

**Veränderungen der funktionellen Korrelation des mesiotemporalen
Kortex bei Patienten mit therapieresistenter Depression unter
Vagusnervstimulation**

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

Vorgelegt von: Alexius Young Joe
Aus: Bonn

2007

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Biersack
2. Gutachter: PD Dr. med. Frank Olaf Jessen

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Januar 2007

Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Biersack

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

Für meine Eltern und meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung	7
2. Material und Methoden	13
2.1. Stichprobenbeschreibung	13
2.2. Studiendesign	16
2.3. Vagusnervstimulation	17
2.4. Bildgebung	17
2.5. Statistische Datenanalyse	19
3. Ergebnisse	21
3.1. Psychopathologie	21
3.2. SPM99 Korrelationsanalyse.....	21
3.2.1. Korrelation der MTKr_t1 und MTKl_t1 links mit dem SPECT-Datensatz zum Zeitpunkt t1 vor VNS-Behandlung	21
3.2.2. Korrelation der MTKr_t2 und MTKl_t2 mit dem SPECT-Datensatz zum Zeitpunkt t2 4 Wochen nach Beginn der VNS-Behandlung.....	23
4. Diskussion.....	28
5. Zusammenfassung.....	33
6. Literaturverzeichnis.....	35
7. Danksagung.....	41

Abkürzungsverzeichnis

BA	Brodmann Area
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
¹⁸ F-FDG	Flour ¹⁸ -Flourodeoxyglukose
fMRT	Funktionsmagnetresonanztomographie
HRSD ₂₁	Hamilton Rating Scale for Depression mit 21 Items
HRSD ₂₈	Hamilton Rating Scale for Depression mit 28 Items
LC	Locus coeruleus
MTKr	Mesiotemporaler Kortex rechts
MTKl	Mesiotemporaler Kortex links
NTS	Nucleus tractus solitarii
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PB	Nucleus parabrachialis
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
ROI	Region of interest
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography („Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie“)
SPM	Statistical parametric mapping
SSRI	Serotoninselektive Wiederaufnahmehemmer
t1	Zeitpunkt vor Stimulatorimplantation
t2	Zeitpunkt nach 4-wöchiger Vagusnervstimulation
^{99m} Tc-HMPAO	Metastabiles Technetium-99 Hexamethyl-Propylene Amine-Oxime
TRD	Therapieresistente Depression
VNS	Vagusnervstimulation

1. Einleitung

Die Depression ist eine der häufigsten, chronischen oder chronisch-wiederkehrenden Erkrankungen an der weltweit ca. 340 Millionen Menschen leiden. Sie stellt die häufigste psychiatrische Erkrankung dar und kennzeichnet sich durch mehrere Wochen- bis mehrere Jahre andauernde Episoden, die durch depressive, gedrückte Stimmung und Gedanken, Verlust von Interesse und Freude, erhöhte Ermüdbarkeit und Antriebslosigkeit imponieren. Diese Hauptsymptome gehen mit so genannten Zusatzsymptomen wie Störungen der kognitiven Fähigkeiten, des Schlafes, des Appetits, vermindertem Selbstwertgefühl und Gefühlen der Schuld einher.

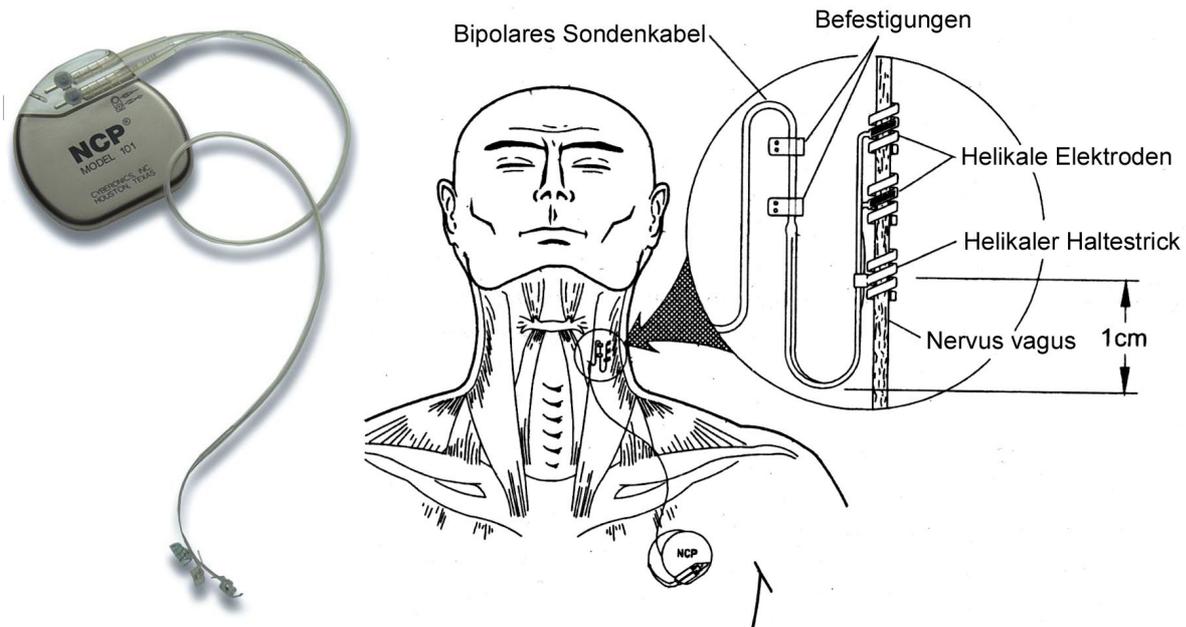
Der größte Teil der Betroffenen kann mit Hilfe antidepressiver Medikamente und/oder Psychotherapie erfolgreich behandelt werden. Bis zu 20% der Erkrankten zeigen jedoch kein befriedigendes dauerhaftes Ansprechen auf eine konventionelle antidepressive Therapie und werden als therapieresistent eingestuft (Thase und Rush, 1995; Fava, 2003). Die Kriterien für die Diagnose „Therapieresistente Depression“ (TRD) sind jedoch nicht eindeutig definiert und variieren ebenso wie die Angaben zur Prävalenz der TRD (Fava, 1996). Man nimmt jedoch an, dass die Therapieresistenz mit der Anzahl der depressiven Episoden und zunehmender Dauer der depressiven Episoden ansteigt (Thase und Rush, 1995).

Ein neuer Ansatz in der Therapie der TRD ist die Vagusnervstimulation (VNS), ein Therapieverfahren, das seit ca. 1994 in Europa und seit 1997 in den USA als zugelassenes Verfahren in der Behandlung der therapierefraktären Epilepsie angewendet wird. Bis dato wurden seit den ersten Pilotstudien der VNS am Menschen 1988 (Schachter, 2002a; Uthman, 2000) über 16000 Stimulatoren implantiert. Die erste Implantation eines Vagusnervstimulators zum Behandlungsversuch bei Depression erfolgte 1998 im Brain Stimulation Laboratory der Medizinischen Universität von North Carolina.

Die derzeit klinisch angewandte Vagusnervstimulation erfolgt durch einen 38 Gramm schweren und ca. 10,3 cm großen bipolaren Pulsgenerator der vom Model „NCP System“ der Firma „Cyberonics Inc.; Houston, Texas, USA“, der ähnlich wie ein Herzschrittmacher subkutan präpektoral implantiert wird (Rush et al., 2000). Vom Pulsgenerator aus zieht ein bipolares Kabel zum linken Nervus vagus, wo die zwei Stimulationselektroden helikal am Nerv platziert werden. Stimulationsparameter wie Pulsfrequenz, Pulsbreite und die Stromstärke können von außen telemetrisch programmiert werden (Abbildung 1). Mit Hilfe eines Magneten kann der Stimulator

an- und ausgeschaltet werden. Das System ermöglicht elektrische Impulsgebung mit Frequenzen zwischen 1 und 30 Hz und einer Stärke von 0.25 bis 3.5 mA. Die Pulslänge ist wählbar zwischen 130 und 1000 Mikrosekunden.

Abbildung 1. Der Vagusnervstimulator NCP 101 (Cyberonics Inc., Houston, Tx, USA) und die schematisierte Darstellung des Zustandes nach Implantation des Stimulators am Menschen



In einer Vielzahl von Studien konnte die Sicherheit der therapeutischen Anwendung dieses Verfahrens gezeigt werden (Schachter, 2002b). Alle Efferenzen des Nervus vagus unterhalb des Stimulationsortes der VNS sind C-Fasern. Liegt die Impulsstärke der VNS unterhalb der Aktivierungsschwelle für die unmyelinisierten C-Fasern, so sind die somatischen Nebenwirkungen gering. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind Heiserkeit, Dyspnoe und Nackenschmerzen (Rush et al., 2005). Durch die Wahl des linken Nervus vagus, welcher das Kammermyokard, nicht jedoch die Vorhöfe bzw. den Sinusknoten beeinflusst, sollen mögliche kardiale Nebenwirkungen minimiert werden. Bis dato sind keine Fälle von kardialer Arrhythmie bekannt (Kosel, 2002).

