

Response-abhängige Unterschiede im regionalen  
cerebralen Blutfluss bei Depression

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

vorgelegt von  
Thomas Tielmann  
Siegburg

2008

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H.J. Biersack
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. A. Zobel

Tag der Mündlichen Prüfung: 28. April 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](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

Für meine Familie



## Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis .....	7
2. Einleitung.....	8
2.1. Definition und Epidemiologie der Depression .....	8
2.2. Behandlungsstrategien der Depression .....	9
2.3. Wirkungsweise der SSRI .....	10
2.4. Stellenwert der nuklearmedizinischen Bildgebung in der Depressionsforschung .....	11
2.4.1. Hirnperfusions-SPECT .....	11
2.4.2. <sup>18</sup> Fluor-Desoxyglucose-PET (FDG-PET) .....	12
2.4.3. fMRI .....	13
2.5. Stand der Literatur zur neurofunktionellen Bildgebung bei akut erkrankten depressiven Patienten, dem Therapieverlauf und prädiktiven Regionen.....	14
2.5.1. Neurofunktionelle Bildgebung bei akut depressiven Patienten und gesunden Kontrollen.....	14
2.5.2. Neurofunktionelle Bildgebung bei erfolgreichem Therapieverlauf depressiver Patienten.....	17
2.5.3. Neurofunktionelle Regionen, die als Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie gelten könnten .....	19
2.6. Zielsetzung dieser Studie .....	21
3. Methoden.....	22
3.1. Studiendesign .....	22
3.1.1. Studienablauf .....	22
3.1.2. Stichprobenbeschreibung .....	23
3.1.3. Therapie.....	23

3.2. Bildgebung.....	23
3.3. Statistik.....	25
3.3.1. Stichprobenvergleich .....	25
3.3.2. SPM-Analyse.....	25
4. Ergebnisse .....	27
4.1. Stichprobenvergleich.....	27
4.2. SPM-Analyse .....	28
4.2.1. Vergleich von Respondern und Nonrespondern vor Therapiebeginn .....	29
4.2.2. Nonresponder im Therapieverlauf .....	33
4.2.3. Responder im Therapieverlauf.....	35
4.2.4. Kreuzanalyse .....	37
5. Diskussion.....	41
5.1. Einschränkungen dieser Studie .....	42
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	44
6. Zusammenfassung .....	50
7. Literaturverzeichnis.....	52
8. Danksagung .....	62

## 1. Abkürzungsverzeichnis

BA	Brodmann Area
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual für psychische Störungen Version 4
ECD	Ethylcysteinat-Dimer
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
FDG	<sup>18</sup> Fluor-Desoxyglucose
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging („funktionelle Magnetresonanztomographie“)
HMPAO	Hexamethylpropylenaminooxim
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression
MNI	Montreal Neurological Institute
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rCBF	regional Cerebral Blood Flow („regionaler cerebraler Blutfluss“)
ROI	Region Of Interest
SD	Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography („Einzelphotonen- Emissions-Computertomographie“)
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSRI	Serotoninselektive Wiederaufnahmehemmer
<sup>99m</sup> Tc	metastabiles Technetium-99
WHO	World Health Organization

## 2. Einleitung

### 2.1. Definition und Epidemiologie der Depression

Depressive Episoden sind mehrere Wochen bis mehrere Jahre lange Perioden, die durch depressive, gedrückte Stimmung und Gedanken, Verlust von Interesse und Freude, erhöhte Ermüdbarkeit und Antriebslosigkeit imponieren. Diese Hauptsymptome gehen mit sogenannten Zusatzsymptomen, wie Störungen der kognitiven Fähigkeiten, des Schlafes, des Appetits, vermindertem Selbstwertgefühl und Gefühlen der Schuld einher. Außerdem finden sich vermehrt suizidale Gedanken mit einem daraus resultierenden erhöhtem Risiko für einen Suizidversuch [Drevets, 2001; Laux, 2003].

Nach Angaben der World Health Organization (WHO) waren 2003 allein in Europa 33,4 Millionen Menschen von Depression betroffen, was einen Anteil von 58 pro 1.000 Personen ausmachte.

1990 nahm die Depression noch Platz 4 der 15 Hauptursachen für „verlorene Lebensjahre durch schwerwiegende Behinderung oder Tod“ („disability adjusted life years“, DALY) ein. Schätzungen der WHO zufolge wird sich diese Rangfolge bis zum Jahre 2020 verändern, wobei sich die Depression auf den 2. Platz in der DALY-Statistik hinter die koronare Herzerkrankung (KHK) vorschieben soll. Das bedeutet, dass die Depression in den kommenden Jahren eine der Erkrankungen sein wird, durch deren Therapie und Langzeitfolgen enorme Ressourcenumverteilungen bzw. –neubildungen verursacht werden [Murray und Lopez, 1997].



## 2.2. Behandlungsstrategien der Depression

Das vorrangige Behandlungsziel bei einem an Depression Erkrankten ist die möglichst rasche Remission der depressiven Symptomatik. Zur Erreichung dieses Ziels stehen verschiedene Therapieverfahren zur Verfügung, wobei es neben vielen psychologischen auch biologische Therapieverfahren gibt, wie Schlafentzugsbehandlung, Lichttherapie, Elektrokonvulsionstherapie und Pharmakotherapie. In der Behandlung der Depression hat sich besonders die Pharmakotherapie mit Antidepressiva etabliert [Laux, 2003].

Dies zeigt sich auch in den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nach diesen Leitlinien sollte eine mittelschwere bis schwere Depression mit Antidepressiva behandelt werden, unabhängig davon, ob gleichzeitig eine Psychotherapie erfolgt oder nicht. Außerdem haben Antidepressiva sowohl in der Akut- und Erhaltungstherapie, als auch in der Rezidivprophylaxe einen festen Platz. Dafür stehen unter anderem folgende Klassen von Antidepressiva zur Verfügung: Trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva, MAO-Inhibitoren, atypische und neuere Antidepressiva und die serotoninselektiven Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

Von diesen verschiedenen Klassen haben sich inzwischen in vielen Ländern die SSRI als Standard-Antidepressiva etabliert [Laux, 2003].

Im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva, welche bis in die achtziger Jahre hinein die medikamentöse Standardtherapie darstellten, zeichnen sich die SSRI durch eine deutlich bessere Verträglichkeit aus. Während bei den erstgenannten vor allem anticholinerge Nebenwirkungen vorherrschen, sind es bei den SSRI hauptsächlich gastrointestinale Nebenwirkungen. Damit haben die SSRI vor allem für ältere Menschen und Risikopatienten ein

günstigeres Nebenwirkungsprofil. Die SSRI weisen außerdem praktisch keine sedierende Wirkung auf [Laux, 2003].

### 2.3. Wirkungsweise der SSRI

Das serotoninerge System wird schon länger als ein Schlüssel in der Entwicklung von Depression angesehen und auch die Erforschung der Wirkmechanismen von Antidepressiva in diesem System ist stark vorangetrieben worden [Berendsen, 1995; Meltzer, 1989].

Die SSRI wirken über die Erhöhung der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt durch Wiederaufnahmehemmung am präsynaptischen Neuron [Lopez et al., 1994; Owens und Nemeroff, 1998].

Neben diesem akuten Effekt treten aber auch chronische Effekte auf, die erst nach Wochen in Erscheinung treten. Diese bestehen in einer vermehrten bzw. verminderten Expressierung prä- und postsynaptischer Rezeptoren, wodurch eine verbesserte Neurotransmission erzielt wird. So werden die 5-HT-1A-Autorezeptoren desensitiviert, dagegen postsynaptisch die 5-HT-1A-Rezeptoren vor allem im limbischen System heraufreguliert und die 5-HT-2-Rezeptoren herunterreguliert [Blier und de Montigny, 1994; Müller und Eckert, 2003].

Diese Ergebnisse haben zu der Theorie geführt, dass ein gestörtes Verhältnis dieser Rezeptorsubtypen die Entwicklung einer Depression fördern könnte und somit die Wiederherstellung des ursprünglichen Verhältnisses notwendig für eine antidepressive Wirkung ist [Mitchell et al., 1992; Borsini, 1994]. Außerdem werden diese Prozesse der Rezeptoradaptation mit der verzögert einsetzenden klinischen Wirkung der Antidepressiva (sogenannte Wirklatenz) in Verbindung gebracht [Müller und Eckert, 2003].

## 2.4. Stellenwert der nuklearmedizinischen Bildgebung in der Depressionsforschung

Die Untersuchungen zur Pathophysiologie der Depression und dem Wirkungsmechanismus antidepressiver Therapie umfassen viele verschiedene Techniken wie z.B. die Neuropathologie, Neuroendokrinologie, Neuropsychologie und Psychopharmakologie. Die funktionelle Bildgebung hat als zusätzliche Methode in der biologisch orientierten Psychiatrie sowohl in der Forschung, als auch in der klinischen Anwendung an Bedeutung gewonnen, da sie mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie („Single Photon Emission Computed Tomography“, SPECT) dem Psychiater die Möglichkeit gibt, in vivo pathophysiologische Vorgänge im Gehirn nachzuweisen und sie zu lokalisieren. Sie bietet die Möglichkeit direkter Einblicke in die neurobiologischen Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen und hat das Verständnis zur Funktion des Gehirns in Gesundheit und Krankheit in den letzten Jahren transformiert und erweitert. Durch die funktionelle Bildgebung wird offensichtlich, dass psychiatrische Erkrankungen neurobiologische Korrelate in Form von spezifischen Störungen der Hirnfunktion haben.

### 2.4.1. Hirnperfusions-SPECT

Die Hirnperfusions-SPECT ist ein häufig eingesetztes Verfahren in der nuklearmedizinischen Bildgebung, das weit verbreitet und kostengünstig ist. Dieses Verfahren wurde in den sechziger Jahren entwickelt und wird seitdem in der Erforschung neuropsychiatrischer Erkrankungen verwendet [Kuhl und Edwards, 1963; Kuhl et al., 1976].

Mit Hilfe der Hirnperfusions-SPECT lässt sich die regionale Hirndurchblutung mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -markierter Pharmaka wie  $^{99m}\text{Tc}$ -Hexamethylpropylenaminoxim

(HMPAO) oder  $^{99m}\text{Tc}$ -Ethylcysteinat-Dimer (ECD) darstellen. Aufgrund ihrer Lipophilie überbrücken HMPAO und ECD die Blut-Hirn-Schranke und werden so vom Blut ins Gehirn aufgenommen. Dort entstehen aus ihnen hydrophile Komplexe, die dann nicht mehr über die Blut-Hirn-Schranke zurück gelangen können und sich intrazerebral anhäufen („trapping“). 3-5% des intravenös applizierten HMPAO oder ECD verbleiben mehrere Stunden je nach Durchblutung im Hirngewebe. Dies stellt ein genügend großes Zeitfenster für die Untersuchung des Gehirns mit einer rotierenden Gammakamera zur Verfügung, die die emittierte Gammastrahlung detektiert. Da HMPAO und ECD schon beim ersten Durchfluss durch das Gehirn aus dem Blut ins umliegende Gewebe gelangen, zeigen die mit SPECT erzeugten Bilder die regionale Hirndurchblutung an, wobei die regionale Durchblutung sehr hoch mit der jeweiligen Aktivierung von Neuronen korreliert [Kuschinsky, 1991; Schober und Kuwert, 2000].

Somit ist der Vorteil der Hirnperfusions-SPECT eine recht gute zeitliche Auflösung der Hirnaktivierung, welche im Bereich von 1 bis 2 Minuten liegt. Die räumliche Auflösung liegt dagegen unter derjenigen der PET und beträgt ca. 10 mm [Schober und Kuwert, 2000].

#### 2.4.2. $^{18}\text{F}$ -Desoxyglucose-PET (FDG-PET)

Ein weiteres nuklearmedizinisches Verfahren zur Untersuchung des Gehirns ist die FDG-PET, mit deren Hilfe sich der regionale zerebrale Glucoseverbrauch darstellen und messen lässt. Diese Technik wurde zum ersten Mal im August 1976 angewandt [Reivich et al., 1979].

FDG wird wie Glucose über die Glucose-Carrier ins Zellinnere transportiert und dort von der Hexokinase phosphoryliert. Im Gegensatz zu Glucose-6-Phosphat akkumuliert FDG-Phosphat aber in der Zelle, da es nicht weiter

verstoffwechselt wird. Aus dem Ausmaß der Anreicherung lässt sich der regionale zerebrale Glucoseverbrauch berechnen. Diese Größe korreliert wie auch der regionale cerebrale Blutfluss mit der regionalen synaptischen Aktivität, da die bei den Aktionspotenzialen in den Extrazellulärraum gelangten Ionen unter Energieverbrauch ins Neuron zurückbefördert werden müssen [Kuschinsky, 1991; Schober und Kuwert, 2000].

