frequenz-Analysen der Bedingungen (A) „Verringern“ und (B) „Fortfahren“ von HC und MDD an der Elektrode Fz. Die Phase der Emotionsregulation reicht von 1000 bis 6000 ms.	50
Abbildung 10: Statistische eLORETA-Karte der Theta-Leistung. Farbige Bereiche stellen die räumliche Ausdehnung von Voxeln mit signifikantem Unterschied (rot kodiert für p<0,05; korrigiert für Mehrfachvergleiche) in der Quellstromdichte bei HC- und MDD-Patienten dar für Bedingung Diff-VER-FORT. Signifikante Ergebnisse sind auf eine kortikale Oberfläche projiziert. Die Farbskala stellt die Werte des log F-Verhältnisses dar (Schwellenwert: log-F = 1,225, p<0,05).	52
Abbildung 11: Signifikante Korrelationen (A) des CERQ-Subscores „Kognitive Neubewertung“ mit der Konnektivität zwischen linkem dIPFC und dACC bei der HC-Gruppe während Bedingung VER sowie (B) des CERQ-Subscores „Rumination“ mit der Konnektivität zwischen rechtem dIPFC und dACC bei der MDD-Gruppe während Bedingung Diff-VER-FORT.	53

10 Literaturverzeichnis

1. Abler B, Kessler H (2009) Emotion Regulation Questionnaire - A German version of the ERQ by Gross and John. *Diagnostica* 55(3):144-52.
2. Akin M (2002) Comparison of wavelet transform and FFT methods in the analysis of EEG signals. *J Med Syst* 26(3):241-7.
3. Aldao A, Nolen-Hoeksema S, Schweizer S (2009) Emotion-regulation strategies across psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review* 30(2):217-37.
4. Alexander ML, Alagapan S, Lugo CE, Mellin JM, Lustenberger C, Rubinow DR, Frohlich F (2019) Double-blind, randomized pilot clinical trial targeting alpha oscillations with transcranial alternating current stimulation (tACS) for the treatment of major depressive disorder (MDD). *Transl Psychiatr* 9.
5. Allard ES, Kensinger EA (2014) Age-related differences in functional connectivity during cognitive emotion regulation. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences* 69(6):852-60.
6. American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC,
7. Arns M, Batail JM, Bioulac S, Congedo M, Daudet C, Drapier D, Fovet T, Jardri R, et al (2017) Neurofeedback: One of today's techniques in psychiatry? *Enceph-Rev Psychiatr Clin Biol Ther* 43(2):135-45.
8. Barney LJ, Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H (2006) Stigma about depression and its impact on help-seeking intentions. *Aust N Z J Psych* 40(1):51-4.
9. Beauregard M, Levesque J, Bourgouin P (2001) Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. *J Neurosci* 21(18).
10. Beauregard M, Paquette V, Levesque J (2006) Dysfunction in the neural circuitry of emotional self-regulation in major depressive disorder. *Neuroreport* 17(8):843-6.
11. Beck AT (1979) *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Penguin, New York,
12. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF (1996) Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment* 67(3):588-97.
13. Beck AT (2005) The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective. *Arch Gen Psychiatry* 62:953-9.
14. Ben-Naim S, Hirschberger G, Ein-Dor T, Mikulincer M (2013) An Experimental Study of Emotion Regulation During Relationship Conflict Interactions: The Moderating Role of Attachment Orientations. *Emotion (Washington, DC)* 13(3):506-19.
15. Berking M, Eichler E, Luhmann M, Diedrich A, Hiller W, Rief W (2019) Affect regulation training reduces symptom severity in depression - A randomized controlled trial. *PloS one* 14(8).
16. Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, Daskalakis ZJ (2014) Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychological medicine* 44(2):225-39.
17. Berndt ER, Finkelstein SN, Greenberg PE, Howland RH, Keith A, Rush AJ, Russell J, Keller MB (1998) Workplace performance effects from chronic depression and its treatment. *J Health Econ* 17(5):511-35.
18. Blackburn IM, Roxborough HM, Muir WJ, Glabus M, Blackwood DHR (1990) PERCEPTUAL AND PHYSIOLOGICAL DYSFUNCTION IN DEPRESSION. *Psychological medicine* 20(1):95-103.
19. Boschloo L, Schoevers RA, Beekman ATF, Smit JH, van Hemert AM, Penninx B (2014) The Four-Year Course of Major Depressive Disorder: The Role of Staging and Risk Factor Determination. *Psychother Psychosom* 83(5):279-88.
20. Bowden C, Cheetham SC, Lowther S, Katona CLE, Crompton MR, Horton RW (1997) Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. *Brain Research* 769(1):135-40.
21. Bradley MM (2009) Natural selective attention: Orienting and emotion. *Psychophysiology* 46(1):1-11.
22. Brans K, Koval P, Verduyn P, Lim YL, Kuppens P (2013) The regulation of negative and positive affect in daily life. *Emotion (Washington, DC)* 13(5):926-39.
23. Brewer JA, Worhunsky PD, Gray JR, Tang YY, Weber J, Kober H (2011) Meditation experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(50):20254-9.

24. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, de Graaf R, Demyttenaere K, et al (2011) Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* 9:16.
25. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain's default network - Anatomy, function, and relevance to disease. In: *Year in Cognitive Neuroscience 2008*. Kingstone A, Miller MB (Hrsg.) 1124, S. 1-38.
26. Buhle JT, Silvers JA, Wager TD, Lopez R, Onyemekwu C, Kober H, Weber J, Ochsner KN (2014) Cognitive Reappraisal of Emotion: A Meta-Analysis of Human Neuroimaging Studies. *Cereb Cortex* 24(11):2981-90.
27. Burdwood EN, Simons RF (2016) Pay attention to me! Late ERPs reveal gender differences in attention allocated to romantic partners. *Psychophysiology* 53(4):436-43.
28. Butler EA, Egloff B, Wilhelm FH, Smith NC, Erickson EA, Gross JJ (2003) The Social Consequences of Expressive Suppression. *Emotion* (Washington, DC) 3(1):48-67.
29. Campbell-Sills L, Barlow DH (2007) Incorporating emotion regulation into conceptualizations and treatments of anxiety and mood disorders. The Guilford Press, New York, pp. 542-559.
30. Carl C, Acik A, Konig P, Engel AK, Hipp JF (2012) The saccadic spike artifact in MEG. *NeuroImage* 59(2):1657-67.
31. Centorrino F, Price BH, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ (2002) EEG abnormalities during treatment with typical and atypical Antipsychotics. *Am J Psychiat* 159(1):109-15.
32. Chen CC, Kiebel SJ, Kilner JM, Ward NS, Stephan KE, Wang WJ, Friston KJ (2012) A dynamic causal model for evoked and induced responses. *NeuroImage* 59(1):340-8.
33. Clark DM (2001) A cognitive perspective on social phobia. In: *International handbook of social anxiety: Concepts, research and interventions relating to the self and shyness*. Crozier WR, Alden LE (Hrsg.) 1. Auflage, Wiley, Chichester (UK), S. 405–30.
34. Clayton MS, Yeung N, Kadosh RC (2015) The roles of cortical oscillations in sustained attention. *Trends in Cognitive Sciences* 19(4):188-95.
35. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM (2015) State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens* 28(11):1295-302.
36. Cuthbert BN, Schupp HT, Bradley MM, Birbaumer N, Lang PJ (2000) Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological psychology* 52(2):95-111.
37. Darvas F, Pantazis D, Kucukaltun-Yildirim E, Leahy RM (2004) Mapping human brain function with MEG and EEG: methods and validation. *NeuroImage* 23:S289-S99.
38. Delaveau P, Jabourian M, Lemogne C, Guionnet S, Bergouignan L, Fossati P (2011) Brain effects of antidepressants in major depression: A meta-analysis of emotional processing studies. *J Affect Disord* 130(1-2):66-74.
39. Demaree HA, Schmeichel BJ, Robinson JL, Pu J, Everhart DE, Berntson GG (2006) Up- and down-regulating facial disgust: Affective, vagal, sympathetic, and respiratory consequences. *Biological psychology* 71(1):90-9.
40. Deutscher Bundestag (2018) Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Jutta Krellmann, Susanne Ferschl, Matthias W. Birkwald, weiterer Abgeordneter und der Fraktion DIE LINKE. – Drucksache 19/3667 – Psychische Belastungen in der Arbeitswelt [Online im Internet] URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/038/1903895.pdf> [Stand: 14.05.20, 18:00 Uhr]
41. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression* (2015) S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de [Stand: 07.04.20, 13:30 Uhr]. (*Organisationen, die in der Leitliniengruppe kooperierten: DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, ACKPA, AkdÄ, BPTK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, BDK, BDP, BPM, BVDN, BVDP, BVVP, CPKA, DÄVT, DFT, DGGPP, DGPT, DGVT, DPG, DPV, DPTv, DVT, GwG, Stiftung Deutsche Depressionshilfe).
42. Diekhof EK, Geier K, Falkai P, Gruber O (2011) Fear is only as deep as the mind allows A coordinate-based meta-analysis of neuroimaging studies on the regulation of negative affect. *NeuroImage* 58(1):275-85.
43. Dillon DG, Pizzagalli DA (2013) Evidence of successful modulation of brain activation and subjective experience during reappraisal of negative emotion in unmedicated depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 212(2):99-107.
44. Eickhoff SB, Bzdok D, Laird AR, Roski C, Caspers S, Zilles K, Fox PT (2011) Co-activation patterns distinguish cortical modules, their connectivity and functional differentiation. *NeuroImage* 57(3):938-49.