Die Rationale für eine Anwendung der VNS in der Behandlung der Depression ergab sich neben der Tatsache, dass Antikonvulsiva häufig auch bei der Behandlung affektiver Störungen wirksam sind (George et al., 2000a; George et al., 2000b, Goodwin und Jamison, 1990, Post et al., 1992), aus den bekannten neuroanatomischen afferenten Verbindungen des Nervus vagus zum limbischen System und weiteren Hirnstrukturen, die mit der Pathophysiologie der Depression in Zusammenhang gebracht werden.

Die sensorischen Afferenzen des Nervus vagus werden im Nucleus tractus solitarius (NTS) verschaltet und werden unter anderem zum Nucleus parabrachialis (PB) und den Locus coeruleus (LC) weitergeleitet.

Der NTS beeinflusst die Raphekerne, die ihrerseits weitreichende serotoninerge Innervation des gesamten Cortex sowie des Diencepalon und anderer Hirnstrukturen vermitteln, und zudem vermehrt ins limbische System projizieren. Anhand seiner Projektionen zur Amygdala gewinnt der NTS sowohl direkten Einfluss auf das limbische System, als auch indirekt über Verbindungen zum Locus coeruleus und Nucleus parabrachialis (Rush et al., 2002).

PB und LC projizieren zu weiteren Schlüsselstrukturen des limbischen Systems und zum Neokortex (z.B. Hypothalamus, Cingulum, Insula, orbito- und präfrontaler Kortex) (Van Boeckstaele et. al., 1999), welche bei der Bewertung und Verarbeitung von Affekten beteiligt sind und häufig mit affektiven Störungen in Zusammenhang gebracht werden (Davidson et al., 2002a; Drevets, 2000).

Zusätzlich zu den neuroanatomischen Erkenntnissen zeigte sich bei VNS-behandelten Epilepsiepatienten unabhängig von einer Anfallsreduktion eine stimmungsaufhellende Wirkung (Elger et al., 2000). Die Ergebnisse der ersten klinischen Pilotstudie zur VNS bei TRD, in die 30 Patienten eingeschlossen wurden, zeigten 12 der 30 Patienten nach 10-wöchiger VNS-Therapie

ein signifikantes positives klinisches Ansprechen auf die Behandlung (Teilremission bzw. Response), die als mindestens 50%ige Reduktion der depressiven Symptomatik, bemessen durch die Hamilton Rating Scale for Depression in der Version mit 28 Items (HRSD₂₈) (Hamilton, 1960), definiert wurde (Rush et al., 2000). 17% der Patienten erfüllten die Kriterien für eine komplette Remission, die als Punktwert ≤ 10 auf der HRSD₂₈ definiert wurde. In den Verlaufsuntersuchungen der Studienpopulation von Rush et al. (2000) zeigte sich, dass keiner der 12/30 VNS-Responder nach 12 Monaten Behandlung wiedererkrankte. Die Zahl der Patienten, die eine komplette Remission aufwiesen, stieg von 5 auf 8 Patienten. Sackeim et al. (2001) hatte in einer Folgestudie in der 59 Patienten eingeschlossen wurden eine Teilremission in 18 von 59 der Fälle, wobei 9 der 59 der Patienten eine Vollremission zeigten. Aktuelle Studien von Rush et al. (2005) und George et al. (2005) konnten die Ergebnisse der beiden Pilotstudien replizieren. Die VNS-Therapie erzielte in den beiden Studien signifikant bessere Ergebnisse als die Standardtherapie der TRD (Rush et al. 2005 und George et al. 2005).

Der Wirkungsmechanismus der VNS ist trotz der bekannten Neuroanatomie und den Evidenzen der Wirksamkeit bisher unbekannt. Der größte Teil der bisher erschienen neurofunktionellen Bildgebungsstudien untersuchte die Veränderungen der Hirnfunktion bei Patienten mit Epilepsie, um den Wirkungsmechanismus zu ergründen (Chae et al., 2003; Barnes et al., 2003). Untersuchungen mittels neurofunktioneller Bildgebung zum Wirkungsmechanismus der VNS bei Patienten mit TRD sind dagegen bisher sehr selten und zumeist bisher nur auf wissenschaftlichen Tagungen vorgestellt worden, jedoch noch nicht als wissenschaftliche Arbeiten veröffentlicht.

Die erste Studie zur Untersuchung der VNS bei TRD mittels neurofunktioneller Bildgebung wurde 2001 publiziert und konnte an 9 Patienten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zeigen, dass akute Stimulationseffekte ausgedehnte Aktivierungen im orbitofrontalen Kortex, bilateral im parieto-occipitalen Kortex, dem linken temporalen Kortex, dem Hypothalamus und der linken Amygdala auslösten (Bohning et al., 2001). Eine weitere fMRT Studie zur VNS bei TRD untersuchte Unterschiede zwischen zwei verschiedenen Stimulationsfrequenzen (5 Hz vs. 20 Hz). Lomarev et al. (2002) konnte zeigen, dass bei höherer Frequenz deutlich mehr Aktivierungen zu verzeichnen waren als bei der niedrigeren Frequenz von 5 Hz. Chae et al. (2002) stellte die ersten Ergebnisse einer laufenden fMRT Studie vor, bei der bei 6 Patienten die Effekte nach 2-wöchiger VNS-Therapie untersucht wurden. Hier zeigten sich Effekte neuronaler Aktivierung im prefrontalen Kortex, den Nuclei caudati, dem temporalen und parietalen Kortex sowie im Cerebellum (Chae et al., 2003).

Die erste vorgestellte, bisher jedoch nicht publizierte Studie, die Veränderungen des zerebralen Glukosemetabolismus mittels Positronen-Emissions-Tomographie und 18-Fluordeoxyglukose untersuchte (Conway et al., 2002) konnte bei 7 Patienten eine Zunahme des regionalen Glukosemetabolismus nach 10-wöchiger VNS-Therapie im Bereich des orbitofrontalen Kortex bds., der linken Amygdala, Gyrus parahippocampalis, dem Thalamus bds., der linken Insel und dem rechten Gyrus cinguli zeigen. Abnahmen des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus fanden sich in dieser Studie im Cerebellum bilateral und dem rechten Gyrus fusiformis.

Devous stellte 2001 die erste Studie vor, die Veränderungen der Hirnperfusion beim Einsatz der VNS zur Therapie der TRD mittels SPECT und 99mTc-markiertem Perfusionstracer untersuchte (Effects of VNS on regional cerebral blood flow in depressed subjects. Vagus nerve stimulation for treatment resistant depression. Satellite symposium in conjunction with the 7th world congress of biological psychiatry. Berlin, Germany 2001). Nach 10-wöchiger VNS zeigte eine Gruppenanalyse der 6 untersuchten Patienten eine Zunahme des regionalen cerebralen Blutfluß (rCBF) im Gyrus cinguli und bilateral im Thalamus sowie ein Abnahme des rCBF in Gyrus frontalis superior, im posterioren Hippocampus und dem lateralen temporalen Kortex im Vergleich zum rCBF vor Implantation.

Die bisher größte veröffentlichte Studie von Zobel et al. (2005) an einer Patientenpopulation von 12 Patienten mit TRD fand nach 4-wöchiger VNS Therapie Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses in vielen Hirnstrukturen, die mit affektiven Störungen in Zusammenhang gebracht werden. So zeigte sich neben Veränderungen in anderen Hirnregionen eine bilaterale Perfusionsabnahme im Bereich des mesiotemporalen Kortex (MTK) mit den maximalen Signifikanz-Peaks in den Amygdalae (Zobel et al., 2005). Dieser Befund ist von großem Interesse, da vor dem Hintergrund der bekannten neuroanatomischen Afferenzen des Nervus vagus zum MTK und der hypothetischen Modelle zur Pathophysiologie die Funktion bzw. die Dysfunktion der Amygdala eine zentrale Rolle spielt (Davidson et al., 2002b; Dougherty und Rauch, 1997; Drevets, 1998). Zudem zeigten wie schon erwähnt auch die Studien von Bohning et al. (2001), Conway et al. (2002) und Devous (2001) unilaterale Effekte im Bereich der linken Amygdala.

Die empirische Datenlage deutet darauf hin, dass bei der Regulation von Affekten die beteiligten kortikalen und limbischen Hirnregionen nicht unabhängig voneinander agieren, sondern im Sinne eines neuronalen Netzwerkes miteinander verbunden sind und interaktiv diese Funktion steuern (Damasio, 1997). Insbesondere aufgrund der Ergebnisse neurofunktioneller Bildgebung wird

davon ausgegangen, dass bei affektiven Erkrankungen eine Störung der Konnektivität dieses limbisch-kortikalen Netzwerkes vorliegt (Mayberg, 2002; Mayberg, 2003).