Die FDG-PET hat eine hohe räumliche Auflösung (ca. 4-6 mm), dagegen ist die zeitliche Auflösung mit ca. 40 Minuten gering, da das FDG kontinuierlich von den stoffwechselaktiven Neuronen aufgenommen wird. Im Vergleich zur Hirnperfusions-SPECT ist die FDG-PET mit höheren Kosten verbunden und weniger weit verbreitet [Schober und Kuwert, 2000].

#### 2.4.3. fMRI

Ein weiteres Verfahren in der nuklearmedizinischen Bildgebung ist die funktionelle Magnetresonanztomographie („functional Magnetic Resonance Imaging“, fMRI). Da diese aber im Gegensatz zu SPECT und PET keine radioaktiven Substanzen für die Bildgebung benutzt, soll auf dieses Verfahren hier nicht näher eingegangen werden.

## 2.5. Stand der Literatur zur neurofunktionellen Bildgebung bei akut erkrankten depressiven Patienten, dem Therapieverlauf und prädiktiven Regionen

Die Literatur zur neurofunktionellen Bildgebung bei Depression ist hinsichtlich der spezifischen Lokalisationen und der Polarität neurophysiologischer Veränderungen heterogen. Dies gilt sowohl für die Bildgebung unbehandelter als auch für unter Behandlung stehender depressiver Patienten. Die Gründe dafür werden im unterschiedlichen Studiendesign, der oft sehr kleinen Stichprobengröße, Medikationseffekten und der biologischen Heterogenität der Depression gesucht [Drevets, 2000b].

Im Folgenden soll ein Überblick über den Stand der Literatur zur Bildgebung bei unbehandelten und unter Behandlung stehenden depressiven Patienten gegeben sowie mögliche für den Therapieerfolg prädiktive Regionen aufgezeigt werden.

### 2.5.1. Neurofunktionelle Bildgebung bei akut depressiven Patienten und gesunden Kontrollen

Die neurofunktionelle Bildgebung bei Depression hat in den vergangenen Jahren einige begrenzte Regionen im Gehirn lokalisiert, die sich im Metabolismus bzw. der Perfusion von gesunden Kontrollen unterscheiden. Es handelt sich dabei um akut depressive Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch unter keiner antidepressiven Therapie standen. Hierbei lassen sich Regionen voneinander unterscheiden, welche pathologisch verminderte oder erhöhte Aktivität zeigen, wobei die Literatur zu allen Veränderungen sehr heterogen ist. Auf diese soll nun im Folgenden näher eingegangen werden.

### *Frontaler Kortex*

Die meisten Studien konnten eine Abnahme der Aktivität im präfrontalen Kortex bei depressiven Patienten nachweisen, welche als „Hypofrontalität“ bezeichnet wird, und vor allem für den dorsolateralen und medialen präfrontalen Kortex gut beschrieben ist [Austin et al., 1992; Baxter et al., 1989; Bench et al., 1992, 1993; Ito et al., 1996; Kimbrell et al., 2002; Martinot et al., 1990; Mayberg et al., 1994a, 1994b]. Es konnte gezeigt werden, dass „Hypofrontalität“ mit der Schwere der Negativ-Symptome korreliert [Galynker et al., 1998].

Im Gegensatz dazu scheint der inferiore präfrontale (orbitofrontale) Kortex bei depressiven Patienten eine Aktivitätszunahme zu verzeichnen [Biver et al., 1994; Drevets et al., 1992].

All diese Ergebnisse sind aber derzeit noch recht widersprüchlich [für Übersichtsarbeiten siehe Davidson et al., 2002; Drevets, 2000b].

### *Anteriorer und posteriorer Gyrus Cinguli*

In gleicher Weise wird auch eine Abnahme der Aktivität im Bereich des anterioren Cingulums von einigen Autoren beschrieben [Bench et al., 1992, 1993; Bremner et al., 2004; de Asis et al., 2001; Mayberg et al., 1994a, 1994b; Galynker et al., 1998].

Veränderungen im posterioren Anteil des Cingulums imponieren durch Aktivitätszunahme, wobei diese seltener beschrieben worden sind [Bench et al., 1993; Buchsbaum et al., 1997; Drevets et al., 2002a].

### *Basalganglien*

Für den Bereich der Basalganglien gibt es einige Studien, die funktionelle Veränderungen bei depressiven Patienten belegen [für eine Übersichtsarbeit siehe Soares und Mann, 1997]. So fand man z.B. Aktivitätsminderungen im Nucleus Caudatus [Baxter et al., 1985; Buchsbaum et al., 1986; Mayberg et al., 1994a], wohingegen aber Biver et al. (1994) hier keinen Unterschied im

Glucosemetabolismus zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen nachweisen konnten.

### *Hippokampus*

Der Hippokampus ist im Gegensatz zu vielen volumetrischen Studien bei Depression nur wenig in Bezug auf funktionelle Veränderungen untersucht worden. Einige Autoren wiesen eine Abnahme der Aktivität bei Depressiven nach [de Asis et al., 2001; Bremner et al., 2004], während andere keine oder erhöhte Aktivierungsunterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen fanden [Biver et al., 1994; Videbech et al., 2001].

### *Amygdala*

Die Amygdalae sind dagegen ein Gebiet, das mit funktioneller Bildgebung schon oft dargestellt wurde und häufig eine erhöhte Aktivität bei depressiven Patienten zeigt [Abercrombie et al., 1998; Drevets et al., 1992, 2002a]. Dagegen finden Biver et al. (1994) keine erhöhte Aktivierung oder Drevets et al. (2002b) diese nur bei bestimmten depressiven Subtypen.

### *Andere Regionen*

Andere paralimbisch-limbische (anteriorer Temporallappen, Insel) und subkortikale Areale (Thalamus) sind mit funktionellen Veränderungen bei Depression aufgefallen, aber die Variabilität der Ergebnisse ist höher [Drevets 2000b; Kimbrell et al., 2002; Klemm et al., 1996].

Insgesamt lässt sich sagen, dass bei depressiven Patienten Veränderungen des regionalen Glucosemetabolismus und des regionalen Blutflusses in den genannten Regionen identifiziert wurden, diese allerdings nicht in jeder Studie reproduziert werden und hinsichtlich ihrer Polarität sehr heterogen sind.



### 2.5.2. Neurofunktionelle Bildgebung bei erfolgreichem Therapieverlauf depressiver Patienten

Viele Studien konnten in den letzten Jahren zeigen, dass eine erfolgreiche antidepressive Behandlung bei Depression mit einer Rückbildung bzw. Normalisierung der abnorm erhöhten bzw. erniedrigten Aktivität in den betroffenen Hirnregionen einhergeht. Aber auch hier sind die Ergebnisse nicht über alle Studien hinweg hinsichtlich der Lokalisation und der Polarität von Veränderungen übereinstimmend.

Im Folgenden soll nun ein Überblick zum Stand der Literatur über Therapieverläufe bei Depression gegeben werden, wobei diese nach Therapieverfahren sortiert sind.

Am häufigsten sind nach medikamentöser Therapie (unter anderem trizyklische Antidepressiva und SSRI) Veränderungen im präfrontalen Kortex beschrieben worden, welche oft durch eine Normalisierung der „Hypofrontalität“ imponieren [Baxter et al., 1989; Bench et al., 1995; Buchsbaum et al., 1997; Kennedy et al., 2001; Mayberg et al., 2000]. Es gibt aber auch Studien, die im Therapieverlauf eine Abnahme der Aktivität im präfrontalen Kortex zeigen [Holthoff et al., 2004; Saxena et al., 2002]. Des Weiteren sind Veränderungen in paralimbisch-limbischen (Cingulum, Amygdala, Hippokampus, Insel) und subkortikalen (Nucleus Caudatus, Pallidum, Thalamus) Regionen nach erfolgreicher medikamentöser Therapie beschrieben worden [Bench et al., 1995; Brody et al., 1999; Buchsbaum et al., 1997; Davies et al., 2003; Drevets et al., 2002a; Goodwin et al., 1993; Holthoff et al., 2004; Kennedy et al., 2001; Mayberg et al., 2000; Saxena et al., 2002].

Einige Arbeiten zu Therapieeffekten nach antidepressiver Therapie sind in Tabelle 1 (siehe nächste Seite) zusammengestellt.

Autor	Gruppen- größe		Therapie- verfahren	Bild- gebung	Letzter Scan nach	Aus- wertung mittels	Veränderungen im Therapieverlauf bei Respondern
	Dep	Kon					
Buchsbaum et al., 1997	39	28	Sertralin (SSRI)	FDG-PET	10 Wochen Therapie	ROI- Analyse	↓ Cingulum, Thalamus ↑ medialer frontaler Kortex
Mayberg et al., 2000	10	0	Fluoxetin (SSRI)	FDG-PET	6 Wochen Therapie	voxel-by- voxel	↓ Hippokampus, Insel, Pallidum, subgenuales Cingulum ↑ PFC, Cingulum
Nobler et al., 2001	10	0	EKT	FDG-PET	5 Tage nach letzter EKT	SPM 96	↓ frontaler Kortex, ant. und post. Cingulum
Kennedy et al., 2001	13	24	Fluoxetin (SSRI)	FDG-PET	6 Wochen Therapie	SPM 96	↓ Insel, re. Hippokampus/Parahippokampus ↑ PFC, Parietalkortex, ant. Cingulum
Drevets et al., 2002a	20	0	Sertralin (SSRI)	FDG-PET	Mind. 6 Wochen Therapie	ROI- Analyse	↓ li. Amygdala, li. subgenuales ant. Cingulum
Saxena et al., 2002	25	16	Paroxetin (SSRI)	FDG-PET	8-12 Wochen Therapie	SPM 96	↓ li. ventrolateraler PFC ↑ re. Striatum
Davies et al., 2003	7	0	Venlafaxin (SSNRI)	HMPAO- SPECT	6 Wochen Therapie	SPM 99	↑ Thalamus ↓ Temporalkortex, re. Cerebellum
Holthoff et al., 2004	41	0	Citalopram (SSRI) (27) Mirtazapin (SNRI) (14)	FDG-PET	Mind. 12 Wochen Therapie	ROI- Anyalyse + SPM 99	↓ li. PFC, li. ant. Cingulum, Thalamus, Putamen, Cerebellum

Tabelle 1:

Zusammenstellung antidepressiver Therapieeffekte auf Hirndurchblutung und -metabolismus

Abkürzungen:

Dep: Depressive Patienten; Kon: Kontrollen; EKT: Elektrokonvulsionstherapie; PFC: präfrontaler Kortex; ant.: anterior; post.: posterior; li.: links; re.: rechts; ↑,↓ zeigen die Aktivitätszunahme bzw. -abnahme in den jeweiligen Regionen an.

Interessanterweise sind diese Veränderungen nicht nur in Studien mit medikamentöser Behandlung (z.B. SSRI) beschrieben worden, sondern auch in Studien mit anderen Therapieansätzen.

So zeigt eine Studie mit 15 depressiven Patienten von Wu et al. (1992) nach erfolgreicher Schlafentzugsbehandlung Veränderungen im Cingulum.

Nach Elektrokonvulsionstherapie (EKT) zeigte sich nach Remission der depressiven Symptomatik bei 10 Respondern eine Abnahme der Aktivität im frontalen und parietalen Kortex, anterioren und posterioren Gyrus Cinguli und im linken temporalen Kortex [Nobler et al. 2001].

Auch nach repetitiver transkranieller Magnetstimulation („repetitive Transcranial Magnetic Stimulation“, rTMS) zeigten sich bei einer Studie mit 10 depressiven Patienten Veränderungen in frontalen, limbischen und paralimbischen Regionen, deren Polarität aber von der verwendeten Frequenz abhing [Speer et al., 2000].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die beschriebenen Veränderungen in der Aktivität bestimmter Regionen während des Therapieverlaufs häufig in der Polarität widersprechen. Auch ist die Stichprobengröße der einzelnen Studien recht gering. Erforderliche Veränderungen für eine klinische Remission sind daher bisher nicht ermittelt worden und man hat auch noch keine klaren Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapieansätzen finden können [Mayberg 2003].

