

Hirn-SPECT und DEX/CRH-Test nach Vagusnerv- stimulationstherapie bei therapieresistenter Depression

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

Vorgelegt von: Stephan Alexander Scholtes

Aus: Bonn

2008

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H.J. Biersack
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Boecker

Tag der Mündlichen Prüfung: 15.02.2008

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. H.J. Biersack

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	3
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	5
1. Einleitung	6
1.1. Therapieresistente Depression	7
1.2. Rationale für die Anwendung der Vagusnervenstimulation (VNS) bei Depression	7
1.3. Durchführung der VNS.....	10
1.4. Neuroanatomische Grundlagen der VNS.....	11
1.4.1. Allgemeine Neuroanatomie des Nervus Vagus.....	11
1.4.2. Die Verbindungen des Nervus vagus mit depressionsrelevanten Strukturen des limbischen Systems	12
1.5. Neurofunktionelle Bildgebung bei VNS.....	15
1.6. Verbindungen des limbischen Systems mit der HPA-Achse.....	18
1.7. Ziel der Studie.....	19
2. Material und Methoden	20
2.1. Stichprobenbeschreibung	20
2.1.1. Patientenkriterien	20
2.1.2. Studienpopulation.....	21
2.2. Studiendesign	22
2.2.1. Durchführung des DEX/CRH-Test	23
2.2.2. Vagusnervenstimulation.....	24
2.2.3. SPECT-Bildgebung	24
3. Ergebnisse	27
3.1. Ansprechen auf die Therapie	27

3.2. Veränderungen des Plasmacortisolspiegels	28
3.3. Veränderung der cerebralen Durchblutung.....	29
3.3.1. Positive Korrelation	29
3.3.2. Negative Korrelation.....	30
4. Diskussion	32
4.1. Zusammenfassung unserer Ergebnisse	32
4.2. Untersuchungen zur Wirkungsweise der VNS	32
4.3. Wegweisende Ergebnisse anderer Studien	33
4.3.1. Modifikation der HPA durch die VNS	33
4.3.2. HPA und Verfahren der cerebralen Bildgebung.....	34
4.4. Interpretation der Ergebnisse	35
4.5. Limitierungen der Studie	40
6. Schlussfolgerung.....	42
5. Literaturverzeichnis.....	43
6. Danksagung.....	53
7. Lebenslauf.....	54

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
ARAS	Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BA	Brodman-Area
CBF	Cerebral blood flow ("cerebraler Blutfluss")
CRH	Corticotropin-Releasinghormon
DEX	Dexamethason
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual für psychische Störungen Version 4
GABA	γ -Aminobuttersäure
fMRT	Funktionsmagnetresonanztomographie
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal (Hypothalamus-Hypophyse- Nebennieren)
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
MAO	Monoaminoxidase
NTS	Nucleus tractus solitarii
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow („regionaler cerebraler Blutfluss“)
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
ROI	Region of interest
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography („Einzelphotonen- Emissions-Computertomographie“)
SPM	Statistical parametric mapping
SSRI	Serotoninselektive Wiederaufnahmehemmer
^{99m}Tc	Metastabiles Technetium-99
TRD	Therapieresistente Depression
VNS	Vagusnervenstimulation

1. Einleitung

Die Depression ist die häufigste auftretende psychiatrische Erkrankung und mit circa 340 Millionen Betroffenen eine der meist verbreiteten chronischen Erkrankungen weltweit.

Die depressive Erkrankung zeichnet sich durch wiederkehrende, wochen-, monate- oder jahrelange Phasen der Störung im Gefühlserleben aus. Die Betroffenen leiden unter emotionaler Deprivation, Hoffnungslosigkeit und Sinnentleertheit. Die klassischen Symptome einer schweren depressiven Episode sind nach DSM-IV depressive Verstimmung, Interessen- und Freudverlust, markante Gewichtsveränderung (von mehr als 5% in einem Monat), Schlaflosigkeit oder vermehrtes Schlafbedürfnis, psychomotorische Unruhe, Müdigkeit und Antriebsverlust, ein Gefühl des „Nichts-Wert-Sein“ oder der Schuldbeladenheit, Konzentrationsstörungen, Todeswunsch und Suizidideen und -handlungen. Von diesen Kriterien müssen nach DSM IV fünf für eine Dauer von mindestens zwei Wochen erfüllt sein um die Diagnose stellen zu können (Gleixner et al., 2005).

Auch bei einer Überwindung einer depressiven Episode hat die Erkrankung eine hohe Rezidivneigung (Davidson et al., 2002). Darüber hinaus hat die Depression eine erhöhte Mortalität, wobei ca. 10% der Betroffenen durch Suizid frühzeitig versterben (Tölle, 1999).

Die Ätiologie der Depression ist bis heute nicht geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl genetische, psychosoziale und neurobiologische Faktoren bei der Ätiopathogenese eine Rolle spielen (Wurtmann, 2005 Davidson et al., 2002). Ein häufig im Zusammenhang mit Depression diskutierter neurobiologischer Faktor ist die Dysregulation des hypothalamischen-hypophysären-adrenergen Glukocorticoidsystems (HPA-Achse) (Strohle und Holsboer, 2003) und des Serotonin- und Noradrenalinhaushalts (Davidson et al., 2002; Drevets, 2000).

1.1. Therapieresistente Depression

Der größte Teil der Betroffenen kann mit Hilfe antidepressiver Medikamente und/oder Psychotherapie erfolgreich behandelt werden.

Weitere therapeutische Ansätze bestehen ferner zum einen in einem weitreichenden Feld psychologischer Therapieformen, zum anderen in biologischen Therapieverfahren wie Lichttherapie, Elektrokrampftherapie oder Schlafentzugstherapie (Laux, 2003).

Für die Therapie auf pharmakologischer Ebene werden tri- und tetrazyklische Antidepressiva, MAO_A(Monoaminoxidase A)-Hemmstoffe, Lithium, atypische Antidepressiva und SSRI (Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer) verwendet. Die Erfolgsquote liegt bei etwa 70% und kann durch günstige Medikamentenkombination noch erhöht werden. Jedoch müssen bis zu 20% der Depressionspatienten als therapieresistent eingestuft werden, da sie kein befriedigendes langfristiges Ansprechen auf die konventionelle antidepressive Therapie zeigen (Fava, 2003, Mayberg et al., 2005; Thase und Rush, 1995).

Das Vorliegen einer therapieresistenten Depression (TRD) ist jedoch nicht eindeutig definiert. Ebenso gibt es in der Literatur variierende Angaben zur Prävalenz der TRD (Fava und Davidson, 1996). Jedoch kann man davon ausgehen, dass mit zunehmender Dauer und Anzahl der depressiven Episoden die Therapieresistenz ansteigt (Thase und Rush, 1995).

Ein neuer Ansatz in der Therapie der TRD ist die Vagusnervstimulation (VNS). Bei der VNS handelt es sich um ein Therapieverfahren bei therapierefraktärer Epilepsie.

1.2. Rationale für die Anwendung der Vagusnervstimulation (VNS) bei Depression

Die Vagusnervstimulation ist seit 1994 (Europa) bzw. 1997 (USA) ein zugelassenes Verfahren für therapieresistente Epilepsiepatienten. Die Wirksamkeit bei Epilepsie ist mittlerweile durch diverse Studien belegt und hält auch langzeitlichen Erfolgsüberwachungen stand (Rush, 2002).

Zahlreiche Befunde nach langfristiger Vagusnervstimulation bei der therapierefraktären Epilepsie sind mittlerweile erhoben worden. Mehr als 16 000 Stimulatoren wurden seit den ersten Pilotstudien der VNS am Menschen 1988 implantiert (Kosel und Schlaepfer, 2002) – die Sicherheit des Verfahrens ist durch eine Vielzahl von Studien belegt (Schachter, 2002).

Erste Untersuchungen zur VNS bei Depression fanden 1998 statt und zeigten einen Einfluss der VNS auf verschiedene depressionsrelevante limbische und paralimbische Regionen. (Henry et al., 1998a, 1998b). Die Vermittlung der antidepressiven Wirkung der VNS ist bisher nicht bekannt. Ein hypothetischer antidepressiver Wirkungsmechanismus ist die Stimulation der zentralen Vagusnervenkerne und die damit verbundenen Aktivitätsänderungen in Anteilen des limbischen Systems und des frontalen Cortex, die mit der Pathophysiologie der Depression assoziiert sind.

Ansätze zur vermuteten Wirksamkeit sind:

1. die neuroanatomischen Verbindungen der Vaguskerne zum limbischen System (Rush, 2002)
2. durch neurofunktionelles Bildgebung nachgewiesenen Veränderungen der cerebrale Aktivierung (Henry, 2002)
3. häufig nachgewiesene stimmungsaufhellende Wirkung bei Epilepsiepatienten unabhängig vom Grad der Anfallsreduktion (Ben-Menachem et al. 1994; Elger et al., 2000; Harden et al., 2000)
4. Veränderungen der Liquorkonzentrationen von stimmungsbeeinflussenden Neurotransmittern im Tierexperiment (Rush, 2002)
5. die Wirkung von VNS als Antikonvulsivum im Zusammenhang mit der Tatsache, dass Antikonvulsiva oft auch auf affektive Störungen positiven Einfluss haben (Ben-Menachem et al., 1994).

Weitere bekannte Einflüsse der VNS:

Studien fanden bei Anwendung der VNS Verbesserungen des Kurzzeitgedächtnis und deutliche angstmindernde Effekte bei depressiven Patienten (Clark et al. 1999; Rush et al., 2000).

Die Wirksamkeit der VNS im Vergleich zu derzeitigen Standardtherapie wurde in einer grösseren Studie von George et al. (2005) an einem Patientenkollektiv von 205 Patienten und 124 Patienten in der Kontrollgruppe über zwölf Monate Behandlungsdauer untersucht. Zum gleichen Ergebnis kamen Rush et al. (2005a) in einer ähnlichen Untersuchung über zwölf Monate an 185 Patienten mit Depression und 20 mit bipolarer Störung, bei welcher über die Dauer der Therapie ein kontinuierlicher Anstieg der Punktzahl im Hamilton Rating Scale for Depression-Test (HRSD-Test) verzeichnet werden konnte (im Durchschnitt 0.45 Punkte/Monat). Eine Kurzzeitstudie (Rush et al., 2005b) zur Akuttherapie der Depression mittels VNS über zehn Wochen kam allerdings nicht zu einem signifikanten Ergebnis, so dass man davon ausgehen kann, dass die VNS erst nach längerer Zeit klinisch nachvollziehbare Erfolge mit sich bringt.