Durch die simultane Quantifizierung multipler Hirnregionen mittels nuklearmedizinischer neurofunktioneller Bildgebung können funktionelle Interaktionen zwischen zwei räumlich von einander entfernten Hirnregionen eines neuronalen Netzwerks untersucht werden. Die funktionelle Interaktion kann nach Horwitz (1984) als Interkorrelation zwischen zwei verschiedenen Hirnregionen definiert werden. Horwitz postulierte, dass Hirnregionen, deren Glukosemetabolismus signifikant miteinander korreliert, funktionell interagieren und dass die Stärke der Assoziation sich proportional zur Höhe des Korrelationskoeffizienten verhält (Horwitz, 1984). Dieser methodische Ansatz zur Untersuchung funktioneller Interaktion wird u.a. auch bei Untersuchungen des M. Alzheimer angewandt (Mosconi et al., 2004). Da unter physiologischen Bedingungen der zerebrale Glukosemetabolismus und der zerebrale Blutfluss eng aneinander gekoppelt sind (Kuschinsky, 1991), lässt sich diese Hypothese auch auf die Korrelation von Hirnperfusionsdaten anwenden.

Ziel der Studie war es, auf der Grundlage der bekannten Veränderungen im bilateralen mesiotemporalen Kortex (MTK) (Zobel et al., 2005) die funktionellen Interaktionen dieser Regionen mit anderen Hirnregionen zu prüfen, um weitere Einblicke in den Wirkungsmechanismus der VNS zu erlangen.

2. Material und Methoden

Die folgenden Untersuchungen wurden auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt. 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

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 unter Berücksichtigung der in Tabelle 1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert.

Insgesamt 12 Patienten (6 Männer, 6 Frauen; Durchschnittsalter: $48,42 \pm 15,28$ Lebensjahre) mit einem durchschnittlichen Score von $23,7 \pm 5,6$ Punkten auf der Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD₂₁) (Hamilton, 1960) wurden in die Studie eingeschlossen. Die durchschnittliche Anzahl an depressiven Episoden lag bei $8 \pm 5,83$ vor der derzeitigen behandlungsbedürftigen Episode. Alle Patienten hatten bereits erfolglose Therapieversuche bei vorhergegangenen Episoden und der derzeitigen Episode durchlaufen. Das Durchschnittsalter bei erster depressiver Episode lag bei $30,9 \pm 11,34$ Lebensjahren (siehe Tabelle 2)

Alle Patienten hatte eine konstante antidepressive Monotherapie (Mirtazapin or Citalopram) für mindestens 6 Wochen (durchschnittlich $10,4 \pm 4,1$ Wochen) ohne Verbesserung der depressiven Symptomatik vor Einschluss in die Studie. Die Medikation wurde während des gesamten Beobachtungszeitraums der Akut-Phase Studie (12 Wochen) unverändert fortgesetzt. Fünf Patienten erhielten Citalopram (20 bis 40 mg/die), 7 Patienten Mirtazapin (30 bis 60 mg/die). Sechs weitere Patienten wurden wegen Unruhe und Angstzuständen zusätzlich mit Lorazepam (1 bis 8 mg/die) behandelt, zwei der 6 Patienten erhielten zudem Zopiclon 7,5 mg/die bzw. Lormetazepam 4 mg/die.

Tabelle 1. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Erfüllung der Kriterien für die Episode einer Major Depression (MDE) nach DSM-IV • Chronische (< 2 Jahre) oder wiederholte MDE (> 4 depressive Episoden) ohne psychotische Symptomatik • Therapieresistenz (definiert als Non-Response auf mindestens 2 adäquate medikamentöse Behandlungsversuche unterschiedlicher Behandlungskategorien oder Elektrokrampftherapie während der derzeitigen depressiven Episode (siehe auch Oquendo et al., 1999; Prudic et al., 1996; Sackeim et al., 1990; Prudic et al., 1990)) • HRSD₂₁ Score > 20 • Keine klinische Verbesserung nach mind. 6 Wochen psychotherapeutischer Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Hirnstimulationstherapie mit z.B. repetitiver transkranieller Magnetstimulation • 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

Tabelle 2. Stichprobenbeschreibung

	Patienten vor VNS (n=12)
Geschlecht	6 männlich / 6 weiblich
Alter	48,4 ± 15,3 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

Der Ablauf der Studie wurde dem Studiendesign der ersten Pilotstudie zur VNS bei TRD von Rush et al. (2000) angelehnt.

Zur Überprüfung der geforderten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten mit TRD während einer bis zu 4-wöchigen Basisperiode vor Implantation klinisch untersucht. Die Untersuchung des regionalen cerebralen Blutfußes mittels ^{99m}Tc hexamethyl-propylene-amine-oxime (HMPAO) Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) fand zu zwei Zeitpunkten statt: die erste Messung erfolgte vor Implantation des Stimulators am Ende der Basisperiode (t1); die zweite Messung 4 Wochen nach Stimulationsbeginn (t2). Auf die Durchführung der Hirnperfusions-SPECT Untersuchung wird in Abschnitt 2.4 näher eingegangen.

Die Implantation der Stimulatoren wurden an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn durchgeführt. Nach einer 2-wöchigen Rekonvaleszenzphase nach Implantationsoperation wurde mit der Stimulation des Vagusnerven begonnen. Die Stromstärke der Stimulation wurde progressiv bis an die jeweilige individuelle Toleranzgrenze angehoben und danach, solange keine nichttolerierbaren Nebenwirkungen auftraten, belassen. Alle Patienten wurden vor und nach Implantation in regelmäßigen Intervallen klinisch kontrolliert und zu jedem Zeitpunkt psychopathometrisch mittels HRSD₂₁ getestet, um sowohl Nebenwirkungen der Therapie als auch Veränderungen der Psychopathologie zu erfassen. Im Folgenden wird auf die psychopathometrische Testung vor Implantation (HRSD1) und nach 4-wöchiger Stimulation (HRSD2) eingegangen, die im engen zeitlichen Abstand (maximal ± 3 Tage) zu den SPECT-Untersuchungen zu den Zeitpunkten t1 und t2 erhoben wurden.

Mit Hilfe der Statistik-Software SPSS 10.0.7 für Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA), implementiert auf einem IBM-kompatiblen PC-Arbeitsplatz, wurden die Ergebnisse der psychopathometrischen Testung auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorv-Smirnoff-Anpassungstests geprüft und parametrisch mittels gepaartem t-Test auf signifikante Unterschiede getestet.

2.3. Vagusnervstimulation

Der Vagusnervstimulator "NCP system" wurde gemäß den bestehenden Vorgaben der Herstellerfirma Cyberonics; Inc. an der Neurochirurgischen Universitätsklinik der Universität Bonn implantiert (Rush et al., 2000; George et al., 2000).

Wie in den Pilotstudien zur VNS bei TRD (Sackeim et al., 2001; Rush et al., 2000) wurde eine chronisch intermittierende Stimulation angewandt. Die Stimulationsphase betrug 30 Sekunden mit Stimulationspausen von 5 Minuten zwischen den Phasen. Die Stimulationsfrequenz von 20 Hertz und die Pulsbreite von 500µsec während der 30 sekundigen Stimulationsphase wurden inter- und intraindividuell fixiert. 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.

2.4. Bildgebung

Die Hirnperfusions-SPECT mit ^{99m}Tc -HMPAO wurde gemäß der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (Tatsch et al., 2002) durchgeführt. Es wurden 550-600 MBq stabilisiertes ^{99m}Tc -HMPAO (Cereteq, Amersham Health Care, Little Chalfont, UK) intravenös injiziert und die Datenakquisition 20 bis 30 Minuten post injectionem begonnen.

Bei der Untersuchung zum Zeitpunkt t2 erfolgte die Injektion zu Beginn des stimulationsfreien Intervalls (Van Laere et al., 2000).

Die Datenakquisition wurde an der für die SPECT des Gehirns optimierten Gammakamera CERASPECT durchgeführt. (CERASPECT, Digital Scintigraphic Inc., Waltham, MA, USA). Das Kamerasystem ist mit einem zylinderförmigen Detektor ausgestattet, um den drei Low-Energy-High-Resolution-Kollimatoren in einem 120 Grad Winkelabstand zueinander rotieren. Das System hat ein axiales Gesichtsfeld von ca. 10,7 cm und eine transaxiale Auflösung von ca. 7-8 mm Halbwertsbreite.

Die Dauer der Datenakquisition betrug 30 Minuten und wurde im „step-and-shoot“-Modus (120 Schritte, 3° pro Schritt, 45 Sekunden pro Schritt) durchgeführt, wobei ein symmetrisches Energiefenster von 20% um 140 keV zentriert bei einer 128×128-Bildmatrix verwendet wurde. Die Bilder wurden mit Hilfe eines zweidimensionalen Butterworth-Filter (cut-off = 1.0 cm⁻¹, order = 10) rekonstruiert und für Streuung und Abschwächung korrigiert. Die Schwächungskorrektur erfolgte bei einer angenommenen gleichmäßigen Abschwächung innerhalb des Schädels mit Hilfe des Algorithmus nach Chang (Chang, 1987). Insgesamt wurden so 64 transaxiale Schnitte mit einer Voxelgröße von 1,67×1,67×1,67 mm rekonstruiert.

2.5. Statistische Datenanalyse

Unter Verwendung der SPM-toolbox in der Version von 1999 (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), implementiert in Matlab 5.3 wurden Voxel-by-Voxel-Analysen durchgeführt (Friston et al., 1995).