### 2.5.3. Neurofunktionelle Regionen, die als Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie gelten könnten

Trotz dieser heterogenen Befunde im Therapieverlauf bei Depression findet sich immer wieder die Tatsache, dass sich Responder von Nonrespondern nicht nur klinisch, sondern auch neurofunktionell in ihrer Aktivitätsverteilung unterscheiden. Dies wirft die relevante klinische Frage auf, ob sich das schon

vor Therapiebeginn bei diesen beiden Gruppen manifestiert. Wäre dies der Fall, so könnte gegebenenfalls ein Anschlag auf eine bestimmten Therapie vorausgesagt werden.

In bisherigen Studien dazu hat sich gezeigt, dass die Aktivität des Gyrus Cinguli vor Therapiebeginn eine prädiktive Rolle spielen könnte, wobei aber auch hier die Ergebnisse nicht dieselbe Polarität aufweisen und kontrovers diskutiert werden.

Mayberg et al. (1997) zeigten in einer Studie mit 18 depressiven Patienten, von denen 13 ein SSRI erhielten, dass spätere Responder vor Therapiebeginn einen erhöhten Metabolismus im anterioren Cingulum im Gegensatz zu Nonrespondern besaßen.

In Kontrast zu diesen Ergebnissen von Mayberg et al. fanden Brody et al. (1999) in einer Studie mit 16 depressiven Patienten, dass die Responder bei Therapie mit dem SSRI Paroxetin anfangs einen erniedrigten Metabolismus im anterioren Cingulum hatten.

Ebenso konnten Buchsbaum et al. (1997) in einer Studie an 39 depressiven Patienten zeigen, dass ein erhöhter Metabolismus im posterioren Gyrus Cinguli vor Therapiebeginn mit dem SSRI Sertralin Responder von Kontrollen unterschied, welcher sich dann im Verlauf normalisierte.

Auch Drevets et al. (2002a) konnten eine kongruente Beobachtung bei 20 depressiven Patienten wiederum mit dem SSRI Sertralin machen.

Dagegen beobachteten Mayberg et al. (2002) in einer Studie mit 17 depressiven Patienten, dass sich schon nach einer Woche Therapie mit dem SSRI Fluoxetin bzw. einem Placebo die späteren Responder durch eine Erhöhung der Aktivität im posterioren Gyrus Cinguli auszeichneten, welche dann auch nach sechs Wochen persistierte.

Bei Respondern auf eine Schlafentzugsbehandlung fand sich vor Therapiebeginn im Gegensatz zu Nonrespondern ein signifikant erhöhter

Metabolismus im Gyrus Cinguli, der sich nach Therapie normalisierte. Diese Studie umfasste 15 depressive Patienten [Wu et al., 1992].

Alle diese Studien mit ihren unterschiedlichen Beobachtungen und Ergebnissen zeigen einerseits, dass es neurofunktionelle Regionen im Gehirn gibt, die in der Pathophysiologie, Therapie und Therapie-Prädiktion der Depression eine Rolle spielen, es aber andererseits weiterer Studien bedarf, um diese Regionen noch klarer zu definieren und ihren jeweiligen Anteil in der Entstehung bzw. Rückbildung der Depression zu ergründen.

#### 2.6. Zielsetzung dieser Studie

Betrachtet man die Studien, die bisher zum Therapieverlauf bei Depression erfolgt sind, so fallen zwei Punkte auf:

- 1) Die Ergebnisse sind heterogen.
- 2) Der Stichprobenumfang ist jeweils gering.

Somit war es das vorrangige Ziel dieser Studie, an einer größeren Patientengruppe mit Depression den Therapieverlauf unter einheitlicher antidepressiver Medikation zu untersuchen, um repräsentativere Ergebnisse zu erhalten.

Das zweite Ziel bestand darin, herauszufinden, ob sich Responder und Nonresponder schon vor Therapiebeginn voneinander signifikant unterscheiden, um so gegebenenfalls eine neurofunktionelle Region für eine Therapie-Prädiktion zu finden.

### 3. Methoden

#### 3.1. Studiendesign

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über den Ablauf der vorliegenden Studie, die Zusammensetzung der Stichprobe und die Therapie der beteiligten depressiven Patienten.

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

##### 3.1.1. Studienablauf

In diese Studie wurden aktuell depressive, erwachsene Probanden (Alter >18 Jahre) aufgenommen, welche die Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manual für psychische Störungen Version 4 (DSM-IV) für eine depressive Episode erfüllten und deren Symptomatik eine Krankenhaus-Aufnahme und dementsprechende Therapie rechtfertigte. Alle Patienten dieser Studie wurden unter stationären Bedingungen in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn behandelt.

Die Patienten wurden einer gründlichen medizinischen, wie auch psychiatrischen Untersuchung unterzogen, um Co-Morbiditäten, körperliche Einschränkungen und die allgemeine medizinische Verfassung zu dokumentieren. Sowohl Patienten mit anderen Achse-1-Störungen gemäß den DSM-IV Kriterien ausgenommen Angst und somatoforme Störungen, als auch Patienten mit schwerwiegenden medizinischen Leiden, neurologischen Erkrankungen oder bekannten cerebralen Läsionen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Der Schweregrad der depressiven Symptomatik und die klinische Besserung wurde mit Hilfe des 17-item „Hamilton Rating Scale for Depression“ (HRSD) [Hamilton, 1960] zu Beginn der Behandlung (t1) mit dem SSRI Citalopram und nach 4 Wochen Therapie (t2) bestimmt.

Die Kriterien für eine Therapie-Response waren eine mindestens 50%ige Reduktion der psychopathologischen Symptome (Kriterium der Response) oder ein HRSD-Score  $\leq 8$  Punkte (Kriterium der Remission), was mit dem HRSD nach 4 Wochen gemessen wurde.

### 3.1.2. Stichprobenbeschreibung

Für die klinische Charakterisierung der beiden Stichproben (Responder und Nonresponder) wurden das Alter, das Geschlecht, der HRSD-Score zum Zeitpunkt t1, das Alter zu Beginn der Erkrankung, die Anzahl der depressiven Episoden und die Co-Medikation dokumentiert.

Die Patienten wurden nach vollständiger Erklärung des Studiendesigns und schriftlicher Einwilligung in die Studie aufgenommen.

### 3.1.3. Therapie

Alle Patienten wurden mit dem SSRI Citalopram behandelt. Während der 4 Wochen zwischen den beiden Scan-Zeitpunkten lag die Dosis pro Tag bei 20-30 mg. Als Co-Medikation wurde bei Bedarf Lorazepam verwendet. Andere psychotrope Medikation wurde nicht zugelassen.

## 3.2. Bildgebung

Zur Darstellung der neurofunktionellen Vorgänge während des Therapieverlaufs wurde die  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT verwendet. Die Vorgehensweise bei diesen Scans wird nun im Folgenden erläutert.

Für die Messung des regionalen cerebralen Blutflusses („regional Cerebral Blood Flow“, rCBF) zur Abschätzung der regionalen cerebralen Aktivität wurde zweimal eine SPECT-Hirnbildgebung durchgeführt. Der erste Scan erfolgte 5-7 Tage nach Beginn der Therapie mit dem SSRI Citalopram, nachdem eine gleichmäßige Zufuhr der Medikation erreicht worden war (t1). Der zweite Scan erfolgte nach 4 Wochen (t2). Im Mittel war der Abstand zwischen den beiden Scan-Zeitpunkten 28,6 Tage mit einer Standardabweichung von 3,2 Tagen.

Nach 20 Minuten unter Standard-Ruhebedingungen gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin [Tatsch et al., 2002] wurden 550-600 MBq stabilisiertes  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (Ceretec, Amersham Health Care, Little Chalfont, UK) intravenös injiziert und die Scans 20 bis 30 Minuten post injectionem aufgenommen. Für die SPECT-Aufnahmen wurde ein ringförmiges, für Hirnbildgebung bestimmtes SPECT-System (CERASPECT, Digital Scintigraphic Inc., Waltham, MA, USA) mit einem axialen Sichtfeld von 10,7 cm und einer transaxialen Auflösung von ~ 7-8 mm Halbwertsbreite („full width half maximum“, FWHM) verwendet.

Ein Scan dauerte 30 Minuten und wurde im „step-and-shoot“-Modus (120 Schritte, 3° pro Schritt, 15 Sekunden pro Schritt, rotierender Kollimator) durchgeführt, wobei ein symmetrisches Fenster von 20% um 140 keV zentriert und eine 128×128-Matrix verwendet wurde.

Die Bilder wurden mit Hilfe eines zweidimensionalen Butterworth-Filter (cut-off =  $1.0\text{ cm}^{-1}$ , order = 10) rekonstruiert und für Abschwächung korrigiert, was bei einer angenommenen gleichmäßigen Abschwächung innerhalb des Schädels mit Hilfe des Algorithmus nach Chang geschah [Chang, 1987]. Insgesamt wurden so 64 transaxiale Schnitte von  $1,67 \times 1,67 \times 1,67\text{ mm}$  Größe aufgenommen.



### 3.3. Statistik

An statistischen Verfahren wurden vor allem Teste verwendet, die mögliche Unterschiede in der Stichprobe aufdecken können. Weiterhin wurde als Software „statistical parametric mapping“ (SPM) in der Version von 1999 für die Bildauswertung und Bildgebungsstatistik benutzt. Auf diese statistischen Verfahren wird im Folgenden eingegangen.

#### 3.3.1. Stichprobenvergleich

Die beiden Stichproben wurden bezüglich der in Abschnitt 2.1.2. genannten Variablen mit Hilfe der Statistik-Software von SPSS 10.0.7 für Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) auf einem IBM-kompatiblen PC-Arbeitsplatz auf signifikante Unterschiede getestet. Kontinuierliche Variablen wurden nach Testung auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnoff-Anpassungstests parametrisch mittels t-Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Bei kategorisierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test zur Prüfung auf signifikante Unterschiede verwendet.

#### 3.3.2. SPM-Analyse

Unter Verwendung von SPM in der Version von 1999 (SPM99, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), welches in Matlab 6.0 auf einem PC-Arbeitsplatz integriert war, wurde eine Voxel-by-Voxel-Analyse durchgeführt [Friston et al., 1995].

Bilder mit relativer Tracer-Verteilung wurden im stereotaktischen MNI- (Montreal Neurological Institute) Raum zu einem vordefinierten 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 (globaler Mittelwert=50) und mit einem Schwellenwert von 80% proportional skaliert [Acton und Friston, 1998].

Es wurden insgesamt vier Voxel-by-Voxel-Analysen durchgeführt. Ein ungepaarter t-Test wurde verwendet, um Unterschiede im rCBF zwischen Respondern und Nonrespondern zu Beginn der Behandlung (t1) festzustellen. Die Veränderungen des rCBF im Verlauf der Therapie wurden für jede Gruppe mit einem gepaarten t-Test (t2-t1) getestet und schließlich wurde eine Kreuzanalyse (beide Gruppen und beide Scan-Zeitpunkte) durchgeführt, um gegensätzliche Verläufe des rCBF zwischen den beiden Gruppen darzustellen.

Die SPM-Analyse für den Vorher-Nachher-Vergleich wurde mit einem Design-Modell von einem Scan pro Bedingung als gepaarter t-Test durchgeführt. Alle Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen wurden ab einer Signifikanzschwelle von  $p < 0,005$  unkorrigiert für multiple Testung untersucht. Der Schwellenwert für die Voxel-Clustergröße betrug 100 zusammenhängende Voxel. Die MNI Koordinaten wurden in die Talairach Koordinaten überführt, wobei M. Brett's lineare Transformation verwendet wurde ([www.mrcbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispac.html](http://www.mrcbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispac.html)).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Stichprobenvergleich

65 Patienten, davon 47 weiblich und 18 männlich, erfüllten die nötigen Kriterien, um an dieser Studie teilzunehmen. Nach 4 Wochen Therapie mit dem SSRI Citalopram erfüllten 35 Patienten die Response-Kriterien, wohingegen 30 Patienten eine geringere als 50%ige Reduktion der psychopathologischen Symptome und einen Endscore (t2) von > 8 Punkten im HRSD aufwiesen und damit als Nonresponder klassifiziert wurden.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer demographischen und klinischen Eigenschaften, einschließlich ihres HRSD-Scores zu Beginn der Therapie (t1) (siehe dazu auch Tabelle 2).