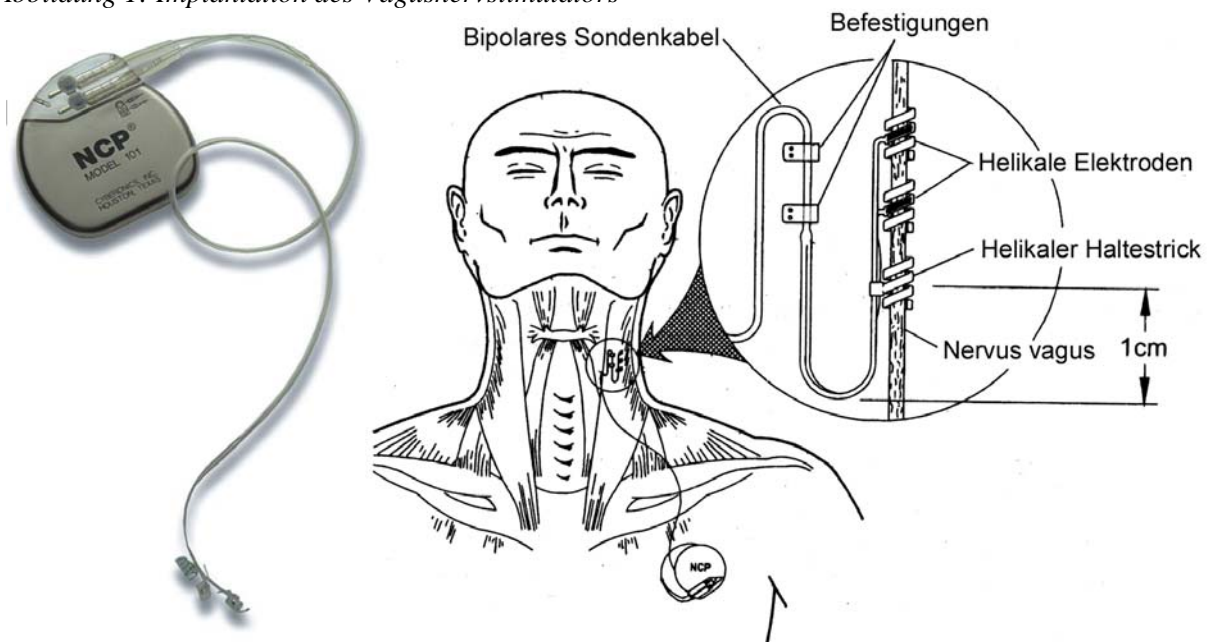
Zum Wirkungsmechanismus der VNS gibt es bislang eine überschaubare Anzahl von Studien, welche mit Hilfe von neurofunktioneller Bildgebung die durch die Vagusnervstimulation verursachten Veränderungen nachzuvollziehen versuchen. Trotz unterschiedlicher Ergebnisse der bisher veröffentlichten Studien ist allen Forschungsergebnissen gemein, dass die VNS kurz- und längerfristig Veränderungen in Hirnarealen verursacht, die man mit neuropsychiatrischen Störungen assoziiert (Chae et al., 2003). Die robustesten Ergebnisse betreffen die Involvierung des Thalamus und die Beeinflussung cortikaler Aktivität. Weitere übereinstimmende Ergebnisse betreffen Veränderungen im orbitofrontalen Cortex, den vorderen Temporallappenpolen, der Insel und im Hypothalamus (Chae et al., 2003). Insgesamt ist die bisherige Datenlage wie bereits erwähnt gering und umfasst nur kleinere Studienpopulationen, was unter anderem durch

die Invasivität der Massnahme VNS bedingt ist, so dass weitere Studien in diesem Forschungsbereich erforderlich sind (Chae et al., 2003).

1.3. Durchführung der VNS

Bei der VNS wird der linke Nervus vagus in der Halsregion mit zwei helikalen Elektroden versehen, welche über ein bipolares Kabel durch einen in der Brustwand subkutan eingepflanzten Impulsgeber (ähnlich dem Prinzip eines Herzschrittmachers) stimuliert werden (Siehe *Abbildung 1*).

Abbildung 1: Implantation des Vagusnervstimulators



Das einzig zugelassene Gerät für diese Anwendung ist bislang die NeuroCybernetic Prothesis (NCP) der Firma Cybertronics (Houston, Texas). Das Gerät ist operativ risikoarm in etwa einer Stunde implantierbar und mittels telemetrischer Software ohne weitere invasive Handlungen durch die Brustwand hindurch zu programmieren (Rush, 2002).

Das System ermöglicht eine elektrische Impulsgebung in Frequenzen zwischen 1 und 30 Hz und einer Stärke von 0.25 bis 3.5 mA, das Spektrum der Pulslänge liegt zwischen 130 und 1000 Mikrosekunden (Kosel, 2002).

Praktisch alle Vagusefferenzen unterhalb des Stimulationsortes der VNS sind unmyelinisierte Nervenfasern vom Typ C (Henry, 2002). Liegt die Therapiestärke

der VNS also unterhalb der Aktivierungsschwelle für die C-Fasern, so sind die somatischen Nebenwirkungen gering und beschränken sich auf gelegentliche Heiserkeit (durch die Irritation der Nn. laryngeales superiores et inferiores) und Ziehen im Nacken (Henry, 2002). Kardiale Nebenwirkungen können auftreten, werden jedoch minimiert durch die Wahl des linken N. Vagus für die Stimulation, welcher zwar das Kammermyokard, nicht aber die Vorhöfe und den Sinusknoten beeinflusst. Trotzdem sind kardiale Vorschädigungen eine Kontraindikation zur VNS. Gleichwohl wurden bislang keine Fälle des Auftretens kardialer Arrhythmien berichtet (Kosel, 2002).

Zusammenfassend deuten bisherige Ergebnisse darauf hin, dass es sich bei der VNS - zumindest bei der Indikation der therapieresistenten Epilepsie - trotz der Invasivität der Maßnahme um eine effektive, sichere und gut tolerierte Langzeittherapiemethode handelt (Kosel, 2002).

1.4. Neuroanatomische Grundlagen der VNS

1.4.1. Allgemeine Neuroanatomie des Nervus Vagus

Der zehnte Hirnnerv, der N. vagus, tritt lateral hinter der Olive aus der Medulla oblongata aus und verlässt den Schädel durch das Foramen jugulare. Er zieht im Hals zusammen mit der A. carotis und der V. jugularis interna nach kaudal und gibt dabei als wichtige Äste die Nn. laryngei superiores und inferiores ab. Des Weiteren entspringen dem N. vagus die Rr. cardiaca, welche die Kontraktilität und Frequenz des Herzens hemmend beeinflussen, wobei diese Fasern beim rechten N. vagus negativ chronotrop auf den Sinusknoten einwirken, während die Fasern des linken Vagusnerven negativ dromotrop am AV-Knoten und negativ inotrop am Kammermyokard tätig sind. Der Vagusnerv innerviert im weiteren Verlauf viszeromotorisch und -sensibel den Gastrointestinaltrakt bis zur linken Colonflexur, die Leber, die Gallenblase, das Pankreas, die Nieren und die Bronchien parasymphatisch.

Die meisten Fasern des N. vagus sind afferenter Natur, auf die efferent vermittelten Funktionen des N. vagus soll deshalb an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden (Trepel, 1999; Benninghoff, 1994).

Die Afferenzen des Vagus kommen

1. sensorisch von den Geschmackszellen des Schlundes
2. viszerosensibel aus Herz und Lunge (Dehnungsrezeptoren) sowie aus den Oberbaucheingeweiden bis zum Cannon-Böhm'schen Punkt an der linken Colonflexur
3. von den Pressorezeptoren der Carotisgabel
4. somatosensibel von der Larynxschleimhaut, dem kaudalen Rachenbereich und von einem kleinen Areal der Haut des äusseren Gehörganges

Es überwiegen die unmyelinisierten langsam leitenden Fasern der Klasse C neben B- und A-Fasern (Henry, 2002).

1.4.2. Die Verbindungen des Nervus vagus mit depressionsrelevanten Strukturen des limbischen Systems

Regelmässig finden sich bei Patienten mit Depression Auffälligkeiten in den komplexen Hirnbereichen des limbischen Systems wie den Amygdala, dem Hippocampus und im anterioren Gyrus cinguli sowie im orbitalen und medialen präfrontalen Cortex (Davidson et al., 2002).

Der Vagusnerv ist an mehreren Stellen mit diesem System verbunden:

Die meisten Afferenzen des N. vagus projizieren in den Nucleus tractus solitarii (NTS), und zwar bilateral. Weitere Projektionsorte sind der Spinale Trigeminskern (STN), die mittlere Formatio reticularis, die Area postrema, der dorsale motorische Vagusnerv und der Nucleus ambiguus (Henry, 2002). Als Transmitterstoffe dienen Glutamin, GABA, Acetylcholin und diverse Neuropeptide.

Der NTS empfängt und verschaltet sowohl somatische als auch viszerosensorische Afferenzen sowie diverse Projektionen aus anderen

Hirnarealen, verarbeitet zahlreiche eingehende Informationen und sendet eigene motorische und autonomnervöse Befehle („Gehirn im Gehirn“) (Henry, 2002; Zilles und Rehkämper, 1998; Rush et al., 2002).

Auf zwei verschiedenen Wegen wirkt der NTS auf den Locus coeruleus, zum einen hemmend über den N. prepositus hypoglossi und zum anderen fördernd über den N. paraventricularis. Der Locus coeruleus wiederum wirkt über diverse noradrenerge (inhibitorische) Neurone auf Zellgruppen im gesamten ZNS (siehe *Abbildung 2*. Trepel, 1999) und bildet somit eine wichtige Verbindung des N. vagus mit Schlüsselstrukturen des limbischen Systems (Rush et al., 2002). Er steuert unter anderem den Schlaf-Wach-Rhythmus des Körpers sowie die Vigilanz. Man nimmt eine Unterfunktion desselben im Zusammenhang mit depressiven Störungen an (Trepel, 1999).

Anhand seiner Projektionen zu den Amygdala gewinnt der NTS direkten Einfluss auf das limbische System. Die Amygdala sind maßgeblich verantwortlich für physiologische und behaviorale Stressantworten, besonders im Bezug auf Angst und starke Emotionen.