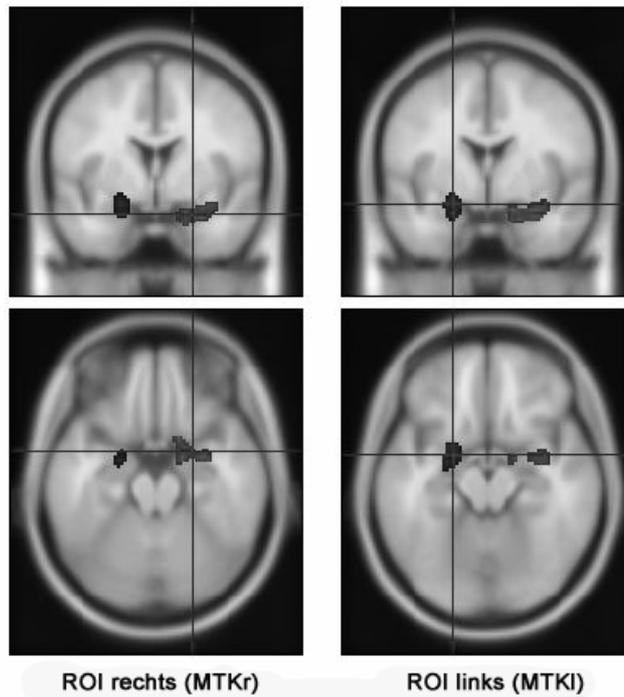
Die SPECT-Daten wurden im stereotaktischen MNI (Montreal Neurological Institute) Raum bezogen auf das vordefinierte SPECT-Template in SPM99 räumlich normalisiert (Voxelgröße: 2x2x2 mm), wobei eine affine (lineare) Transformation mit 12 Parametern verwendet wurde. Des Weiteren wurden sie mit einem Gauß'schen-Filter von 12 mm geglättet, um den individuellen Unterschieden in der Hirnanatomie Rechnung zu tragen. Um konfundierende Effekte im Zusammenhang mit globalen CBF-Veränderungen zu beseitigen, wurden die Daten global normalisiert und um den globalen Mittelwert, festgelegt auf den Wert 50, proportional skaliert. In die weitere statistische Testung wurden nur Voxel einbezogen, der Werte mindestens 80% des Maximums betragen (Acton und Friston, 1998).

Mit Hilfe der SPM-Erweiterung MarsBar (Brett et al., 2002) wurden die Regions-of-interest (ROI) anhand der bekannten mesiotemporalen Cluster aus der Arbeit von Zobel et al.(2005), welche eine signifikante Veränderung im Sinne einer Perfusionsabnahme nach 4-wöchiger VNS im gleichen Patientenkollektiv zeigten, definiert (Abb. 2). Die ROI für den rechten mesiotemporalen Kortex (MTKr) hat ein Volumen von 2632 mm³ wobei das Zentrum der ROI nach Koordinaten des stereotaktischen Raums nach Talairach und Tournoux bei (x=23 y=-1 z=-18) lag. Die ROI für den linken mesiotemporalen Kortex MTKl hat ein Volumen 2040 mm³ mit dem Zentrum bei den Koordinaten (x=-21 y=-2 z=-13).

Vor der bereits erläuterten Hypothese von Horwitz (1984), dass Hirnregionen, deren rCBF signifikant miteinander korrelieren im gleichen Ausmaß miteinander interagieren wurden zur Untersuchung der funktionellen Interaktion die ROI-Werte für MTKr und MTKl aus den SPECT-Datensätzen zum Zeitpunkt t1 und t2 extrahiert um unter Verwendung von SPM99 die ROI-Werte mit Hilfe einer voxelbasierten linearen Regressionsanalyse mit allen Voxeln der SPECT-Datensätze zum entsprechenden Zeitpunkt t1 bzw. t2 zu korrelieren. Im Weiteren werden wir uns auf folgende 4 ROI-Werte beziehen: 1. mesio-temporalen Kortex rechts zum Zeitpunkt t1 (MTKr_t1) 2. mesio-temporalen Kortex rechts zum Zeitpunkt t2 (MTKr_t2) 3. mesio-temporalen Kortex links zum Zeitpunkt t1 (MTKl_t1) und 4. mesio-temporalen Kortex links zum Zeitpunkt t2 (MTKl_t2).

Alle Korrelationsanalysen wurden auf einer Signifikanzschwelle von $p < 0.001$ (unkorrigiert für multiple Testung) und einer Voxelschwelle von 200 benachbarten Voxel durchgeführt.

Abbildung 2. Regions-of-interest für den rechten mesiotemporalen Kortex (MTKr) und linken mesiotemporalen Kortex (MTKI)



3. Ergebnisse

3.1. Psychopathologie

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der psychopathologischen Symptomatik 4 Wochen nach Stimulationsbeginn. Ein Patient erfüllte das Kriterium der Komplettremission (HRSD₂₁ Score ≤ 8) und zwei weitere Patienten zeigten ein Teilremission (HRSD₂₁ Reduktion ≥ 50 %).

Tabelle 3. Statistischer Vergleich der HRSD vor Therapiebeginn und nach 4 wöchiger VNS

HRSD₂₁ Mittelwert ± Standardabweichung (n=12)				
Baseline	Nach 4-wöchiger VNS-Therapie	T	p	
23.7 ± 5.6	15.4 ± 5.8	7,71	.000	

3.2. SPM99 Korrelationsanalyse

3.2.1. Korrelation der MTKr t1 und MTKl t1 links mit dem SPECT-Datensatz zum Zeitpunkt t1 vor VNS-Behandlung

In der SPM Korrelationsanalyse fand sich neben der zu erwartenden höchsten positiven Korrelation mit dem Ursprungsvolumen der Korrelationsparameter und der Korrelation zu direkt angrenzenden Strukturen wie dem rechten Parahippocampus eine signifikante Korrelation der MTKr_t1 mit der contralateralen Amygdala links (Tabelle 4; Abbildung 3) .

Neben dem ROI-Ursprung und direkt angrenzenden Strukturen (Clastrum und Parahippocampus rechts) korreliert die MTKl_t1 ebenfalls mit der contralateralen rechten Amygdala (Tabelle 5; Abbildung 4). Außer den gegenseitigen Korrelationen zueinander fanden sich keine weiteren entfernten Hirnregionen, zu denen die relative Aktivitätsverteilung der beiden ROIs korrelierten.

Weder für den linken noch für den rechten MTK fanden sich negativen Korrelationen auf gleichem Signifikanzniveau.

Tabelle 4. Korrelationen der MTKr_t1vor VNS-Therapie

Anatomische Region	Hemi-Sphäre	Brodmann Area	p-Wert	z-Wert	Clustergröße (Voxel)	Peak-Koordinaten {x,y,z} (mm)
Gyrus parahippocampalis	Rechts	BA 34	0.00	4.56	1397	16 2 -14
Amygdala	Rechts		0.00	4.42		20 -1 20
Amygdala	Links		0.00	4.30		-22 -8 -13

Die Peak-Koordinaten beziehen sich auf den stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux. Der Hauptpeak eines Signifikanzclusters wurde mit Fettdruck hervorgehoben; alle weiteren signifikanten Peaks innerhalb des Signifikanzclusters werden untergeordnet in normaler Schriftgröße aufgeführt.

Tabelle 5. Korrelationen der MTKl_t1vor VNS-Therapie

Anatomische Region	Hemi-sphäre	Brodmann Area	p-Wert	z-Wert	Clustergröße (Voxel)	Peak-Koordinaten {x,y,z} (mm)
Amygdala	Links		0.00	6.16	738	-22 -3 -16
Clastrum	Links		0.00	4.15		-34 -2 -3
Gyrus parahippocampalis	Links	BA 37	0.00	3.36		-18 -12 -13
Amygdala	Rechts		0.00	4.51	311	18 -5 -15

Die Peak-Koordinaten beziehen sich auf den stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux. Der Hauptpeak eines Signifikanzclusters wurde mit Fettdruck hervorgehoben; alle weiteren signifikanten Peaks innerhalb des Signifikanzclusters werden untergeordnet in normaler Schriftgröße aufgeführt.

3.2.2. Korrelation der MTKr_t2 und MTKl_t2 mit dem SPECT-Datensatz zum Zeitpunkt t2 4 Wochen nach Beginn der VNS-Behandlung

Nach 4-wöchiger VNS-Behandlung zeigt sich ein deutlich verändertes Korrelationsmuster im Vergleich zur Situation vor Behandlungsbeginn. Es fanden sich positive signifikante Korrelationen der MTKr_t2 neben dem ROI-Ursprung zum temporalen Kortex bds., zum mediofrontalen Kortex (BA 9, BA 10, BA 32), zum linken venterolateralen prefrontalen Kortex (BA 47), der anterioren Insel links, den Nuclei caudati bds. (rechts > links), sowie weiterhin zur kontralateralen Gegenseite jedoch mit geringerer Signifikanz als zum Zeitpunkt t1 (Tabelle 6; Abbildung 3).