45. Eippert F, Veit R, Weiskopf N, Erb M, Birbaumer N, Anders S (2007) Regulation of emotional responses elicited by threat-related stimuli. *Human brain mapping* 28(5):409-23.
46. Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ, Dolan RJ (2000) Selective attention to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study. *Neuroreport* 11(8):1739-44.
47. Erk S, Mikschl A, Stier S, Ciaramidaro A, Gapp V, Weber B, Walter H (2010) Acute and Sustained Effects of Cognitive Emotion Regulation in Major Depression. *J Neurosci* 30(47):15726-34.
48. Ertl M, Hildebrandt M, Ourina K, Leicht G, Mulert C (2013) Emotion regulation by cognitive reappraisal - the role of frontal theta oscillations. *NeuroImage* 81:412-21.
49. Etkin A, Buchel C, Gross JJ (2015) The neural bases of emotion regulation. *Nat Rev Neurosci* 16(11):693-+.
50. Field A (2013) *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. sage,
51. Fischler I, Bradley M (2006) Event-related potential studies of language and emotion: words, phrases, and task effects. In: *Understanding Emotions*. Anders S, Ende G, Junghoffer M, Kissler J, Wildgruber D (Hrsg.) 156, S. 185-203.
52. Flaisch T, Hacker F, Renner B, Schupp HT (2011) Emotion and the processing of symbolic gestures: an event-related brain potential study. *Social cognitive and affective neuroscience* 6(1):109-18.
53. Foti D, Hajcak G, Dien J (2009) Differentiating neural responses to emotional pictures: Evidence from temporal-spatial PCA. *Psychophysiology* 46(3):521-30.
54. Foti D, Olvet DM, Klein DN, Hajcak G (2010) REDUCED ELECTROCORTICAL RESPONSE TO THREATENING FACES IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. *Depress Anxiety* 27(9):813-20.
55. Frank DW, Dewitt M, Hudgens-Haney M, Schaeffer DJ, Ball BH, Schwarz NF, Hussein AA, Smart LM, et al (2014) Emotion regulation: Quantitative meta-analysis of functional activation and deactivation. *Neurosci Biobehav Rev* 45:202-11.
56. Fuchs M, Wagner M, Köhler T, Wischmann HA (1999) Linear and nonlinear current density reconstructions. *J Clin Neurophysiol* 16(3):267-95.
57. Garnefski N, Kraaij V, Spinhoven P (2001) Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Personality and Individual Differences* 30(8):1311-27.
58. Garrison KA, Santoyo JF, Davis JH, Thornhill TA, Kerr CE, Brewer JA (2013) Effortless awareness: using real time neurofeedback to investigate correlates of posterior cingulate cortex activity in meditators' self-report. *Frontiers in human neuroscience* 7.
59. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, Jonas DE, Evans TS, et al (2014) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 75(5):477-U196.
60. Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, Jiang Y, Chang A, Jones-Hagata LB, Ortega BN, Zaiko YV, et al (2015) Identification of a Common Neurobiological Substrate for Mental Illness. *JAMA psychiatry* 72(4):305-15.
61. Gotlib IH, Joormann J (2010) Cognition and Depression: Current Status and Future Directions. In: *Annual Review of Clinical Psychology*, Vol 6. Nolen-Hoeksema S, Cannon TD, Widiger T (Hrsg.) 6, S. 285-312.
62. Grasso DJ, Simons RF (2011) Perceived parental support predicts enhanced late positive event-related brain potentials to parent faces. *Biological psychology* 86(1):26-30.
63. Gray CM, König P, Engel AK, Singer W (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338(6213):334-7.
64. Grech R, Cassar T, Muscat J, Camilleri KP, Fabri SG, Zervakis M, Xanthopoulos P, Sakkalis V, et al (2008) Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil* 5:25.
65. Greening SG, Osuch EA, Williamson PC, Mitchell DGV (2014) The neural correlates of regulating positive and negative emotions in medication-free major depression. *Social cognitive and affective neuroscience* 9(5):628-37.
66. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V (2003) Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(1):253-8.
67. Gross JJ, Levenson RW (1993) EMOTIONAL SUPPRESSION - PHYSIOLOGY, SELF-REPORT, AND EXPRESSIVE BEHAVIOR. *J Pers Soc Psychol* 64(6):970-86.
68. Gross JJ, Levenson RW (1997) Hiding feelings: The acute effects of inhibiting negative and positive emotion. *Journal of abnormal psychology* 106(1):95-103.
69. Gross JJ (1998) Antecedent- and response-focused emotion regulation: Divergent consequences for experience, expression, and physiology. *J Pers Soc Psychol* 74(1):224-37.
70. Gross JJ (2001) Emotion regulation in adulthood: Timing is everything. *Curr Dir Psychol* 10(6):214-9.

71. Gross JJ (2002) Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology* 39(3):281-91.
72. Gross JJ, John OP (2003) Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and well-being. *J Pers Soc Psychol* 85(2):348-62.
73. Gross JJ, Thompson RA (2007) Emotion regulation: Conceptual foundations. In: *Handbook of emotion regulation*. Gross JJ (Hrsg.) Guilford Press, New York, S. 3-24.
74. Gross JJ (2015) Emotion Regulation: Current Status and Future Prospects. *Psychol Inq* 26(1):1-26.
75. Guehne U, Stein J, Riedel-Heller S (2016) Depression in Old Age - Challenge of an Ageing Society. *Psychiatrische Praxis* 43(2):107-10.
76. Hajcak G, Nieuwenhuis S (2006) Reappraisal modulates the electrocortical response to unpleasant pictures. *Cogn Affect Behav Neurosci* 6(4):291-7.
77. Hajcak G, MacNamara A, Olvet DM (2010) Event-Related Potentials, Emotion, and Emotion Regulation: An Integrative Review. *Dev Neuropsychol* 35(2):129-55.
78. Hajcak G, Foti D (2020) Significance? ... Significance! Empirical, methodological, and theoretical connections between the late positive potential and P300 as neural responses to stimulus significance: An integrative review. *Psychophysiology* 57(7).
79. Halfmann K, Hedgcock W, Denburg NL (2019) Neural correlates of cognitive reappraisal of positive and negative affect in older adults. *Aging & mental health*:1-8.
80. Hallez H, Vanrumste B, Grech R, Muscat J, De Clercq W, Vergult A, D'Asseler Y, Camilleri KP, et al (2007) Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil* 4:46.
81. Hämäläinen M, Ilmoniemi R (1984) Interpreting measured magnetic fields of the brain: Estimates of current distributions. Technical Report TTK-F-A559 HUT Finland 32.
82. Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV (1993) MAGNETOENCEPHALOGRAPHY - THEORY, INSTRUMENTATION, AND APPLICATIONS TO NONINVASIVE STUDIES OF THE WORKING HUMAN BRAIN. *Reviews of Modern Physics* 65(2):413-97.
83. Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ (1994) Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput* 32(1):35-42.
84. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH (2012) Functional Neuroimaging of Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis and New Integration of Baseline Activation and Neural Response Data. *Am J Psychiat* 169(7):693-703.
85. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH (2015) Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biological psychiatry* 78(4):224-30.
86. Hamilton M (1960) A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 23(1):56-62.
87. Hare TA, Tottenham N, Davidson MC, Glover GH, Casey BJ (2005) Contributions of amygdala and striatal activity in emotion regulation. *Biological psychiatry* 57(6):624-32.
88. Harris EC, Barraclough B (1997) Suicide as an outcome for mental disorders - A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 170:205-28.
89. Hayes JP, Morey RA, Petty CM, Seth S, Smoski MJ, McCarthy G, LaBar KS (2010) Staying cool when things get hot: emotion regulation modulates neural mechanisms of memory encoding. *Frontiers in human neuroscience* 4:10.
90. He B, Liu Z (2008) Multimodal functional neuroimaging: integrating functional MRI and EEG/MEG. *IEEE Rev Biomed Eng* 1(2008):23-40.
91. Heatherton TF, Nichols PA (1994) PERSONAL ACCOUNTS OF SUCCESSFUL VERSUS FAILED ATTEMPTS AT LIFE CHANGE. *Pers Soc Psychol Bull* 20(6):664-75.
92. Helwig NE (2019) Statistical nonparametric mapping: Multivariate permutation tests for location, correlation, and regression problems in neuroimaging. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Computational Statistics* 11(2).
93. Herrmann CS, Munk MH, Engel AK (2004) Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci* 8(8):347-55.
94. Herrmann CS, Grigutsch M, Busch NA (2005) EEG oscillations and wavelet analysis. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, S. 229 ff.
95. Herrmann CS, Rach S, Neuling T, Struber D (2013) Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Frontiers in human neuroscience* 7.
96. Holland AC, Kensinger EA (2013) The Neural Correlates of Cognitive Reappraisal during Emotional Autobiographical Memory Recall. *Journal of cognitive neuroscience* 25(1):87-108.