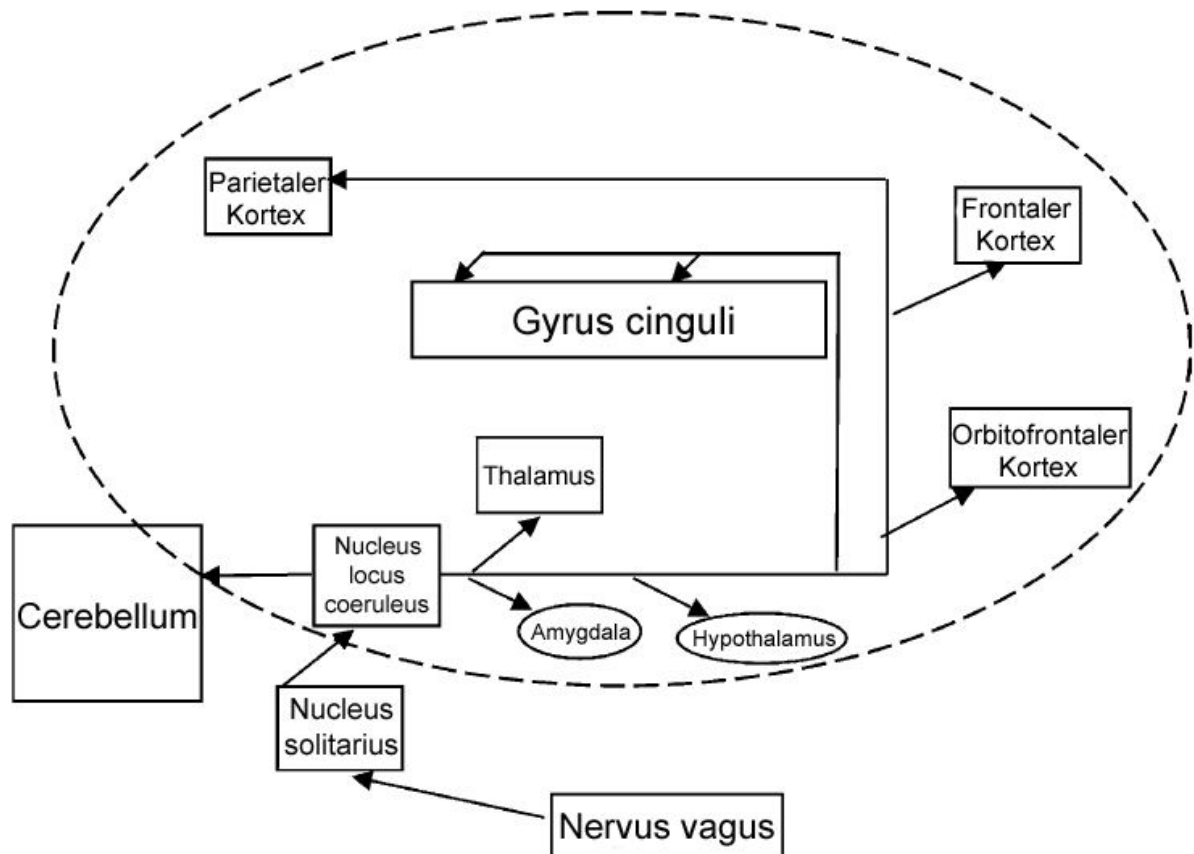
Stark ausgeprägte neuroanatomische Verbindungen bestehen zwischen Amygdala und Hippocampus (Benninghoff, 1994). Die Hippocampusregion ist eine für Lern- und Gedächtnisfunktionen wichtige Hirnregion und exprimiert eine große Anzahl steroidsensitiver Rezeptoren.

Die präfrontale Hirnrinde, die ebenfalls durch direkte Fasern mit dem NTS verbunden ist, wird zwar nicht als Bestandteil des limbischen Systems, sondern des Neocortex gehandelt, ist aber neuroanatomisch eng mit diesem verknüpft. Sie spielt eine entscheidende Rolle für Verarbeitungen im Kurzzeitgedächtnis, bei ausführenden Funktionen und beim Speichern und Löschen von Lerninhalten (Trepel, 1999).

Sowohl Amygdala und Hippocampus wie auch die präfrontale Hirnrinde sind vulnerabel für Stresshormone (Lopez, 2000).

Man nimmt an, dass bei langfristig depressiven Patienten Hippocampus und präfrontale Rinde im Verlauf der Erkrankung zunehmend atrophieren, während die Amygdala zunächst hypertrophieren und erst bei Chronifizierung der Depression eine progrediente Volumenminderung zeigen (McEwen, 2005).

Abbildung 2: Zentrale neuroanatomische Verknüpfungen des Nervus Vagus



Der NTS beeinflusst ferner auch die Raphekerne, die ihrerseits weitreichende serotonerge Innervation des gesamten Cortex sowie des Diencepalon und anderer Hirnstrukturen vermitteln, vermehrt allerdings ins limbische System projizieren. Die Raphekerne nehmen unter anderem Einfluss auf das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) und damit auf den Schlafrythmus des Menschen. (Trepel, 1999).

Weiterhin gibt es indirekte Verbindungen des NTS über den Locus coeruleus und den Nucleus parabrachialis (Rush et al., 2002).

Außerdem zählt man zu den Strukturen des limbischen Systems den Gyrus cinguli, den Nuclius anterior des Thalamus und Teile des Epithalamus, des Mittelhirns und die Formatio reticularis sowie die Corpora mammillariae des Hypothalamus (Zilles und Rehkämper, 1998).

1.5. Neurofunktionelle Bildgebung bei VNS

Neben anderen (z.B. endokrinologischen) Untersuchungen des Wirkungsmechanismus der VNS spielt die neurofunktionelle Bildgebung eine wichtige Rolle.

Als Mittel der neurofunktionellen Bildgebung dienen die SPECT (Single Photon Emission Computed Tomographie), die PET und das fMRT (Funktionelle Magnet-resonanztomographie). Erlaubt das fMRT dynamische Messungen bei schneller Bildakquisition und ohne Strahlenbelastung, so liegen die Vorteile der PET und der SPECT bei der besseren Auswertbarkeit längerer metabolischer Vorgänge und von Blutflussstudien. Die PET hat hierbei ihre Stärke im Vergleich zur SPECT in verbesserter räumlicher (Tiefen-)Auflösung zu Lasten eines größeren Untersuchungsaufwandes und höheren Kosten. Die SPECT ist einfacher zu handhaben und kostengünstiger, kann jedoch nur relative, aber keine absoluten Anreicherungs-werte bestimmen.

Es gibt zahlreiche neurologisch bildgebende Studien, die sich mit der Wirkungsweise der VNS befassen (zusammengefasst in Chae et al., 2003). Jedoch bezieht sich der größte Teil der Studien auf die Anwendung der VNS bei Epilepsie und ist somit nur bedingt auf den depressiven Patienten übertragbar, da von Veränderungen der Hirnfunktionsmuster und -verknüpfungen beim Epilepsiepatienten ausgegangen werden muss.

Die Änderung des cerebralen Blutfluss (CBF, gemessen durch PET-Studien mit $[^{15}\text{O}]\text{-H}_2\text{O}$) zeigt sich bei epileptischen Patienten mit VNS in einer signifikanten Blutflusszunahme in medullären Hirnanteilen, in Teilen des limbischen Systems und des Frontalhirns (Henry et al., 1998b, 2002).

2001 wurde die erste Studie zur Untersuchung der Anwendung der VNS bei therapieresistenter Depression veröffentlicht, die sich neurofunktioneller Bildgebung bediente und mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) an neun Patienten den Effekt der Stimulation zeigte (Bohning et al., 2001). Man beobachtete ausgedehnte Aktivierungsfelder im orbitofrontalen und bilateral im parieto-occipitalen Cortex, dem linken temporalen Cortex, dem Hypothalamus und der linken Amygdala. Welchen Unterschied verschiedene Stimulationsfrequenzen ausmachen können, wurde in einer Studie von Lomarev et al. (2002) untersucht. Hier wurden im fMRT an TRD-Patienten mit VNS zwei unterschiedliche Frequenzen (5 Hz vs. 20 Hz) der VNS gegeneinander verglichen, mit dem Ergebnis, dass bei höherer Frequenz deutlich mehr Aktivierungsfelder beobachtet werden konnten als bei niedriger.

Chae et al. (2002) publizierten die ersten Ergebnisse einer laufenden fMRT-Studie, welche an sechs Patienten die Effekte einer zweiwöchigen VNS-Therapie untersuchte. Hier zeigten sich Regionen neuronaler Aktivierung im präfrontalen Cortex, den Nuclei caudati, dem temporalen und parietalen Cortex sowie im Cerebellum.

Vorgestellt, jedoch bislang nicht publiziert, wurde eine Studie von Conway, die mittels PET und ¹⁸Fluor-Deoxyglukose die Veränderungen des cerebralen Glukosemetabolismus untersuchte (Chae et al., 2003). Hier konnte bei sieben Patienten mit zehnwöchiger VNS-Behandlung eine Zunahme des regionalen Glukosestoffwechsels in folgenden Bereichen gezeigt werden: im orbitofrontalen Cortex beidseits, der linken Amygdala und im Gyrus parahippocampalis, dem Thalamus beidseits, der linken Insel und dem rechten Gyrus cinguli. Ein regional verminderter Glukosestoffwechsel wurde im Kleinhirn und im rechten Gyrus fusiformis gefunden.

Eine erstmals mittels SPECT und ^{99m}Tc-markierten Perfusionstracern an Patienten mit TRD durchgeführte Untersuchung stellte Devous (2001) auf einem

Satellitensymposium in Verbindung mit dem siebten „World Congress of Biological Psychiatry“ in Berlin vor. Die Gruppenanalyse von sechs Patienten nach zehn Wochen VNS-Stimulation wies eine Zunahme des regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF) im Gyrus cinguli und bilateral im Thalamus und ein Abnahme des rCBF in Gyrus frontalis superior, im posterioren Hippocampus und dem lateralen temporalen Cortex im Vergleich zum rCBF vor Implantation nach.

Mit einem Patientenkollektiv von zwölf Teilnehmern zeigte auch die bisher größte bildgebende Studie (Zobel et al., 2005) zum Thema VNS bei TRD am gleichen Patientenkollektiv wie in der vorliegenden Studie, dass es nach vier Wochen VNS zu Veränderung des rCBF in zahlreichen Hirnstrukturen kam, die mit affektiven Störungen in Zusammenhang gebracht werden. So zeigte sich in der SPM-Analyse eine geringe Perfusionszunahme im dorsolateralen präfrontalen Cortex (Brodmann-Area (BA) 46) und Perfusionsabnahmen im linken Cortex medial frontal (BA 9), der linken Area subcentralis (BA 43), den Amygdala, dem temporalen Cortex beidseits (BA 20 links, BA 39 rechts), im linken Nucleus caudatus, im linken Parahippocampus (BA19), im posterioren Gyrus cinguli (BA31) und im Hirnstamm.

Durchblutungsänderungen in Regionen des Frontallappens ist einer der robustesten Befunde bei Studien am depressiven Patienten. Namentlich eine Verminderung der Perfusion der BA 9, 10, 46 und 47 wurden gefunden, aber auch Normo- und Hyperperfusion dieser Areale ließ sich beobachten (Mayberg, 2003). Ebenfalls häufig dokumentierte Befunde sind Veränderungen der Aktivierung des Gyrus cinguli, insbesondere im anterioren dorsalen Anteil. Weiterhin gibt es weniger konstante Befunde bzgl. Veränderungen der Aktivierung der Amygdala, der Inselrinde, des anterioren Temporallappens und der Basalganglien einschliesslich des Thalamus bei Depression (Mayberg, 2003). Korrelationen mit einem positiven therapeutischen Verlauf bei Depression wurde mit der Zunahme der Aktivierung im präfrontalen Cortex und einer Abnahme im

subgenualen Gyrus cinguli (BA25) gefunden (Mayberg, 2003; Ottowitz et al., 2004).

1.6. Verbindungen des limbischen Systems mit der HPA-Achse

Wie aus den vorangegangenen Kapiteln ersichtlich, interagiert die VNS mit zahlreichen Strukturen, die ihrerseits wieder auf hormonelle Regelkreise Einfluss nehmen können. Insbesondere gilt dies unter anderem im Bezug auf das Cortisol. Glucocorticoide werden als Reaktion auf chronischen Stress ausgeschüttet und interagieren mit den 5-HT-Rezeptoren des Gehirns. Eine der hierbei involvierten Regionen sind die an der Regulation der HPA-Achse beteiligten Partien des limbischen Systems. Dieses reguliert Schlafverhalten, Weckfunktionen, Appetit und die Fähigkeit zum Gefühlsleben sowie die Stimmungskontrolle (Lopez, 2000).