Auch das Korrelationsmuster zur MTKl_t2 stellte sich verändert und deutlich ausgedehnter dar. Es zeigten sich neben dem ROI-Ursprung ebenfalls eine signifikante Korrelation zu temporalen Kortex bds., mediofrontalen Kortex (BA 9, BA 10), dem orbitofrontalen Kortex (BA 11) sowie weiterhin zur MTKr ebenfalls mit geringerer Signifikanz als zum Zeitpunkt t1 (Tabelle 7; Abbildung 4).

In Tabelle 6 für den MTKr_t2 und Tabelle 7 für den MTKl_t2 werden die signifikanten Cluster sowie Subcluster näher beschrieben. Wie in den Abbildungen 3 und 4 und den Clustergrößen in den Tabellen 6 und 7 zu sehen, handelt es sich zum größten Teil um sehr große und zum Teil konfluierende Cluster, so dass die gesamte Ausdehnung der Korrelationen zum Zeitpunkt t2 für beide ROIs durch die signifikanten Peaks, welche in den Tabellen 6 und 7 aufgeführt sind, nur unvollständig wiedergegeben wird. Die Abbildungen 3 und 4 geben die Ausdehnung der Korrelationen in den 2 Summenprojektionen deutlich besser wieder.

Auch zum Zeitpunkt t2 fanden sich weder für MTKl_t2 noch für MTKr_t2 negative Korrelationen auf gleichem Signifikanzniveau.

Tabelle 6. Korrelationen der MTKr_t2 4 Wochen nach Beginn der VNS-Therapie

Anatomische Region	Hemi-sphäre	Brodmann Area	p-Wert	z-Wert	Clustergröße (Voxel)	Peak-Koordinaten {x,y,z} (mm)
Amygdala	rechts		0.00	5.97	2535	24 1 -18
Gyrus temporalis superior	rechts	BA 38	0.00	5.06		34 3 -19
Gyrus temporalis superior	Rechts	BA 38	0.00	4.60		42 17 -18
Gyrus temporalis inferior	Rechts	BA 20	0.00	5.37	431	55 -59 -12
Anteriorer Gyrus Cinguli	Rechts	BA 32	0.00	5.27	4487	8 34 17
Gyrus frontalis superior	links	BA 9	0.00	4.73		-8 57 23
Gyrus frontalis medius	Links	BA 10	0.00	4.31		-26 45 11
Gyrus temporalis medius	links	BA 21		4.53	3122	-55 0 -7
Gyrus frontalis inferior	Links	BA 47	0.00	4.35		-50 17 -6
Gyrus frontalis inferior	Links	BA 47	0.00	4.25		-15 14 -23
Gyrus temporalis medius	rechts	BA 21	0.00	4.52	662	57 -8 -10

Die Peak-Koordinaten beziehen sich auf den stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux. Der Hauptpeak eines Signifikanzclusters wurde mit Fettdruck hervorgehoben; alle weiteren signifikanten Peaks innerhalb des Signifikanzclusters werden untergeordnet in normaler Schriftgröße aufgeführt.

Tabelle 7. Korrelationen der MTKI_t2 4 Wochen nach Beginn der VNS-Therapie

Anatomische Region	Hemi- sphäre	Brodman n Area	p-Wert	z-Wert	Clustergröße (Voxel)	Peak-Koordinaten {x,y,z} (mm)
Amygdala	Links		0.00	5.99	2935	-20 -3 -13
Aymgdala	Links		0.00	5.17		-26 -10 -14
Gyrus temporalis medius	links	BA 21	0.00	4.87		-55 -12 -9
Gyrus rectus	rechts	BA 11	0.00	4.56	432	4 24 -23
Gyrus frontalis superior	Rechts	BA 10	0.00	4.25	904	34 51 12
Gyrus frontalis superior	rechts	BA 10	0.00	4.24		22 66 0
Gyrus frontalis medius	Rechts	BA 9	0.00	3.78		26 40 15
Gyrus temporalis medius	rechts	BA 21	0.00	4.00	550	57 -6 -10
Gyrus temporalis medius	rechts	BA 21	0.00	3.80		53 -18 -9
Gyrus temporalis inferior	Rechts	BA 20	0.00	3.73		59 -19 -21
Gyrus parahippocampalis	Rechts	BA 34	0.00	3.95	269	16 -1 -13

Die Peak-Koordinaten beziehen sich auf den stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux. Der Hauptpeak eines Signifikanzclusters wurde mit Fettdruck hervorgehoben; alle weiteren signifikanten Peaks innerhalb des Signifikanzclusters werden untergeordnet in normaler Schriftgröße aufgeführt.

Abbildung 3. Summenprojektionen von oben (linkes Bild) und hinten (rechtes Bild) der Korrelationen der MTKr a) zum Zeitpunkt t1 b) zum Zeitpunkt t2

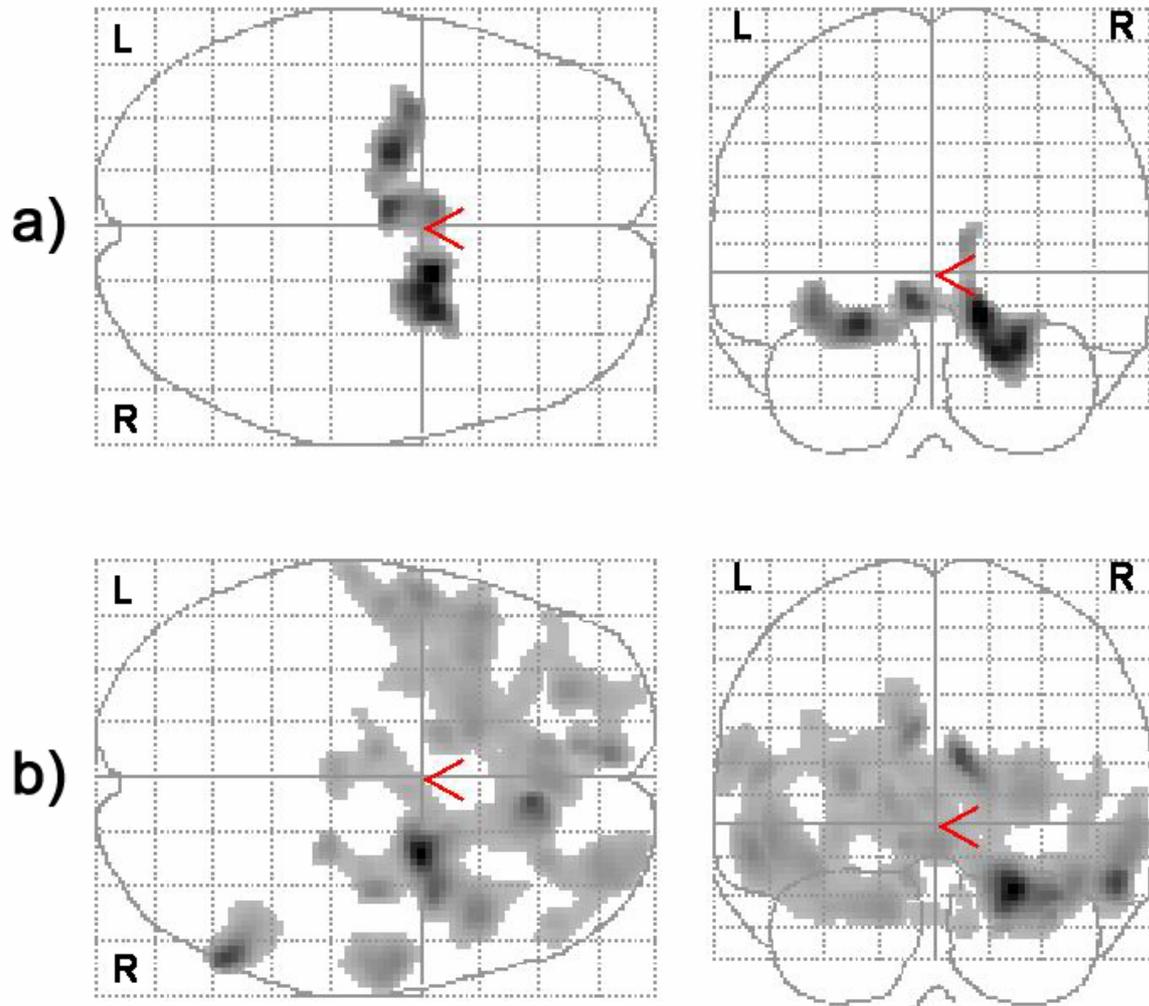
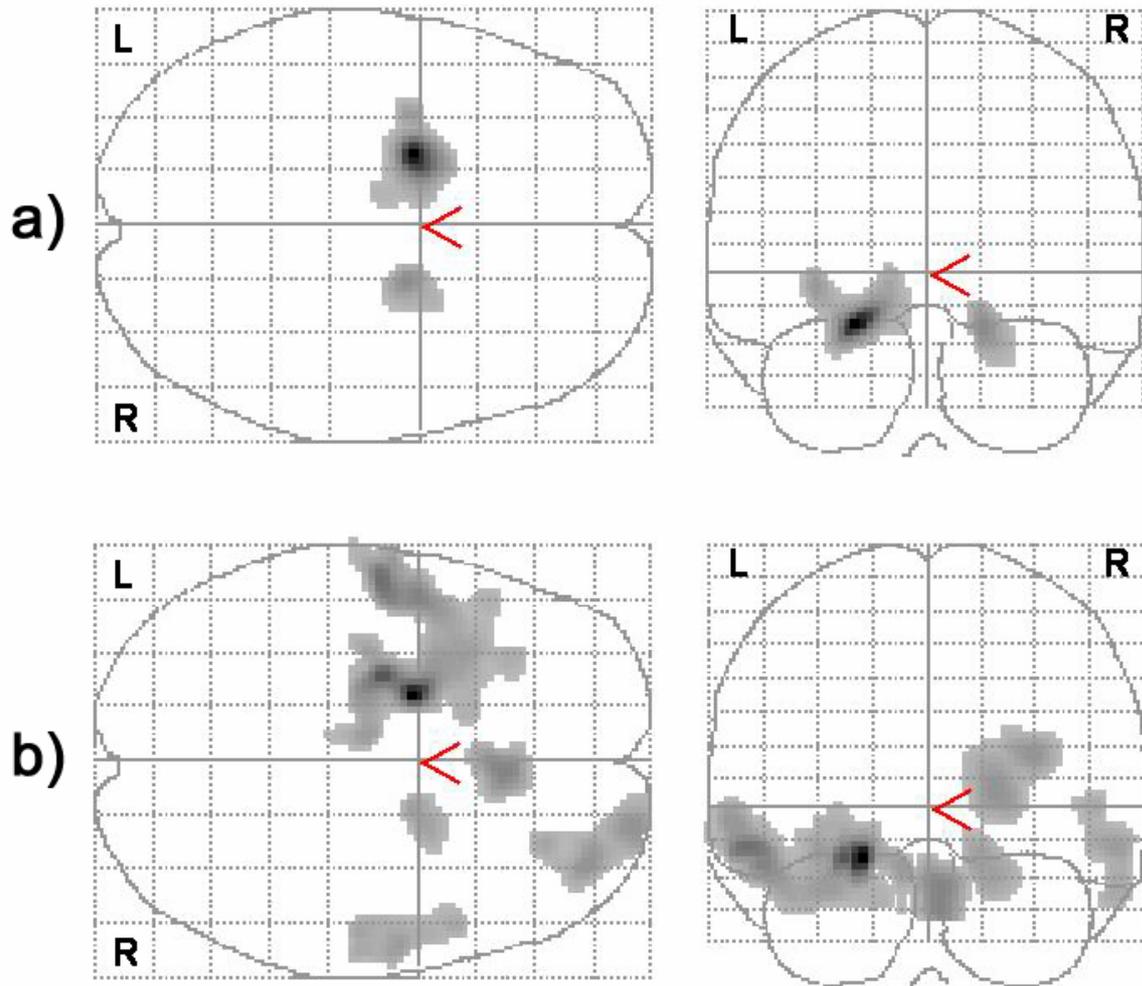