	<b>Responder (n = 35)</b>	<b>Nonresponder (n = 30)</b>	<b>p- Wert</b>
Alter (MW in Jahren $\pm$ SD)	46,00 $\pm$ 13,58	44,50 $\pm$ 13,93	n.s.
Geschlecht (% weiblich)	71,4	73	n.s.
HRSD t1 (MW der Scores $\pm$ SD)	26,57 $\pm$ 5,53	26,37 $\pm$ 6,34	n.s.
Alter zu Beginn der Erkrankung (MW in Jahren $\pm$ SD)	35,66 $\pm$ 11,45	34,39 $\pm$ 13,04	n.s.
Anzahl der depressiven Episoden (MW $\pm$ SD)	2,48 $\pm$ 1,84	3,31 $\pm$ 3,31	n.s.
Co-Medikation Lorazepam (%)	60	70	n.s.

Tabelle 2:

Demographische und klinische Eigenschaften der Studienpopulation

Abkürzungen:

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.s.: nicht signifikant

#### 4.2. SPM-Analyse

Es wurden insgesamt 4 Analysen unter SPM99 durchgeführt, um zu zeigen, wie sich der jeweilige Therapieverlauf von Respondern und Nonrespondern neurofunktionell darstellte. So wurden die Scans vor Therapiebeginn (t1) dieser beiden Gruppen verglichen, der Therapieverlauf jeder einzelnen dieser Gruppen getestet (t2-t1) und schließlich eine Kreuzanalyse durchgeführt, die beide Gruppen und die zwei Scan-Zeitpunkte (t1 und t2) beinhaltete.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Analysen dargestellt. In den Tabellen sind die signifikanten Voxel-Cluster mit anatomischer Region, Hemisphäre, korrespondierender Brodmann Area, p-Wert, z-Wert, räumlicher Ausdehnung in Voxeln und den Talairch-Koordinaten des höchsten Voxel-Peaks in Millimetern aufgelistet. Die fettmarkierten Zeilen zeigen den größten Peak einer Region an, während ggf. darunter folgende, nicht-fettmarkierte Zeilen weitere Peaks anzeigen. Als signifikant wurden Ergebnisse bei  $p < 0,005$  und einer Voxel-Clustergröße  $> 100$  gewertet.

Die farbigen Abbildungen zeigen einige ausgewählte Voxel-Cluster aus der SPM-Analyse in depressionsrelevanten Hirnregionen, in denen eine Veränderung im rCBF gefunden wurde. Die Voxel-Cluster wurden auf ein T1-gewichtetes, standardisiertes Gehirn projiziert und werden in der üblichen, standardisierten Schnittführung in sagittaler, koronaler und transversaler Richtung dargestellt. Die dazugehörige Skala zeigt den z-Wert der gefundenen Veränderungen an.

#### 4.2.1. Vergleich von Respondern und Nonrespondern vor Therapiebeginn

Da in dieser Studie keine gesunden Probanden als Kontrollen zur Verfügung standen, sind die Ergebnisse dieses Vergleiches vor Therapiebeginn (t1) jeweils relativ auf die andere Gruppe bezogen zu verstehen, das heißt eine rCBF-Zunahme bei den Respondern relativ zu den Nonrespondern bedeutet gleichzeitig eine rCBF-Abnahme bei den Nonrespondern relativ zu den Respondern.

Der Vergleich von Respondern und Nonrespondern vor Therapiebeginn (t1) ergab keine signifikanten Regionen mit rCBF-Abnahme bei den Respondern relativ zu den Nonrespondern ( $p < 0,005$ , Voxel-Clustergröße  $> 100$ ).

Doch zeigten sich auf dem gleichen Signifikanzniveau Zunahmen im rCBF bei den Respondern relativ zu den Nonrespondern (siehe Tabelle 3).

Diese fanden sich in der linken Hemisphäre im superioren frontalen Gyrus (Brodmann Area (BA) 10, siehe Abbildung 1) und inferioren frontalen Gyrus (BA 47).

Die rechte Hemisphäre zeigte drei signifikante Regionen, und zwar wiederum im inferioren frontalen Gyrus (BA 45), der Insel (BA 13) und im posterioren Gyrus Cinguli (BA 23, siehe Abbildung 2).

<b>Anatomische Region</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>Brodmann Area</b>	<b>p-Wert</b>	<b>z-Wert</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>Peak-Koordinaten {x,y,z} (mm)</b>
<b>Superiorer Frontaler Gyrus</b>	<b>links</b>	<b>10</b>	<b>.000</b>	<b>3.73</b>	<b>596</b>	<b>-26 49 10</b>
Superiorer Frontaler Gyrus	links	10	.001	3.06		-24 58 -8
<b>Insel</b>	<b>rechts</b>	<b>13</b>	<b>.000</b>	<b>3.59</b>	<b>278</b>	<b>34 2 11</b>
<b>Inferiorer Frontaler Gyrus</b>	<b>links</b>	<b>47</b>	<b>.000</b>	<b>3.47</b>	<b>563</b>	<b>-32 25 -6</b>
<b>Posteriores Cingulum</b>	<b>rechts</b>	<b>23</b>	<b>.000</b>	<b>3.42</b>	<b>762</b>	<b>4 -47 23</b>
Lingualer Gyrus	rechts	19	.001	3.17		4 -60 0
Posteriores Cingulum	links	30	.002	2.85		0 -62 10
<b>Inferiorer Frontaler Gyrus</b>	<b>rechts</b>	<b>45</b>	<b>.002</b>	<b>2.90</b>	<b>262</b>	<b>50 22 4</b>
Präcentraler Gyrus	rechts	44	.002	2.90		53 10 5

Tabelle 3:

Regionen mit Zunahmen des rCBF bei den Respondern relativ zu den Nonrespondern vor Therapiebeginn

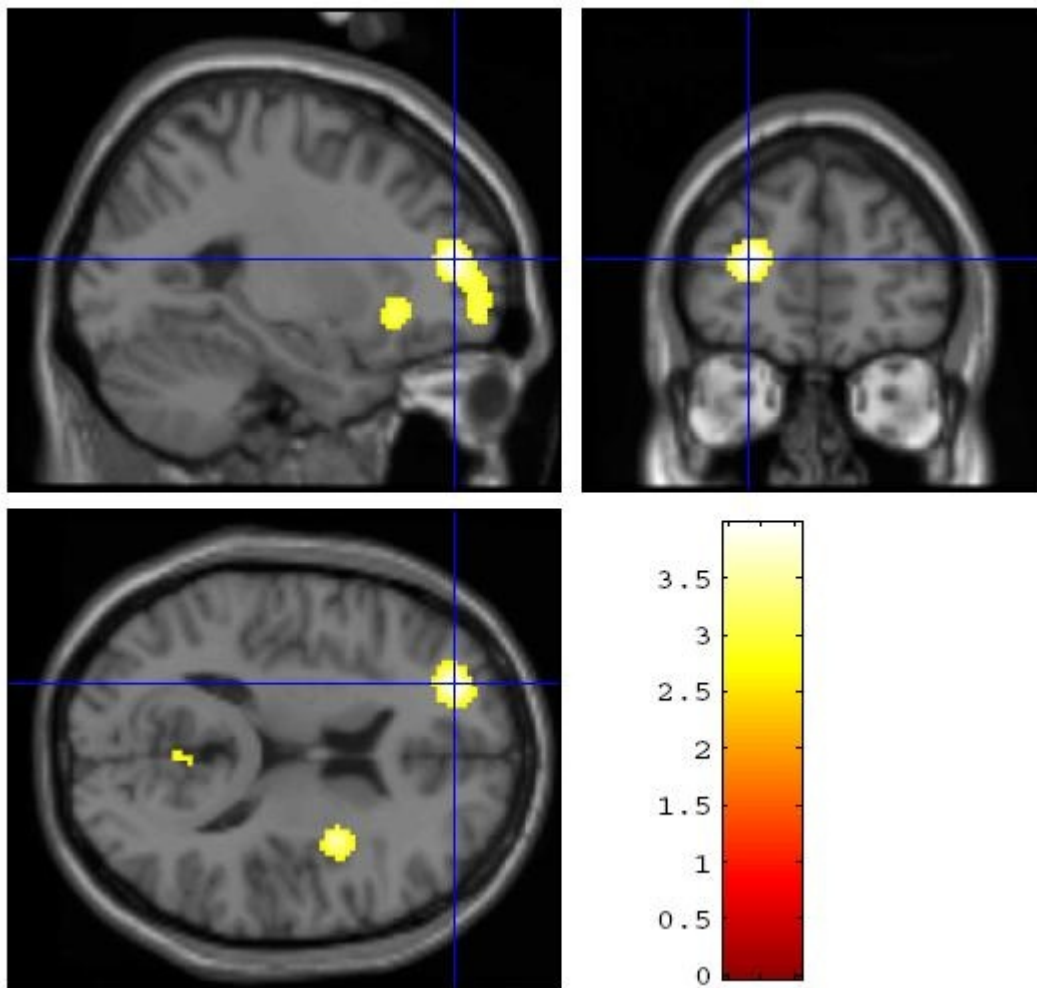


Abbildung 1:

Zunahme des rCBF im präfrontalen Kortex (BA 10) bei den Respondern relativ zu den Nonrespondern vor Therapiebeginn

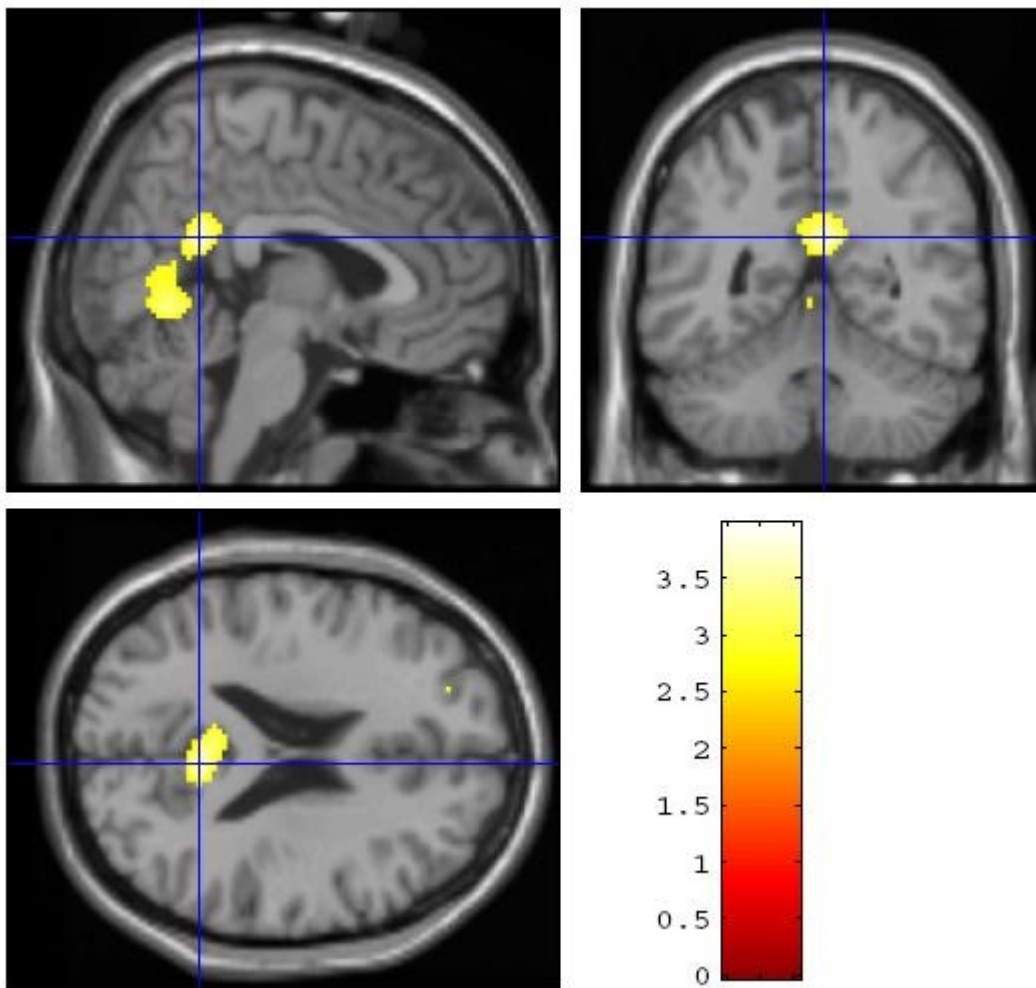


Abbildung 2:

Zunahme des rCBF im posterioren Gyrus Cinguli (BA 23) bei den Respondern relativ zu den Nonrespondern vor Therapiebeginn



#### 4.2.2. Nonresponder im Therapieverlauf

Bei diesem Test wurden die zwei Scanzeitpunkte (t1 und t2) der Nonresponder untersucht, um etwaige Veränderungen im Therapieverlauf aufzudecken.