Der Hippocampus ist mit der HPA-Achse direkt neural verbunden. Durch die Feedback-Kontrolle über den Hippocampus werden sowohl die hormonelle als auch die psychisch-kognitive Reaktion auf Stressoren koordiniert und reguliert. Zwei Rezeptortypen koexistieren im Hippocampus: der Mineralocorticoidrezeptor und der Glucocorticoidrezeptor. Beide zusammen pendeln Stoffwechselfunktionen, Blutcortisonspiegel und die HPA-Achse aufeinander ein (Lopez, 2000).

Die Bedeutung der HPA-Achse bei der TRD wurde von O'Keane et al. (2005) durch eine Studie betont, in welcher die Veränderung der Cortisolregulation bei Depression und die Beeinflussung dieser durch die VNS untersucht wurde. Die Ergebnisse der einfach-blinden Studie an elf Patienten zeigten, dass die TRD-Patienten vor der VNS eine gesteigerte Antwort auf CRH aufwiesen, die sich nach dreimonatiger VNS normalisierte. Des Weiteren gab es milde Abnahmen der Werte im HRSD₂₈-Test (HRSD-Test mit 28 Items) sowie eine statistisch relevante Abnahme der atypischen Depressionssymptome.

1.7. Ziel der Studie

Bekanntermaßen verändert sich die Cortisolspiegelregulation beim depressiven Patienten. Ebenso bekannt ist die Wirkung der VNS auf das Ausprägungsbild der Erkrankung und im speziellen auf das limbische System. Ein kausaler Zusammenhang beider Phänomene ist also in der Tat möglich.

Das Ziel unserer Studie war es nachzuprüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Veränderung im regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF) nach einer Vagusnervenstimulation in Korrelation mit der Plasmacortisolsekretion nach einem DEX/CRH-Test bei Patienten mit schwerer therapieresistenter Depression gibt.

2. Material und Methoden

Die Untersuchungen wurden auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt. Jeder Patient wurde eingehend über die Studie aufgeklärt und unterschrieb eine schriftliche Einverständniserklärung.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn vom 10.04.2001 (Zeichen 261/99) lag vor.

2.1. Stichprobenbeschreibung

2.1.1. Patientenkriterien

Im Zeitraum zwischen November 2001 und Januar 2003 wurden Patienten für die prospektive Studie an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn rekrutiert.

Bei der Rekrutierung der Patienten galten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien (Siehe auch *Tabelle 1*):

Eingesetzt zur Überwachung und Bewertung der depressiven Symptomatik wurde der HRSD₂₁ (HRSD-Test mit 21 Items; Hamilton, 1960). Die Evaluation fand vor der Stimulatorimplantation statt (t1), und um die klinische Antwort auf die Stimulation nach 4 (t2) und 10 Wochen (t3) aktiver VNS zu überprüfen.

Weitere Anforderungen waren ein IQ über 70 und chronische (länger als zwei Jahre) oder wiederkehrende (mehr als vier Episoden) schwere Depression und Therapieversagen mindestens zweier adäquater pharmakologischer Behandlungsversuche oder der Elektrokrampftherapie während der laufenden Episode.

Ferner wurde die Abwesenheit von Substanzabhängigkeit oder -missbrauch vorausgesetzt, sowie der Ausschluss schwerer internistischer Diagnosen, neurologischer Erkrankungen und akuter Suizidalität.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Erfüllung der Kriterien für die Episode einer Major Depression (MDE) nach den Kriterien des DSM-IV • Chronische (< 2 Jahre) oder wiederholte MDE (> 4 depressive Episoden) ohne psychotische Symptomatik • Therapieresistenz (Nonresponse) auf mind. 2 adäquate medikamentöse Behandlungsversuche unterschiedlicher Behandlungskategorien oder Elektrokrampftherapie (EKT) während der derzeitigen depressiven Episode (Antidepressant Treatment History Form; Score ≥ 3) (Oquendo et al., 1999; Prudic et al., 1996; Sackeim et al., 1990; Prudic et al., 1990) • HRSD₂₁-Score > 20 • Keine klinische Verbesserung nach mind. sechs Wochen psychotherapeutischer Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Hirnstimulationstherapie mit z.B. rTMS oder VNS • Störung im Bereich des Nervensystems und der Sinnesorgane • ICD 10-Diagnose: Intelligenzminderung (F7) • ICD 10-Diagnose: Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F1x.7) mit Ausnahme der Diagnose „Störungen durch Tabak“ (F17) • Vorliegen einer Schwangerschaft oder Stillzeit

2.1.2. Studienpopulation

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $48,42 \pm 15,28$ Jahre zum Zeitpunkt der Implantation. Die durchschnittliche Anzahl depressiver Episoden betrug $8 \pm 5,83$ vor der jetzigen Episode, das mittlere Alter der Erstmanifestation $30,9 \pm 11,34$ Jahre. Der durchschnittliche HRSD₂₁-Score der Patienten lag bei $23,7 \pm 5,6$.

Alle Patienten wurden seit mindestens sechs Wochen (im Mittel $10,4 \pm 4,1$ Wochen) vor der Aufnahme in die Studie mit antidepressiver Monotherapie behandelt (Mirtazepin oder Citalopram), ohne dass die Symptome sich

gebessert hätten. Die Medikation wurde während der gesamten akuten Studienphase (zwölf Wochen) fortgesetzt, ohne dass Präparat oder Dosis verändert wurden. Fünf Patienten erhielten Citalopram (20 bis 40mg/d), sieben Patienten Mirtazepin (30 bis 60mg/d). Drei Patienten jeder Gruppe mussten zudem wegen Unruhe und Angstzuständen zusätzlich mit Lorazepam (1 bis 8mg/d) behandelt werden, zwei davon erhielten des Weiteren 7,5 mg/d Zopiclon beziehungsweise 4 mg/d Lormetazepam (*Tabelle 2*).

Tabelle 2: Studienpopulation

	Pat. vor VNS (n=12)
Geschlecht	6 männlich / 6 weiblich
Alter	48,4 ± 15,28 Lebensjahre
Alter bei Ersterkrankung	30,9 ± 11,34 Lebensjahre
Anzahl der depressiven Episoden	8 ± 5,83
Medikation	5 Citalopram / 7 Mirtazepin
HRSD₂₁ vor Therapie	23,7 ± 5,6

2.2. Studiendesign

Bei den zwölf Patienten mit therapieresistenter Depression wurden in einer bis zu vierwöchigen Vorbereitungszeit klinische Einschätzungen vorgenommen, um die Studientauglichkeit zu überprüfen.

Zu zwei Zeitpunkten wurde der regionale cerebrale Blutfluss mittels ^{99m}Tc-Hexamethyl-Propylaminoxim-SPECT (HMPAO) gemessen; einmal vor der Implantation des Vagusnervstimulators (t1) und ein zweites Mal nach vier Wochen aktiver Stimulationsbehandlung (t2) (Siehe auch Abschnitt 2.2.3.).

Nach der Implantation des Stimulators wurde zunächst eine zweiwöchige postoperative Erholungszeit ohne Stimulation durchgeführt. Die Patienten wurden nicht über den Beginn der Stimulation informiert, so dass diese Zeit als einfach-blinde Kontrollzeit angesehen werden kann. Am Ende dieser zwei

Wochen wurde das NCP-System aktiviert und fortlaufend je nach individueller Toleranz in seiner Stimulationsstärke erhöht. Nach dieser Justierungsphase wurden bis zum Ende der akuten Studienphase die Parameter der Stimulatoren nicht mehr verändert, sofern keine untolerierbaren Nebenwirkungen auftraten.

Die Patienten stellten sich in regelmässigen Abständen vor. Bei jeder Vorstellung wurde der HRSD₂₁-Test in enger zeitlicher Koppelung zu der SPECT-Aufnahme vorgenommen und die Stimulatorenprogrammierung überprüft. Als Therapieresponsekriterium wurde eine 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik, gemessen am HRSD₂₁-Score, definiert.

Vor Therapiebeginn und nach zehnwöchiger VNS-Stimulation wurde der Plasmacortisolspiegel der Probanden im Anschluss an einen DEX/CRH-Test ermittelt.

2.2.1. Durchführung des DEX/CRH-Test

Zur Überprüfung der Cortisol dysregulation wurde der DEX/CRH-Test eingesetzt, da dieser als bewährtes standardisiertes Verfahren gilt und die Auswirkungen circadianer Schwankungen des Cortisolausstoßes minimiert (Heuser et al., 1994; Deuschle et al., 1998). Der Test ist einer der sensibelsten Indikatoren für Störungen der HPA-Achse (Zobel et al., 2004a).

Die Patienten wurden mit einer oralen Dexamethasongabe (1,5mg) am Vortag um 23:00 Uhr vorbehandelt. Am nächsten Tag entnahm man je um 15:00 h, 15:30 h, 15:45 h, 16:00 h und 16:15 h eine Blutprobe per Venenverweilkanüle. Kurz nach der ersten Blutentnahme um 15:00 h wurden 100 µg humanes CRH (Ferring, Kiel, Deutschland) innerhalb von 30 Sekunden infundiert. Während der gesamten Testphase verharren die Patienten liegend und in Ruhe, jedoch ohne zu schlafen.

Als sensitivster Indikator für die Regulation des HPA-Systems gilt die „Area under the curve“ (AUC) des Cortisolspiegels nach durchgeführter CRH-Stimulation, berechnet mit der Trapezregel und ausgehend von den fünf

Messzeiten der Cortisolblutlevelmessungen (Heuser et al., 1994; Zobel et al., 2004a). Die AUC wurde um den basalen Ausgangswert vor CRH-Stimulation bereinigt („Netto-AUC“).

2.2.2. Vagusnervenstimulation

Die Implantation der Vagusnervstimulatoren erfolgte an der Neurochirurgischen Universitätsklinik der Universität Bonn unter Verwendung des Geräts “NCP System” nach Angaben der Herstellerfirma Cyberonics; Inc. (Rush et al., 2000; George et al., 2000). Es wurde wie in den Pilotstudien zur VNS bei TRD (Sackeim et al., 2001; Rush et al., 2000) eine chronisch intermittierende Stimulation angewandt. Die Dauer der Stimulationen betrug je 30 Sekunden bei einer Frequenz von 20 Hz und einer Pulsbreite von 500µsec. Zwischen den Stimulationsphasen erfolgte jeweils eine Pause von fünf Minuten.

Die Stromstärke wurde der individuellen Toleranz entsprechend bis zur Toleranzgrenze angehoben. Drei Patienten wurden mit einer Stromstärke von 0,75 mA, sechs Patienten mit 1,00 mA, zwei Patienten 1,25 mA und ein Patient mit 1,50 mA stimuliert. Die Stimulationsbedingungen konnten bei allen Patienten zwischen den Untersuchungszeitpunkten der Hirn-SPECT konstant gehalten werden.

2.2.3. SPECT-Bildgebung

Datenakquisition

Zur Messung des cerebralen Blutflusses als Anhaltswert für das regionale cerebrale Aktivierungslevel wurde ein Gehirn-SPECT zweimalig durchgeführt; einmal vor der Implantation (t1) und ein zweites Mal nach vier Wochen aktiver VNS (t2).