97. Huang S, Holcomb LA, Cruz SM, Marinkovic K (2018) Altered oscillatory brain dynamics of emotional processing in young binge drinkers. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 18(1):43-57.
98. Izard CE (2010) The Many Meanings/Aspects of Emotion: Definitions, Functions, Activation, and Regulation. *Emot Rev* 2(4):363-70.
99. Jackson DC, Malmstadt JR, Larson CL, Davidson RJ (2000) Suppression and enhancement of emotional responses to unpleasant pictures. *Psychophysiology* 37(4):515-22.
100. Jacobi F, Hoefler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, et al (2014) Mental disorders in the general population. Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH). *Nervenarzt* 85(1):77-87.
101. James SLG, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392(10159):1789-858.
102. Jamieson JP, Mendes WB, Blackstock E, Schmader T (2010) Turning the knots in your stomach into bows: Reappraising arousal improves performance on the GRE. *Journal of Experimental Social Psychology* 46(1):208-12.
103. Jamieson JP, Mendes WB, Nock MK (2013) Improving Acute Stress Responses: The Power of Reappraisal. *Curr Dir Psychol* 22(1):51-6.
104. Jatoi MA, Kamel N, Malik AS, Faye I (2014) EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine* 37(4):713-21.
105. Jensen O, Tesche CD (2002) Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *European Journal of Neuroscience* 15(8):1395-9.
106. Johns M, Inzlicht M, Schmader T (2008) Stereotype Threat and Executive Resource Depletion: Examining the Influence of Emotion Regulation. *Journal of Experimental Psychology-General* 137(4):691-705.
107. Johnston VS, Miller DR, Bureson MH (1986) MULTIPLE P3S TO EMOTIONAL STIMULI AND THEIR THEORETICAL SIGNIFICANCE. *Psychophysiology* 23(6):684-94.
108. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ (2007) Failure to regulate: Counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci* 27(33):8877-84.
109. Jones MW, Wilson MA (2005) Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task. *Plos Biology* 3(12):2187-99.
110. Jones NP, Siegle GJ, Thase ME (2008) Effects of rumination and initial severity on remission to Cognitive Therapy for depression. *Cognitive Therapy and Research* 32(4):591-604.
111. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Spielberg JM, Warren SL, Sutton BP, Miller GA, Heller W, Banich MT (2015) Distracted and down: neural mechanisms of affective interference in subclinical depression. *Social cognitive and affective neuroscience* 10(5):654-63.
112. Kalisch R (2009) The functional neuroanatomy of reappraisal: Time matters. *Neurosci Biobehav Rev* 33(8):1215-26.
113. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP (2012) Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological medicine* 42(9):1791-800.
114. Kayser J, Bruder GE, Tenke CE, Stewart JW, Quitkin FM (2000) Event-related potentials (ERPs) to hemifield presentations of emotional stimuli: differences between depressed patients and healthy adults in P3 amplitude and asymmetry. *International Journal of Psychophysiology* 36(3):211-36.
115. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Taylor J (1984) LONG-TERM OUTCOME OF EPISODES OF MAJOR DEPRESSION - CLINICAL AND PUBLIC-HEALTH SIGNIFICANCE. *JAMA-J Am Med Assoc* 252(6):788-92.
116. Khantzian EJ (1985) THE SELF-MEDICATION HYPOTHESIS OF ADDICTIVE DISORDERS - FOCUS ON HEROIN AND COCAINE DEPENDENCE. *Am J Psychiat* 142(11):1259-64.
117. Kisely S, Li A, Warren N, Siskind D (2018) A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depress Anxiety* 35(5):468-80.
118. Kissler J, Herbert C, Winkler I, Junghofer M (2009) Emotion and attention in visual word processing-An ERP study. *Biological psychology* 80(1):75-83.
119. Kleinginna PRJ, Kleinginna AM (1981) A CATEGORIZED LIST OF EMOTION DEFINITIONS WITH SUGGESTIONS FOR A CONSENSUAL DEFINITION. *Motiv Emot* 5(4):345-80.
120. Klimesch W (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews* 29(2-3):169-95.
121. Kohn N, Eickhoff SB, Scheller M, Laird AR, Fox PT, Habel U (2014) Neural network of cognitive emotion regulation--an ALE meta-analysis and MACM analysis. *NeuroImage* 87:345-55.