Der Therapieverlauf der Nonresponder ergab keine signifikanten Regionen mit rCBF-Abnahme ( $p < 0,005$ , Voxel-Clustergröße  $> 100$ ).

Doch zeigten sich auf dem gleichen Signifikanzniveau Zunahmen im rCBF während des Therapieverlaufs (siehe Tabelle 4).

Diese fanden sich ausschließlich in der linken Hemisphäre im Nucleus lentiformis (Putamen) und auch im posterioren Gyrus Cinguli (BA 29, siehe Abbildung 3).

---

<b>Anatomische Region</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>Brodmann Area</b>	<b>p-Wert</b>	<b>z-Wert</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>Peak-Koordinaten {x,y,z} (mm)</b>
<b>Posteriores Cingulum</b>	<b>links</b>	<b>29</b>	<b>.000</b>	<b>3.59</b>	<b>109</b>	<b>-2 -49 1</b>
<b>Nucleus Lentiformis</b>	<b>links</b>	<b>Putamen</b>	<b>.001</b>	<b>3.14</b>	<b>174</b>	<b>-24 -9 17</b>
Insel	links	13	.001	3.00		-40 -11 12

Tabelle 4:

Regionen mit Zunahmen des rCBF im Therapieverlauf bei den Nonrespondern

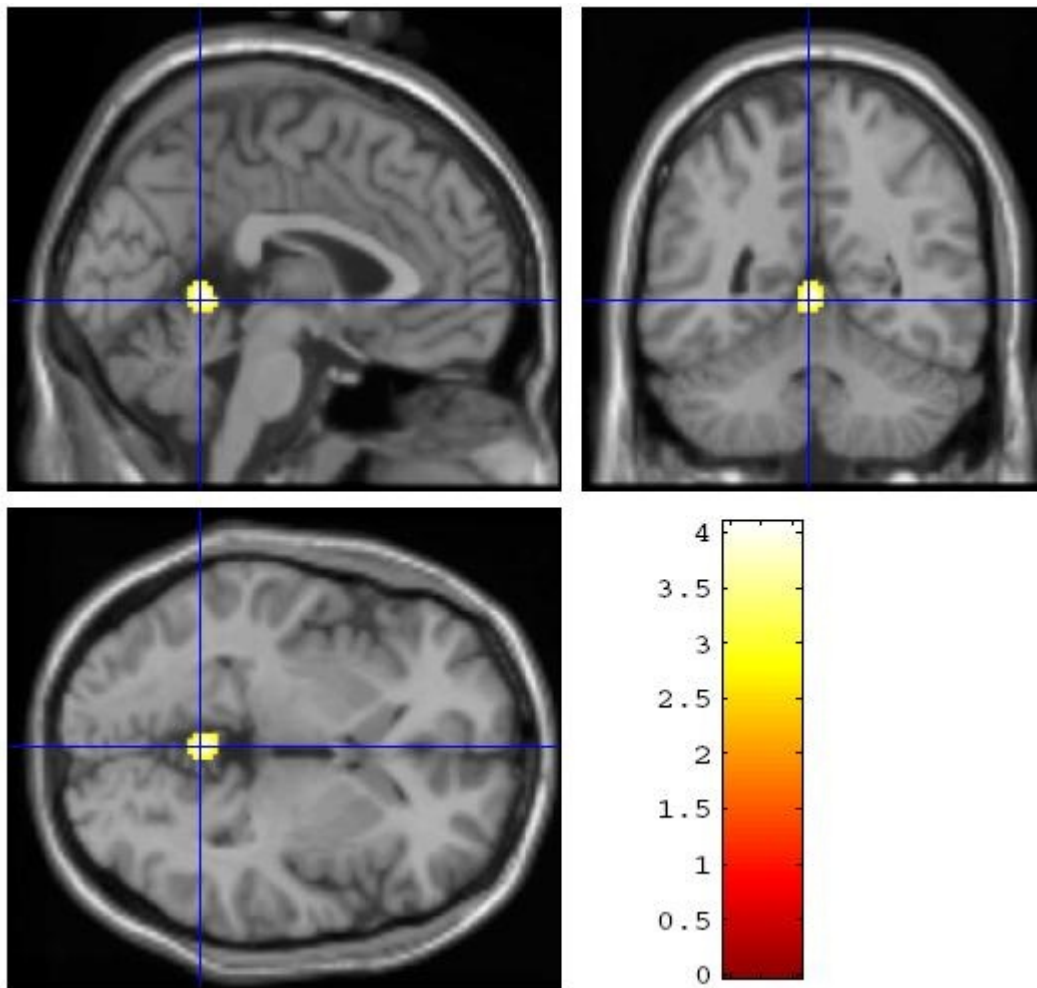


Abbildung 3:  
Zunahme des rCBF im posterioren Gyrus Cinguli (BA 29) während des  
Therapieverlaufs bei den Nonrespondern

#### 4.2.3. Responder im Therapieverlauf

Bei diesem Test wurden die zwei Scanzeitpunkte (t1 und t2) der Responder untersucht, um etwaige Veränderungen im Therapieverlauf aufzudecken.

Der Therapieverlauf der Responder ergab keine signifikanten Regionen mit rCBF-Zunahme ( $p < 0,005$ , Voxel-Clustergröße  $> 100$ ).

Doch zeigten sich auf dem gleichen Signifikanzniveau Abnahmen im rCBF während des Therapieverlaufs (siehe Tabelle 5).

Diese fanden sich ausschließlich in der rechten Hemisphäre im inferioren frontalen Gyrus (BA 47) und im Gyrus Cinguli (BA 23) sowie dem posterioren Gyrus Cinguli (BA 23, siehe Abbildung 4).

<b>Anatomische Region</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>Brodmann Area</b>	<b>p-Wert</b>	<b>z-Wert</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>Peak-Koordinaten {x,y,z} (mm)</b>
<b>Posteriores Cingulum</b>	<b>rechts</b>	<b>23</b>	<b>.000</b>	<b>4.07</b>	<b>136</b>	<b>8 -32 27</b>
Posteriores Cingulum	rechts	23	.002	2.96		2 -47 24
<b>Inferiorer Frontaler Gyrus</b>	<b>rechts</b>	<b>47</b>	<b>.000</b>	<b>3.36</b>	<b>124</b>	<b>30 33 0</b>

Tabelle 5:

Regionen mit Abnahmen des rCBF im Therapieverlauf bei den Respondern

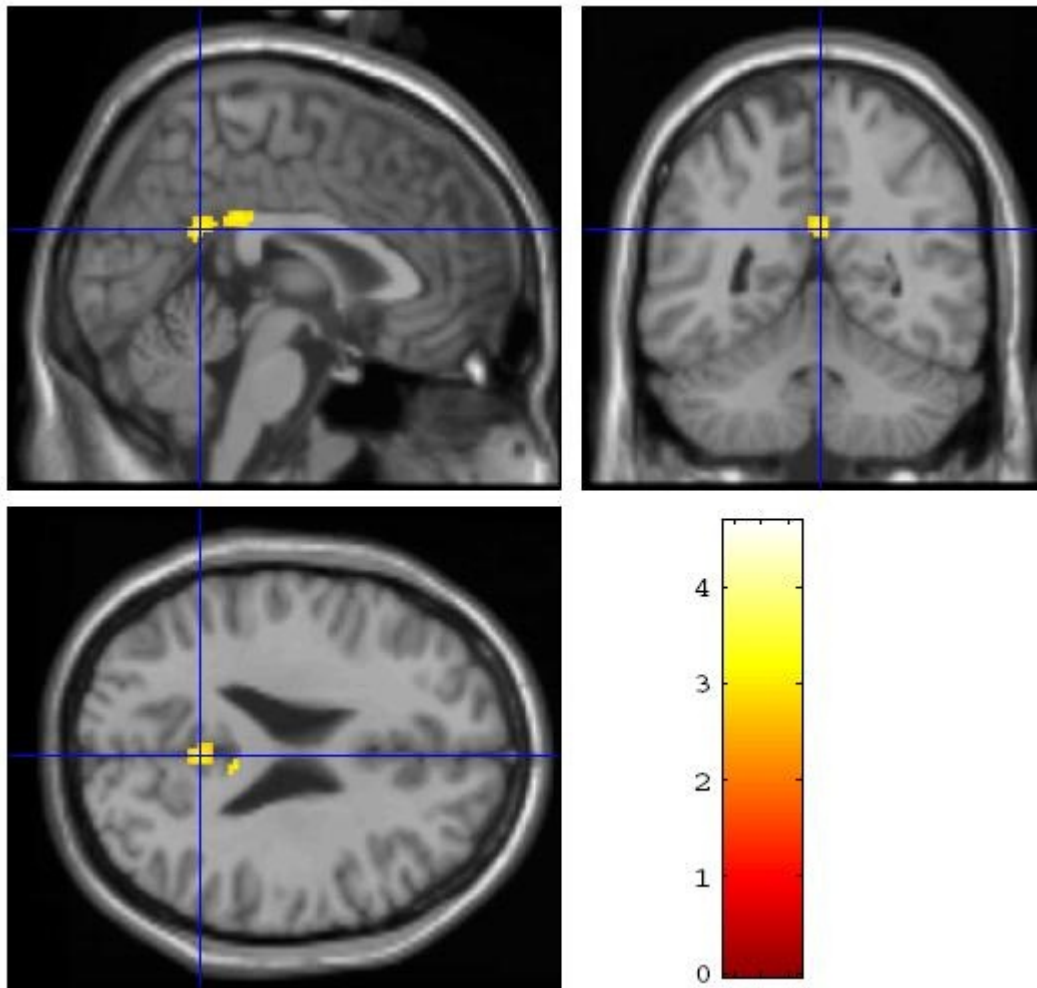


Abbildung 4:  
Abnahme des rCBF im posterioren Gyrus Cinguli (BA 23) während des  
Therapieverlaufs bei den Respondern

#### 4.2.4. Kreuzanalyse

Für die Kreuzanalyse wurden Responder und Nonresponder mit ihren jeweiligen zwei Scanzeitpunkten (t1 und t2) in den Test miteinbezogen, um mögliche Unterschiede im Therapieverlauf zwischen den beiden Gruppen aufzuzeigen. Da wiederum keine Kontrollen zur Verfügung standen, müssen die Ergebnisse jeweils auf die andere Gruppe bezogen werden.

Die Kreuzanalyse ergab keine signifikanten Regionen mit rCBF-Zunahme bei den Respondern relativ zu den Nonrespondern ( $p < 0,005$ , Voxel-Clustergröße  $> 100$ ).

Doch zeigten sich auf dem gleichen Signifikanzniveau Abnahmen im rCBF bei den Respondern relativ zu den Nonrespondern (siehe Tabelle 6).

Diese fanden sich in der linken Hemisphäre im inferioren frontalen Gyrus (BA 47), der Insel (BA 13), posterioren Gyrus Cinguli (BA 29, siehe Abbildung 5) und Gyrus Cinguli (BA 31, siehe Abbildung 6).