Nach der i.v. Injektion von 555-600 MBq ^{99m}Tc-HMPAO (Hexamethylpropylenaminoxim; Ceretec, Amersham Health Care, Little Chalfont, UK) nach der Stimulierungssequenz im stimulationsfreien Intervall (Van Laere et al., 2000) erfolgte die Durchführung der Hirnperfusions-SPECT gemäß der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Tatsch et al., 2002).

Zur Erstellung der SPECT-Aufnahmen wurde ein ringförmiges, für Hirnbildgebung bestimmtes SPECT-System (CERASPECT, Digital Scintigraphic Inc., Waltham, MA, USA) mit einem axialen Gesichtsfeld von 10,7 cm und einer transaxialen Auflösung von ~ 7-8 mm Halbwertsbreite („full width half maximum“, FWHM) zur Datenerhebung verwendet. Zuständig für die Abbildung ist ein auf ^{99m}Techne- tium optimierter Parallelloch-Low-Energy-High-Resolution-Kollimator, welcher in drei 120°-Segmente eingeteilt ist. Bedingt durch die drei rotierenden Kollimatorsegmente nimmt das System drei Bilder aus drei verschiedenen Blickwinkeln gleichzeitig auf. Die Studien wurden innerhalb von 30 Minuten im „step-and-shoot“-Modus (120 Schritte, 3° pro Schritt, 15 Sekunden pro Schritt) aufgenommen, wobei ein symmetrisches Fenster von 20% um 140 KeV zentriert und eine 128×128-Matrix verwendet wurde. Es wurden 64 transaxiale Schnitte mit einer Pixelgröße von 1,67*1,67*1,67 mm acquiriert.

Ein zweidimensionaler Butterworth-Filter (10. Ordnung, cut-off = 1.0 cm⁻¹) diente der Rekonstruktion der Bilder. Es erfolgte eine Abschwächungskorrektur gemäß dem Algorithmus nach Chang (1987).

Statistische Datenanalyse

Die Voxel-by-Voxel-Analyse erfolgte unter Nutzung der SPM-Toolbox-Version (Statistical parametric mapping) von 1999 (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), die auf einem IBM-PC mittels Matlab 5.3 durchgeführt wurde (Friston et al., 1995). Die Datensätze wurden im stereotaktischen MNI-Raum (Montreal Neurological Institute) zu einem vordefinierten SPECT-Template in SPM99 (Voxelgröße: 2x2x2 mm) räumlich normalisiert. Hierbei wurde eine affine (lineare) Transformation mit zwölf Parametern angewandt. Geglättet wurden die Daten mit einem Gauss'schen Filter von 12 mm, um interindividuelle Unterschiede der Gyriprägung und Hirnanatomie auszugleichen. Um konfundierende Effekte im Zusammenhang mit globalen CBF-Veränderungen zu beseitigen, wurden die Daten global

normalisiert (globaler Mittelwert=50) und mit einem Schwellenwert von 80% proportional skaliert (Acton und Friston, 1998).

In quantitativen Studien erlaubt die proportionale Skalierung eine Adjustierung der relativen Verteilung unter der Annahme, jede Aufnahme habe den gleichen Gesamt-CBF (Holmes et al., 1997).

Es erfolgte eine voxelbasierte lineare Regressionsanalyse zur Korrelation der Veränderung des regionalen cerebralen Blutflusses und der Veränderung der Plasmacortisolspiegel über die Zeit.

3. Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten findet sich die Vorstellung der Ergebnisse unserer Studie im Hinblick auf die psychometrischen Befunde, die Cortisolwerte nach durchgeführtem DEX/CRH-Test und die signifikanten Ergebnisse in der Korrelationsanalyse der Hirnperfusion mit dem Cortisolspiegel.

3.1. Ansprechen auf die Therapie

Während der ersten vier Wochen der Behandlung mit VNS (zwischen t1 und t2) verbesserten sich die depressiven Symptome signifikant (*Tabelle 3*). Nach vier Wochen wiesen drei der zwölf Patienten eine Abnahme im HRSD₂₁-Score von mehr als 50% auf und sind somit nach unserer Definition Responder auf die Therapie. Über den Gesamtverlauf von zehn Wochen hin erfüllten zwei weitere Patienten das Kriterium der Symptomverbesserung von mehr als 50% im HRSD₂₁-Score (*Tabelle 4*). Auch die anderen Patienten der Gesamtgruppe zeigten eine Abnahme der HRSD₂₁-Wertung.

Tabelle 3: HRSD₂₁-Durchschnittswerte vor und nach vier Wochen aktiver VNS

Behandlungsdauer	HRSD ₂₁ -Wert (Mittelwert und Standartabweichung)	T	p
Ausgangswert (t1)	24,08 ± 5,63	4,165	0,002
4 Wochen aktive VNS (t2)	18,08 ± 6,64		

Tabelle 4: HRSD₂₁-Durchschnittswerte vor und nach zehn Wochen aktiver VNS

Behandlungsdauer	HRSD ₂₁ -Wert (Mittelwert und Standartabweichung)	T	p
Ausgangswert (t1)	24,08 ± 5,63	7,713	0,000
10 Wochen aktive VNS (t3)	15,4 ± 1,7		

3.2. Veränderungen des Plasmacortisolspiegels

Im Verlauf der Studie konnte bei der statistischen Analyse des Cortisolspiegels nach durchgeführtem DEX/CRH-Test keine signifikante Abnahme der Plasmacortisolkonzentration bei insgesamt sehr großer Streubreite der Werte gefunden werden (siehe *Tabelle 5*).

Tabelle 5: Cortisolwertveränderung nach zehn Wochen VNS-Therapie

	Mittelwert	T	Signifikanz (2-seitig)
Basiscortisolwert	1891,875 ± 2169,284	-0,818	0,431
Cortisolwert nach 10 Wochen VNS-Therapie	2420,63 ± 1628,76		

3.3. Veränderung der cerebralen Durchblutung

3.3.1. Positive Korrelation

In der SPM99-Analyse wurden in folgenden Arealen signifikante positive Korrelationen (bei einem Signifikanzlevel von $p < 0.001$, unkorrigiert für multiple Vergleiche, und einer Clustergröße von 50 Voxeln) zwischen der Veränderung im cerebralen Blutfluss und der Veränderung im Plasmacortisolspiegel nach dem DEX/CRH-Test gefunden: Im rechten subgenualen Gyrus cinguli (BA 25), im Hirnstamm und im linken temporalen Cortex (BA 22. Siehe *Abbildung 3* und *Tabelle 6*).

Abbildung 3: Positive Korrelationen der cerebralen Perfusion mit dem Cortisolspiegel

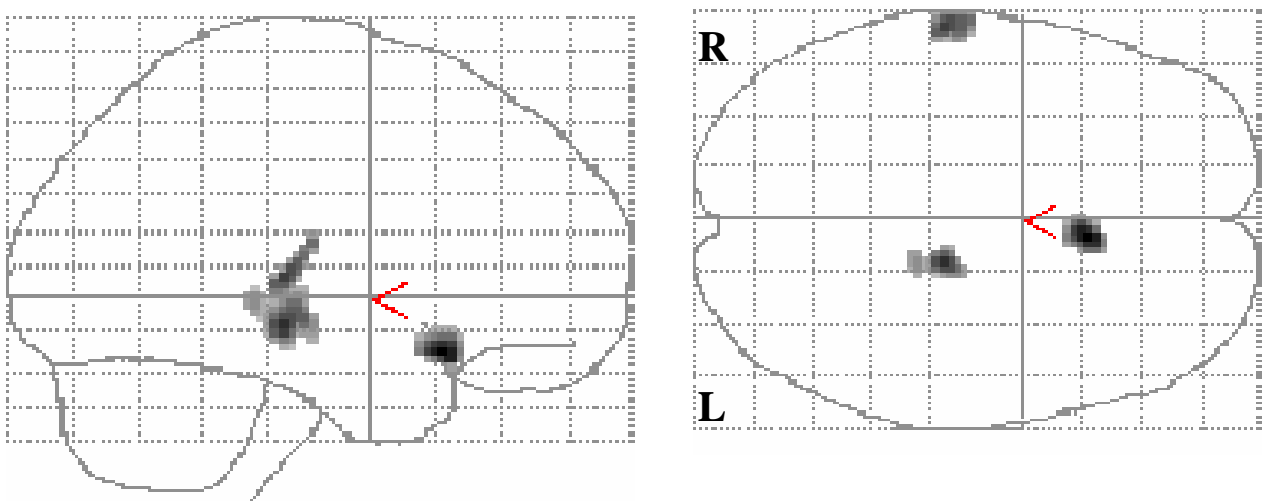


Tabelle 6: Positive Korrelationen der cerebralen Perfusion mit dem Cortisolspiegel

Anatomische Lokalisation	Hemisphäre	BA	Unkorrigierter p-Wert	z-Wert	Clustergröße {Voxel}	Extremste MNI-Koordinaten {x,y,z} (mm)
Subgenualer Gyrus cinguli	Rechts	25	.000	7.58	99	6 20 -16
Hirnstamm	-	-	.000	6.69	126	14 -24 -8
Gyrus temporalis superior	Links	22	.000	6.27	128	-62 -24 6

3.3.2. Negative Korrelation

Weniger stark ausgeprägt, aber ebenfalls signifikant zeigte sich eine negative Korrelation im linken mittleren präfrontalen Cortex (BA 10. Siehe *Abbildung 4* und *Tabelle 7*).

Abbildung 4: Negative Korrelationen der cerebralen Perfusion mit dem Cortisolspiegel

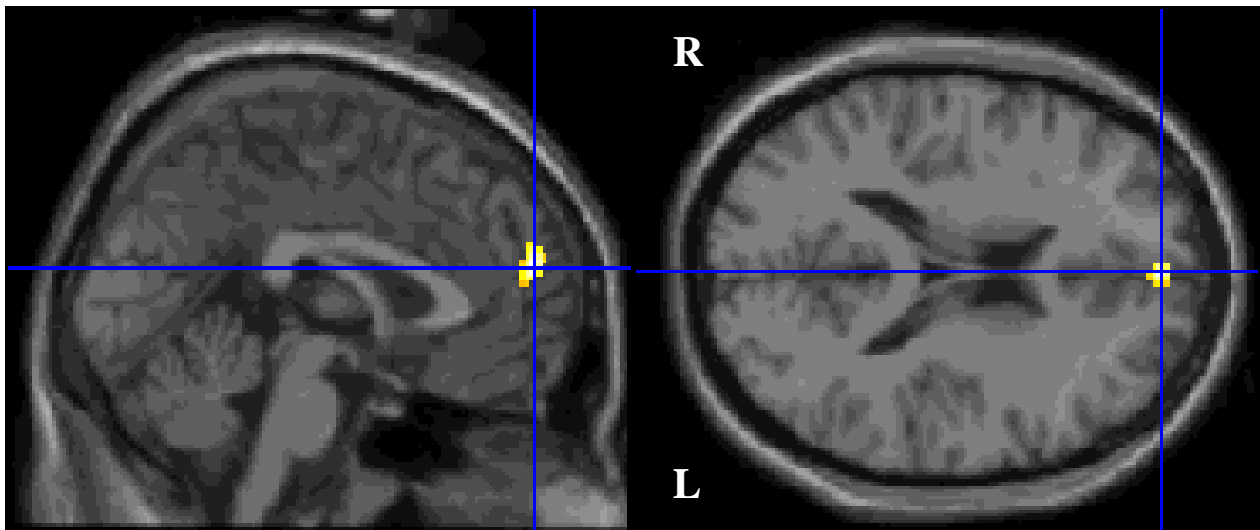


Tabelle 7: Negative Korrelationen der cerebralen Perfusion mit dem Cortisolspiegel

Anatomische Lokalisation	Hemisphäre	BA	Unkorrigierter p-Wert	z-Wert	Clustergröße {Voxel}	Extremste MNI-Koordinaten {x,y,z} (mm)
Präfrontaler Cortex	Links	10	.000	4.0	90	0 58 18

4. Diskussion

Die VNS wird seit einigen Jahren als Behandlungsmöglichkeit der therapieresistenten Depression diskutiert. Mehrere Studien der letzten Jahre weisen auf das in der VNS liegende Potential hin (u.a. Rush et al., 2005a, George et al., 2005). Nach wie vor ist die Wirkungsweise unbekannt. Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass die Wirkung über die Strukturen des limbischen Systems vermittelt wird (Henry et al., 1998a, 1998b; Rush, 2002). Zur Untersuchung des Einflusses der VNS auf die funktionelle Verbindung zwischen dem limbischen Systems und der HPA-Achse, die als endokriner Faktor eine wichtige Rolle in der Ätiopathogenese der Depression spielt, korrelierten wir die Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses mit den Veränderungen des Plasmacortisolspiegels bei zwölf Patienten mit TRD.

4.1. Zusammenfassung unserer Ergebnisse

In unserer Studie zeigte sich bei allen zwölf in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Besserung der Depression, gemessen an der Punktzahl des HRSD₂₁-Tests. Bei fünf dieser Patienten lag die Besserung im signifikanten Bereich (> 50% Reduktion).

Es fand sich keine signifikante Abnahme der Cortisolwerte nach durchgeführtem DEX/CRH-Test.

Es konnte eine signifikante positive Korrelation des Cortisolspiegels nach durchgeführtem DEX/CRH-Test mit der cerebralen Perfusion im Bereich des subgenualen Gyrus cinguli (BA 25), dem linken Temporallappen (BA 22) und im Hirnstamm verzeichnet werden. Eine negative Korrelation zeigte sich im Bereich der BA 10.

4.2. Untersuchungen zur Wirkungsweise der VNS

Die Annahme einer durch Modulation des limbischen Systems erzeugten Wirkung im Rahmen der Anwendung der VNS bei Depression wurde in einer am gleichen Patientenkollektiv vorgenommenen neurofunktionellen Bildgebungs-

studie zum Thema von Zobel et al. (2005) bekräftigt. Man verzeichnete in der mittels SPM99 durchgeführten SPECT-Untersuchung eine Abnahme des CBF in verschiedenen Arealen als Folge der VNS-Behandlung, und zwar beidseitig in den Amygdala, im linken Hippocampus, im linken subgenualen Gyrus cinguli, im ventralen anterioren Gyrus cinguli beidseits, im rechten Thalamus und im Hirnstamm sowie eine Zunahme im mittleren Frontallappen.

Ähnliche Veränderungen finden sich sowohl in Studien an Epilepsiepatienten mit VNS als auch in bildgebenden neurofunktionellen Studien über die pharmakologische Wirkweise der SSRI (Zobel et al., 2005). Die Abnahme der Durchblutung des subgenualen Gyrus cinguli wurde in SSRI-Studien schon als Marker für Therapieresponder auf Therapie mit SSRI beschrieben (Mayberg, 2003; Drevets et al., 2002b).

4.3. Wegweisende Ergebnisse anderer Studien

4.3.1. Modifikation der HPA durch die VNS

Eine aktuelle Studie von O'Keane et al. (2005) an elf Patienten zeigte eine signifikante Erniedrigung der ACTH-Antwort auf den CRH-Test nach dreimonatiger VNS-Behandlung auf. O'Keane et al. postulieren, dass die Wirkung der VNS auf die CRH-Sekretion durch direkte Stimulation der paraventriculären Hypothalamuskern über den NTS erfolgt. Als alternative Möglichkeit des Wirkungsmechanismus wird die Beeinflussung des peripheren oder zentralen Immunsystems im Sinne einer Modifikation des Zytokinspiegels angesehen. O'Keane et al. beziehen die Wirkungsvermittlung des limbischen Systems auf die HPA-Achse in der vorliegenden Studie nicht mit ein. Es gibt aber andere Ergebnisse, die für eine Involvierung desselben auf die Regulierung des Cortisolspiegels bei der Depression sprechen (Drevets et al., 2002b; Ottowitz et al., 2004).

Die Senkung des Cortisolspiegels ließ sich in unserer Studie nach zehn Wochen der VNS-Therapie nicht signifikant belegen.

Der Unterschied unserer Ergebnisse zu denen von O'Keane et al. (2005) ist unter Umständen mit der methodisch differierenden Art der Cortisolspiegelmessung (CRH-Test *versus* DEX/CRH-Test) und der anderen gemessenen Parameter zu erklären. Die Patienten von O'Keane et al. waren im Durchschnitt zudem etwa fünf Jahre jünger und die VNS-Therapie zwischen den Erhebungszeitpunkten der Cortisolspiegel wurde über einen Zeitraum von drei Monaten durchgeführt, also etwas länger als in unserer Studie. Möglicherweise haben diese Faktoren zur Ausprägung der Cortisolmesswerte bis zur Signifikanzschwelle beigetragen.

4.3.2. HPA und Verfahren der cerebralen Bildgebung

Allgemein muss man feststellen, dass es in der Literatur bislang keine neurofunktionelle Bildgebungsstudie gibt, bei welcher der Plasmacortisolspiegel in Verbindung mit der VNS untersucht wird.

Im Jahre 2004 veröffentlichten Ottowitz et al. eine Studie über eine SPECT-Untersuchung an acht gesunden Frauen mit akut induzierter trauriger Stimmungslage (mittels der sogenannten „Velten mood induction procedure“, Velten, 1968). Hierbei wurde vor allem der ACTH – und Cortisolwert während der Traurigkeitsphase mit einer linearen Regressionsanalyse ermittelt und in Relation zu einer mittels „statistical parametric mapping“ analysierten SPECT-Aufnahme ausgewertet. Gefunden wurden regionale Durchblutungsänderungen im präfrontalen Cortex, der Inselrinde und dem anterioren Gyrus cinguli, die mit dem ACTH-Wert korrelierten. Diese Lokalisationen sind auch bei Depressionspatienten betroffen und könnten verantwortlich für den erhöhten CRH/Cortisolausstoß sein.

Auch Drevets et al. untersuchten (2002b) cerebrale Durchblutungsveränderungen bei Depressiven. Hier wurde eine ROI-basierte ¹⁸Fluor-Deoxyglukose-PET-Untersuchung zur Bildgebung genutzt und Patienten mit

chronischer depressiver Erkrankung vor und nach Behandlung mit SSRI untersucht. Im Rahmen der Behandlung stand der regionale Glukosestoffwechsel in der linken Amygdala in positiver Korrelation mit dem Plasmacortisolspiegel bei den Therapierespondern und Glukosemetabolismus im linken subgenualen Gyrus cinguli in Korrelation mit dem Therapieerfolg im HRSD-Test. Eine weitere ROI-basierte PET-Studie von Drevets et al. (2002a) fand in Konkordanz zu unseren Ergebnissen eine Korrelation im limbischen System mit dem Cortisolspiegel, wobei diese bei Drevets et al. lediglich in der linken Amygdala das Signifikanzlevel erreichte.

Im Gegensatz zu Drevets et al. (2002a) gingen wir ohne vorangestellte Hypothese an die Untersuchung der Korrelation zwischen der Plasmacortisolspiegelveränderung und den Veränderungen der Hirndurchblutung. Wir nutzten wie Ottowitz et al. (2004) eine Voxel-by-Voxel-basierte Analyse mittels SPECT-Aufnahmen zur Erfassung des gesamten Gehirns statt ROI-orientierter Betrachtung von cerebralen Teilbereichen in der PET-Bildgebung wie Drevets et al. Während Drevets et al. (2002a) den direkten Cortisolspiegel bestimmten und Ottowitz et al. (2004) den ACTH-Wert, wurde von uns der DEX/CRH-Test genutzt, was ebenfalls zu anderen Ergebnissen geführt haben könnte. Zusammenfassend wurden jedoch in all diesen Studien Verknüpfungen des limbischen Systems mit der HPA-Achse herausgestellt.

4.4. Interpretation der Ergebnisse

Der Nervus vagus ist über den NTS und den Locus coeruleus mit zahlreichen Strukturen des limbischen Systems, unter anderem auch mit dem Gyrus cinguli, dem präfrontalen Cortex und dem Hypothalamus eng verbunden (siehe auch Abschnitt 1.5.2.).

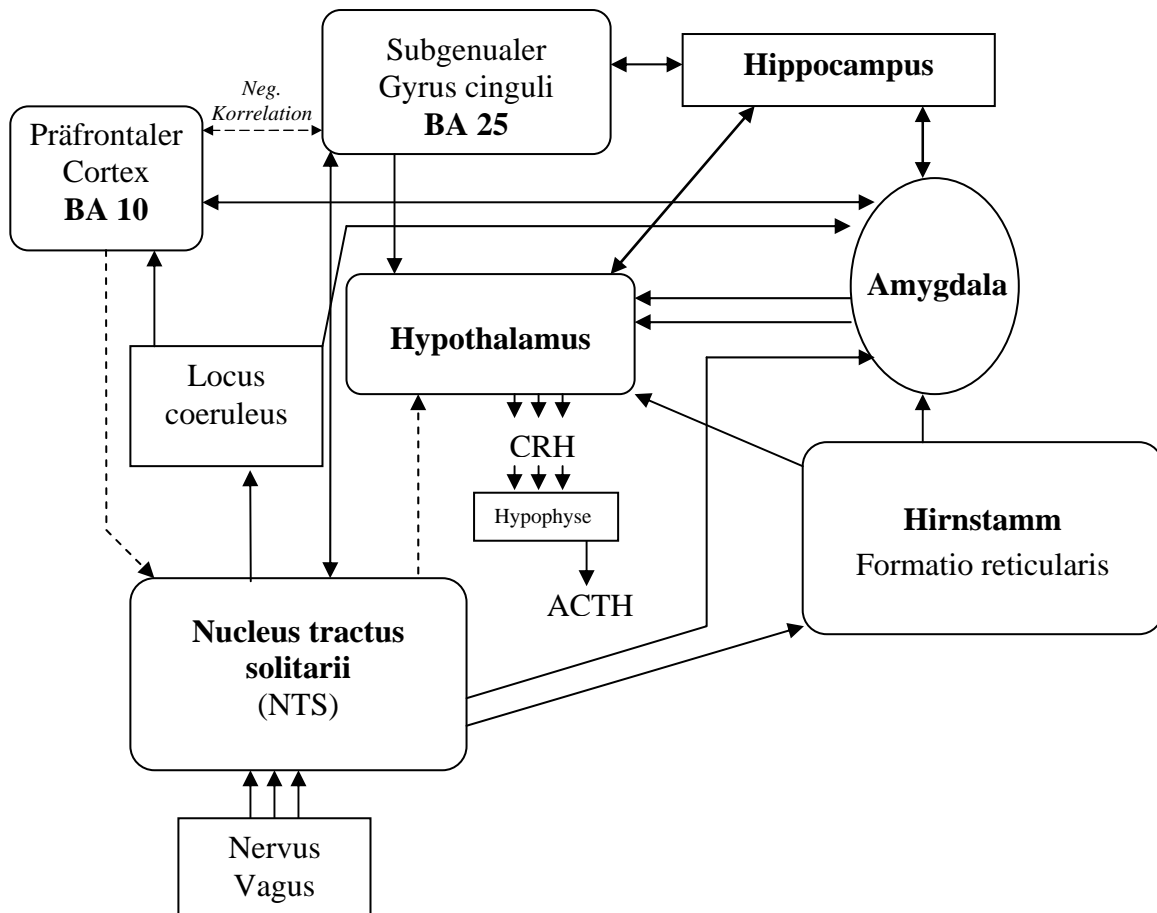
Der Gyrus cinguli (u.a. BA 25) bildet zusammen mit dem Hippocampus den wichtigsten Anteil des limbischen Systems (Trepel, 1999). Reziproke limbisch-cortikale Metabolismusveränderungen, die den subgenualen Gyrus cinguli und

die präfrontale Hirnrinde beinhalten, sind stark assoziiert mit der Erzeugung negativer Stimmung. Hierbei zeigt sich eine vermehrte Durchblutung im subgenualen Gyrus cinguli und eine verminderte im präfrontalen Cortex als häufiger Befund bei Depression; die Besserung der Symptome geht mit einer Umkehr dieser Durchblutungsverhältnisse einher (Mayberg et al., 1999).

Der präfrontale Cortex (u.a. BA 10) dient insbesondere dem Kurzzeitgedächtnis und höheren psychischen und geistigen Leistungen. Afferenzen erreichen ihn insbesondere aus den limbischen Grosshirnarealen sowie den medialen Thalamusanteilen und dopaminergen Zentren der *Formatio reticularis*. Ein Ausfall des präfrontalen Cortex hat massive Denk- und Persönlichkeitsstörungen zur Folge und führt oft zu Antriebsverminderung und enthemmtem Verhalten. (Trepel, 1999). Auch diese Region gehört zu den depressionsrelevanten Arealen, in denen häufig Perfusionsveränderungen vorgefunden werden (Davidson et al., 2002; Drevets et al., 2002b; Mayberg et al., 1999).

Zur Veranschaulichung der in den nächsten Abschnitten erläuterten Zusammenhänge dient *Abbildung 5*.

Abbildung 5: Mögliche Wege des Einflusses der VNS auf die CRH-Sekretion der Hypophyse.



Die weiter oben genannten Erkenntnisse anderer Untersuchungen zusammen mit den Ergebnissen unserer Studie lassen das folgende hypothetische Konstrukt zu:

Afferenzen des Vagusnerven wirken bilateral über den NTS und den Locus coeruleus modulierend auf den präfrontalen Cortex und das limbische System (Rush et al., 2002; Henry, 2002). Es existieren u.a. reziproke Verbindungen des NTS zum subgenualen Gyrus cinguli (Drevets et al., 1998, 2002b; Öngür und Price, 2000).

Neben direkten Projektionen des NTS zum Hypothalamus, die auch schon in den postulierten Wirkungswegen von O'Keane et al. Erwähnung fanden, gibt es

Projektionen zu den Amygdala (Benninghoff, 1994; Henry, 2002; Rush et al., 2002), welche wiederum in enger Verbindung mit dem Hippocampus stehen (Benninghoff, 1994). Die Arbeit von Zobel et al. (2005) verzeichnete in diesen beiden Regionen signifikante Änderungen des rCBF nach VNS. Verknüpfungen des subgenualen Gyrus cinguli bestehen zum einen mit der Hippocampusformation, zum anderen in starker negativer Korrelation des Blutflusses mit dem präfrontalen Cortex (Mayberg et al., 1999), so dass dieser Struktur eine verbindende Rolle der genannten Regionen zukommt.

Des Weiteren ist eine Abnahme des rCBF im linken subgenualen Gyrus cinguli auch auf Basis von Studien zur Wirksamkeit von SSRI als genereller Marker für Therapieresponder in Diskussion (Mayberg, 2003; Drevets et al., 2002b).

Verbindungen des subgenualen Gyrus cinguli wirken des Weiteren auf zahlreiche andere Strukturen, unter anderem auf den Hypothalamus (Rush, 2002), so dass von einer Modulierung der CRH-Ausschüttung durch den Hypothalamus aufgrund von Beeinflussung mittels des subgenualen Gyrus cinguli ausgegangen werden kann. Die Korrelation der Veränderung der Durchblutung der BA 25 als Teil des limbischen Systems mit dem Plasmacortisolspiegel lässt einen Einfluss auf die HPA-Achse vermuten.

Eine andere afferente Verbindung des Vagusnerven führt über den NTS zum Hirnstamm (Rush et al., 2002), u.a. zum Nucleus parabrachialis der Pons, den Raphekernen und zur Formatio reticularis (Rush et al., 2002). Die Formatio reticularis steht über das mediale Vorderhirnbündel in direkter Verbindung mit dem Hypothalamus und den Amygdala (Zilles und Rehkämper, 1998; Mayberg et al., 1999). Eine weitere direkte Bahn zwischen Formatio reticularis und Hypothalamus ist der Fasciculus longitudinalis dorsalis Schütz (Zilles und Rehkämper, 1998), der ebenfalls einen möglichen Wirkungsweg der VNS auf die CRH-Ausschüttung darstellt.

In der Arbeit von Zobel et al. (2005) konnte eine signifikante Abnahme der Perfusion im Hirnstammbereich nach VNS-Therapie demonstriert werden. Das

Hirnstammareal der genannten Arbeit lag hierbei auffallend nahe an der von uns im Hinblick auf die Korrelation des Blutflusses mit dem Cortisolspiegel gefundenen Region ($x,y,z: 4; -34; 15$ versus $x,y,z: 14; -24; 8$).

Eine weitere signifikante Korrelation der Hirndurchblutung mit dem Cortisolspiegel fand sich in unserer Studie des weiteren im präfrontalen Cortex, in der BA 10. Auch dies lässt sich mit dem Modell der neuroanatomischen Verknüpfungen des Vagusnerven mit der HPA-Achse vereinbaren: Der NTS projiziert über den Locus coeruleus in den orbito- und präfrontalen Cortex (Rush et al., 2002). Der orbitofrontale Cortex sowie der ventromediale präfrontale Cortex haben direkte Verbindungen zu den Amygdala sowie zu Strukturen, die den Nucleus paraventricularis regulieren. Beides sind Hauptproduktionsorte des CRH (Ottowitz et al., 2004; Zilles und Rehkämper, 1998). Außerdem führen Verbindungen vom präfrontalen Cortex zum NTS (Benninghoff, 1994).

Direkte neuroanatomische Verknüpfungen existieren zwischen den Amygdala und dem Hypothalamus zum einen über die Stria terminalis und zum anderen über die basale Mandelkernstrahlung (Benninghoff, 1994; Zilles und Rehkämper, 1998).

Die Amygdala vermitteln stressinduzierte CRH-Freisetzung (Herman und Cullinan, 1997). Dies läßt einen Mechanismus vermuten, bei dem eine exzessive Amygdalätätigkeit in die Hypersekretion von CRH involviert sein könnte, die in der Regel bei chronischer Depression vorgefunden wird. (Musselman und Nemeroff, 1993; Feldman et al., 1994).

Es besteht eine negative Korrelation zwischen der Durchblutung des präfrontalen Cortex und der BA 25 (Mayberg et al.; 1999). Unter anderem durch diesen Befund ist die Blutflussänderung in der präfrontalen Rinde unter Umständen nicht als direkter Bestandteil der Kausalkette der Wirkung der VNS zu sehen, sondern eher als indirektes Zusatzphänomen, das einen Spiegel der Veränderung der Psychopathologie darstellt.

Aktivitätsveränderungen in all diesen genannten Bereichen könnten letztendlich direkt oder indirekt zu einer Veränderung der CRH-Produktion und damit zu dem bei zahlreichen Depressiven gefundenen erhöhten Cortisolspiegel führen (Ottowitz, 2004).

Die verschiedenen genannten hypothetischen Modelle stehen im Einklang mit unseren und anderen bekannten Befunden und zeigen verschiedene Möglichkeiten der Wirkungsweise der VNS bei Depression auf. Eine Malfunktion und eine Perfusionminderung der bezeichneten Areale könnte an der Entstehung und Verstärkung einer depressiven Symptomatik beteiligt sein (wie auch schon in zahlreichen anderen Studien postuliert wurde, z.B. Chae et al., 2003, Rush et al., 2002), und im Umkehrschluss könnte mit der Normalisierung der Funktion in den bezeichneten Bereichen auch eine Besserung der Depression einhergehen.

Ob eines oder mehrere dieser Modelle die Wirkungsweise der VNS darlegt muss in weiteren Studien Gegenstand der Forschung bleiben.

4.5. Limitierungen der Studie

Die Interpretation und Vergleichbarkeit unserer Studie unterliegt methodischen Limitationen, die in Betracht gezogen werden müssen.

Die Stichprobe ist mit zwölf Patienten relativ klein, so dass die Wahrscheinlichkeit für einen statistischen Fehler zweiter Ordnung entsprechend hoch ist. Es wurde zwar eine einfach-blinde Testphase von zwei Wochen nach der VNS-Implantation eingehalten, jedoch gab es keine Kontrollgruppe über die Gesamtdauer der Studie, so dass vor allem die Verbesserung im HRSD₂₁-Score auch durch einen Placeboeffekt bedingt sein kann.

Des weiteren wurden die zuvor ambulant behandelten Patienten für die Dauer der Studie stationär aufgenommen und versorgt, so dass die Ergebnisse auch durch die Veränderung des Umfeldes der Patienten beeinflusst worden sein könnten.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SPM99 durchgeführt. Es wurde ein Signifikanz-Schwellenwert von $p < 0,005$ unkorrigiert für multiple Testung verwendet, was diese Studie anfällig für statistische Fehler erster Ordnung macht. Da jedoch die voxelbasierte Analyse der SPECT-Daten mit nur einem Datensatz sehr konservativ ist, womit die Gefahr eines Fehlers zweiter Ordnung ansteigt, wurde auf die Korrektur für multiple Testung unter Berücksichtigung des hypothesengenerierenden Charakters dieser Studie verzichtet (Acton und Friston, 1998).

Aufgrund der Verwendung der SPECT mit einem FWHM von 10 mm ist die Auflösung besonders tiefer liegender Strukturen eher schlecht im Vergleich zur PET, jedoch sind die Daten besser replizierbar aufgrund der besseren Verfügbarkeit von SPECT-Systemen.

Es wurde eine hohe Signifikanzschwelle bezüglich der Clustergröße ($k > 50$ Voxel) festgelegt, um die Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Ordnung zu reduzieren. Hiermit wurde außerdem versucht, der limitierten Auflösung der SPECT Rechnung zu tragen.

Die VNS wurde ferner als zusätzliche Therapieform zur normalen pharmakologischen Depressionsbehandlung eingesetzt, so dass die beobachteten Einflüsse auch auf die Medikation zurückzuführen sein könnten. Die Veränderung oder das Absetzen der pharmakologischen Behandlung wäre von der Ethikkommission der Universität Bonn nicht akzeptiert worden. Da die Therapie mit Psychopharmaka in den sechs Monaten vor der Studiendurchführung allerdings keinen Erfolg zeigte, ist nicht von relevanten Einflüssen auf die Ergebnisse auszugehen.

6. Schlussfolgerung

Funktionen des limbisch-corticalen Systems, die den subgenualen Gyrus cinguli und die präfrontale Rinde einbeziehen, sind stark mit negativer Stimmung assoziiert. Ebenso ist die Dysregulation des Cortisolspiegels ein häufig beobachtetes Phänomen bei Depressionspatienten.

Die von uns gefundene Korrelation von Veränderungen des cerebralen Blutflusses in depressionsrelevanten Bereichen mit den damit beobachteten Veränderungen des Plasmacortisolspiegels nach vorgenommenem DEX/CRH-Test unterstützt die These des postulierten Effekts der VNS auf die HPA-Achse.

Die Befunde unserer Studie weisen unter Berücksichtigung der neuroanatomischen Verbindungen einen Einfluss der VNS auf die HPA-Achse hin, so dass ein möglicher antidepressiver Effekt der VNS-Therapie hierüber vermittelt werden könnte. Weitere Studien auf diesem Gebiet bleiben erforderlich.

5. Literaturverzeichnis

- Acton PD, Friston KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 663-667.
- Ben-Menachem E, Manon-Espaillat K et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 616-626.
- Benninghoff A. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. 15., völlig Neub. Auflage. Urban & Schwarzenberg: München, Wien, Baltimore 1994.
- Bohning DE, Lomarev MP, Denslow S, Nahas Z, Shastri A, George MS. Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronised blood oxygenation level-dependent functional MRI. *Investigative Radiology* 2001; 36: 470-479.
- Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, George M. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *Journal of Psychiatric Research* 2003; 37: 443-455.
- Chang L. A method for attenuation correction in computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1987; 25: 638-643.
- Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA, Jensen RA. Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nature Neurosci* 1999; 2: 94-98.

- Conway CR, Chibnall JT, Fletcher JW, Filla-Taylor JA, Grossberg GT, Li X, et al. Vagus nerve stimulation increases limbic/paralimbic activity in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*, submitted for publication.
- Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB, Amaral DG, Bush G, Cohen JD, Drevets WC, Farah MJ, Kagan J, McClelland JL, Nolen-Hoeksema S, Peterson BS. Neural and Behavioral Substrates of Mood and Mood Regulation. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 478-502.
- Deuschle M, Schweiger U, Gotthardt U, Weber B, Körner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Krumm B, Heuser I. The Combined Dexamethasone/Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test Is More Closely Associated with Features of Diurnal Activity of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical System than the Dexamethasone-Suppression-Test. *Society of Biological Psychiatry* 1998; 762-766.
- Devous MD. Effects of VNS on regional cerebral blood flow in depressed subjects. Vagus Nerve Stimulation (VNS) for Treatment-Resistant Depression. Satellitensymposium in Verbindung mit dem siebten „World Congress of Biological Psychiatry“. Berlin, 2001.
- Drevets WC, Öngür D, Price JL. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 220-226.
- Drevets WC. Neuroimaging Studies of Mood Disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 813-829.

- Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: Relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour* 2002a; 71: 431-447.
- Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *European Neuropsychopharmacology* 2002b; 12: 527-544.
- Elger G, Hoppe C et al. Vagus nerve stimulation reduces depressed mood in epilepsy patients. *Epilepsy* 2000; 42: 203-210.
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 179-200.
- Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 649-659.
- Feldman S, Conforti N, Itzik A, Weidenfeld J. Differential effects of amygdaloid lesions on CRF-41, ACTH and corticosterone responses following neutral stimuli. *Brain Res* 1994; 658: 21-26.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Human Brain Mapping* 1995; 2: 189-210.
- George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Moreno F, Rittberg B, Dunner D, Schwartz T, Carpenter L, Burke M, Ninan P, Goodnick P. A one-year comparison of

Vagus Nerve Stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 364-373.

- Gleixner C, Müller M, Wirth S. *Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis*. 5. Auflage. Dr. Markus Müller: Breisach am Rhein, 2005.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
- Harden CL, Pulver MC et al. Effect of vagus nerve stimulation on mood in adult epilepsy patients abstract. *Epilepsy and Behaviour* 2000; 1: 93-99.
- Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge test adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 575-581.
- Henry TR, Votaw JR, Bakay RAE, et al. Vagus nerve stimulation activates cerebral blood flow changes differ in acute and chronic therapy of complex partial seizures. *Epilepsia* 1998a; 39: 92.
- Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998b; 39: 983-990.
- Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59: 3-14.
- Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 1997; 20: 78-84.

- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined Dexamethasone/CRH-Test: A refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of psychiatric research* 1994; 28: 341-356.
- Holmes A, Poline, JB, Friston KJ. Characterising brain images with the general linear model. In: Frackowiak, R. S. (Eds.), *Human brain function*. Academic Press, San Diego 1997; 59-84.
- Kaufman J, Birmaher B, Perel J, Dahl RE, Moreci P, Nelson B, et al. The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 669-679.
- Kosel M, Schlaepfer T. Mechanisms and State of the Art of Vagus Nerve Stimulation. *The Journal of ECT* 2002; 18: 189-192.
- Laux G. Depressive Episode und rezidivierende depressive Störung. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, Hrsg. *Psychiatrie & Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 2003; 1159-1210.
- Lomarev M, Denslow S, Nahas Z, Chae JH, George MS, Bohning DE. Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 219-227.
- Lopez JF. The neurobiology of depression 2000. Internet-Veröffentlichung in: www.thedoctorwillseeyounow.com/articles/behaviour/depressn_5 .

- Lopez JF, Vazquez DM, Chalmers DT, Watson SJ. Regulation of 5-HT receptors and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 29: 106-134.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal Limbic-Cortical Function and Negative Mood: Converging PET Findings in Depression and Normal Sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 675-682.
- Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin* 2003; 65: 193-207.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651-660.
- McEwen BS. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodelling in the brain. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005; 54: 20-23.
- Musselman DL, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Psychiatr Ann* 1993; 23: 676-681.
- O'Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C. Changes in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures after Vagus Nerve Stimulation therapy in Chronic Depression. *Biol Psychiatry* 2005. Artikel im Druck.

- Öngür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10: 206-219.
- Oquendo MA, Malone KM, Ellis SP, Sackeim HA, Mann JJ. Inadequacy of antidepressant treatment for patients with major depression who are at risk for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1999; 156, 190-194.
- Ottowitz WE, Dougherty DD, Sirota A, Niaura R, Rauch SL, Brown WA. Neural and endocrine correlates of sadness in women: implications for neural network regulation of HPA activity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 446-455.
- Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, Greenberg R, Rifas SL, Sackeim HA. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996; 153, 985-992.
- Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 1990; 31: 287-296.
- Rasmusson AM, Lipschitz DS, Wang S, Hu S, Vojvoda D, Bremner JD, et al. Increased pituitary and adrenal reactivity in premenopausal woman with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 965-977.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson Jr RK, Goodman R. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: a multicenter study. *Biological Psychiatry* 2000; 47: 276-286.

- Rush AJ, Linden M, Zobel A. Vagusstimulation. Eine neue Behandlungsoption für chronifizierte depressive Erkrankungen. *Fortschr Neurol Psychiat* 2002; 70: 297-302.
- Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, Lavori P, Howland R, Kling MA, Rittberg B, Carpenter L, Ninan P, Moreno F, Schwartz T, Conway C, Burke M, Barry JJ. Effects of 12 Months of Vagus Nerve Stimulation in Treatment-Resistant Depression: A Naturalistic Study. *Biol Psychiatry* 2005a; 58: 355-363.
- Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. Vagus Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Controlled Acute Phase Trial. *Biol Psychiatry* 2005b; 58: 347-354.
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 96-104.
- Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson Jr RK, Goodman RR. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 713-728.
- Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy summary – Five years after FDA approval. *Neurology* 2002; 59: 15-20.

- Strohle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 207-214.
- Thase ME, Rush AJ. Treatment resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, Hrsg. *Psychopharmacology: Fourth generation in Progress*. New York: Raven, 1995; 1081-1097.
- Tölle R. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 12. neu verfasste und ergänzte Auflage. Berlin: Springer 1999.
- Trepel M. *Neuroanatomie*. 2. Auflage. München – Jena : Urban & Fischer 1999.
- Van Laere K, Vonck K, Boon P, Brans B, Vandekerckhove T, Dierckx R. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: SPECT activation study. *J Nucl Med* 2000; 41: 1145-1154.
- Velten E. A laboratory task for induction of mood states. *Behav Res Ther* 1968; 6: 473–482.
- Wong ML, Kling MA, Munson PJ, Listwak S, Licinio J, Prolo P, Karp B, McCutcheon IE, Geraciotti TD Jr, DeBellis MD, Rice KC, Goldstein DS, Veldhuis JD, Chrousos GP, Oldfield EH, McCann SM, Gold PW. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 325-330.
- Wurtmann RJ. Genes, stress and depression. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005; 54: 16-19.

- Zilles K, Rehkämper G. Funktionelle Neuroanatomie. Dritte, korrigierte Auflage. Berlin: Springer 1998.
- Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F. Prediction of Medium-Term Outcome by Cortisol Response to the Combined Dexamethasone-CRH Test in Patients With Remitted Depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 949-951.
- Zobel AW, Schulze-Rauschenbach S, von Widdern OC, Metten M, Freymann N, Grasmäder K, Pfeiffer U, Schnell S, Wagner M, Maier W. Improvement of working but not declarative memory is correlated with HPA normalisation during antidepressant treatment. *Journal of Psychiatric Research* 2004a; 38: 377-383.
- Zobel A, Barkow K, Schulze-Rauschenbach S, von Widdern O, Metten M, Pfeiffer U, Schnell S, Wagner M, Maier W. High neuroticism and depressive temperament are associated with dysfunctional regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand* 2004b; 109: 392-399.
- Zobel A, Joe A, Freymann N, Biersack HJ, Schramm J, Maier W, Broich K. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res.* 2005 30; 139: 165-179.

6. Danksagung

Ich danke Alexius Joe für die kompetente, freundliche, geduldige und fachkundige Betreuung dieser Arbeit.

Ich danke meiner Mutter Dr. Hannelore Leggemann für die Unterstützung und Beratung und ich danke Stephanie Selbach für die Korrekturen, die Freundschaft und alles andere.