122. Krompinger JW, Moser JS, Simons RF (2008) Modulations of the electrophysiological response to pleasant stimuli by cognitive reappraisal. *Emotion (Washington, DC)* 8(1):132-7.
123. Kuhner C, Burger C, Keller F, Hautzinger M (2007) Reliability and validity of the revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples. *Nervenarzt* 78(6):651-6.
124. Kupfer DJ (1991) LONG-TERM TREATMENT OF DEPRESSION. *Journal of Clinical Psychiatry* 52:28-34.
125. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): affective ratings of pictures and instruction manual. Tech Rep A-8. Florida, Gainesville: University of Florida; 2008.
126. Lazarus RS (1991) PROGRESS ON A COGNITIVE MOTIVATIONAL RELATIONAL THEORY OF EMOTION. *American Psychologist* 46(8):819-34.
127. LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 23:155-84.
128. Leicht G, Dohrmann AL, Starcevic A, Fuger U, Andreou C, Steinmann S, Rauh J, Polomac N, et al (in preparation) Frontal theta oscillatory activity during emotion regulation in patients with borderline personality.
129. Lepine J-P, Briley M (2011) The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric disease and treatment* 7(Suppl 1):3-7.
130. Lesting J, Narayanan RT, Kluge C, Sangha S, Seidenbecher T, Pape HC (2011) Patterns of Coupled Theta Activity in Amygdala-Hippocampal-Prefrontal Cortical Circuits during Fear Extinction. *PloS one* 6(6):10.
131. Llinás RR (1988) The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242(4886):1654-64.
132. Loch N, Hiller W, Witthoft M (2011) The Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ). Psychometric evaluation of a German adaptation. *Z Klin Psychol Psychother* 40(2):94-106.
133. MacNamara A, Kotov R, Hajcak G (2016) Diagnostic and Symptom-Based Predictors of Emotional Processing in Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder: An Event-Related Potential Study. *Cognitive Therapy and Research* 40(3):275-89.
134. Malhi GS, Mann JJ (2018) Depression. *Lancet* 392(10161):2299-312.
135. Mathews A, MacLeod C (2005) Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual Review of Clinical Psychology* 1:167-95.
136. Matt GE, Vazquez C, Campbell WK (1992) MOOD-CONGRUENT RECALL OF AFFECTIVELY TONED STIMULI - A META-ANALYTIC REVIEW. *Clinical Psychology Review* 12(2):227-55.
137. McRae K, Ochsner KN, Mauss IB, Gabrieli JJD, Gross JJ (2008) Gender differences in emotion regulation: An fMRI study of cognitive reappraisal. *Group Processes & Intergroup Relations* 11(2):143-62.
138. McRae K, Hughes B, Chopra S, Gabrieli JDE, Gross JJ, Ochsner KN (2010) The Neural Bases of Distraction and Reappraisal. *Journal of cognitive neuroscience* 22(2):248-62.
139. McRae K, Ciesielski B, Gross JJ (2012) Unpacking Cognitive Reappraisal: Goals, Tactics, and Outcomes. *Emotion (Washington, DC)* 12(2):250-5.
140. Messina I, Bianco S, Sambin M, Viviani R (2015) Executive and semantic processes in reappraisal of negative stimuli: insights from a meta-analysis of neuroimaging studies. *Frontiers in psychology* 6.
141. Meyer JH, Kruger S, Wilson AK, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, Minifie C, Houle S, et al (2001) Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport* 12(18):4121-5.
142. Mor N, Winquist J (2002) Self-focused attention and negative affect: a meta-analysis. *Psychological bulletin* 128(4):638.
143. Morawetz C, Bode S, Derntl B, Heekeren HR (2017) The effect of strategies, goals and stimulus material on the neural mechanisms of emotion regulation: A meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 72:111-28.
144. Morris JA, Leclerc CM, Kensinger EA (2014) Effects of valence and divided attention on cognitive reappraisal processes. *Social cognitive and affective neuroscience* 9(12):1952-61.
145. Moser JS, Hartwig R, Moran TP, Jendrusina AA, Kross E (2014) Neural Markers of Positive Reappraisal and Their Associations With Trait Reappraisal and Worry. *Journal of abnormal psychology* 123(1):91-105.
146. Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtjar I (2014) A Review of the Clinical, Economic, and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: 1996-2013. *Psychiatric Services* 65(8):977-87.
147. Mulert C, Kirsch V, Pascual-Marqui R, McCarley RW, Spencer KM (2011) Long-range synchrony of gamma oscillations and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology* 79(1):55-63.