<b>Anatomische Region</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>Brodmann Area</b>	<b>p-Wert</b>	<b>z-Wert</b>	<b>Clustergröße (Voxel)</b>	<b>Peak-Koordinaten {x,y,z} (mm)</b>
<b>Posteriores Cingulum</b>	<b>links</b>	<b>29</b>	<b>.000</b>	<b>4.10</b>	<b>203</b>	<b>-4 -45 1</b>
<b>Inferiorer Frontaler Gyrus</b>	<b>links</b>	<b>47</b>	<b>.000</b>	<b>3.42</b>	<b>204</b>	<b>-36 17 -3</b>
<b>Insel</b>	<b>links</b>	<b>13</b>	<b>.000</b>	<b>3.42</b>	<b>304</b>	<b>-40 -7 10</b>
Nucleus Lentiformis	links	Putamen	.003	2.76		-28 0 0
<b>Gyrus Cinguli</b>	<b>links</b>	<b>31</b>	<b>.001</b>	<b>3.17</b>	<b>170</b>	<b>0 -45 26</b>

Tabelle 6:

Regionen mit Abnahmen des rCBF nach der Kreuzanalyse für die Responder

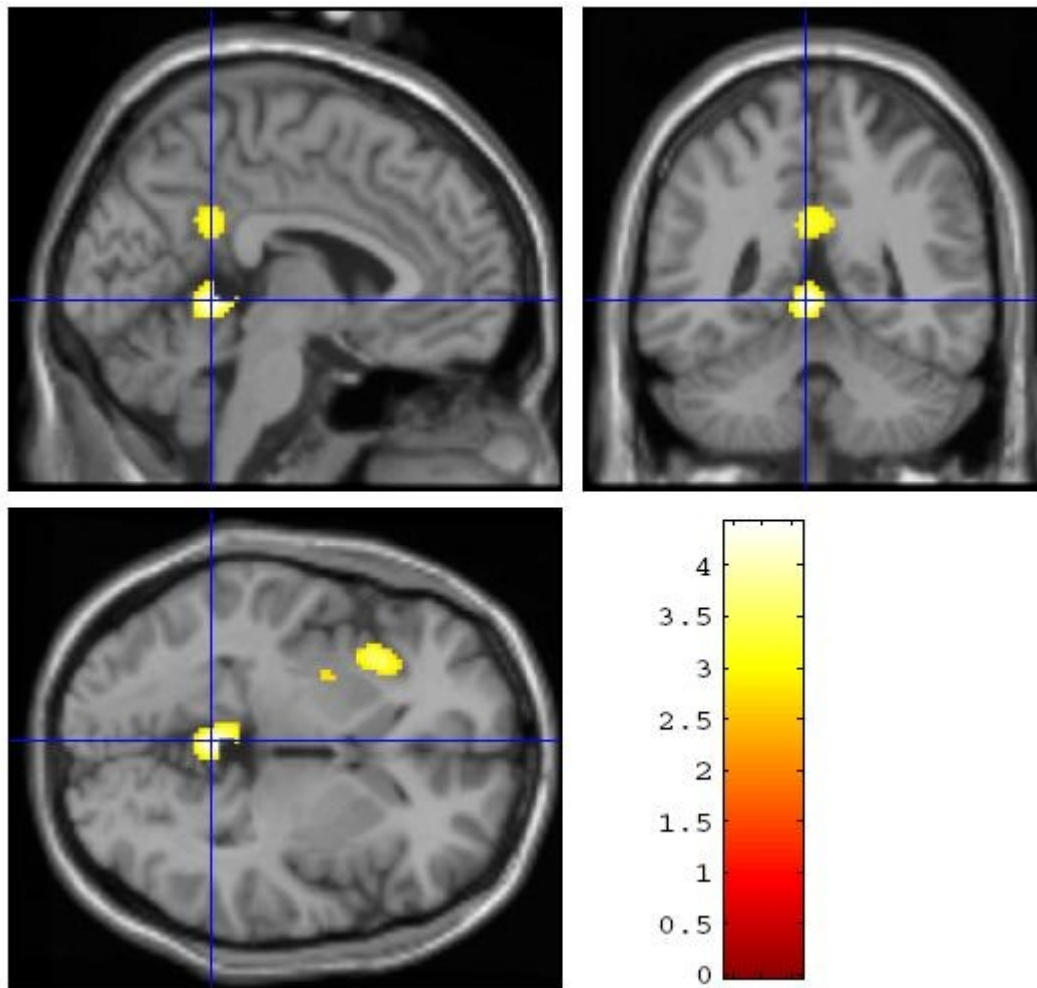


Abbildung 5:  
Abnahme des rCBF im posterioren Gyrus Cinguli (BA 29) nach der Kreuzanalyse für die Responder

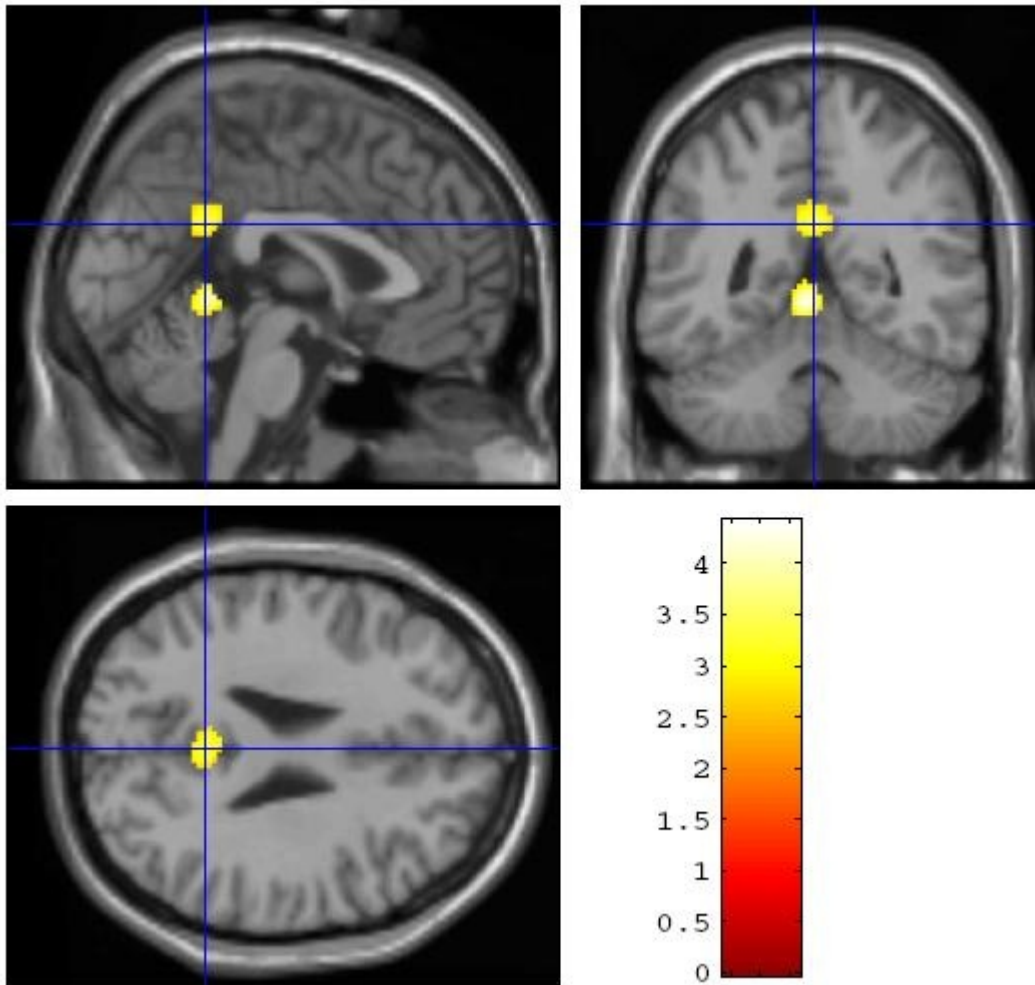


Abbildung 6:  
Abnahme des rCBF im Gyrus Cinguli (BA31) nach der Kreuzanalyse für die Responder



## 5. Diskussion

In dieser Studie zeigten Responder und Nonresponder deutliche Unterschiede zu Beginn der Therapie und auch in den Veränderungen des rCBF im Verlauf der Therapie. Die zentralen Ergebnisse der hier präsentierten Daten sind die Unterschiede in der Aktivität des posterioren Gyrus Cinguli zwischen Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt t1 und der signifikant gegensätzliche Verlauf beider Gruppen in dieser Region.

Responder zeigten im Therapieverlauf eine signifikante Abnahme der Aktivität im posterioren Gyrus Cinguli (BA 23), welcher zu Beginn der Therapie (t1) einen erhöhten rCBF im Vergleich zu den Nonrespondern aufwies. Jedoch fand sich in der Gruppe der Nonresponder eine Zunahme in der Aktivität in einer etwas mehr rostral gelegenen Region des posterioren Gyrus Cinguli (BA 29), welche in direkter Nachbarschaft zur BA 23 liegt.

Zusätzlich fand sich ein erhöhter rCBF bei den Respondern im linken superioren und inferioren frontalen Gyrus (BA 10 und 47), im rechten inferioren frontalen Gyrus (BA 45) und in der rechten Insel (BA 13). Obwohl der linke inferiore frontale Gyrus (BA 47) zu Beginn der Therapie Unterschiede zwischen beiden Gruppen aufwies und einen gegensätzlichen Verlauf mit einer ausgeprägten Abnahme bei den Respondern zeigte, erreichte diese Region keine Signifikanz im gepaarten t-Test für die Verläufe der einzelnen Gruppen.

### 5.1. Einschränkungen dieser Studie

Die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse kann eingeschränkt sein, weil die neuesten neurofunktionellen Studien zur Depression mit Hilfe des FDG-PET durchgeführt wurden, welche eine bessere räumliche, jedoch schlechtere zeitliche Auflösung besitzt. Um bei dieser eingeschränkten räumlichen Auflösung Typ 1-Fehler zu vermeiden, wurde ein hoher Voxel-Schwellenwert von 100 zusammenhängenden Voxeln gewählt.

Weiterhin muss die Tatsache berücksichtigt werden, dass sich alle Patienten schon zum Zeitpunkt t1 (erster Scan und erste psychopathologische Testung) in medikamentöser Behandlung befanden. Da diese Studie in einem klinischen Rahmen stattfand, hatten alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, akute Symptome und benötigten eine Therapie ab dem Zeitpunkt ihrer Krankenhaus-Aufnahme, so dass nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) für affektive Störungen eine sofortige pharmakologische, antidepressive Behandlung erfolgen musste. Die Verzögerung der psychopharmakologischen Behandlung oder gar die Absetzung bestehender Medikation wäre nicht von der Ethikkommission der Universität Bonn akzeptiert worden. Es war möglich, alle Patienten innerhalb der ersten Woche der Behandlung dem ersten SPECT-Scan zu unterziehen, nachdem eine gleichmäßige Zufuhr der Medikation erreicht worden war. Die HRSD-Scores konnten zeigen, dass die depressive Symptomatik zu diesem Zeitpunkt sehr hoch war.

Somit besitzt diese Studie einen sehr realitätsnahen Charakter, da zum einen die Hirnperfusions-SPECT das in Deutschland am weitesten verbreitete nuklearmedizinische Verfahren zur neurofunktionellen Hirnbildgebung ist und zum zweiten diese Studie unter den üblichen klinischen Bedingungen der

stationären Versorgung erfolgte. Die Ergebnisse dieser Studie würden sich daher sehr leicht an vielen Orten und nicht nur an ausgewählten Zentren reproduzieren lassen.

Mit Citalopram wurde außerdem ein SSRI verwandt, dessen Effektivität als Antidepressivum bekannt ist [Stahl, 2000]. Citalopram ist auch das selektivste Medikament unter den Serotoninselektiven Wiederaufnahmehemmern, da es eine viel höhere Affinität für den Serotonin-Transporter zeigt als für irgendeinen anderen Monoamin-Transporter oder Rezeptor [Hytell, 1977]. Über die gesamte Studiendauer erhielten alle Patienten dieser Studie eine einheitliche Medikation mit dem SSRI Citalopram, so dass Einflüsse durch eine heterogene antidepressive Medikation weitgehend minimiert werden konnten.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe von SPM99 durchgeführt, wobei ein Signifikanz-Schwellenwert von  $p < 0,005$  unkorrigiert für multiple Testung verwendet wurde, was diese Studie anfällig für Typ 1-Fehler macht. Jedoch entspricht das Studiendesign dieser Studie einer orientierenden Untersuchung zur Hypothesen-Generierung. Mit nur einem Scan pro Bedingung wurden die Freiheitsgrade in den SPM-Analysen begrenzt, was dementsprechend zu einer recht konservativen Testung führt [Acton und Friston, 1998]. Daher wurde nicht für die multiple Testung korrigiert, um Typ 2-Fehler zu vermeiden. Auch zeichnet sich diese Studie im Vergleich zu bisherigen Studien durch einen größeren Stichprobenumfang aus. Mit 65 Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, ist der Stichprobenumfang um den Faktor 2-6 größer als bei vergleichbaren Studien, so dass von einer höheren statistischen Genauigkeit ausgegangen werden kann. Diese Tatsache ist bei der Interpretation und Bewertung der verschiedenen Studien in Betracht zu ziehen.

## 5.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Datenlage zur Prädiktion von erfolgreicher Behandlung und antidepressiven Therapieeffekten ist sehr heterogen in Bezug auf Lokalisation und Polarität der Hirnaktivitätsveränderungen [Brody et al., 1999, 2001a, 2001b; Drevets, 2000a, 2000b; Mayberg et al., 2000; Soares und Mann, 1997; Videbech, 2000].

Unterschiede zwischen Respondern und Nonrespondern vor dem Start der Behandlung sind schon früher von einigen Studien untersucht worden, um potentielle Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie zu finden.