Abbildung 4. Summenprojektionen von oben (linkes Bild) und hinten (rechtes Bild) der Korrelationen der MTK1 a) zum Zeitpunkt t1 b) zum Zeitpunkt t2



4. Diskussion

Die Vagusnervstimulation ist ein neues Therapieverfahren zur Behandlung therapieresistenter Depressionen. Die klinische Wirksamkeit der VNS in der Langzeittherapie von TRD konnte in aktuellen Studien an größeren Studienpopulationen von George et al. (2005) und Rush et al. (2005) untermauert werden. Dennoch ist der Wirkungsmechanismus der VNS-Therapie weiterhin unbekannt.

Unserem Wissen nach ist dies die erste Studie, die sich mit der Veränderung der funktionellen Interaktion bei VNS bei therapieresistenter Depression zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Behandlung beschäftigt.

Die bisher größte Studie zur Untersuchung des Wirkungsmechanismus der VNS bei TRD mittels funktioneller Bildgebung von Zobel et. al. (2005) zeigte nach 4-wöchiger VNS-Therapie eine signifikante Abnahme der psychopathologischen Symptomatik. In der voxel-by-voxel basierten Analyse der rCBF-Veränderungen durch VNS fanden sich eine geringe Zunahme des rCBF im linken dorsolateralen prefrontalen Kortex (BA 46) sowie Abnahmen des rCBF

linkshemisphärisch in den Regionen BA 9, BA 43, BA 20, dem Nucleus caudatus, der Amygdala und dem Parahippocampus. Rechtshemisphärisch fanden sich Perfusionsabnahmen in der BA 39, der Amygdala und dem posteriorem Gyrus cinguli sowie darüber hinaus im Hirnstamm.

Auf der Grundlage der Ergebnisse von Zobel et al. (2005) fanden wir in unserer Studie zur Untersuchung der funktionellen Interaktion an der gleichen Studienpopulation vor der VNS-Therapie lediglich Interaktionen der beiden mesiotemporalen Regionen mit der jeweiligen kontralateralen Region. Nach 4-wöchiger VNS-Therapie nahm die Interaktion mit der jeweiligen kontralateralen Region des mesiotemporalen Kortex für beide Seiten ab, jedoch zeigten sich sowohl für den linken als auch den rechten mesiotemporalen Kortex deutlich ausgedehntere Interaktionen zu Regionen des temporalen Kortex sowie dem linken lateralen präfrontalen Kortex (BA 47), dem mediofrontalen Kortex/anterioren Gyrus cinguli (BA 9, BA 10, BA 32) und dem rechten orbitofrontalen Kortex (BA 11).

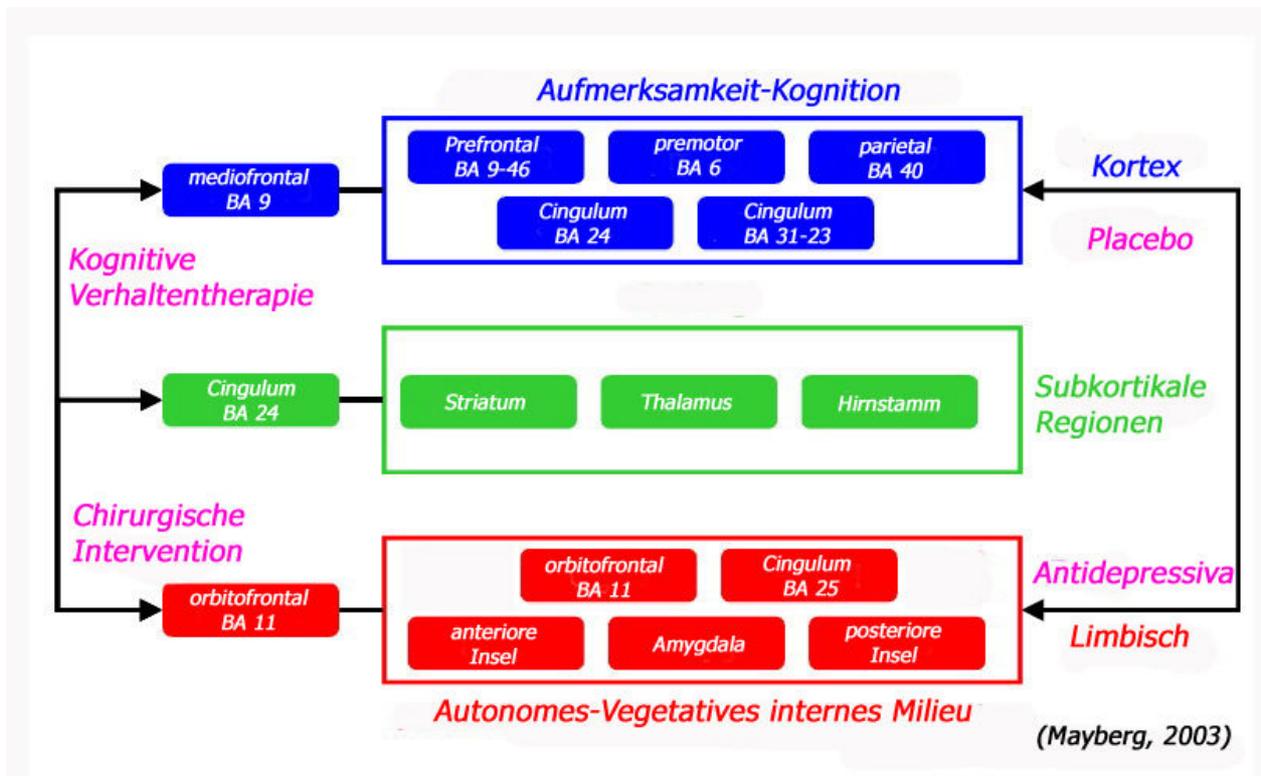
In der Betrachtung der Ergebnisse beider Studien ist hervorzuheben, dass nach 4-wöchiger VNS-Therapie der mediofrontale Kortex (BA 9) sowohl signifikante gleich gerichtete Veränderungen wie der MTK zeigt als auch signifikant mit dem MTK interagiert. Dies lässt darauf schließen, dass die verbesserte Interaktion des MTK und des mediofrontalen Kortex eine wichtige Rolle im Wirkungsmechanismus der VNS bei TRD spielt.