148. Murray CJL, Lopez AD (1997) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349(9063):1436-42.
149. Narayanan V, Heiming RS, Jansen F, Lesting J, Sachser N, Pape HC, Seidenbecher T (2011) Social Defeat: Impact on Fear Extinction and Amygdala-Prefrontal Cortical Theta Synchrony in 5-HTT Deficient Mice. *PLoS one* 6(7).
150. Nichols TE, Holmes AP (2002) Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Human brain mapping* 15(1):1-25.
151. Nichols TE (2012) Multiple testing corrections, nonparametric methods, and random field theory. *NeuroImage* 62(2):811-5.
152. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M (2004) Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical Neurophysiology* 115(10):2292-307.
153. Nuwer MR, Comi G, Emerson R, Fuglsang-Frederiksen A, Guerit JM, Hinrichs H, Ikeda A, Luccas FJC, et al (1998) IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 106(3):259-61.
154. Ochsner KN, Bunge SA, Gross JJ, Gabrieli JD (2002) Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of cognitive neuroscience* 14(8):1215-29.
155. Ochsner KN, Ray RD, Cooper JC, Robertson ER, Chopra S, Gabrieli JDE, Gross JJ (2004) For better or for worse: neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *NeuroImage* 23(2):483-99.
156. Ochsner KN, Gross JJ (2005) The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sciences* 9(5):242-9.
157. Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9(1):97-113.
158. Opitz PC, Rauch LC, Terry DP, Urry HL (2012) Prefrontal mediation of age differences in cognitive reappraisal. *Neurobiology of aging* 33(4):645-55.
159. Opitz PC, Lee IA, Gross JJ, Urry HL (2014) Fluid cognitive ability is a resource for successful emotion regulation in older and younger adults. *Frontiers in psychology* 5.
160. Ormel J, Vonkorff M, Ustun TB, Pini S, Korten A, Oldehinkel T (1994) COMMON MENTAL-DISORDERS AND DISABILITY ACROSS CULTURES - RESULTS FROM THE WHO COLLABORATIVE STUDY ON PSYCHOLOGICAL-PROBLEMS IN GENERAL HEALTH-CARE. *JAMA-J Am Med Assoc* 272(22):1741-8.
161. Pahor A, Jausovec N (2018) The Effects of Theta and Gamma tACS on Working Memory and Electrophysiology. *Frontiers in human neuroscience* 11.
162. Paret C, Kluetsch R, Ruf M, Demirakca T, Hoesterey S, Ende G, Schmahl C (2014) Down-regulation of amygdala activation with real-time fMRI neurofeedback in a healthy female sample. *Frontiers in behavioral neuroscience* 8:15.
163. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994) LOW-RESOLUTION ELECTROMAGNETIC TOMOGRAPHY - A NEW METHOD FOR LOCALIZING ELECTRICAL-ACTIVITY IN THE BRAIN. *International Journal of Psychophysiology* 18(1):49-65.
164. Pascual-Marqui RD, Esslen M, Kochi K, Lehmann D (2002) Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): A review. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 24:91-5.
165. Pascual-Marqui RD (2007) Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. *arXiv preprint arXiv:07103341*.
166. Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koukkou M, Kochi K, Anderer P, Saletu B, Tanaka H, Hirata K, et al (2011) Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philosophical Transactions of the Royal Society a-Mathematical Physical and Engineering Sciences* 369(1952):3768-84.
167. Paul S, Simon D, Kniesche R, Kathmann N, Endrass T (2013) Timing effects of antecedent- and response-focused emotion regulation strategies. *Biological psychology* 94(1):136-42.
168. Paul S, Simon D, Endrass T, Kathmann N (2016) Altered emotion regulation in obsessive-compulsive disorder as evidenced by the late positive potential. *Psychological medicine* 46(1):137-47.
169. Popov T, Steffen A, Weisz N, Miller GA, Rockstroh B (2012) Cross-frequency dynamics of neuromagnetic oscillatory activity: two mechanisms of emotion regulation. *Psychophysiology* 49(12):1545-57.
170. Powers JP, LaBar KS (2019) Regulating emotion through distancing: A taxonomy, neurocognitive model, and supporting meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 96:155-73.
171. Radilova J (1982) THE LATE POSITIVE COMPONENT OF VISUAL EVOKED-RESPONSE SENSITIVE TO EMOTIONAL FACTORS. *Activitas Nervosa Superior*:334-7.