Mayberg et al. (1997) zeigten, dass spätere Responder einen höheren cerebralen Glukosemetabolismus im anterioren Gyrus Cinguli (BA 24) im Vergleich mit Nonrespondern und gesunden Kontrollen zu Beginn der Therapie zeigten. Dafür wurde bei 18 Patienten mit Depression, von denen 13 ein SSRI erhielten, jeweils zu Beginn und nach 6 Wochen Therapie eine FDG-PET durchgeführt. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels „region of interest“ (ROI) und Voxel-by-Voxel-Analyse. Trotz der recht kleinen Gruppengröße ist dies wohl die einflussreichste Studie zur Response-Prädiktion bei Depression.

Pizzagalli et al. (2001) konnten später diese Ergebnisse mittels EEG-Untersuchungen replizieren. Im Gegensatz dazu fanden Brody et al. (1999), Ketter et al. (2000) und Little et al. (1996) gegensätzliche Resultate bei Therapie-Respondern.

### *Posteriorer Gyrus Cinguli*

Die hier gezeigten Daten zeigen keine Veränderungen im anterioren Gyrus Cinguli zwischen Respondern und Nonrespondern, aber signifikante Unterschiede im posterioren Gyrus Cinguli. Diese signifikanten Unterschiede

legen einen prädiktiven Wert dieser Region für das Ansprechen der Therapie nahe. Weiterhin unterstreichen die gegensätzlichen Verläufe der rCBF-Veränderungen im posterioren Gyrus Cinguli den prädiktiven Wert dieser Region und weisen auf eine äußerst wichtige Rolle des posterioren Gyrus Cinguli in der Pathogenese der Depression hin.

Es gibt einige Studien, die übereinstimmend mit diesen Daten über einen erhöhten Metabolismus im posterioren Gyrus Cinguli berichtet haben [Bench et al., 1993; Buchsbaum et al., 1997; Drevets et al., 2002a].

So konnten Bench et al. (1993) bei 40 depressiven Patienten im Vergleich mit Kontrollen zeigen, dass der linke posteriore Gyrus Cinguli (BA 23, 30) bei den Patienten mit Depression einen starken Trend zu einem signifikant erhöhten rCBF besaß ( $p < 0,001$  unkorrigiert).

Das Hauptziel dieser Studie war es, nach einem  $C^{15}O_2$ -PET-Scan die unterschiedlichen Muster im rCBF verschiedenen Depressions-Faktoren zuzuordnen (unter anderem Angst, psychomotorische Retardation, kognitive Leistungsfähigkeit). Nach statistischer Auswertung mit SPM konnte gezeigt werden, dass Angst positiv mit dem rCBF im posterioren Gyrus Cinguli korrelierte. Erhöhte Aktivität in dieser Region korrelierte also positiv mit starken Angstgefühlen.

Ebenso konnten Buchsbaum et al. (1997) in einer Studie mit 39 depressiven Patienten zeigen, dass ein erhöhter Metabolismus im posterioren Gyrus Cinguli zu Beginn der Therapie spätere Responder von Kontrollen unterschied.

In dieser Studie wurde vor und nach 10 Wochen Therapie mit dem SSRI Sertralin jeweils ein FDG-PET-Scan und zur Testung der klinischen Besserung der HRSD durchgeführt. Die Studie war randomisiert und Placebo-kontrolliert. Insgesamt 126 ROIs (6x6mm) wurden definiert und statistisch

ausgewertet, wobei sich im Verlauf der Therapie eine Abnahme des Metabolismus im posterioren Gyrus Cinguli zeigte, die umso höher war, je größer die Abnahme im HRSD-Score betrug.

Auch Drevets et al. (2002a) konnten eine kongruente Beobachtung machen: 27 Patienten mit Depression wurden einer FDG-PET und einem MRT unterzogen und von diesen wurden 20 nach 4 Wochen Behandlung mit dem SSRI Sertralin einer weiteren PET unterzogen. Zwei ROIs wurden a priori aufgrund vorangegangener Arbeiten definiert. Der posteriore Gyrus Cinguli zeigte vor Behandlung einen erhöhten Metabolismus gegenüber 14 Kontrollen. Nach 4 Wochen Behandlung mit Sertralin zeigte die Verringerung des Metabolismus im posterioren Gyrus Cinguli einen starken Trend zur Signifikanz.

Weiterhin korrelierte erhöhte Aktivität im posterioren Gyrus Cinguli vor Therapie-Beginn signifikant mit erfolgreicher chirurgischer (Cingulotomie) oder pharmakologischer (Fluvoxamin, SSRI) Behandlung der Zwangsstörung [Rauch et al., 2002], aber bis jetzt wurde noch kein prädiktiver Wert der Aktivität des posterioren Gyrus Cinguli bei Depression postuliert.

Jedoch zeigten im Gegensatz dazu andere Studien, dass erhöhte Aktivität in den Regionen BA 23 und 31 mit Remission nach pharmakologischer Behandlung [Mayberg et al., 1999, 2000, 2002] oder interpersonaler Gesprächstherapie [Martin et al., 2001] verbunden war.

So führten Mayberg et al. (2002) eine Studie mit 17 depressiven Patienten durch, die doppelblind entweder Placebo oder das SSRI Fluoxetin erhielten. Zu Beginn, nach 1 Woche und nach 6 Wochen Therapie wurde ein FDG-PET durchgeführt und die klinische Entwicklung mittels des HRSD gemessen. Die erhobenen Daten wurden mittels Voxel-by-Voxel-Analyse ausgewertet.

Es zeigte sich, dass sich die späteren Responder schon nach einer Woche Therapie mit dem SSRI Fluoxetin bzw. einem Placebo durch eine Erhöhung der Aktivität im posterioren Gyrus Cinguli auszeichneten, welche dann auch nach sechs Wochen persistierte.

Es wird angenommen, dass der posteriore Gyrus Cinguli eine entscheidende Rolle in der Regulierung des Gedächtnisses spielt. Er ist über reziproke Bahnen mit dem präfrontalen Kortex, dem anterioren Gyrus Cinguli und den anterioren und lateralen Thalamuskernen verbunden und könnte dazu dienen, den dorsolateralen präfrontalen Kortex mit der Hippokampus-Formation zu verbinden [Goldman-Rakic et al., 1984; Musil und Olsen, 1993; van Hoesen et al., 1993]. Diese Verbindungen sind in Übereinstimmung mit Läsions- und Bildgebungshinweisen, die zeigen, dass der posteriore Gyrus Cinguli in der Gedächtnisfunktion involviert ist [Katai et al., 1992; Valenstein et al., 1987]. Einige Studien zeigten, dass die Gedächtnisfunktion durch emotionale Stimuli oder Ereignisse verbessert wird [Bradley et al., 1992; Cahill und McGaugh, 1998; Rubin und Friendly, 1986]. Die Aktivierung des posterioren Gyrus Cinguli durch emotionale Stimuli könnte eine Interaktion zwischen Emotion und Gedächtnis widerspiegeln, wie zum Beispiel die Verbesserung des Gedächtnisses für emotionale Information [Maddock, 1999; Maddock und Buonocore, 1997]. Der posteriore Gyrus Cinguli scheint auch an der Wahrnehmung somatischer Beschwerden und Schmerzen beteiligt zu sein, da dort erhöhte Aktivität nach negativer Stimulation gefunden wurde [Derbyshire, 2000].

Aufgrund der teilweise zusammenlaufenden Ergebnisse dieser Studie zur jüngsten Literatur gerade im posterioren Gyrus Cinguli, wurde ein ungepaarter t-Test aller 17 Elemente des HRSD vorgenommen. Dabei wurde der HRSD zu Beginn der Therapie (t1) untersucht, um dadurch Erklärungen für den erhöhten rCBF bei den Respondern im Vergleich zu den

Nonrespondern und für die gegensätzlichen Verläufe des rCBF in beiden Gruppen in dieser Region zu finden. Das Signifikanzlevel wurde auf  $p < 0,01$  nach Alpha-Anpassung für multiples Testen gesetzt.

Interessanterweise wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nur in einem Element des HRSD gefunden: Responder hatten eine höhere Belastung mit somatischer Angst (Element 11;  $p < 0,004$ ). Alle anderen Elemente des HRSD zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Unter Berücksichtigung der funktionellen Anatomie des posterioren Gyrus Cinguli und seiner Rolle bei emotionaler Verarbeitung und Angst, scheinen diese Ergebnisse im posterioren Gyrus Cinguli das funktionelle Korrelat der höheren Belastung mit somatischer Angst bei den Respondern zu sein.

#### *Frontaler Kortex*

Im Vergleich zu den Ergebnissen einer erhöhten Aktivität im linken präfrontalen Kortex bei den Respondern im Vergleich mit den Nonrespondern zum Zeitpunkt t1, berichteten auch Saxena et al. (2002, 2003) über ähnliche Daten bei den Respondern auf eine Therapie mit Paroxetin. Dies konnten auch Wu et al. (1999) bei Respondern auf eine Therapie mit Schlafentzug zeigen.

Im Verlauf zeigen die Daten dieser Studie aber keine signifikanten Veränderungen im präfrontalen Kortex in beiden Gruppen an. Diese Diskrepanz zwischen früheren Studien und diesen Daten könnte durch unterschiedliche Häufung von depressiven Subtypen in den Patientengruppen und Auswahl der Probanden nach vorherrschenden Symptomfaktoren erklärt werden [Bench et al., 1993; Brody et al., 2001a; Saxena et al., 2002].

Histopathologische Daten zum präfrontalen Kortex zeigen eine Reduktion in der Dichte der Glia-Zellen bei depressiven Patienten, was eine abweichende neuronale Entwicklung oder zelluläre Plastizität reflektiert [Harrison, 2002;



Rajkowska, 2000a, 2000b; Rajkowska et al., 1999]. Mit Blick auf diese Daten unterstützen die Ergebnisse dieser Studie damit die Hypothese, dass Veränderungen in der Aktivität des präfrontalen Kortex bei Depression mehr einen Marker für „Trait“ als für „State“ darstellen.

Abschließend lässt sich sagen, dass die Unterschiede im rCBF für die Responder und Nonresponder im posterioren Gyrus Cinguli zu Beginn der Therapie mit Citalopram und der gegensätzliche Verlauf des rCBF in beiden Gruppen während der Therapie in dieser Region andeuten, dass die Modulation der Funktion des posterioren Gyrus Cinguli als ein „state“-Marker eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Depression spielt und einen prädiktiven Wert für das therapeutische Ansprechen haben könnte.

## 6. Zusammenfassung

### *Zielsetzung*

Citalopram ist ein häufig benutzter serotoninselektiver Wiederaufnahmehemmer in der Therapie der Depression. Das Ziel dieser Studie war es, Unterschiede im regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF) bei Depression zwischen Respondern und Nonrespondern auf die Therapie mit Citalopram am Anfang und im Verlauf der Therapie zu ermitteln.

### *Methoden*

An 65 Patienten mit Depression wurden für die Hirnperfusionsuntersuchung unter Ruhebedingungen  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT-Scans zu Beginn der Therapie mit Citalopram (t1) und 4 Wochen nach dem ersten Scan (t2) durchgeführt. Das Kriterium für die Response war eine Reduktion der psychopathologischen Symptome von 50% nach 4 Wochen, die mit dem Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) gemessen wurde. Voxel-by-Voxel-Analysen wurden mit Hilfe von SPM99 unter Matlab 6.0 durchgeführt. Ungepaarter t-Test, gepaarter t-Test und eine Kreuzanalyse (2 Gruppen und 2 Zeitpunkte t1, t2) wurden verwendet, um signifikante Unterschiede im rCBF zwischen Respondern und Nonrespondern zum Zeitpunkt t1, innerhalb beider Gruppen im Verlauf der Therapie (t2-t1) und zwischen den Gruppen im Verlauf zu erkennen.

### *Ergebnisse*

35 von 65 Patienten sprachen auf die Therapie nach 4 Wochen an. Responder und Nonresponder zeigten keine Unterschiede hinsichtlich Alter, Verteilung der Geschlechter oder HRSD-Punkteanzahl zum Zeitpunkt t1. Die SPM99-Analyse zeigte eine erhöhte Perfusion bei den Respondern sowohl in der linken Brodmann Area (BA) 10 (superiorer frontaler Kortex) und 47 (inferiorer frontaler Kortex), wie auch in der rechten BA 23 (posteriorer

Gyrus Cinguli), 13 (Insel) und 45 (inferiorer frontaler Gyrus); Regionen mit einem verminderten rCBF bei den Respondern fanden sich nicht. Während des Therapieverlaufs zeigten die Nonresponder eine Zunahme des rCBF in der linken BA 29 (posteriorer Gyrus Cinguli) und im linken Putamen und keine Regionen mit Abnahmen des rCBF. Im Gegensatz dazu zeigten die Responder im Verlauf nur Abnahmen des rCBF in der rechten BA 23 (posteriorer Gyrus Cinguli) und 47 (inferiorer frontaler Kortex) und keine Regionen mit Zunahmen des rCBF. Die Kreuzanalyse ergab signifikante gegensätzliche Verläufe der rCBF-Veränderungen mit einer Abnahme für die Responder in der linken BA 29 und 31 (posteriorer Gyrus Cinguli), wie auch in 47 und 13.

### *Schlussfolgerung*

Die Unterschiede im rCBF für die Responder und Nonresponder im posterioren Gyrus Cinguli zu Beginn der Therapie mit Citalopram und der gegensätzliche Verlauf des rCBF in beiden Gruppen während der Therapie in dieser Region deuten an, dass der posteriore Gyrus Cinguli einen prädiktiven Wert für das therapeutische Ansprechen haben könnte.

## 7. Literaturverzeichnis

Acton PD, Friston KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med*. 1998 Jul; 25:663-667.

Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lindgren KA, Holden JE, Perlman SB, Turski PA, Krahn DD, Benca RM, Davidson RJ. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*. 1998 Oct 5; 9:3301-3307.

Austin MP, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Moffoot A, Ebmeier KP, Goodwin GM. Single photon emission tomography with <sup>99m</sup>Tc-exametazine in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord*. 1992 Sep; 26:31-43.

Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry*. 1985 May; 42:441-447.

Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Mar; 46:243-250.

Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med*. 1995 Mar; 25:247-261.

Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med*. 1993 Aug; 23:579-590. Review.

Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia - focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*. 1992 Aug; 22:607-615.

- Berendsen HH. Interactions between 5-hydroxytryptamine receptor subtypes: is a disturbed receptor balance contributing to the symptomatology of depression in humans? *Pharmacol Ther.* 1995 Apr; 66:17-37. Review.
- Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, Mendlewicz J, Lotstra F. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry.* 1994 Sep 15; 36:381-388.
- Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci.* 1994 Jul; 15:220-226. Review.
- Borsini F. Balance between cortical 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor function: hypothesis for a faster antidepressant action. *Pharmacol Res.* 1994 Jul; 30:1-11. Review.
- Bradley MM, Greenwald MK, Petry MC, Lang PJ. Remembering pictures: pleasure and arousal in memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1992 Mar; 18:379-390.
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Vaccarino V, Charney DS. Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. *Am J Psychiatry.* 2004 Apr; 161:637-645.
- Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR. Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2001a Aug 1; 50:171-178.
- Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, Huang SC, Wu HM, Maidment K, Baxter LR Jr. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res.* 1999 Oct 11; 91:127-139.
- Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA, Fairbanks LA, Alborzian S, Phelps ME, Huang SC, Wu HM, Ho ML, Ho MK, Au SC, Maidment K, Baxter LR Jr. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry.* 2001b Jul; 58:631-640.

- Buchsbaum MS, Wu J, DeLisi LE, Holcomb H, Kessler R, Johnson J, King AC, Hazlett E, Langston K, Post RM. Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness. *J Affect Disord.* 1986 Mar-Apr; 10:137-152.
- Buchsbaum MS, Wu J, Siegel BV, Hackett E, Trenary M, Abel L, Reynolds C. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry.* 1997 Jan 1; 41:15-22.
- Cahill L, McGaugh JL. Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends Neurosci.* 1998 Jul; 21:294-299. Review.
- Chang L. A method for attenuation correction in computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1987; 25:638-643.
- 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 Sep 15; 52:478-502. Review.
- Davies J, Lloyd KR, Jones IK, Barnes A, Pilowsky LS. Changes in regional cerebral blood flow with venlafaxine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry.* 2003 Feb; 160:374-376.
- de Asis JM, Stern E, Alexopoulos GS, Pan H, Van Gorp W, Blumberg H, Kalayam B, Eidelberg D, Kiosses D, Silbersweig DA. Hippocampal and anterior cingulate activation deficits in patients with geriatric depression. *Am J Psychiatry.* 2001 Aug; 158:1321-1323.
- Derbyshire SW. Exploring the pain "neuromatrix". *Curr Rev Pain.* 2000; 4:467-477. Review.
- Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res.* 2000a; 126:413-431. Review.
- Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2000b Oct 15; 48:813-829.

- Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2001 Apr; 11:240-249. Review.
- Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002a Dec; 12:527-544.
- 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. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002b Mar; 71:431-447.
- Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci.* 1992 Sep; 12:3628-3641.
- 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
- Galynker II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Sersen D. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med.* 1998 Apr; 39:608-612.
- Goldman-Rakic PS, Selemon LD, Schwartz ML. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience.* 1984 Jul; 12:719-743.
- Goodwin GM, Austin MP, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll RE, Moffoot A, Prentice N, Ebmeier KP. State changes in brain activity shown by the uptake of <sup>99m</sup>Tc-exametazime with single photon emission tomography in major depression before and after treatment. *J Affect Disord.* 1993 Dec; 29:243-253.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960 Feb; 23:56-62.

Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain*. 2002 Jul; 125:1428-1449. Review.

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

Hyttel J. Neurochemical characterization of a new potent and selective serotonin uptake inhibitor: Lu 10-171. *Psychopharmacology (Berl)*. 1977 Mar 16; 51:225-233.

Ito H, Kawashima R, Awata S, Ono S, Sato K, Goto R, Koyama M, Sato M, Fukuda H. Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *J Nucl Med*. 1996 Mar; 37:410-414.

Katai S, Maruyama T, Hashimoto T, Yanagisawa N. A case of cerebral infarction presenting as retrosplenial amnesia. *Rinsho Shinkeigaku*. 1992 Nov; 32:1281-1287. Review.

Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, Arifuzzman AI, Houle S, Vaccarino FJ. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001 Jun; 158:899-905.

Ketter TA, Wang PW, Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Strong CM, Seagall GM. Baseline hypofrontality and divalproex response in bipolar disorders. *Biol Psychiatry*. 2000; 47:126S.

Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2002 Feb 1; 51:237-252.

Klemm E, Danos P, Grunwald F, Kasper S, Moller HJ, Biersack HJ. Temporal lobe dysfunction and correlation of regional cerebral blood flow abnormalities with psychopathology in schizophrenia and major depression--a study with single photon emission computed tomography. *Psychiatry Res*. 1996 Nov 25; 68:1-10.



- Kuhl DE, Edwards RQ. Image separation of radioisotope scanning. *Radiology*. 1963; 80:653-662.
- Kuhl DE, Edwards RQ, Ricci AR, Yacob RJ, Mich TJ, Alavi A. The Mark IV system for radionuclide computed tomography of the brain. *Radiology*. 1976 Nov; 121:405-413.
- Kuschinsky W. Coupling of function, metabolism, and blood flow in the brain. *Neurosurg Rev*. 1991; 14:163-168. Review.
- 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.
- Little JT, Ketter TA, Kimbrell TA, Danielson A, Benson B, Willis MW, Post RM. Venlafaxine or bupropion responders but not nonresponders show baseline prefrontal and paralimbic hypometabolism compared with controls. *Psychopharmacol Bull*. 1996; 32:629-635.
- Lopez JF, Chalmers DT, Vazquez DM, Watson SJ, Akil H. Serotonin transporter mRNA in rat brain is regulated by classical antidepressants. *Biol Psychiatry*. 1994 Feb 15; 35:287-290.
- Maddock RJ. The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci*. 1999 Jul; 22:310-316. Review.
- Maddock RJ, Buonocore MH. Activation of left posterior cingulate gyrus by the auditory presentation of threat-related words: an fMRI study. *Psychiatry Res*. 1997 Aug 8; 75:1-14.
- Martin SD, Martin E, Rai SS, Richardson MA, Royall R. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Jul; 58:641-648.
- Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S, Syrota A. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry*. 1990 Oct; 147:1313-1317.

- Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994b Fall; 6:428-442. Review.
- 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. Review.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*. 1997 Mar 3; 8:1057-1061.
- 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 Oct 15; 48:830-843.
- Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med*. 1994a Jun; 35:929-934.
- 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 May; 156:675-682.
- Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry*. 2002 May; 159:728-737.
- Meltzer H. Serotonergic dysfunction in depression. *Br J Psychiatry Suppl*. 1989 Dec; 8:25-31. Review.
- Mitchell JB, Betito K, Rowe W, Boksa P, Meaney MJ. Serotonergic regulation of type II corticosteroid receptor binding in hippocampal cell cultures: evidence for the importance of serotonin-induced changes in cAMP levels. *Neuroscience*. 1992; 48:631-639.
- Müller WE, Eckert A. Psychopharmakotherapie: pharmakologische Grundlagen. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP, Hrsg. *Psychiatrie & Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2003: 513-564.

- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 17; 349:1436-1442.
- Musil SY, Olsen CR. The role of cat cingulate cortex in sensorimotor integration. In: Vogt BA, Gabriel M, Hrsg. *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus*. Boston: Birkhäuser, 1993: 345-365.
- Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell CC, Sackeim HA, Mann JJ. Decreased regional brain metabolism after ect. *Am J Psychiatry*. 2001 Feb; 158:305-308.
- Owens MJ, Nemeroff CB. The serotonin transporter and depression. *Depress Anxiety*. 1998; 8 Suppl 1:5-12. Review.
- Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Koger JV, Benca RM, Davidson RJ. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry*. 2001 Mar; 158:405-415.
- Rajkowska G. Histopathology of the prefrontal cortex in major depression: what does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits? *Prog Brain Res*. 2000a; 126:397-412. Review.
- Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry*. 2000b Oct 15; 48:766-777.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999 May 1; 45:1085-1098.
- Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Nov; 27:782-791.

Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, Casella V, Fowler J, Hoffman E, Alavi A, Som P, Sokoloff L. The [18F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res.* 1979 Jan; 44:127-137.

Rubin DC, Friendly M. Predicting which words get recalled: measures of free recall, availability, goodness, emotionality, and pronunciability for 925 nouns. *Mem Cognit.* 1986 Jan; 14:79-94.

Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N, Ho MK, Huang SC, Wu HM, Baxter LR Jr. Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Mar; 59:250-261.

Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR Jr. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry.* 2003 Mar; 160:522-532.

Schober O, Kuwert T. Zentralnervensystem. In: Schicha H, Schober O, Hrsg. *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung.* Stuttgart: Schattauer, 2000: 157-172.

Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res.* 1997 Jul-Aug; 31:393-432. Review.

Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry.* 2000 Dec 15; 48:1133-1141.

Stahl SM. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry.* 2000 Nov 1; 48:894-901.

Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, Catafau A, Halldin C, Pilowsky LS, Pupi A; European Association of Nuclear Medicine. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain perfusion SPET using (99m)Tc-labelled radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Oct; 29:BP36-42.

Valenstein E, Bowers D, Verfaellie M, Heilman KM, Day A, Watson RT. Retrosplenial amnesia. *Brain*. 1987 Dec; 110:1631-1646.

Van Hoesen GW, Morecraft RJ, Vogt BA. Connections of the monkey cingulate cortex. In: Vogt BA, Gabriel M, Hrsg. *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus*. Boston: Birkhäuser, 1993: 249-284.

Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*. 2000 Jan; 101:11-20. Review.

Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen AR, Egander A, Landbo B, Rasmussen NA, Andersen F, Stodkilde-Jorgensen H, Gjedde A, Rosenberg R. The Danish PET/depression project: PET findings in patients with major depression. *Psychol Med*. 2001 Oct; 31:1147-1158.

Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Johnson JC, Bunney WE Jr. Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1992 Apr; 149:538-543.

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

## 8. Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. H.J. Biersack und Herrn Dr. med. A.Y. Joe für die Überlassung des Themas.

Vor allem Herrn Dr. med. Joe möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen, der als mein direkter wissenschaftlicher Betreuer mir in jeder Phase der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand, mich stets ermunterte und viel Geduld zeigte. Ohne diese vielfältige Unterstützung wäre mir die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben und mir immer wieder den Rücken gestärkt haben.

Ein großer Dank geht auch an meine Frau Hanna Tielmann und meinen Bruder Andreas Tielmann für die Durchsicht des Manuskripts.