Die aktuelle Datenlage zu direkten Untersuchungen der funktionellen Interaktion oder Konnektivität bei Depression ist insgesamt sehr gering.

Untersuchungen der interhemisphärischen funktionellen Konnektivität der Amygdalae bei depressiven Patienten wurden von Irwin et al. (2004) publiziert. Mit Hilfe funktioneller Magnetresonanztomographie und 18F-FDG-PET-Bildgebung und einem „Region-of-interest“ analytischen Ansatz konnten gezeigt werden, dass die interhemisphärische funktionelle Konnektivität der Amygdalae bei depressiven Patienten (n= 38) deutlich stärker ausgeprägt ist als bei nicht-depressiven Probanden (n=40). Kongruent zu Irwin et al. (2004) weisen die Ergebnisse unserer Studie ebenfalls darauf hin, dass sich die interhemisphärische funktionelle Interaktion des MTK in Abhängigkeit von der Ausprägung der depressiven Symptomatik verändert und sich mit deren Abnahme verringert. Auch wenn die Lage und Ausdehnung der untersuchten Regionen sich von denen der Studie von Irwin et al. (2004) unterscheiden, so ist zu berücksichtigen, dass die Amygdalae den größten Anteil an den von uns gewählten ROIs hatten.

Indirekte Untersuchungen zur Interaktion verschiedener Hirnregionen bei Depression und die Etablierung pathogenetischer Netzwerkmodelle durch Meta-Analysen moderner funktioneller Bildgebungsstudien bei Depression sind zahlreich (Goldapple et al, 2004; Mayberg 1997, Mayberg, 2003; Seminowicz et al., 2004). Die Interaktion verschiedener Hirnregionen, die an der Affektdysregulation bei Depressiven beteiligt sind, werden in dem hypothetischen pathogenetischen Netzwerkmodell von Mayberg (2002, 2003) integrativ vereint. Mayberg definierte ein limbisch-kortikales Netzwerkmodell für depressive Störungen, dessen Dysregulation die depressive Symptomatik wie Störungen im Affekt, Antrieb, Kognition und somatische Störungen erklären soll (Abbildung 5). In diesem Modell werden 3 Hauptkompartimente von einander unterschieden: 1. das kortikale Kompartiment (blau) und 2. das limbische Kompartiment (rot) sowie das 3. subkortikale Kompartiment (grün). Die Hirnregionen der drei Kompartimente haben neuroanatomische Verbindungen und zeigen synchronisierte Veränderungen der Aktivierung unter Baseline-Bedingungen (akut depressive Störung), nach antidepressiver Therapie sowie unter Induktion von Traurigkeit bei Gesunden. Mayberg postuliert, dass die Modulation dieses Netzwerkes, unabhängig von der Behandlungsmodalität (pharmakologische Therapie, kognitive Verhaltenstherapie, chirurgische Intervention usw.), welche die neurofunktionelle Interaktion der Kompartimente synchronisiert, zu einer Verbesserung der depressiven Symptomatik führen sollte.

Abbildung 5. Limbisch-kortikales Dysregulationsmodell nach Mayberg



Die Ergebnisse unserer Studie zeigen vor dem Hintergrund dieses weit verbreiteten hypothetischen Netzwerkstruktur eine Verbesserung der funktionellen Interaktion des MTK mit den Kernregionen dieses Modells (mediofrontaler Kortex BA 9, orbitofrontaler Kortex BA 11, der anterioren Insel sowie zum Striatum). Unter Berücksichtigung der bekannten neuroanatomischen Afferenzen des Nervus vagus zur Amygdala sowie den Befunden der Untersuchung von Zobel et al. (2005), deutet dies darauf hin, dass die antidepressive Wirkung der VNS auf Modulation der Interaktion zwischen dem mesiotemporalen limbischen System und dem frontalen Kortex sowie subkortikalen Strukturen vermittelt wird. Zwar lässt die verbesserte Interaktion keine direkten Rückschlüsse auf den entsprechenden adäquaten modulierenden Effekt der Therapie zu, jedoch wird durch die verbesserte Interaktion ein entsprechender therapeutischer Effekt überhaupt erst möglich, und eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik in der Studienpopulation stützt diese These.

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

Die untersuchte Patientenstichprobe ist nicht repräsentativ für die Depression und damit nur eingeschränkt vergleichbar mit anderen untersuchten Stichproben, da es sich ausschließlich um Patienten mit TRD handelte. Unklar ist, ob sich Patienten mit unterschiedlicher Responsivität auf eine antidepressive Behandlung in ihrer regionalen Hirnperfusion in den beschriebenen Hirnregionen voneinander unterscheiden. Desweiteren wurde die VNS als zusätzliche Therapie unter laufender pharmakologischer antidepressiver Medikation durchgeführt. Da die antidepressive Medikation jedoch keine klinischen Effekte über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vor der VNS zeigte, ist davon auszugehen, dass die Medikation keine relevanten Einflüsse auf die Befunde hatte.

Da die Grundlage für eine Abschätzung der Effektstärke der VNS auf den rCBF nicht vorhanden war, konnte keine Poweranalyse zur Bestimmung der notwendigen Stichprobengröße durchgeführt werden. Somit ist die statistische Aussagekraft bei einer Stichprobengröße von $n = 12$ als eingeschränkt zu betrachten. Zudem wurde auf eine Korrektur für multiple Testung verzichtet. Da voxelbasierte statistische Analysen bei SPECT-Daten mit nur einem Datensatz pro Kondition sehr konservativ sind, ist die Gefahr Fehler 2. Ordnung jedoch als gering anzusehen (Acton and Friston 1998). Eine Korrektur um mögliche Einflussfaktoren auf die Hirnperfusion wie das Geschlecht, das Alter aber auch erkrankungsbezogene Variablen wie das Alter bei Ersterkrankung und die Anzahl der vorangegangenen depressiven Episoden wurde nicht durchgeführt, um nicht durch die weitere Reduktion von Freiheitsgraden und somit noch konservativere statistische Testung Fehler 2. Ordnung zu vermeiden.

Um Fehler 1. Ordnung zu reduzieren wurde eine hohe Signifikanzschwelle bzgl. der Clustergröße ($k > 200$ Voxel) gesetzt. Hiermit wurde außerdem der limitierten Auflösung der SPECT Rechnung getragen.

Aufgrund des verhältnismäßig kurzen Intervalls zwischen den Untersuchungszeitpunkten (6 Wochen) lässt sich gegebenenfalls nicht auf spätere Veränderungen der Interaktion zurückschießen. So zeigten sich bei Van Laere et al. 2000 im Verlauf veränderte Perfusionsmuster in der SPECT bei VNS behandelten Patienten mit Epilepsie. Auch in pharmakologischen Interventionsstudien bei Depression fanden sich unterschiedliche Veränderungen der regionalen Hirnaktivität beim Vergleich kurzfristiger und längerfristiger Verläufe (Mayberg et al. 2000).

Zu der Grundlage unserer Untersuchung, dass die zeitliche Korrelation des regionalen Blutflusses auf die funktionelle Interaktion zwischen zwei Hirnregionen zurückschließen lässt, muss gesagt werden, dass es auch andere Erklärungen für diese Korrelationen möglich sind, wie z.B. Blutflussmuster, die unabhängig von der neuronalen Aktivierung sind. Die stärksten Korrelationen wurden zwischen homologen bilateralen Hirnregionen beschrieben (Biswal et al., 1995; Lowe et al., 1998 ; Xiong et al., 1999), welches möglicherweise auf die Symmetrie der Blutversorgung der Regionen zurückzuführen ist. Allerdings zeigten sich in unserer Studie zum Zeitpunkt t_2 ausgedehnte Korrelationen zu nicht kontralateral homologen Regionen mit asymmetrischer Blutversorgung.

Es muss hinzugefügt werden, dass die funktionelle Korrelation zwischen zwei Regionen keinen Rückschluss auf eine direkte anatomisch Vernetzung der Regionen zulässt, da sie auch durch die gemeinsame Aktivierung einer übergeordneten Hirnstruktur verursacht werden kann.

Als letzter Punkt muss erwähnt werden, dass bei den Ergebnissen nicht differenziert werden kann, ob es sich hierbei um direkte Stimulationseffekte oder langfristige stimulationsunabhängige Effekte handelt. Da über den Wirkungsmechanismus der VNS und die mögliche Effektdauer auf den rCBF keine Daten vorliegen, wurde wie in Abschnitt 2.4 beschrieben, zu Beginn des 5-minütigen stimulationsfreien Intervall der Radiotracer injiziert. Betrachtet man das zeitliche Auflösungsvermögen der Hirnperfusionsszintigraphie mit ^{99m}Tc -HMPAO von ca. 2-3 Minuten, kann davon ausgegangen werden, dass keine direkt akuten Stimulationseffekte Einfluss auf die funktionelle Interaktion hatten, jedoch indirekte anhaltende Stimulationseffekte nicht ausgeschlossen werden können.

Die Veränderungen der Korrelation des bilateralen mesiotemporalen Anteils des limbischen Systems mit dem inferioren und medialen Anteilen des prefrontalen Kortex und dem anteriorem Gyrus cinguli unter VNS, deuten darauf hin, dass die antidepressive Wirkung der VNS auf einer Verbesserung der funktionellen Interaktion innerhalb des dysfunktionalen limbisch-kortikalen Netzwerks vermittelt wird. Eine Reproduktion der Untersuchung an einer größeren Studienpopulation, gegebenenfalls an einer homogenen Subpopulation von Therapierespondern sowie Untersuchungen in einem längeren longitudinalen Verlauf wären wünschenswert, um den postulierten Wirkungsmechanismus der VNS zu bestätigen.

5. Zusammenfassung

Die Vagusnervstimulation (VNS) ist ein neues Therapieverfahren zur Behandlung der therapieresistenter Depression, deren Wirkungsmechanismus jedoch bislang ungeklärt ist. Es konnte gezeigt werden, dass die VNS bei depressiven Patienten zu einer Veränderung der neuronalen Aktivität bilateral im Bereich des mesiotemporalen Anteils des limbischen Systems führte. Man nimmt an, dass diese Strukturen eine wichtige funktionelle Rolle im limbisch-kortikalen Netzwerk spielen, dessen Dysfunktion die pathophysiologische Grundlage für die Depression darstellen soll. Ziel der Studie war es, die Veränderungen der funktionellen Interaktion des mesiotemporalen Kortex (MTK) mit anderen Hirnregionen zu prüfen, um weitere Einblicke in den Wirkungsmechanismus der VNS zu erlangen.

An 12 Patienten mit therapieresistenter Depression wurden Hirnperfusionsuntersuchungen unter Ruhebedingungen mittels ^{99m}Tc-hexamethyl-propylene-amine-oxime (HMPAO) Hirn-SPECT vor Implantation des Vagusnervstimulators (t1) und nach 4-wöchiger konstanter Vagusnervstimulation (t2) durchgeführt. Mittels der SPM-Erweiterung Marsbar wurden Regions-of-interests (ROI) in den Regionen definiert, in denen in einer Therapieverlaufsstudie am gleichen Patientenkollektiv Veränderungen im Bereich des MTK gefunden wurden. Die ROI-Werte wurden extrahiert und mit Hilfe von SPM in einer voxelbasierten einfachen Regressionsanalyse mit den Hirn-SPECTs zum Zeitpunkt t1 und t2 korreliert, um die funktionelle Interaktion mit anderen Hirnregionen zu erfassen.

Die voxelbasierte Korrelationsanalyse zeigte zum Zeitpunkt t1 positive Korrelationen des rechten und linken MTK mit der jeweiligen Gegenseite. Darüber hinaus fanden sich zu t1 keine weiteren Korrelationen. Zum Zeitpunkt t2 zeigte sich für beide Regionen ein deutlich verändertes und ausgedehnteres Korrelationsmuster. Der rechte MTK zeigte positive Korrelationen mit dem rechten inferioren temporalen Kortex (BA 20), dem anterioren Gyrus cinguli (BA 32), bilateral mit dem lateralen temporalen Kortex (BA21), bilateral mit den Nuclei caudati sowie weiterhin mit dem kontralateralen MTK. Der linke MTK zeigte positive Korrelationen mit dem rechten inferioren frontalen Kortex (BA11), dem medialen frontalen Kortex (BA10), bilateral mit dem lateralen temporal Kortex (BA21) und dem kontralateralen MTK.

Die Veränderungen der Korrelation zwischen bilateralen mesiotemporalen Anteils des limbischen Systems und dem inferioren und medialen Anteilen des prefrontalen Kortex und dem anterioren Gyrus cinguli unter VNS deuten darauf hin, dass die antidepressive Wirkung der VNS durch eine Verbesserung der funktionellen Interaktion innerhalb des dysfunktionalen limbisch-kortikalen Netzwerks zurückzuführen ist.

6. 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.

Barnes A, Duncan R, Chisholm JA, Lindsay K, Patterson J, Wyper D. Investigation into the mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy, using 99mTc-HMPAO SPET brain images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:301-305.

Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995; 34:537-541.

Bohning DE, Lomarev MP, Denslow S, Nahas Z, Shastri A, George MS. Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI. *Invest Radiol* 2001; 36:470-479.

Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox. *Proceedings of the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain* 2002; 16:497.

Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, George MS. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatr Res* 2003; 37:443-455.

Chang L. A method for attenuation correction in computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1987; 25:638-643.

Conway CR, Chibnall JT, Fletcher J, Li X, George M. Changes in brain metabolism in response to long term vagus nerve stimulation (VNS) for depression and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (Suppl.):42S

Damasio AR. Neuropsychology. Towards a neuropathology of emotion and mood. *Nature* 1997; 386:769-770.

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.

Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 2002; 53:545– 574.

Dougherty D, Rauch SL. Neuroimaging and neurobiology models of depression. *Harv Rev Psychiatr* 1997; 5:138– 159.

Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8):813-829.

Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998; 49:341– 361.

Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42:203-210.

Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 649–659.

Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19(2):179-200.

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, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH, Ballenger JC, Rush AJ. Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression? *Psychiatr Clin North Am* 2000a; 23(4):757-783.

George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000b; 47(4):287-295.

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.

Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61:34-41.

Goodwin FK, Jamison KR. Medical treatment of acute bipolar depression. In Goodwin FK, Jamison KR, HRSG. *Manic-Depressive Illness*. New York, NY: Oxford University Press, 1990: 640-664.

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

Horwitz B, Duara R, Rapoport SI. Intercorrelations of glucose metabolic rates between brain regions: application to healthy males in a state of reduced sensory input. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4:484-499.

Irwin W, Anderle MJ, Abercrombie HC, Schaefer SM, Kalin NH, Davidson RJ. Amygdalar interhemispheric functional connectivity differs between the non-depressed and depressed human brain. *Neuroimage*. 2004; 21:674-686.

Kuschinsky W. Coupling of function, metabolism, and blood flow in the brain. *Neurosurg Rev* 1991; 14:163-168.

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; 36:219-27.

Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage*. 1998; 7:119-132.

Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997; 9:471-481.

Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000; 15: 48:830-43.

Mayberg HS. Modulating limbic-cortical circuits in depression: targets of antidepressant treatments. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2002; 7:255-268.

Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003; 65:193-207.

Mosconi L, Pupi A, De Cristofaro MT, Fayyaz M, Sorbi S, Herholz K. Functional interactions of the entorhinal cortex: an 18F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2004; 45:382-392.

Oquendo M.A., Malone K.M., Ellis S.P., Sackeim H.A., Mann J.J. Inadequacy of antidepressant treatment for patients with major depression who are at risk for suicidal behavior. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156:190-194.

Post RM, Weiss SR, Chuang DM. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(1 Suppl):23S-35S.

Prudic J., Sackeim H.A., Devanand D.P. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research* 1990; 31:287-296.

Prudic J., Haskett R.F., Mulsant B., Malone K.M., Pettinati H.M., Stephens S., Greenberg R., Rifas S.L., Sackeim H.A. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *American Journal of Psychiatry* 1996; 153:985-992.

Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman R. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry*. 2000; 47:276-286.

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*. 2005; 58:355-363.

Sackeim H.A., Prudic J., Devanand D.P., Decina P., Kerr B., Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 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 RK Jr, Goodman RR. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:713-28.

Schachter SC. Vagus nerve stimulation: where are we? *Curr Opin Neurol* 2002;15:201-206.

Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval. *Neurology* 2002;59(6 Suppl 4): S15-S20

Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S. Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage*. 2004; 22:409-418.

Thase ME, Rush AJ. Treatment resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, HRSG. *Psychopharmacology: Fourth generation in Progress*. New York: Raven, 1995; 1081-1097

Uthman BM. Vagus nerve stimulation for seizures. *Arch Med Res* 2000; 31:300-303.

Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman R. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:276-286.

Van Bockstaele EJ, Peoples J, Valentino RJ. A.E. Bennett Research Award. Anatomic basis for differential regulation of the rostralateral peri-locus coeruleus region by limbic afferents. *Biol Psychiatry*. 1999; 46:1352-1363.

Van Laere K, Vonck K, Boon P, Versijpt J, Dierckx R. Perfusion SPECT changes after acute and chronic vagus nerve stimulation in relation to prestimulus condition and long-term clinical efficacy. *J Nucl Med*. 2002; 43:733-744.

Xiong J, Parsons LM, Gao JH, Fox PT. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum Brain Mapp*. 1999; 8:151-156.

Zobel A, Joe AY, Freymann N, Clusmann H, Schramm J, Reinhardt MJ, Biersack HJ, Maier W, Broich K. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: An Exploratory Approach. *Psychiatry Res*. 2005; 30:165-179.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Biersack für die freundliche Überlassung des Themas und seine immer hilfreiche Unterstützung.

Ferner danke ich dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Maier sowie Frau PD Dr. med. Astrid Zobel für Ihre unterstützende Kooperation.

Ganz besonders möchte ich mich zudem bei meiner Frau Ann, meinen Söhnen Vincent und Jonas, meinen Eltern und meinen Schwiegereltern für Ihre Unterstützung und Geduld bedanken.