172. Radke S, Hoffstaedter F, Loffler L, Kogler L, Schneider F, Blechert J, Derntl B (2018) Imaging the up's and down's of emotion regulation in lifetime depression. *Brain imaging and behavior* 12(1):156-67.
173. Ray RD, Ochsner KN, Cooper JC, Robertson ER, Gabrieli JDE, Gross JJ (2005) Individual differences in trait rumination and the neural systems supporting cognitive reappraisal. *Cogn Affect Behav Neurosci* 5(2):156-68.
174. Respino M, Hoptman MJ, Victoria LW, Alexopoulos GS, Solomonov N, Stein AT, Coluccio M, Morimoto SS, et al (2020) Cognitive Control Network Homogeneity and Executive Functions in Late-Life Depression. *Biol Psychiat-Cogn Neurosci Neuroimag* 5(2):213-21.
175. Richards JM, Gross JJ (2006) Personality and emotional memory: How regulating emotion impairs memory for emotional events. *Journal of Research in Personality* 40(5):631-51.
176. Rothbart MK, Ziaie H, O'Boyle CG (1992) Self-regulation and emotion in infancy. In: *Emotion and its regulation in early development*. Eisenberg N, Fabes RA (Hrsg.) Jossey-Bass, San Francisco, CA, S. 7-23.
177. Salas CE, Gross JJ, Turnbull OH (2014) Reappraisal generation after acquired brain damage: The role of laterality and cognitive control. *Frontiers in psychology* 5:242.
178. Sarkheil P, Zilverstand A, Kilian-Hutten N, Schneider F, Goebel R, Mathiak K (2015) fMRI feedback enhances emotion regulation as evidenced by a reduced amygdala response. *Behavioural brain research* 281:326-32.
179. Sauseng P, Hoppe J, Klimesch W, Gerloff C, Hummel FC (2007) Dissociation of sustained attention from central executive functions: local activity and interregional connectivity in the theta range. *European Journal of Neuroscience* 25(2):587-93.
180. Schack B, Vath N, Petsche H, Geissler HG, Moller E (2002) Phase-coupling of theta-gamma EEG rhythms during short-term memory processing. *International Journal of Psychophysiology* 44(2):143-63.
181. Schulz KP, Clerkin SM, Halperin JM, Newcorn JH, Tang CY, Fan J (2009) Dissociable Neural Effects of Stimulus Valence and Preceding Context During the Inhibition of Responses to Emotional Faces. *Human brain mapping* 30(9):2821-33.
182. Schupp HT, Cuthbert BN, Bradley MM, Cacioppo JT, Ito T, Lang PJ (2000) Affective picture processing: The late positive potential is modulated by motivational relevance. *Psychophysiology* 37(2):257-61.
183. Schupp HT, Ohman A, Junghofer M, Weike AI, Stockburger J, Hamm AO (2004) The facilitated processing of threatening faces: An ERP analysis. *Emotion (Washington, DC)* 4(2):189-200.
184. Sheline YI, Price JL, Yan ZZ, Mintun MA (2010) Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(24):11020-5.
185. Silton RL, Heller W, Engels AS, Towers DN, Spielberg JM, Edgar JC, Sass SM, Stewart JL, et al (2011) Depression and Anxious Apprehension Distinguish Frontocingulate Cortical Activity During Top-Down Attentional Control. *Journal of abnormal psychology* 120(2):272-85.
186. Silva LR, Amitai Y, Connors BW (1991) Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons. *Science* 251(4992):432-5.
187. Smith E, Weinberg A, Moran T, Hajcak G (2013) Electro cortical responses to NIMSTIM facial expressions of emotion. *International Journal of Psychophysiology* 88(1):17-25.
188. Smith K (2014) Mental health: a world of depression. *Nature* 515(7526):181.
189. Speed BC, Nelson BD, Perlman G, Klein DN, Kotov R, Hajcak G (2015) Personality and emotional processing: A relationship between extraversion and the late positive potential in adolescence. *Psychophysiology* 52(8):1039-47.
190. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A (2007) Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human brain mapping* 28(11):1178-93.
191. Staudinger MR, Erk S, Abler B, Walter H (2009) Cognitive reappraisal modulates expected value and prediction error encoding in the ventral striatum. *NeuroImage* 47(2):713-21.
192. Staudinger MR, Erk S, Walter H (2011) Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Striatal Reward Encoding during Reappraisal of Reward Anticipation. *Cereb Cortex* 21(11):2578-88.
193. Sterr A, Padberg F, Amann B, Mergl R, Mulert C, Juckel G, Hegerl U, Pogarell O (2006) Electroencephalographic abnormalities associated with antidepressant treatment: A comparison of mirtazapine, venlafaxine, citalopram, reboxetine, and amitriptyline. *Journal of Clinical Psychiatry* 67(2):325-6.
194. Tacikowski P, Nowicka A (2010) Allocation of attention to self-name and self-face: An ERP study. *Biological psychology* 84(2):318-24.

195. Tamir M (2009) What Do People Want to Feel and Why?: Pleasure and Utility in Emotion Regulation. *Curr Dir Psychol* 18(2):101-5.
196. Thayer JF, Lane RD (2000) A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* 61(3):201-16.
197. Thibodeau R, Jorgensen RS, Kim S (2006) Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: A meta-analytic review. *Journal of abnormal psychology* 115(4):715-29.
198. Thiruchselvam R, Blechert J, Sheppes G, Rydstrom A, Gross JJ (2011) The temporal dynamics of emotion regulation: An EEG study of distraction and reappraisal. *Biological psychology* 87(1):84-92.
199. Townsend JD, Torrisi SJ, Lieberman MD, Sugar CA, Bookheimer SY, Altshuler LL (2013) Frontal-Amygdala Connectivity Alterations During Emotion Downregulation in Bipolar I Disorder. *Biological psychiatry* 73(2):127-35.
200. Uhlhaas PJ, Roux F, Rodriguez E, Rotarska-Jagiela A, Singer W (2010) Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends in Cognitive Sciences* 14(2):72-80.
201. Urry HL, van Reekum CM, Johnstone T, Kalin NH, Thurow ME, Schaefer HS, Jackson CA, Frye CJ, et al (2006) Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *J Neurosci* 26(16):4415-25.
202. Vallet W, Hone-Blanchet A, Brunelin J (2020) Abnormalities of the late positive potential during emotional processing in individuals with psychopathic traits: a meta-analysis. *Psychological medicine* 50(12):2085-95.
203. Vanneste S, Ost J, Langguth B, De Ridder D (2014) TMS by double-cone coil prefrontal stimulation for medication resistant chronic depression: A case report. *Neurocase* 20(1):61-8.
204. Vogt BA (2009) Regions and subregions of the cingulate cortex. 1, Oxford University Press, Oxford, England, pp. 3-30.
205. Vogt BA (2016) Midcingulate cortex: Structure, connections, homologies, functions and diseases. *J Chem Neuroanat* 74:28-46.
206. von Stein A, Sarnthein J (2000) Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 38(3):301-13.
207. Wager TD, Lindquist M, Kaplan L (2007) Meta-analysis of functional neuroimaging data: current and future directions. *Social cognitive and affective neuroscience* 2(2):150-8.
208. Wang XX, Feng ZZ, Zhou DQ, Lei X, Liao TQ, Zhang L, Ji B, Li J (2014) Dissociable Self Effects for Emotion Regulation: A Study of Chinese Major Depressive Outpatients. *Biomed Res Int*:11.
209. Watkins ER (2008) Constructive and unconstructive repetitive thought. *Psychological bulletin* 134(2):163.
210. Webb TL, Miles E, Sheeran P (2012) Dealing With Feeling: A Meta-Analysis of the Effectiveness of Strategies Derived From the Process Model of Emotion Regulation. *Psychological Bulletin* 138(4):775-808.
211. Weinberg A, Hajcak G (2010) Beyond Good and Evil: The Time-Course of Neural Activity Elicited by Specific Picture Content. *Emotion (Washington, DC)* 10(6):767-82.
212. Weinberg A, Perlman G, Kotov R, Hajcak G (2016) Depression and Reduced Neural Response to Emotional Images: Distinction From Anxiety, and Importance of Symptom Dimensions and Age of Onset. *Journal of abnormal psychology* 125(1):26-39.
213. Wessing I, Rehbein MA, Postert C, Furniss T, Junghofer M (2013) The neural basis of cognitive change: reappraisal of emotional faces modulates neural source activity in a frontoparietal attention network. *NeuroImage* 81:15-25.
214. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM (2012) Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. In: *Annual Review of Clinical Psychology, Vol 8*. Nolen-Hoeksema S (Hrsg.) 8, S. 49-+.
215. Widge AS, Heilbronner SR, Hayden BY (2019) Prefrontal cortex and cognitive control: new insights from human electrophysiology. *F1000Research* 8.
216. Wolgast M, Lundh L-G, Viborg G (2011) Cognitive reappraisal and acceptance: An experimental comparison of two emotion regulation strategies. *Behaviour Research and Therapy* 49(12):858-66.
217. World Health Organization (WHO) (1992) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization,
218. World Health Organization (WHO) (2004) The global burden of disease: 2004 Update. Geneva. [Online im Internet] URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf [Stand: 07.04.20, 20:30 Uhr]

219. Young KD, Zotev V, Phillips R, Misaki M, Yuan H, Drevets WC, Bodurka J (2014) Real-Time fMRI Neurofeedback Training of Amygdala Activity in Patients with Major Depressive Disorder. *PloS one* 9(2):13.
220. Zhou C, Zhang H, Qin Y, Tian T, Xu B, Chen J, Zhou X, Zeng L, et al (2018) A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 82:224-32.
221. Zhu XL, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong MT, Wang W, Yao SQ (2012) Evidence of a Dissociation Pattern in Resting-State Default Mode Network Connectivity in First-Episode, Treatment-Naive Major Depression Patients. *Biological psychiatry* 71(7):611-7.
222. Zilverstand A, Parvaz MA, Goldstein RZ (2017) Neuroimaging cognitive reappraisal in clinical populations to define neural targets for enhancing emotion regulation. A systematic review. *NeuroImage* 151:105-16.
223. Zotev V, Yuan H, Misaki M, Phillips R, Young KD, Feldner MT, Bodurka J (2016) Correlation between amygdala BOLD activity and frontal EEG asymmetry during real-time fMRI neurofeedback training in patients with depression. *NeuroImage Clinical* 11:224-38.

11 Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Gallinat für die Möglichkeit danken, meine Promotion an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Gregor Leicht für das Wecken meines Interesses für bildgebende und psychiatrische Forschung, für die vielen Möglichkeiten auch als wissenschaftliche Hilfskraft im Forschungsbereich mitzuwirken und damit meinen Kenntnisbereich deutlich zu erweitern, für die zahlreichen Check-Ins über die Jahre und das daraus resultierende stets konstruktive, unterstützende und zielführende Feedback.

Auch möchte ich meinen Betreuern aus dem Forschungsbereich Bildgebung danken, die mir die Methodik der EEG-Aufzeichnung und -Verarbeitung näherbrachten. Ich danke Saskia Steinmann für die Unterstützung bei allen Analysen im Bereich EEG und Statistik und für die Zeit und Geduld beim Herausarbeiten der Ergebnisse trotz eines engen Zeitplans. Ich danke Moritz Haaf für die zwischenzeitige Übernahme der Betreuung und für das Heranführen an Aktivhaube, Elektrolytgel und Co. Und ich danke Jonas Rauh für die anhaltende Unterstützung insbesondere in technischen Fragen.

Ich danke zudem Dr. Anna-Lena Dohrmann, Josefine Köhler und Dr. Anne Runde sowie allen anderen Mitarbeitern von der Station P3, die mir bei der Rekrutierung der Probanden geholfen haben.

Mein Dank gilt weiterhin allen Kollegen und Doktoranden aus dem Forschungsbereich Bildgebung, mit denen ich die letzten Jahre verbracht habe. Danke für die gegenseitige Unterstützung, die stets entspannte und freundschaftliche Atmosphäre und das Teamgefühl, das ich immer sehr geschätzt habe.

Besonders möchte ich mich bei meinem Partner Tobias, meinen Eltern Dierk und Gabi, meiner Schwester Eileen, meiner Freundin Lena und allen anderen Freunden bedanken, die mir in den vergangenen Jahren den Rücken gestärkt, all meine Launen ertragen und immer die richtigen Worte gefunden haben.

12 Lebenslauf

Kim Janine Tiedemann
07.12.1996
Bremervörde
ledig

Berufliche Laufbahn

seit 03/2022 Assistenzärztin für Neurologie, Asklepios Klinik St. Georg (PD Dr. med. Jürgen Eggers, Dr. med. Ernst Walther)
12/2021 Ärztliche Approbation

Studium

10/2015 – 12/2021 Medizinstudium an der Universität Hamburg (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)
03/2017 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2020 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2021 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Studienbegleitende Tätigkeiten

06/2018 – 07/2020 Wissenschaftliche Hilfskraft im Forschungsbereich Bildgebung, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (PD Dr. med. Gregor Leicht)
09/2016 – 06/2018 Werksstudentin im studentischen Pflegepool des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Schulische Laufbahn

08/2006 – 07/2014 Gymnasium Warstade in Hemmoor, Abschluss: Abitur
08/2002 – 07/2006 Grundschule Basbeck in Hemmoor

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: