# Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München Direktor: Professor Dr. med. Hans-Jürgen Möller

Prädiktion des Therapieerfolges einer medikamentösen Therapie bei unipolarer Depression anhand der Ruheaktivität des anterioren cingulären Cortex

> Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

> > Vorgelegt von Michael Brunnmeier

aus München

2008

# Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. med. Ulrich Hegerl
Mitberichterstatter:	PD Dr. Stefan Glasauer, PD Dr. Markus J. Schwarz
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Christoph Mulert
Dekan:	Professor Dr. med. Dietrich Reinhardt
Tag der mündlichen Prüfung:	29. Mai 2008

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Zerebrale Aktivitätsveränderungen bei Depression und Therapie	1
1.2 Gyrus cinguli - Funktionelle Anatomie und Konnektivität	5
1.2.1 Allgemein	5
1.2.2 Historisch	7
1.2.3 Aktueller Kenntnisstand	8
1.2.3.1 Einteilung der Zytoarchitektur	8
1.2.3.2 Einteilung aufgrund der Konnektivität	9
1.2.3.3 Funktionelle Unterteilung des ACC	11
1.2.3.3.1 Modell Devinsky	14
1.2.3.3.2 Modell Bush	15
1.2.3.3.3 Modell Vogt	15
1.2.3.3.4 Modell Mega und Cummings	16
1.2.3.4 Der ACC als Frequenzgenerator	16
1.3 Gyrus cinguli - Erklärungsmodelle für seine kognitiven Funktionen	20
1.3.1 Error-Detection Modell	20
1.3.2 Action-Regulation Modell	21
1.3.3 Conflict-Monitoring Modell	21
1.4 Aktuelle Befunde zu Funktionsstörungen des ACC bei Patienten mit Depression	22
1.4.1 Strukturell	22
1.4.1.1 Makroskopische Veränderungen	22
1.4.1.2 Mikroskopische Veränderungen	25
1.4.1.3 Neurochemische Veränderungen	27
1.4.2 Funktionell	29
1.4.2.1 In Ruhe	29
1.4.2.2 Unter Aktivierung	29
1.4.3 Erklärungsmodelle für die Rolle des ACC bei Depression	31
1.4.3.1 Modell Mayberg	31
1.4.3.2 Modell Davidson	35
1.4.3.3 Modell Pizzagalli	36
1.4.3.4 Modell Drevets	37
1.5 ACC – Aktivierung und Prädiktion bei Depression	38
1.6 LORETA	43
1.6.1 Das inverse Problem	43
1.6.2 Lösungsansatz der LORETA für das inverse Problem	43
1.6.3 Genauigkeit der Lokalisation und Validität	45
1.6.4 Verwendung des Talairach-Atlas	45
1.7 Fragestellung	47

2 Methodik	50
<ul><li>2.1 Studienteilnehmer</li><li>2.1.1 Patienten mit Depression</li><li>2.1.2 Gesunde Probanden</li></ul>	50 50 52
2.2 EEG-Aufzeichnung	53
2.3 Medikation	54
2.4 Vorgehen bei der LORETA-Analyse	54
<ul><li>2.5 Biometrie und Statistik</li><li>2.5.1 LORETA-Statistik</li><li>2.5.2 Weitere statistische Methodik</li></ul>	55 55 56
3 Ergebnisse	58
3.1 Alter	58
3.2 Anzahl der gemittelten Segmente	58
<ul> <li>3.3 Aktivierungsunterschiede und Korrelationen</li> <li>3.3.1 Responder versus Non-Responder</li> <li>3.3.2 Responder versus Gesunde</li> <li>3.3.3 Non-Responder versus Gesunde</li> <li>3.3.4 Kranke versus Gesunde</li> </ul>	58 59 63 63 64
<ul> <li>3.4 LORETA-Statistik</li> <li>3.4.1 Responder versus Non-Responder</li> <li>3.4.2 Responder versus Gesunde</li> <li>3.4.3 Non-Responder versus Gesunde</li> </ul>	64 64 65 66
4 Diskussion	67
5 Zusammenfassung	78
6 Literaturverzeichnis	81
7 Danksagung	118

#### 1 Einleitung

#### 1.1 Zerebrale Aktivitätsveränderungen bei Depression und Therapie

"[...] the diagnosis of depression, as opposed to most diseases of other organ systems (diabetes, cancer, chronic obstructive pulmonary disease, to name a few), is not based on objective diagnostic tests (serum chemistry, organ imaging, or biopsies), but rather on a highly variable set of of symptoms. Accordingly, depression should not be viewed as a single disease, but a heterogeneous syndrome comprised of numerous diseases of distinct causes and pathophysiologies." (Nestler et al., 2002).

Auch gegenwärtig gibt es keine labortechnisch objektiv messbaren Parameter für die Diagnose einer Depression, vielmehr erfolgt diese nach bestimmten symptomatischen Kriterien, zum Beispiel unter der Verwendung des Diagnostic and Statistical Manual (DSM-IV, 2000) oder der International Classification of Disease (ICD-10, 2005). Dies bringt eine gewisse Subjektivität in der Bewertung der Symptome und somit auch in der Klassifizierung mit sich. Dementsprechend erfolgt eine antidepressive Therapie meist empirisch, das heißt, der behandelnde Arzt setzt zum Beispiel Medikamente aufgrund von Erfahrungen ein, wobei er einen Behandlungserfolg zwar abschätzen, aber nicht objektiv voraussagen kann.

Durch Fortschritte im Bereich bildgebender Verfahren wie dem (functional) Magnetic Resonance Imaging ((f)MRI), der Positron Emission Tomography (PET) oder anderer, auf elektrophysiologischen Vorgängen basierender Verfahren wie der Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA, Pascual-Marqui et al., 1994, 1999), ist es heute möglich, Gehirnfunktionen in vivo mit sowohl hoher räumlicher als auch zeitlicher Auflösung darzustellen. Somit lassen sich neurochemische, neuroanatomische und auch elektrophysiologische Abnormalitäten bei psychischen Erkrankungen untersuchen. Diese Neuerungen könnten wesentlich zu einer Optimierung einer individuell benötigten Therapie beitragen, wenn sich durch die Messung objektiver Indikatoren – wie z.B. der Aktivität bestimmter Hirnareale – voraussagen ließe, ob eine angestrebte Therapie beim Patienten Erfolg zeigen wird. Dies scheint umso bedeutender, zumal gegenwärtig antidepressive Therapien zumeist nur suboptimal verlaufen, da nur circa 50 Prozent aller Patienten mit einer Major Depressive Disorder (MDD), die entweder erstmalig eine zeitlich begrenzte Psychoterapie oder eine einzelne medikamentöse Therapie erhalten haben, eine Remission zeigen. Die restliche Hälfte leidet weiterhin unter einer depressiven Symptomatik (Fava et al., 2000; Thase et al., 2003). Zusätzlich nimmt diese Erkrankung bei circa einem Viertel (20-25%) der Betroffenen einen chronischen, nicht remittierenden Verlauf, was den Bedarf und Nutzen einer zielsicheren differenzierten Diagnose und einer entsprechend effektiven Therapie umso deutlicher macht.

Funktionelle Veränderungen konzentrieren sich dabei auf die Regelkreise des Gehirnes, die nach heutiger Auffassung an emotionalen (affektiven) Prozessen beteiligt sind (z.B. Hippokampus, Amygdala, Basalganglien, Frontalhirn, anteriorer Gyrus cinguli).

Dabei ist die am häufigsten beobachtete Stoffwechselveränderung bei Depressiven im Ruhezustand eine verminderte Aktivität im Bereich des Frontallappens.

Eine genaue Lokalisation betrifft sowohl dorsolaterale und ventrolaterale präfrontale Kortices (Brodmann Areale 9, 46, 10, 47) als auch orbital frontale (BAs 10, 11), genauso wie inferior parietale und frontale Kortices sowie insuläre Regionen. Diese Angaben beziehen sich dabei auf beide Hemisphären, wobei auch Asymmetrien beschrieben werden. Ebenfalls kontinuierlich wird über metabolische Veränderungen im Bereich des anterioren Gyrus cinguli (ACC, BAs 24a, 24b, 25) berichtet.

Die Abnormalitäten in den anderen limbisch-paralimbischen Bereichen (z.B. Amygdala, Insel, Hippocampus) scheinen weniger konstant (Baxter et al., 1989; Bench et al., 1993; Drevets et al., 1997; George et al., 1997; Liotti et al., 2001; Mayberg et al., 2003).



Abb.1: Schlüsselregionen, die bei Depressionen Veränderungen zeigen: (a) Orbitaler (grün) und ventromedialer (rot) präfrontaler Kortex. (b) Dorsolateraler präfrontaler Kortex (blau). (c) Hippocampus (lila) und Amygdala (orange). (d) Anteriorer Gyrus cinguli (gelb). (aus: Davidson et al., 2002).

Veränderungen in den beschiebenen kortikalen (präfrontal, ventral, parietal), limbisch-paralimbischen (Amygdala, Insel, Gyrus cinguli) und subkortikalen (Nucleus caudatus, Globus pallidus, Thalamus, Hirnstamm) Regionen bei Depressiven werden im Zuge unterschiedlicher Behandlungsansätze wie medikamentöser Therapie, Schlafentzug, Psychotherapie, Elektro-Krampf-Therapie (EKT) oder auch elektrischer Tiefenhirn-Stimulation aufgezeigt, wobei Neuroimaging-Studien (fMRI, PET, SPECT) insgesamt zeigen, dass eine Remission bei Depressiven häufig mit einer Stoffwechselzunahme in kortikalen (dorsolateral präfrontal, BAs 46, 9 und inferior parietal, BA 40) sowie in dorsalen limbisch-paralimbischen (dorsaler ACC, BA 24b und posteriorer Gyrus cinguli, BA 23) Regionen assoziiert ist (Drevets et al., 2000; Mayberg et al., 1999, 2000, 2005; Kennedy et al., 2001; Buchsbaum et al., 1997; Baxter et al., 1989). Umgekehrt kommt es im Verlauf einer antidepressiven Therapie (hauptsächlich unter der Anwendung von Tricyclika, Monoaminooxidase-Hemmern und selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern) zu einer Abnahme in ventralen limbisch-paralimbischen (subgenualer ACC, BA 25) Arealen, in Bereichen der Insel, des Hippocampus, des Hypothalamus und auch ventral-lateraler Anteile des präfrontalen Kortex (Mayberget al., 2000; Liotti et al., 2001; Bench, 1995; Kennedy et al., 2001; Drevets et al., 2002; Fu et al., 2004).

Auch in den Studien, die sich mit Schlafentzug oder Elektrokrampftherapie (EKT) befassen, erscheinen die Ergebnisse bezüglich limbischer und paralimbischer Regionen zwar insgesamt ähnlich konstant (Wu et al., 1992, 1999; Nobler et al., 1994, 2001; Smith et al., 1999, 2001, 2002), dabei ist jedoch die Abnahme der Aktivität im Rahmen einer EKT meist nicht auf limbisch-paralimbische Regionen beschränkt, sondern als eher global zu betrachten (Scott et al., 1994; Lerer et al., 1994; Awata et al., 2002). Bei der Anwendung von Schlafentzug als antidepressive Therapie zeigen sich im Bereich frontaler kortikaler Regionen keine einheitlichen Aktivierungs- bzw. Deaktivierungsmuster, in Bereichen des ACC besteht hier eher ein Trend in Richtung Aktivitätsabnahme (Wu et al., 1992, 1999; Ebert et al., 1991, 1994; Volk et al., 1992; Smith et al. 1999, 2000, 2001).

Im Gegensatz zu den unterschiedlichen medikamentösen Therapien, die die bereits beschriebene Konvergenz regionaler Stoffwechselveränderungen aufweisen, führen weitere nicht pharmakologische Therapien wie die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) oder die Interpersonelle Therapie (IPT) nicht zu entsprechenden Aktivierungsmustern, sondern sogar zu entgegengesetzten: Eine medial frontale Abnahme und Zunahmen in limbischen und subkortikalen Arealen (Brody et al., 2001; Goldapple et al., 2002, 2004).

Placebo-Studien hingegen zeigen ähnliche Ergebnisse wie man sie bei der Behandlung mit SSRIs gefunden hatte: Aktivitätszunahmen in präfrontalen, frontalen, parietalen und posterioren Regionen sowie eine Abnahme in limbischen und paralimbischen Bereichen (Mayberg et al., 2002; Leuchter et al., 2002). Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass in fast allen Studien sowohl cinguläre Subdivisionen, der frontale Kortex, der Hippocampus als auch der Thalamus an pathophysiologischen Veränderungen der Stoffechselaktivität und Perfusion beteiligt sind. Bei einem Vergleich der Aktivitätsmuster vor und nach einer antidepressiven Therapie unterschiedlicher Modalität kommt es dabei sowohl zu Zunahmen als auch Abnahmen der Stoffwechselaktivität und des Blutflusses in den beschriebenen zerebralen Regionen. Diese ähneln sich in den unterschiedlichen Studien in ihrer Lokalisierung, jedoch unabhängig von der Ausrichtung ihrer Aktivität (Aktivierung oder Deaktivierung). Das könnte dafür sprechen, dass sie als Teil eines neuronalen Netzwerkes in der Pathophysiologie und somit auch bei der Behandlung von Depression eine sehr wichtige Rolle spielen. Die Variabilität der Richtung der Veränderungen der Perfusion und des damit verbundenen Stoffwechsels scheint dabei besonders in frontalen und anterioren cingulären Bereichen (ACC, BAs 24, 32, BA 25) von Bedeutung zu sein.

# 1.2 Gyrus Cinguli – Funktionelle Anatomie und Konnektivität

# 1.2.1 Allgemein

An der medialen Oberfläche jeder Hemisphäre gelegen und dem Corpus callosum anliegend, bildet der Gyrus cinguli den größten Teil des limbischen Systems. Er wird außen durch den Sulcus cinguli und innen durch den Sulcus Corporis callosi begrenzt (Akert, 1990).

In früheren Arbeiten war man davon ausgegangen, dass der Gyrus cinguli zum olfaktorischen System gehört, jetzt allerdings weiß man aufgrund präziserer Nachweismethoden für die Konnektivität und Zytoarchitektur, dass der gesamte Gyrus cinguli vom Archikortex abstammt. Dadurch erklären sich auch seine intensiven Verbindungen zum Hippocampus und anderen dorsalen kortikalen Strukturen, die ebenfalls vom Archikortex abstammen (Luu, Tucker, in 2002).

Eine Einteilung ist möglich entlang einer rostro-kaudalen Achse in eine posteriore granuläre Region (Brodmann Areale 23, 26, 29, 30 und 31) und eine anteriore agranuläre Region (BAs 24, 25, 32 und 33). Eine ventro-dorsale Unterscheidung auf der Grundlage des Grades der laminaren Differenzierung trennt die alten, dem Corpus callosum anliegenden periallokortikalen Bereiche (BA 33) von den proisokortikalen (BAs 24, 25) und den paralimbischen Regionen im oberen Anteil des Sulcus Cinguli und im paracingulären Gyrus (BA 32).

Der anteriore Gyrus cinguli (ACC) beansprucht zwei Schichten der medialen Oberfläche beider zerebraler Hemisphären. Die ventrale (limbische) Schicht wird gebildet durch die Oberfläche des Gyrus cinguli und beinhaltet die Brodmann Areale 24a, 24b und das subcallosale Areal 25.

Die dorsale (paralimbische) Schicht ist zum größten Teil in den Tiefen des Sulcus cinguli gelegen und enthält die Brodmann Areale 24c und 32. Die Brodmann Areale 24a', 24b' und 24c' bilden die entsprechenden kaudalen Gegenstücke. Die Komplexität der ACC-Struktur wird noch kompliziert durch individuelle Variabilität und hemisphärische Asymmetrie (Paus, 2001; Vogt et al., 1995).



Abb.2: Zytoarchitektonische Subdivisionen des humanen Gyrus cinguli. (a) ventro-dorsale Einteilung, (b) Projektion der zytoarchitektonischen Areale auf die mediale linke Oberfläche. VCA, vertikaler Schnitt durch die anteriore Kommissur; VCP, vertikaler Schnitt durch die posteriore Kommissur (aus: Paus, 2001).

# 1.2.2 Historisch

Broca (1878) beschrieb *"le grand lobe limbique"* als ein breites Band von Gehirngewebe, welches das Corpus callosum umschließt und auch Teile des ventralen Vorderhirnes miteinbezieht. Er glaubte, dass diese Struktur primär für die Olfaktion von Bedeutung sei, weshalb dieser große limbische Lappen auch als Rhinenzephalon bezeichnet wurde. Der dorsale Teil dieser von Broca beschriebenen Region setzt sich zusammen aus Regionen des Gyrus cinguli, der das Corpus callosum wie ein Gürtel umgibt.

Papez (1937) schrieb: "The cortex of the cingular gyrus may be looked on as the receptive organ for the experiencing of emotion as the result of impulses coming from the hypothalamic region, in the same way as the area striata is considered the receptive cortex for photic excitations from the retina". Für ihn war der Gyrus cinguli "[...] the seat of dynamic vigilance by which emotional experiences are endowed with an emotional consciousness".

Auch beschrieb er, dass Tumore, die Druck auf den Gyrus cinguli ausübten zu einem "[...] loss of spontaneity in emotion, thought and activity" führen.

# 1.2.3 Aktueller Kenntnistand

# 1.2.3.1 Einteilung der Zytoarchitektur

Vom größten Teil des Neokortex unterscheidet sich der agranuläre ACC durch ein Fehlen der Lamina IV. Die Lamina V dagegen, die mit subkortikalen Strukturen verbunden ist, ist besonders gut entwickelt (Allman et al., 2001; Vogt et al., 1995). Die am wenigsten differenzierten Bereiche des ACC sind die Brodmann Areale 25 und 33.

In der Lamina Vb von BA 24 findet sich eine besondere Art großer spindelförmiger Neurone. Diese unterscheiden sich von den gewöhnlichen Pyramidenzellen dieses Bereiches durch ein Fehlen mehrerer separater basaler Dendriten, die durch einen einzelnen großen ersetzt sind, und durch ein circa vierfaches Volumen (Nimchinski et al., 1995).

Der Hauptunterschied zwischen BA 24 und BA 32 ist bedingt durch das Vorhandensein grosser Pyramidenzellen in der Tiefe der Lamina III, so dass eine Lamina IIIc besteht. Diese Pyramidenzellen sind in BA 24 nicht zu finden. Der zytoarchitektonische Unterschied zwischen BA 24 und BA 24' besteht laut Vogt et al. (1995) in einer breiteren und dichteren Lamina Va in BA 24 und einem größeren Volumen der Neuronen in BA24'.

Vogt et al. (2003) beschreiben in einer aktuelleren Studie anhand der Zytoarchitektur eine Unterteilung des ACC in perigenuale und "midcingulate" Regionen (MCC), wobei bei letzteren noch einmal zwischen anterioren (aMCC, BA a24') und posterioren (pMCC, BA p24') Teilen unterschieden wird, an die sich dann der Übergangsbereich zum posterioren Gyrus cinguli (BA 23) anschließt. Dieser Übergangsbereich ist charakterisiert durch eine Region mit einer dysgranulären Lamina IV, die als BA 23 d(-ysgranulär) bezeichnet wird, durch eine hohe Dichte kleiner und großer Pyramidenzellen in der Lamina Va im pMCC und ein komplett granulären Lamina IV und einer sehr dichten Lamina Va in BA 23a-c.

# 1.2.3.2 Einteilung aufgrund der Konnektivität

Laut Mega et al. (1997) und Tekin & Cummings (2002) existieren fünf parallele frontalsubkortikale Kreisläufe, die die neuroanatomische Grundlage für Bewegung und Verhalten bilden: Der motorische, der oculomotorische, der dorsolaterale präfrontale, der lateral orbitofrontale und der anteriore cinguläre Kreislauf.

Dabei sind die beteiligten anatomischen Strukturen für alle dieselben. Sie nehmen ihren Ursprung in Bereichen des präfrontalen Kortex (PFC), projizieren zum Striatum (Putamen, Nucleus caudatus, ventrales Striatum), verlaufen weiter zum Globus pallidus und Substantia nigra und von dort zum Thalamus. Mit einer finalen Verbindung zurück zum PFC schließt sich der Kreis. Zusätzlich gibt es sogenannte "open loops" in Form offener Verbindungen zu anderen kortikalen und subkortikalen Strukturen.

Der anteriore cinguläre Kreislauf entspringt BA 24, seine Neuronen projizieren zum ventralen Striatum, von dort über den rostromedialen Globus pallidus internus und das ventrale Pallidum zum rostrodorsalen Teil der Substantia nigra. Das ventrale Pallidum steht in Verbindung mit dem ventralen anterioren Kern des Thalamus, von wo aus sich der Kreis durch die Verbindung mit dem ACC schließt. Zusätzlich erhält der anteriore Gyrus cinguli Afferenzen aus perirhinalen Arealen und dem Hippocampus und sendet Efferenzen zur Substantia nigra (pars compacta), dem lateralen Hypothalamus und dem Nucleus subthalamicus medialis.



Abb.3: Die Anatomie (direkte Pfade) der Kreisläufe des medialen orbitofrontalen Kortex und des anterioren cingulären Kortex. VA, ventral anterior; MD, mediodorsal (aus: Tekin, Cummings, 2002)

Bezüglich der Rolle des ACC konzentriert man sich gegenwärtig also auf die folgenden drei Erkenntnisse im Hinblick auf seine Konnektivität:

1. Durch zahlreiche Projektionen zum motorischen Kortex und zum Rückenmark scheint der ACC eine wichtige Rolle in der Kontrolle der Motorik zu besitzen, wobei diese Projektionen ihren Ursprung zumeist in Lamina V haben. Gleichzeitig konvergiert Input aus motorischen, prämotorischen und supplementär-motorischen Bereichen in den motorischen Arealen des Gyrus cinguli im cingulären Sulcus, von wo aus kortiko-spinale Projektionen zur intermediären Zone des Rückenmarkes weitergeführt werden.

**2.** Reziproke kortiko-kortikale Verbindungen des ACC mit dem lateralen präfrontalen Kortex (PFC) unterstützen die Theorie seiner Beteiligung an kognitiven Prozessen.

3. Direkte Verbindungen zu anderen limbischen Strukturen sind hauptsächlich beschränkt auf die ventralen Schichten (BA 24a, 24b und BA 25), auf die Projektionen aus der Amygdala und dem ventralen Striatum zielen. Der limbische Einfluss erreicht auch die dorsalen Regionen, wenn auch indirekt über die ventralen (Vogt et al., 1995; Petrides & Pandia, 1999). Extensive Afferenzen des Thalamus und monoaminerger Kerne des Hirnstammes zeigen die Bedeutung des ACC für die Regulation kortikaler Erregungszustände. Der ACC ist zudem ein

Hauptziel des mesokortikalen Dopaminsystems, das seinen Ursprung in ventralen tegmentalen Arealen hat. Im dorsalen (paralimbischen) Bereich findet sich dabei in allen Schichten die höchste Dichte dopaminerger Fasern. Serotonerge Fasern existieren in ähnlicher Verteilung, sind aber weit weniger dicht vorhanden. Der noradrenerge Einfluß aus dem Locus coeruleus konzentriert sich hauptsächlich auf tiefere Schichten des ACC (Paus et al., 2001; Vogt et al., 1987).

#### **1.2.3.3 Funktionelle Unterteilung des ACC**

Die Erkenntnisse aus zahlreichen Studien sprechen für eine Unterteilung des ACC in einen kognitiven dorsokaudalen (BAs 24', 32', die motorischen Areale im Sulcus cinguli und der nozizeptive Kortex) und einen eher affektiven rostralen (BAs 24, 25 und BA 32) Teil. So zeigte eine fMRI-Studie unter der Verwendung des sogenannten Counting-Stroop Paradigmatas, dass Aktivitätserhöhungen in kaudalen Bereichen des ACC (BAs 24', 32') durch kognitive Beanspruchung zustande kamen. Außerdem nahm die Aktivität in den betroffenen Arealen des ACC und auch die Reaktionszeit ab, sobald die Patienten mit der Bewältigung der Aufgabe vertraut waren (Übung, Lernen). Die übrigen durch den Stroop aktivierten Regionen (prämotorische, motorische Kortices, inferiorer temporaler Gyrus, superiorer Parietallappen und der mittlere frontale Gyrus) zeigten keine signifikanten Veränderungen mit Zunahme der Übung (Bush et al., 1998).

Im Gegensatz dazu führte in einer Studie mit derselben Gruppe von Untersuchten die Anwendung eines affektiv beladenen Stroop-Paradigmatas zu einer Aktivierung von rostralen prägenualen Anteilen des ACC (BAs 24, 25, BAs 32, 33), die im Verlauf des Experimentes abnahm, wobei es in den beschriebenen kaudalen kognitiven Bereichen oder anderen limbischen Regionen (z.B. Amygdala) zu keinen Aktivitätsveränderungen kam (Whalen et al., 1998). In einer weiteren Untersuchung fand sich ein reziprokes Verhältnis zwischen den beiden Anteilen des ACC, denn während einer Aktivierung des kognitiven Anteils kam es entsprechend zu einer Deaktivierung des affektiven und umgekehrt (Drevets, Raichle., 1998). In einer PET-Studie, in der gesunde Personen aufgefordert wurden, sich agressionsbeladene oder traurige Situationen vorzustellen, kam es zu einer Aktivierung rostraler Anteile des ACC (Pardo et al., 1999).

George et al. (1995) untersuchten die Gehirnaktivität gesunder Frauen während einer zeitlich begrenzten Induktion von Traurigkeit, Fröhlichkeit und in einem Neutralzustand. Im Vergleich zu diesem Neutralzustand waren während der vorübergehenden Traurigkeit bilateral limbische und paralimbische Regionen (Gyrus cinguli, mediale präfrontale und temporale Kortices) signifikant aktiviert ebenso wie der Hirnstamm, der Thalamus und der Nucleus caudatus. Im Gegensatz dazu war die vorübergehende Fröhlichkeit assoziiert mit einer weitverteilten signifikanten Reduktion des kortikalen Blutflusses, besonders rechts in präfrontalen und bilateral in temporal-parietalen Regionen.

In einer vorangegangenen PET-Studie hatten George et al. (1994) ebenfalls eine Aktivierung der affektiven rostralen Region des ACC bei der Durchführung eines emotionalen Stroop bei Gesunden beobachtet. Lane et al. (1998) fanden in einer PET-Studie heraus, dass eine Aktivierung des rechten ACC (BA 24) bei den Untersuchten bei durch Film oder Erinnerung induzierten Emotionen am signifikantesten war.

Die Aktivierung des rostralen ACC wurde in einer Reihe von weiteren Studien beschrieben, die auf einer Induktion von Angst (Drevets, 1994; Rauch et al., 1994, 1995; Morris et al., 1998), Traurigkeit und Schmerz (Rainville et al., 1997) beruhen.

Auf der Suche nach neuronalen Korrelaten einer Aktivierung durch die Präsentation von traurigen (1) und ärgerlichen (2) Gesichtsausdrücken bei Gesunden entdeckten Blair et al. (1999) in einer PET-Studie, dass sich unabhängig von der Art der Präsentation (1 oder 2) der

ACC (BA 32) und der rechte temporale Pol (BA 38) insgesamt als die Bereiche mit der signifikantesten Aktivierung erwiesen.

Auch Mayberg et al. (1999) untersuchten in einer PET-Studie zwei experimentelle Manipulationen eines affektiven Zustandes: Vorübergehend provozierte Traurigkeit bei gesunden Probanden und therapieinduzierte Beseitigung anhaltender Dysphorie depressiver Patienten mittels Fluoxetin (SSRI) und die damit verbundenen Aktivitätsveränderungen. Im ersten Experiment kam es zu einer Zunahme des Stoffwechselumsatzes in ventralen limbischen und paralimbischen Regionen (subgenualer Gyrus cinguli (BA 25) und ventrale, mittlere und posteriore Insel). Eine Abnahme war zu verzeichnen hauptsächlich im rechten dorsalen präfrontalen (BAs 46, 9) und inferior parietalen (BA 40) Kortex, im dorsalen ACC (BA 24b) und im posterioren Gyrus cinguli (BAs 23, 31), wobei die im Brodmann Areal 9 am signifikantesten war.

Eine Remission der Depression im zweiten Experiment war charakterisiert durch eine metabolische Zunahme in dorsal kortikalen Regionen wie dem rechten dorsolateralen präfrontalen (BAs 46, 9) und dem inferior parietalen (BA 40) Kortex, im dorsalen ACC (BA 24b) sowie im posterioren Gyrus cinguli (BAs 23, 31). Im subgenualen Gyrus Cinguli (BA 25) und in ventralen, mittleren und posterioren Inselregionen dominierte eine Stoffwechselabnahme.

Somit bestand in beiden Experimenten zwischen dem subgenualen Gyrus cinguli und dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex eine signifikante inverse Korrelation, die Erfahrung von Traurigkeit führte zu einer limbischen (BA 25) Aktivierung und einer Deaktivierung kortikaler Regionen (BA 9), eine Remission bewirkte eine Umkehrung. Liotti et al. (2000), die in einer Studie autobiographische "memory scripts" benutzten, um Angst, Traurigkeit und einen emotional neutralen Zustand hervorzurufen, kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie Mayberg et al. (1999). Dabei wurden imVergleich zum neutralen Zustand unterschiedliche paralimbische-kortikale Regionen aktiviert, wobei Gemeinsamkeiten

zwischen Angst und Traurigkeit nur begrenzt auftraten: Traurigkeit führte dabei zu einer Aktivierung subgenualer cingulärer Areale (BA 25) und der dorsalen Insel. Eine Deaktivierung fand sich spezifisch im Bereich des rechten präfrontalen Kortex (BA 9) und besonders auffällig im posterioren paritalen Kortex (BAs 40, 7). Die Induktion von Angst dagegen führte zu einer Aktivierung der ventralen Insel und der orbitofrontalen und anterior temporalen Kortices und zusätzlich zu einer verminderten Aktivität parahippocampaler Gyri und besonders des inferiren temporalen Kortex (BAs 20, 37).

# 1.2.3.3.1 Modell Devinsky

Devinsky et al. (1995) beschreiben eine Zweiteilung des limbischen Systems in einen rostralen und einen kaudalen Bereich analog der Aufeilung des ACC in eine affektive rostrale (BAs 24, 32, BAs 25, 33) und eine kognitive kaudale Division (BAs 24', 32').

Der rostrale setzt sich dabei zusammen aus der Amygdala, dem Septum und kortikalen Regionen orbitofrontal, dem ACC und anterioren Teilen der Insel, dem ventralen Striatum (inklusive Nucleus accumbens) und motorischen Kernen im Hirnstamm (inklusive periaquäduktales Grau). Das kaudale limbische System beinhaltet den Hippocampus, posteriore parahippocampale, parietale und cinguläre Kortices und das dorsale Striatum.

BA 24' bildet dabei den Übergangsbereich zwischen diesen beiden Systemen.

In diesem Modell ist der affektive rostrale Teil durch seine Verbindungen beteiligt an der Regulation viszeraler und autonomer Reaktionen infolge von Stress, am Ausdruck von Emotionen und der Steuerung von sozialem Verhalten. Der kognitive Teil dagegen spielt eine wichtige Rolle bei der Auswahl von Reaktionen und bei der Bearbeitung kognitiv fordernder Information. Der ACC spielt demnach also eine wichtige Rolle bei der Initiation, Motivation und bei zielgerichtetem Verhalten.

# 1.2.3.3.2 Modell Bush

Bush et al. (2000) beschreiben als Hauptfunktion des ACC die Aufgabe, die Signifikanz emotionaler und motivationsorientierter Information zu bewerten, zwischen Emotion und Aufmerksamkeit zu vermitteln und zu integrieren. Der ACC wird dabei wie bei Devinsky et al. (1995) aufgeteilt in einen dorsalen kognitiven Teil, der mit dem posterioren Gyrus cinguli und dem parietalen Cortex verbunden ist, und in einen rostralen ventralen affektiven Teil (inklusive subgenualer ACC, BA 25). Die kognitive Hälfte ist dabei zuständig für die visuelle Aufmerksamkeit und das Monitoring kognitiver Konflikte, die affektive für die Bewertung emotionaler Konsequenzen einer Response.

# 1.2.3.3.3 Modell Vogt

Vogt et al. (2003) beschreiben in einer neueren Studie anhand der Cytoarchitektur eine Unterteilung des ACC in perigenuale und "midcingulate" Regionen (MCC), wobei bei letzteren noch einmal zwischen anterioren (aMCC, BA a24') und posterioren (pMCC, BA p24') Teilen unterschieden wird, an die sich dann der Übergangsbereich zum posterioren Gyrus cinguli (BA 23) anschließt. Diese Theorie der Zweiteilung des mittleren cingulären Kortex beschreibt die Existenz von zwei intrinsischen Kreisläufen im aMCC und pMCC, die zwei cinguläre motorische Areale mit unterschiedlichem neuronalen Response-Verhalten und neuronalen Verbindungen im cingulären Sulcus regulieren.

#### 1.2.3.3.4 Modell Mega und Cummings

Mega et al. (1997) schlagen aufgrund der beschriebenen anatomischen Verbindungen eine Unterscheidung von drei anterioren und einer posterioren cingulären Region vor: Eine "visceral motor region" unterhalb des Balkenknies, eine "cognitive effector region", die die Hauptanteile der über dem Corpus callosum gelegenen Anteile der BA 24, 24a', 24b' sowie 32' einschließt, eine "skeletomotor effector region" in der Tiefe des Sulcus cinguli, sowie eine posteriore "sensory processing region". Reziproke Verbindungen unterhält die "cognitive effector region" dabei zu anterioren parahippocampalen Arealen (BAs 35, 36), zur basalen Amygdala, zu präfrontalen Arealen (BAs 8, 9, 10, 46), zum kaudalen orbito-frontalen Kortex (BA 47), zum inferioren temporalen Pol (BA 38) und zu rostralen Insel-Arealen. Brodmann Areal 24 beschreiben sie dabei speziell als "[...] nexus in the distributed networks subserving internal motivating drives and externally directed attentional mechanisms".

# 1.2.3.4 Der ACC als Frequenzgenerator

Tierstudien bezüglich des Gyrus cinguli zeigen mit Hilfe implantierter Elektroden bei Ratten, dass sich die Quellen eines Theta-Feldpotentials in Bereichen des Hippocampus, des Gyrus dentatus und des Gyrus cinguli befinden und dass zwischen diesen Bereichen starke lineare Beziehungen bestehen. Dabei wird im Gyrus cinguli auch ein Theta-Rhythmus unabhängig vom Hippocampus generiert, der dem dortigen Rhythmus aber ähnlich ist. (Feenstra et al., 1979; Borst et al., 1987; Leung et al., 1987).

In einer aktuellen Studie von Talk et al. (2004) kam heraus, dass bei konditionierten Hasen ein während des Trainings gemessener Theta-Rhythmus im posterioren Gyrus Cinguli (BA 29b und BA 29c/d) bei Läsion des dorsalen Hippocampus deutlich abgeschwächt wurde beziehungsweise in BA 29c/d nicht mehr nachweisbar war. In BA 29b dagegen und im AV- thalamischen Nucleus wurde ein solcher Rhythmus unabhängig vom septo-hippocampalen Theta-System weiter generiert.

Schacter et al. (1977) beschrieben unter anderem die Manifestation eines Theta-Rhythmus beim Menschen, die assoziiert war mit einer frontalen Verteilung im Bereich der Mittellinie. Diese wurde einem alamierten Zustand zugeschrieben, wie er zum Beispiel für gezielte Aufmerksamkeit oder effektive Informationsverarbeitung typisch ist.

Ishihara et al.(1972) entdeckten in einer EEG-Studie, dass während der konzentrierten Bearbeitung mathematischer Aufgabenstellungen ein frontaler Mittellinien Theta-Rhythmus zu beobachten war. Sasaki et al. (1996) zeichneten die frontalen Theta-Wellen mittels Magnetenzephalographie (MEG) bei Gesunden auf und verglichen das Ergebnis der Aktivität während der konzentrierten Bearbeitung von Rechenaufgaben mit der Verteilung der Aktivität der Theta-Frequenz eines simultan durchgeführten Elektroenzephalogrammes (EEG) und fanden dabei heraus, dass dieses frontale Theta-Maximum zurückzuführen ist auf eine kortikale Theta-Aktivität im frontalen Bereich beider Hemisphären. Schon in einer vorangegangenen Studie hatte die Gruppe um Sasaki et al. (1994) bei erwachsenen Gesunden diese Theta-Wellen im frontalen Assoziationskortex bilateral während einer Bearbeitung von Rechenaufgaben gemessen.

Auch Gevins et al. (1997) beschrieben in einer EEG-Studie einen frontale Mittellinien-Theta-Rhythmus, der bei den Untersuchten sowohl mit zunehmender Schwierigkeit bei kognitiver Aufgabenstellung als auch mit fortgeschrittener Übung und unabhängig von der Art der gestellten Aufgabe in seiner Aktivität zunahm und im Bereich des ACC am intensivsten lokalisiert wurde.

Weitere aktuelle Studien schreiben den vom Skalp abgeleiteten frontalen Theta-Rhythmus sowohl medial präfrontalen Quellen im Bereich des ACC als auch anderen dorsolateralen präfrontalen Regionen zu. Asada et al. (1999) suchten in einer kombinierten EEG/MEG-Studie bei Gesunden nach den Quellen einer rhythmischen Theta-Aktivität während der Bewältigung kognitiver Aufgaben und kamen zu dem Schluss, dass diese Theta-Aktivität ihren Ursprung sowohl in Bereichen des medialen präfrontalen Kortex als auch des ACC hat. Auch Ishii et al. (1999) kamen in einer MEG- Studie, in der gesunde Probanden mathematische Aufgaben erledigen mussten, zu dem Ergebnis, dass eine größere Region bilateral im Bereich der medialen präfrontalen Kortices unter Einschluss des ACC die neuronale Quelle des untersuchten Theta-Rhythmus ist.

Nishida et al. (2004) beschäftigten sich ebenfalls mit dem Theta-Rhythmus, allerdings während des entspannten Wachseins und des Schlafens, also ohne kognitive Beanspruchung. Untersucht wurden dabei Patienten mit Epilepsie, denen in OP-Vorbereitung subdurale Elektroden im Bereich des ACC oder des orbitofrontalen Kortex (OFC) oder in beiden Regionen implantiert worden waren. Der ACC stellte dabei eine regelmäßige und kontinuierliche Theta-Oszillation zur Schau und das sowohl im Wachzustand als auch während des REM-Schlafes, nicht aber während des slow-wave-Schlafes. In einer Einzelfallstudie mit einem Epileptiker, dem ebenfalls im Bereich des ACC Elektroden zur OP-Vorbereitung implantiert worden waren, zeigte sich in dieser Region während des entspanntenWachseins und in REM-Phasen eine kontinuierliche Theta-Oszillation, welche in Non-REM-Phasen jedoch nicht auftrat (Uchida et al, 2003).

In einer wegweisenden LORETA-Studie von Pizzagalli et al. (2003) konzentrierte man sich direkt auf die Rolle bzw. Funktion des rostralen ACC (BAs 24, 32) im Bezug auf den Theta-Rhythmus, indem man bei Depressiven und gesunden Vergleichspersonen sowohl EEG- als auch PET-Untersuchungen im Ruhezustand vornahm und die Ergebnisse miteinander korrelierte. Dabei bildete der rostrale ACC (BAs 24, 32) bilateral den größten Cluster mit den stärksten Korrelationen zwischen Glucose-Metabolismus und Theta-Aktivierung. Für die restlichen Frequenzbänder ließen sich weder bei Depressiven noch bei Gesunden in dieser Region weitere verlässliche Korrelationen nachweisen. Der Bereich im rostralen ACC (BAs 24, 32), der in einer vorangegangenen Studie von Pizzagalli et al. (2001) in Zusammenhang

mit einer Response auf eine antidepressive Therapie mit Nortryptilin stand, überschneidet sich also mit der Region, in der PET- und LORETA-Daten positiv miteinander korrelierten. Interessant in diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse einer Studie von Kubota et al. (2001), in der sich herausstellte, dass ein Zusammenhang zwischen einer bei kognitiver Belastung im EEG gemessenen kortikalen Theta-Aktivität im Bereich der Mittellinie - die dem ACC zugeschrieben wird - und der (kardialen) Aktivität des autonomen Nervensystems (sowohl sympathisch als auch parasympathisch) besteht, was die These einer Beteiligung des ACC sowohl an kognitiven als auch autonomen Prozessen weiter untermauert.

Auch in weiteren aktuellen Studien (EEG, fMRI) gibt es Hinweise dahingehend, dass eine Theta-Aktivität in cingulären Regionen als neurales Korrelat regulierender Prozesse des ACC bei kognitiven Anforderungen zu betrachten ist, Luu und Tucker beschreiben die Funktion des Theta-Rhythmus als eine Art neuralen Informationsvermittler interregionaler Kommunikation im integrierten System des Papez-Kreises (Luu, Tucker, 2001; Makeig et al., 2002, 2004; Kiehl et al., 2000; Holroyd et al., 2004).

#### 1.3 Gyrus Cinguli - Erklärungsmodelle für seine kognitiven Funktionen

Es gibt drei aktuelle Theorien, die versuchen die kognitiven Funktionen des ACC zu klären: (1) Die Error-Detection-Theorie, (2) die Action-Regulation-Theorie und (3) die Conflict-Monitoring-Theorie, wobei diese sich nicht gegenseitig ausschließen, sondern nur unterschiedliche Aspekte miteinbeziehen. Gemeinsam ist diesen Theorien die Überzeugung, dass der ACC immer dann von Bedeutung ist, wenn akute Veränderungen im Verhalten erforderlich sind, also dann, sobald Reaktionen nicht den Anforderungen entsprechen.

# **1.3.1 Error-Detection Modell**

Die Error-Detection Theorie basiert auf den Entdeckungen von Falkenstein et al. (1991) und Gehring et al. (1993). Dabei tritt eine negative Amplitude (Error Related Negativity, ERN) im laufenden EEG ca. 50-150ms nach einer Fehlreaktion mit einer mediofrontalen Verteilung auf und man ordnet ihre Generation dem ACC zu (D'haene et al., 1994). Dies wurde auch in anderen EEG–Studien (Luu et al., 2003, 2004) und fMRI-Studien (Kiehl et al., 2000) bestätigt.

Diese Theorie schreibt dem ACC also in Bezug auf die kognitive Kontrolle eine Rolle in der Fehlererkennung zu, wobei unter anderem die ERN als Indikator fungiert. Holroyd et al. (2002, 2004) behaupten in ihrer Theorie ebenfalls, dass die ERN Zeichen eines Error-Detection-Systems sei. Allerdings wurde diese Behauptung in anderen Studien in Frage gestellt, da man medial frontal gemessene ERN-ähnliche Potentiale auch nach korrekter Response beobachtet hatte, wenn diese in ihrer Amplitude auch geringer ausgeprägt waren (Vidal et al. 2000). Paus (2001) beschreibt diese ERN-basierte Theorie als *"too narrow, in terms of both the cognitive processes and the brain structures involved"*.

# 1.3.2 Action-Regulation Modell

Luu et al. (2002) beschreiben die Funktion des ACC zusammenfassend als "actionregulation", da dieser daran beteiligt ist, in einem bestehenden Kontext eine adäquate Reaktion zu finden, indem er das Ergebnis einer Aktion überwacht ("action monitoring") und das Verhalten dann verändert, wenn das Ergebnis nicht so ist wie erwartet. Die limbischen Funktionen des ACC stehen mehr im Vordergrund. Das heißt, dass Konflikte oder Fehler bei der Bewältigung einer Aufgabe zu einer affektiven Evaluation der Verletzung von Erwartungen führt.

Da der rostrale (affektive) ACC nur aktiv zu sein scheint, wenn ein Fehler begangen wurde, gehen Lu et al. (2003) davon aus, dass dieser Teil am *"response monitoring"* beteiligt ist, der dorsale (kognitive) Teil dagegen eher am *"monitoring the action context"*.

Entsprechend der funktionellen Gliederung des ACC in eine kognitiven (dorsalen) und einen affektiven (rostralen) Teil (Devinsky et al., 1995; Bush et al., 1998; Whalen et al., 1999) ist der ventral rostrale wohl beteiligt an einer affektiven Evaluation der Response und der dorsale an der Bewertung des Kontexts. Zusammenfassend geht man in diesem Modell davon aus, dass der ACC an mindestens drei Prozessen in der Regulation von Aktion beteiligt ist: (A) Überwachung (monitoring) der Reaktionen (response) relativ zum Kontext; (B) Feststellung einer Verletzung, (C) Evaluation der affektiven Konsequenzen einer inadäquaten Reaktion.

# 1.3.3 Conflict-Monitoring Modell

Diese Theorie beruht auf einer Reihe von Studien, die versuchen, unterschiedliche kognitive Prozesse zu isolieren und die dabei im Verlauf aktivierten Hirnregionen zu identifizieren. Carter et al. (1998, 1999, 2000) betrachten in ihrem Modell eine evaluative Funktion als zentrale Rolle des ACC. Seine Aufgabe besteht in der Detektion eines Konfliktes und einer Aktivierung weiterer Hirnbereiche wie zum Beispiel des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) oder des inferioren parietalen Kortex zur Lösungsfindung. Im Gegensatz zur Error-Detection-Theorie soll der ACC also eher an der Aufdeckung von Umständen, die Fehler zulassen, beteiligt sein als an der Fehlererkennung selbst. Der Konflikt an sich ist also wichtiger als eventuelle Fehler und unerwartete Konflikte aktivieren den ACC stärker als erwartete. Auch die Ergebnisse anderer Konflikt-Studien (fMRI) unterstützen diese Theorie, da sie zeigen, dass zwischen dem Grad der Aktivierung des ACC (BAs 24, 32) und einer Zunahme der den Konflikt beschreibenden Parameter (z.B. Reaktionszeit) eine positive Korrelation besteht (Botvinick et al., 1999, 2004; Bush et al., 1998; Van Veen et al., 2001; MacDonald et al., 2000; Kerns et al., 2004). Rücksicht auf ein eventuelles Vorhandensein spezifischer affektiver und kognitiver Anteile des ACC nimmt dieses Modell allerdings keine.

#### 1.4 Aktuelle Befunde zur Funktionsstörung des ACC bei Patienten mit Depression

# 1.4.1 Strukturell

#### 1.4.1.1 Makroskopische Veränderungen

Im Anschluss an eine Studie von Drevets et al. (1997), in der gezeigt worden war, dass das Volumen der grauen Substanz einer subgenualen Region (subgenualer ACC, BAs 24, 25) bei bipolar Depresiven um circa 39% und bei unipolar Depressiven um rund 48% kleiner war als in der gesunden Vergleichsgruppe, konzentrierte sich das Interesse weiterer Studien verstärkt auf neuropathologische Veränderungen bei Stimmungsstörungen. In derselben Untersuchung fand man zudem eine korrespondierende Aktivitätsminderung in der beschriebenen Region beider Gruppen (BD:16,3%; MDD:12,2%) im Vergleich zur Kontrollgruppe.



**Abb.4:** Subgenuale präfrontale Volumenverminderung bei affektiven Störungen (nach Drevets et al., 1997) als Hinweis für die besondere Schlüsselstellung dieser Hirnregion für die Affektregulation (aus: Depression und Bildgebung. Psychoneuro 2005; 31(4): 204-211)

In einer volumetrischen MRT-Studie mit älteren depressiven Patienten war bei diesen im Bereich des linken und rechten ACC (keine BA-Angaben) eine hoch signifikante Volumenreduktion der Grauen Substanz (18% bzw. 20%) genauso auffällig wie im linken und rechten Gyrus rectus (19% bzw.24%) und bilateral im orbitofrontalen Kortex (je 12%). Die weiße Substanz war im ACC bilateral verringert (links 14%, rechts 21%) und das Liquorvolumen hatte zugenommen (links 18%, rechts 24%). Zwischen Kranken und Gesunden gab es keine Unterschiede im totalen Hirnvolumen, im totalen Volumen der grauen und weißen Substanz oder des Liquors (Ballmaier et al., 2004).

Hirayasu et al. (1999) fanden bei 14 Patienten mit erstmaliger affektiver Psychose (*"severe mood disorder"*) und einer positiven Familienanamnese ebenfalls eine 24-prozentige linksseitige Volumenverminderung im Vergleich zu denen ohne familiäre Vorbelastung im Bereich des Gyrus cinguli (BA 24) und eine 20-prozentige verglichen mit Gesunden, wobei

in der rechten Hemisphäre keine signifikanten Veränderungen in dieselbe Richtung beobachtet werden konnten. Botteron et al. (2002) befassten sich in einer MRI-Studie ebenfalls mit Volumenveränderungen bei Depressiven im Bereich des ACC (BA 24). Beim Vergleich älterer und jüngerer Patientinnen mit Depressionen kam heraus, dass es bei beiden Gruppen zu einer ähnlichen Volumenreduktion im Bereich des linken Gyrus cinguli von rund 20 beziehungsweise 19 Prozent verglichen mit Gesunden gekommen war. In der rechten Hemisphäre waren keine signifikanten Veränderungen zu beobachten, auch gab es keine Korrelation zwischen Alter und Volumenveränderungen.

Sassi et al. (2004) konzentrierten sich auf den anterioren und posterioren ACC und dessen volumetrische Veränderungen bei bipolaren Patienten ohne Medikation (A) im Vergleich zu einer Lithium-Applikation (B) und gesunden Kontrollen (C). (A) unterschied sich dabei von (B) und (C) durch ein signifikant verkleinertes ACC-Volumen auf der linken Seite (keine nähere Lokalisation), (B) und (C) zeigten im Vergleich keine Signifikanzen.

Brambilla et al. (2002) konnten in ihrer MRI-Studie dagegen keinen Beweis für ein reduziertes Volumen im linken oder rechten ACC (BA24) bei uni- oder bipolar Depressiven mit positiver Familienanamnese im Vergleich zu Patienten ohne familiäre Vorbelastung finden, die sich beide wiederum nicht in Bezug auf das kortikale Volumen von Gesunden unterschieden. Somit wurde die von Drevets et al. (1997) und Hirayasu et al. (1999) unterstützte These, dass anatomische Abnormalitäten im linken ACC (BA 24) für familiär Vorbelastete typisch seien, nicht weiter untermauert.

#### 1.4.1.2 Mikroskopische Veränderungen

In einer histopathologischen Studie befassten sich Rajkowska et al. (1999) mit Veränderungen der Zellzahl und Zelldichte im präfrontalen Kortex bei Patienten mit einer Major Depressive Disorder (MDD). Deren Gehirne zeigten post mortem eine Abnahme der Kortexdicke, der neuronalen Größe und eine Verminderung der neuronalen und glialen Dichte in den oberen Schichten (II-IV) des rostralen orbitofrontalen Bereiches. In kaudalen Regionen des orbitofrontalen Kortex fand man eine Abnahme der Glia-Dichte in tieferen Schichten des Kortex (V-VI) und eine signifikante neuronale Verkleinerung. Im dorsolateralen präfrontalen Kortex waren sowohl in supra- als auch infragranulären Schichten die Dichte und Größe der Gliazellen und Neurone vermindert.

Ongür et al. (1998) entdeckten in einer weiteren neuropathologischen Studie post mortem eine Volumenverminderung im Brodmann Areal 24 bei Patienten mit familiären Stimmungsstörungen und in dieser Region eine Abnahme der Dichte und Anzahl von Gliazellen bei unipolar Depressiven um etwa 24 Prozent, bei Bipolaren circa 41 Prozent. Die Anzahl der nicht-pyramidalen Interneurone war nicht verändert. Schizophrene und gesunde Kontrollen zeigten weder neuronale und gliale Zellzahlveränderungen noch Volumenunterschiede.

Bouras et al. (2001) beschäftigten sich in einer post mortem Studie ebenfalls mit Veränderungen in BA 24 bei Uni- und Bipolaren, zusätzlich aber untersuchten sie noch den dorsalen Anteil von BA 24 und BA 18 (visueller Kortex) in der linken Hirnhälfte. In BA 24 machten sie bei den Bipolaren zwei positive Entdeckungen: Eine rund 20-prozentige Verringerung der Dicke in den Laminae III, V und VI und eine rund 30-prozentige Abnahme der neuronalen Dichte, die Größe der Neuronen war dabei unbeeinträchtigt. Bei den Patienten mit einer majoren Depression zeigten sich weder in BA 24 noch in BA 18 signifikante Veränderungen. Bezüglich der Glia wurden keine Daten präsentiert. Die bedeutenden Entdeckungen von Cotter et al. (2001) waren in deren post mortem Untersuchung des suprakallosalen Anteils des ACC (BA 24b) bei unipolar Depressiven folgende: Eine Abnahme der glialen Dichte um rund 22 Prozent und eine rund 23-prozentige Verkleinerung der Neuronen in der Lamina VI, die neuronale Dichte blieb unverändert. In einer aktuelleren immunozytochemischen Studie mit der Anwendung von an Calcium bindenden Proteinen fand die Gruppe um Cotter et al. (2002) heraus, dass bei bipolaren (33%) und nicht nur bei schizophrenen (34%) Patienten die Dichte einer bestimmten Subpopulation GABA-erger Neurone in der Lamina II des ACC vermindert war.

Benes et al. (2000, 2001) konzentrierten sich in zwei post mortem Studien des ACC auf den rostralen Anteil von BA 24 auch bei bipolaren Patienten und kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie Cotter et al. (2002): Sie stießen auf eine verminderte Dichte von Interneuronen und Pyramidenzellen in allen vier untersuchten Schichten (II, III, V und VI), besonders signifikant jedoch in der Lamina II (etwa 27%) und III (rund 37%) unabhängig von einer Medikation mit Neuroleptika. Bezüglich der Zellgrößen fanden sich keine signifikanten Veränderungen.

In der zweiten Studie ließen sich bei den Bipolaren keine Dichteunterschiede von Gliazellen feststellen, dafür fand sich eine signifikante Reduktion nichtpyramidaler Zellen (etwa 27%) in der Lamina II des ACC, bei den Schizophrenen waren es 16,2 Prozent. Als Ursache für diese pathologische Veränderung bezeichneten sie entweder frühe Störungen in der neuralen Migration der nichtpyramidalen Zellen in dieser Schicht oder exzitotoxische Vorfälle während der späten Adoleszenz. In einer älteren Untersuchung von Benes et al. (1991) hatte sich ebenfalls eine erniedrigte Anzahl von nichtpyramidalen Zellen in den Schichten II-VI des ACC gezeigt, wobei diese bei schizoaffektiven Patienten im Vergleich zu rein schizophrenen deutlich stärker ausgeprägt war (circa 39% respektive 16%). Basierend auf diesen und weiteren Untersuchungsergebnissen schlagen Benes et al. (1992) ein Modell vor, in dem eine pathologische Konnektivität innerhalb der Lamina II des ACC für das Entstehen schizophrener Symptome ursächlich ist, was aber hier nicht weiter erläutert werden soll. Im

Gegensatz zu den Gehirnen von Schizophrenen, die eine Zunahme glutamaterger Axone in der Lamina II des ACC gezeigt hatten, gibt es keine ähnlichen Untersuchungen an unipolar oder bipolar Depressiven, die die noch stärkere Verminderung der Interneurone als bei Schizophrenen definitiv erklären könnte. Die Defizite der GABA-ergen Neurotransmission scheinen aber nicht schizophreniespezifisch zu sein.

Chana et al. (2003) konzentrierten sich in ihrer Studie unter anderem auf die Zytoarchitektur des anterioren Gyrus cinguli (BA 24c) bei Depressiven in Hinblick auf veränderte Verteilungsmuster der Neuronen (A) und der Glia (B). Bezüglich der Zellgröße von (A) stellte sich heraus, dass ein signifikanter Unterschied zu den gesunden Kontrollen in der Lamina V bei Bipolaren (Abnahme von 16%) und Unipolaren (Abnahme von rund 9%) bestand. In Lamina I gab es bei den unipolar Depressiven eine 30-prozentige Abnahme der Zellgröße. Eine statistisch signifikante Zunahme der Glia-Zellgröße betraf ausschließlich Lamina I (13%) und II (10%) der rein depressiven Subjekte (MDD). Die Ergebnisse der Messungen der Zelldichte von (A) und (B) wiesen auf eine signifikante Zunahme von (A) in der Lamina VI bei BPD (63%) als auch einen Trend zur Zunahme bei MDD (24%) hin. Bei (B) ließ sich bezüglich der Dichte kein Gruppenunterschied feststellen.

# 1.4.1.3 Neurochemische Veränderungen

Störungen des Serotonin (5HT)-Systems wird unteranderem eine Rolle in der Pathogenese von Depressionen zugeschrieben. Die am häufigsten replizierte Entdeckung ist dabei eine erhöhte 5HT-2 Rezeptorbindung im präfrontalen Kortex von Selbstmordopfern von 65-75% (Hrdina et al., 1993). Bei medikationsfreien Depressiven ohne Suizidversuch ist das 5HT-2 Bindungspotential allerdings nicht erhöht (Meyer et al., 1999, 2001).

In anderen post mortem Studien von Depressiven hat sich unter anderem herausgestellt, dass die Bindung von Serotonin-Transportern im Hirnstamm und im subgenualen und rostralen ACC vermindert ist, also in Gebieten, in denen sich auch pathologische Stoffwechselveränderungen gezeigt hatten (Arango et al., 1999, 1995).

Weitere Studien haben gezeigt, dass bei Depressionen im ACC eine verminderte dopaminerge Aktivierung besteht, da kompetitive Antagonisten am D2-Rezeptor stärker nachweisbar waren als bei gesunden Kontrollen (D'Haenen, Bossuyt., 1994).

Bei einer Untersuchung der Dendriten und Synapsen auf Veränderungen stießen Eastwood und Harrison (2001) in BA 24b bei Bipolaren auf eine Abnahme folgender drei synaptischer Proteine: Synaptophysin, Komplexin II und das wachstumsassoziierte Protein-43 (Growth-Associated Protein-43). Die Abnahme korrelierte dabei mit der Dauer der Erkrankung und war größer bei jenen ohne familiäre Vorbelastung. Komplexin II war bei den unipolar Depressiven ebenfalls reduziert, Komplexin I und Beta-Actin zeigten keine Gruppenunterschiede. Synaptophysin gilt dabei als Marker der synaptischen Dichte, GAP-43 ist erhöht bei durch Läsionen induzierten Veränderungen der neuronalen Plastizität und gilt Marker für derartige Prozesse; die Komplexine (I, II) sind präsynaptische als Membranproteine, wobei sich gezeigt hatte, dass KI im ACC bei Gesunden (suprakallosal bilatral) hauptsächlich in relativ großen runden Neuronen in den Laminae II, III und V vorkommt. Man geht davon aus, dass diese Zellen GABAerge (inhibitorische) Interneurone darstellen, wobei KII im Gegensatz dazu vorwiegend in Zellen mit der typischen pyramidalen Morphologie (exzitatorisch/glutamaterg) zu finden war. Es zeigt sich also, dass auch eine synaptische Pathologie Teil von funktionellen und strukturellen Veränderungen im ACC ist und bei Unipolaren besonders exzitatorische (glutamaterge) Verbindungen betrifft. Auer et al. (2000) fanden heraus, dass bei schwer depressiven Patienten eine signifikante Abnahme von Glutamat im ACC vorliegt, was die Entdeckung von Rajakowska et al. (1999) ergänzte: Diese Gruppe hatte von einer Abnahme der neuronalen Dichte in den Laminae III und V bei MDD und BPD im dorsolateralen PFC berichtet und die Schrumpfung großer glutamaterger Pyramidenzellen als ursächlich betrachtet.

#### 1.4.2 Funktionell

#### 1.4.2.1 In Ruhe

Unter Ruhebedingungen zeigen sich häufig Veränderungen der ACC-Aktivität im Sinne einer Erniedrigung des Metabolismus und der Perfusion, besonders in dorsalen Regionen (BA 32, BAs 24', 32') im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Baxter et al., 1989; Bench et al., 1993; Mayberg et al., 1994; Drevets et al., 1997; George et al., 1997; Mayberg, 2003; Liotti et al., 2001).

#### 1.4.2.2 Unter Aktivierung

Bei der Untersuchung der Funktionen des ACC mit Hilfe von Aktivierungs-Paradigmata lassen sich ähnlich wie unter Ruhebedingungen Hinweise auf eine gestörte Funktion frontaler Regionen und besonders des ACC bei Depressiven finden. George et al. (1997) testeten depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowohl im Standard-Stroop als auch im Sad-Stroop mit emotional geladenen Worten. Bezüglich der Verhaltensparameter (Fehlerrate, Reaktionszeit) zeigten sich in beiden Versuchen keine signifikanten Unterschiede. Die weitere PET-Untersuchung brachte hervor, dass die Kontrollen eine höhere Aktivierung im linken mittleren Bereich des Gyrus Cinguli und der linken Inselregion während des Standard-Stroops aufwiesen als die Depressiven. Diese aktivierten den rechten ACC nur leicht, den linken dorsolateralen präfrontalen Kortex jedoch signifikant, der während eines Kontrolldurchganges im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen einen erniedrigten Stoffwechsel gezeigt hatte. Im Sad-Stroop ergaben sich im ACC weder Gruppen-Unterschiede noch Unterschiede innerhalb der Gruppen im Vergleich zu neutralen Kontrollaufgaben. Auch Bremner et al. (2004) beschäftigten sich in einer aktuelleren PET-Studie mit der Aktivität des Hippocampus und des ACC bei Depressiven, indem sie das im Hippocampus liegende verbale deklarative Gedächtnis der Patienten testeten. Bei einem Vergleich von Gesunden und Depressiven zeigte sich bei gesunden Probanden ein höherer Blutfluss im Zerebellum, bilateral im ACC (BAs 24, 32), im rechten Hippocampus und Amygdala, rechts im Cuneus, in der linken visuellen Assoziationsrinde, im mittleren temporalen Gyrus, im rechten superioren temporal Gyrus und rechts inferior im frontalen Gyrus. Eine fMRT-Studie von Davidson et al. (2003) zeigt ähnliche Ergebnisse. In dieser wurden depressive Patienten vor und nach einer medikamentösen Behandlung mit Venlafaxin mit Bildern unterschiedlicher affektiver Wertigkeit konfrontiert, wobei sich anfangs eine gestörte Verarbeitung der negativen versus neutralen Stimuli im Bereich der linken Insel, links präfrontal sowie im linken ACC nachweisen ließ, welche sich aber im Rahmen der Therapie wieder normalisierte.

In einer PET-Studie untersuchten Liotti et al. (1997) die Auswirkungen der Induktion transienter Traurigkeit auf die Gehirnaktivität remittierter depressiver Probanden. Die für Gesunde beschriebenen Veränderungen einer Erhöhung im subgenualen Gyrus cinguli (BA 25) und einer Erniedrigung im rechten präfrontalen Kortex (BA 9) (Mayberg et al.1999; Liotti et al., 2000) blieben aus, dafür kam es zu einer weit verteilten Deaktivierung im prägenualen und dorsalen ACC und stärker bilateral ventral präfrontal und orbitofrontal in den Brodmann Arealen 10, 11, 47. Im Ruhezustand war bei den Remittierten das subgenuale BA 25 signifikant deaktiviert, während im Vergleich zu gesunden Kontrollen die Aktivität im prägenualen ACC (BAs 24a/b) signifikant erhöht erschien. Bezüglich der BAs 9, 25 und BA 24a erbrachte eine erneute Studie von Lotti et al. (2002) an remittierten Depressiven sehr ähnliche Ergebnisse: Eine Induktion negativer Stimmung führte zu einer Abnahme der Aktivität in BA 24a, die für Gesunde charakteristische Aktivitätszunahme in BA 25 und Abnahme im rechten BA 9 blieben bei den akuten und remittierten Depressiven aus. Die

Aktivität in BA 25 war im Ruhezustand bei den Remittierten signifikant niedriger als bei den Gesunden.

Die Hyperaktivität der Remittierten vor der Induktion von Traurigkeit in BA 24a/b entspricht den Erkenntnissen aus der Studie von Mayberg et al. (1997), in der sich Responder und Non-Responder anhand dieser Aktivität vor Behandlungsbeginn unterscheiden ließen.

# 1.4.3 Erklärungsmodelle für die Rolle des ACC bei Depression

#### 1.4.3.1 Modell Mayberg

Kontinuierlich in Neuroimaging-Studien bei Depressiven identifizierte Hirnregionen sind in diesem Modell repräsentiert, das aus den folgenden drei Hauptkomponenten besteht:

Das dorsale Kompartment enthält sowohl neokortikale als auch limbische Elemente (dorsolateraler PFC, dorsaler ACC, inferiorer parietaler Kortex und Striatum). Das Modell geht davon aus, dass dieser Teil hauptsächlich an den Symptomen einer Depression, die Aufmerksamkeit und Kognition betreffen, beteiligt ist (z.B. Apathie, psychomotorische Verlangsamung).

Eine Störung der selektiven konzentrierten Aufmerksamkeit und von exekutiven Funktionen ordnet man anterioren und posterioren Aspekten der dorsalen Komponenten zu.

Das ventrale Kompartment setzt sich zusammen aus paralimbischen kortikalen und subkortikalen Regionen (thalamisch-hypophysäre-adrenale Achse, Hypothalamus, subgenualer Gyrus cinguli und die ventrale anteriore Insel), sowie aus Bereichen des Hirnstammes. Man geht davon aus, dass es für vegetative und somatische Aspekte der Erkrankung wie Schlaf, Libido, Appetit und auch endokrine Störungen verantwortlich ist. Beide Kompartmente sind sowohl in sich als auch untereinander neuronal reziprok verbunden über das ventrale Striatum, den anterioren Thalamus, den Hippocampus, den posterioren und den rostralen Teil des ACC und zeigen synchrone Stoffwechselveränderungen.

Der rostrale ACC (BA 24) bildet mit anderen subkortikalen Strukturen das dritte Kompartment und ist aufgrund seiner Zytoarchitektur, seiner Verbindungen zu den beiden anderen Kompartmenten und der Erkenntnis, dass anhand seines Stoffwechsels Aussagen über eventuelle Therapieerfolge bei Depressiven getroffen werden können, isoliert dargestellt. Mayberg et al. (1997) gehen davon aus, dass speziell dieser rostrale ACC (BA 24a) aufgrund seiner Schlüsselfunktion als Ort der Integration zwischen Affekt und Kognition bei der Response auf eine Therapie eine besondere Rolle spielt. Eine Hyperaktivierung in dieser Region während einer Depression entspricht dabei in ihren Augen einer gesteigerten Sensibilität gegenüber affektiven Konfliktsituationen, die dann zur Lösung dieses Konfliktes über eine Aktivierung weiterer Prozesse führen kann.

Liotti et al. (1997, 2002) unterstützen in zwei Studien mit induzierter transienter Traurigkeit diese These der besonderen Funktion des rostralen ACC (BA 24a/b), da bei remittierten Depressiven (Responder) vor der Induktion eine erhöhte Aktivität in dieser Region auffällig war, was sich ebenfalls als gesteigerte Sensibilität interpretieren lässt.

In diesem Modell ist Depression assoziiert mit einer verminderten Aktivität in dorsolateralen präfrontalen und ventral-frontalen Regionen (BAs 9, 46, BAs 10, 47) und einer Erhöhung in limbisch-paralimbischen Bereichen (BA 25), wobei eine Remission zu genau inversen Verhältnissen führt. Das wird bestätigt durch die Entdeckung, dass gesunde Probanden bei einer Induktion von Traurigkeit genauso wie Depressive vor einem Behandlungsbeginn eine erhöhte Aktivität im subgenualen ACC (BA 25) und der anterioren Insel und eine Erniedrigung in dorsolateralen (BA 9) und inferioren parietalen Kortexarealen zeigten. Nach einer erfolgreichen Therapie kam es zur Umkehrung des Aktivierungsmusters (Mayberg et al., 1999; Liotti et al., 2000).
In einer anderen Studie bewirkte eine Behandlung von Depressiven mit Fluoxetin (SSRI) eine Abnahme der Aktivitäten in limbisch paralimbischen und striatalen Bereichen (subgenualer Gyrus cinguli, BA 25) sowie eine Zunahme in dorsolateralen präfrontalen (BAs 9, 46) und ventral frontalen Regionen (BAs 10, 47), im ACC (BA 24b) und im posterioren Gyrus cinguli (BAs 31, 23) (Mayberg et al., 2000). Interessant in diesem Zusammenhang sind auch die Ergebnisse weiterer funktioneller Bildgebungs-Studien, in denen Aktivierungen des prägenualen ACC häufig assoziiert sind mit Aktivierungen in frontalen Regionen, besonders im dorsolateralen PFC. Betont wird dabei auch die funktionelle Heterogenität des ACC, da eine Aktivierung des subgenualen ACC (BA 25) häufig mit der anderer limbischer Regionen assoziiert ist, während der rostrale (BA 24) Teil Gemeinsamkeiten mit neokortikalen präfrontalen Arealen bezüglich der Aktivität aufweist, was seine besondere Bedeutung hervorhebt (Koski, Paus, 2000; Mayberg et al., 1999). Man könnte dies als Indiz für frontocinguläre Verbindungen interpretieren, zumal bekannt ist (wie anfangs gezeigt), dass der dorsolaterale PFC sowohl afferente als auch efferente Projektionen zum ACC (BAs 24, 32) unterhält (Petrides, Pandia, 1999).

Bestätigt wird Maybergs Modell auch durch die Ergebnisse einer aktuellen Studie von Pizzagalli et al. (2003), die funktionelle Bildgebung und elektrophysiologische Methoden kombiniert: Bei Gesunden fanden sich stark positive Korrelationen zwischen der Theta-Aktivität im rostralen ACC und der Aktivität in präfrontalen und orbitofrontalen Kortexarealen, die bei Depressiven nicht vorhanden waren. Dies könnte auf eine gestörte Konnektivität hindeuten. Mayberg et al. (1997) betrachten ihr Modell als "[...] adaptable framework to facilitate continued integration of clinical imaging findings with complementary neuroanatomical, neurochemical, and electrophysiological studies", es ist also nicht statisch, sondern entwickelt sich mit der Forschung weiter und ist stets durch neue Erkenntnisse ergänzbar.

# **Limbic-Cortical Dysregulation Model**



Abb.5: Limbic-Cortical-Dysregulation Modell. Die Basis dieses Schemas wird gebildet durch zerebrale Regionen, die miteinander in Verbindung stehen und die in PET-Untersuchungen synchronisierte Veränderungen in drei unterschiedlichen Zuständen zeigen: Baseline bei unipolarer Depression (auch Patienten mit Parkinson), nach einer Behandlung (medikamentös, therapeutisch, Placebo, chirurgische Intervention) und bei induzierter vorübergehender Traurigkeit. Man geht davon aus, dass Fehler in diesem regionalen Netzwerk für die Kombination der klinischen Symptome (motorisch, vegetativ, kognitiv, affektiv) bei Depressiven verantwortlich sind. Die Regionen werden in drei Kompartmente unterteilt, ein kortikales (blau), ein limbisches (rot) und ein subkortikales (grün). Eine frontal-limbische (dorsal-ventrale) Segregation kennzeichnet zusätzlich die Hirnregionen, die in den unterschiedlichen PET-Paradigmata inverse Verhältnisse zeigen. Traurigkeit und Depression sind beide assoziiert mit einer Aktivitätsabnahme in dorsalen neokortikalen Regionen und relativen Zunahmen in ventral limbischen und paralimbischen Arealen. Dieses Modell schlägt nun vor, dass umgekehrt eine Remission eintritt, sobald eine angemessene Modulation dieser Dysfunktion der limbisch-kortikalen Interaktionen (solide schwarze Pfeile) stattfindet, ein Effekt, der durch unterschiedlichen Therapieformen begünstigt wird. Der dorsale mediale frontale Kortex (mF9), der rostrale Gyrus cinguli (rCg24) und der mediale orbitale frontale Kortex (OF11) werden gesondert hervorgehoben, um ihre besondere Bedeutung bei der Integration sowohl innerhalb als auch zwischen den einzelnen Kompartmenten zu betonen.

*Abkürzungen*: mF, medial frontal; dF, präfrontal; pm, prämotorisch; par, parietal; aCg, dorsaler anteriorer Gyrus cinguli; pCg, posteriorer Gyrus cinguli; rCg, rostraler Gyrus cinguli; thal, Thalamus; bstem, Hirnstamm; mOF, medial orbital frontal; Cg25, subgenualer Gyrus cinguli; Hth, Hypothalamus; Hc, Hippocampus; a-ins; anteriore Insel; amyg, Amygdala; p-ins, posteriore Insel. Zahlen entsprechen Brodmann Arealen (aus: Mayberg, 2003).

# 1.4.3.2 Modell Davidson

Im Wesentlichen unterstützt die Gruppe um Davidson et al. (2002) die Theorie von Mayberg et al. (1997), dass nicht der ACC an sich, wie einige Autoren behaupten (Devinsky et al. 1995; Vogt et al.1995), sondern speziell der rostrale Teil des ACC als eine Art Brücke der Integration von Emotion und Aufmerksamkeit dient. Die Modulation der integrierten Information findet anschließend im dorsalen kognitiven Teil statt.

Eine Hypoaktivierung in dorsalen Regionen des ACC (BAs 24', 32') führt in diesem Modell deshalb zu einer behinderten Modulation von Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen sowie einer Störung des Monitorings beim Konflikt zwischen mehreren Response-Optionen. Eine Hypoaktivierung in ventralen rostralen Teilen (BAs 24, 32) führt demnach zu einer Abstumpfung des Affektes, einer verminderten Erregbarkeit, Anhedonie, zu einer Verminderten Belastbarkeit in unsicheren und konfliktbeladenen Situationen sowie einer Verletzung von Erwartungen der Umgebung, da man diese aufgrund seines affektiven Zustandes nicht erfüllen kann.

Die Hyperaktivierung des rostralen ACC (BA 24a/b, BA 32), die bei Mayberg et al. (1997) und Pizzagalli et al. (2001) assoziiert ist mit einer erhöhten Erfolgsrate bei einer antidepressiven Therapie, stellt laut Davidson et al. (2002) eine gesteigerte Sensibilität gegenüber affektiven Konflikten in der Form dar, dass der Unterschied zwischen der eigenen gegenwärtigen Stimmung und der Reaktion auf Anforderungen, die von der Umwelt erwartet wird diese Region des ACC aktiviert, welche wiederum zur Lösung des Konfliktes andere Regionen (z.B. PFC) zur Weiterverarbeitung aktiviert, ähnlich wie bei Mayberg et al. (1997). Die Funktion des rostralen ACC ist also potentiell wichtig für das Erkennen und Bewerten möglicher Konflikte zwischen dem gegenwärtigen funktionellen Zustand des Organismus und externer Information bezüglich relevanter emotionaler Konsequenzen. Diese gesteigerte Aktivierung führt somit zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, dass ein Depressiver auf eine antidepressive Therapie positiv reagiert. Umgekehrt kommt es bei depressiven Patienten mit einer erniedrigten Aktivität zu keinem ausreichenden Monitoring dieses Konfliktes, so dass keine Weiterverarbeitung stattfindet und somit auch kein effektives adäquates zielgerichtetes Verhalten zustande kommt. Phänomenologisch fehlt laut Davidson et al. (2002) der Wille zur Veränderung.

# 1.4.3.3 Modell Pizzagalli

Pizzagalli et al. (2001) betonen wie Mayberg et al. (1997) die Wichtigkeit einer Unterteilung des ACC und dabei die spezifische Funktion des anterioren rostralen Teils (BA 24a) im Gegensatz zu Devinsky et al. (1995), deren "affective division" sowohl BA 25 (subgenualer ACC) als auch Brodmann Areal 24 (prägenualer Teil) umfasst.

Man stellt die Hypothese auf, dass eine erfolgreiche Response bei depressiven Patienten mit einer erhöhten Aktivierung im rostralen ACC (BA 24) dadurch bedingt ist, dass die individuelle Kapazität "[...] to monitor present or future behavior with respect to reward or punishment" erhalten ist. Er begründet dies unter anderem damit, dass der ACC und dabei besonders BA 24 Hauptziel des mesokortikalen Dopamin-Systems ist, das seinen Ursprung in ventralen tegmantalen Bereichen hat, wobei Dopamin eine wichtige Rolle spielt in der Übertragung und Verschlüsselung von Information in Bezug auf Vorhersage, Bewertung und Vorkommen von Belohnung (Schultz, 1998). Störungen in diesen Regionen führen demnach zu einer Beeinträchtigung der Wahrnehmung von Belohnung und Bestrafung und der damit verbundenen Motivation zur Verhaltensänderung. Mit Rücksicht auf die beschriebene Rolle des ACC in der Fehler-Erkennung ((D'Haene et al., 1994; Luu et al., 2000; Kiehl et al., 2000) mit der Error Related Negativity (ERN) als Indikator und den damit verbundenen Conflict-Monitoring- und Action-Regulation-Theorien (Luu et al., 2003; Carter et al., 1998, 1999, 2000) gehen Pizzagalli et al. (2005) davon aus, dass eine Hyperaktivierung des rostralen ACC (BAs 24, 32) bei Respondern die noch vorhandene Fähigkeit "[...] to monitor the outcome of actions and adjust behavior when expected outcomes are violated" repräsentiert, die bei Non-Respondern nicht (mehr) zu existieren scheint.

Dabei überschneiden sich die Areale im rostralen ACC (BAs 24, 32, BA 25), die mit der Response-Prädiktion und der Error-Detection in Zusamenhang gebracht werden aber nur teilweise.

Die Interpretationen von Pizzagalli et al. (2001) in Bezug auf die Pathomechanismen der Depression und ihrer Symptome stimmen weitestgehend mit denen von Drevevts et al. (2000, 2000, 2001) überein.

#### 1.4.3.4 Modell Drevets

Drevets et al. (2000, 2000, 2001) konzentrieren sich in ihren Betrachtungen zu den Entstehungsmechanismen der Depression im ACC besonders auf den subgenualen Teil (BA 25 und Teile von BA 24) des ACC. Eine der Hypothesen in diesem Modell fordert einen Zusammenhang der Aktivität im subgenualen ACC (BA 25) und evaluativen Aspekten von Verhalten in Bezug auf Belohnung und Bestrafung. Kernsymptome einer Depression wie Anhedonie, Motivationsmangel oder Interessenverlust bringt er dabei ähnlich wie Pizzagalli et al. (2001) in Zusammenhang mit einer Dysfunktion mesolimbischer dopaminerger Projektionen aus ventralen tegmentalen Arealen in den ACC, die Amygdala und das ventrale Striatum.

Das Modell geht davon aus, dass makro- und mikroskopische sowie histopathologische Veränderungen negativen Einfluss auf die Übertragung dopaminverschlüsselter Informationen haben und damit zur Ausprägung der erwähnten Symptome einer MDD führen können. Zusätzlich beschreiben Drevets et al. (2000, 2000, 2001) auch den Einfluss des ACC auf autonome und neuroendokrine Funktionen, deren Störung ja ebenfalls Teil einer depressiven Symptomatik sein kann. Sie stellen die Hypothese auf, dass der rechte ventrale präfrontale Kortex (enthält auch BA 24, BA 25) verantwortlich ist für die Expression viszeraler Reaktionen bei der emotionalen Verarbeitung und der linke für deren Modulation, was auch wiederum unterstützt wird durch die Entdeckung der bereits beschriebenen linksseitigen Volumenreduktion des ACC (BA 24) bei MDD in der Studie von Hirayasu et al. (1999) und einer positiven Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad einer Depression und dem Stoffwechsel im rechten subgenualen ACC.

## 1.5 ACC-Aktivierung und Prädiktion bei Depression

In mehreren Studien ist wiederholt gezeigt worden, dass eine erhöhte Aktivität im prägenualen ACC (BA 24) vor Behandlungsbeginn in Ruhe mit einem besseren Therapieerfolg assoziiert ist.

Mayberg et al. (1997) berichten in einer wegweisenden Studie, dass unipolar depressive Patienten, die auf eine sechswöchige medikamentöse Therapie positiv reagiert hatten, vor Behandlungsbeginn eine erhöhte Aktivität im rostralen ACC (BA 24a/b) im Vergleich zu Non-Respondern und gesunden Kontrollen aufgezeigt hatten. Dieses Ergebnis konnte auch von Brannan et al. (2000) repliziert werden.

In einer Studie von Buchsbaum et al. (1997) kam man zu folgendem Ergebnis: Bei einem Vergleich zwischen Depressiven und gesunden Kontrollen zeigten sich in fünf Regionen signifikante Unterschiede im Metabolismus, wobei sich in vieren der Stoffwechsel im Laufe einer Behandlung mit Sertralin (SSRI) normalisierte. Diese befanden sich im Bereich des ACC. Eine genauere Betrachtung ergab, dass die Höhe einer Verbesserung in der Hamilton

Rating Scale for Depression (HDRS, Hamilton, 1960) mit der Abnahme bzw. Normalisierung der Aktivität im ACC korrelierte.

Die Berechnung der Korrelation zwischen Stoffwechselabnahme und Änderungen im HDRS deutete also darauf hin, dass bei Patienten mit einer zunehmenden Normalisierung der Aktivierungswerte im ACC beider Hemisphären eine zunehmende Verbesserung im Rahmen einer Therapie mit Sertralin eintritt. Die Wahrscheinlichkeit einer besseren Response galt allerdings für die Patienten, die zusätzlich baseline eine stärkere Aktivierung im linken Gyrus rectalis aufgezeigt hatten, der im Talairach-System etwa BA 25 entspricht.

In einer PET -Vergleichsstudie von Saxena et al. (2003) zwischen Depressiven und Schizophrenen war eine Verbesserung der klinischen Symptomatik im Ham-D (Hamilton, 1964) bei Depressiven nach einer Behandlung mit Paroxetin unter anderem signifikant korreliert mit einem erniedrigten Stoffwechsel im Bereich der Amygdala vor der Behandlung und einer Erhöhung der Stoffwechselaktivität im medialen präfrontalen Kortex (etwas rostral zum ACC) und in den angrenzenden Teilen des rostralen ACC (BA 24).

Die meisten bildgebenden Studien beschäftigten sich bisher mit der Darstellung von Stoffwechselraten und Durchblutungsverhältnissen bei Depressionen im Ruhezustand, während akuter Erkrankungsphasen oder im Verlauf unterschiedlicher Therapieformen. Die folgende aktuelle Untersuchung dagegen beschäftigte sich mit Aktivitätsveränderungen unter affektiver Stimulation. In dieser ersten fMRI- Studie, die sich mit der Darstellung von Aktivitätsveränderungen des Hirnstoffwechsels bestimmter Regionen (aufgedeckt durch das Evozieren affektiver Reaktionen mit Hilfe visueller Stimuli) befasste, kam unter anderem heraus, dass die Patienten mit einer relativ höheren Aktivierung im linken ACC bei der Reaktion auf negative versus neutrale Stimuli vor Behandlungsbeginn nach einer achtwöchigen Venlafaxin (SNRI)-Behandlung den größten Therapieerfolg (durchschnittlich 70% Reduktion im Ham-D) erzielen konnten. Außerdem normalisierte sich unter anderem die im Vergleich zu den Kontrollen erniedrigte baseline Aktivität im ACC, so dass nach acht Wochen kein Unterschied mehr nachweisbar war (Davidson et al., 2003).

Weitere PET-, SPECT- und fMRI-Studien beschreiben, dass Patienten, die auf Schlafentzug ihrer depressiven Symptomatik mit einer Verbesserung reagiert hatten. vor Behandlungsbeginn einen signifikant gesteigerten Stoffwechsel und höheren zerebralen Blutfluss in Bereichen des rostralen ACC (BA 24), des medial präfrontalen (BA 32) und des subgenualen Kortex (BA 25) gezeigt hatten als Non-Responder oder gesunde Vergleichspersonen (Wu et al., 1992, 1999; Ebert et al., 1991, 1994; Volk et al., 1992). Dem Schlafentzug folgend hatte sich bei den Repondern im ACC (BAs 24a/b, 25) eine Verringerung des baseline Stoffwechselumsatzes ergeben, die mit einer klinischen Verbesserung im Ham-D nach Schlafentzug positiv korrelierte (Smith et al., 1999, 2001, 2002).

Andere Studien wiederum beschreiben konträre Verhältnisse: Als Region mit der stärksten Beziehung zur Therapie-Response stellte sich bei Brody et al. (1999) der linke ventrale ACC heraus. Allerdings war in dieser Studie ein erniedrigter Stoffwechsel vor Behandlungsbeginn Anzeichen für eine bessere Response. Im Vergleich zu den anderen beschriebenen Studien zeigte sich also eine inverse Korrelation. Auch Little et al. (1996, 2005) berichteten darüber, dass ein erniedrigter Metabolismus baseline im ACC im Zusammenhang steht mit einer Response auf eine Therapie mit Venlafaxine oder Bupropion.

Elektrophysiologische Untersuchungen setzen sich ebenfalls mit Aktivitätsveränderungen im ACC baseline in Ruhe und infolge einer medikamentösen Intervention auseinander.

Stubbeman et al. (2004) kamen zu dem Schluss, dass der ACC eine Schlüsselfunktion in der Pathogenese und Remission von Depressionen hat. Unter Verwendung der quantitativen EEG-Kordanz als Maß für die cinguläre Aktivität hatten alle Responder einer Elektrokrampf-Therapie (EKT) positive Kordanzwerte im Thetaband-Bereich vor der Behandlung, während sich Non-Responder durch negative auszeichneten. Die Kordanz als quantitative Maßeinheit steht dabei in direktem Zusammenhang mit dem zerebralen kortikalen Energieverbrauch bzw. der Perfusion. Man geht dabei davon aus, dass eine frontozentrale, im Bereich der Mittellinie abgeleitete Aktivität den funktionellen Status des ACC reflektiert (Ishii et al., 1999; Asada et al., 1999).

Pizzagalli et al. (2001) fanden in einer wegweisenden EEG-Studie unter erstmaliger Verwendung der LORETA-Methode (Pascual-Marqui et al., 1994) zur Untersuchung der Vorhersagbarkeit eines Therapieerfolges bei Depression heraus, dass die Theta-Aktivität baseline im rostralen ACC (BAs 24, 32) den Grad der Response auf eine antidepressive Therapie mit Nortryptilin vorauszusagen vermag.

Um Responder von Non-Respondern unterscheiden zu können, untersuchten auch Cook et al. (1999) unter Verwendung der quantitativen EEG-Technik neurophysiologische Eigenschaften von Depressiven, die mit Fluoxetin (SSRI) behandelt wurden. Bei einem Vergleich der absoluten und relativen globalen Theta-Power vor Behandlungsbeginn konnten zwischen Respondern und Non-Respondern jedoch keine Unterschiede gefunden werden. Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik der depressiven Patienten schien für jene wahrscheinlicher, die vor der Behandlung eine geringere Ausprägung einer zerebralen Dysregulation aufgewiesen hatten. In einer aktuelleren Studie untersuchten Cook et al. (2002) erneut die Zusammenhänge zwischen einer medikamentösen Therapie (Fluoxetin/Venlafaxin) und Veränderungen im zerebralen Stoffwechsel vor und nach der Behandlung anhand der Auswertung von quantitativen EEGs. Eine positive Korrelation zwischen der Abnahme der Kordanz bei Respondern im präfrontalen Bereich und dem Grad der klinischen Response konnte nachgewiesen werden.

Bedeutende Veränderungen der absoluten oder relativen Power zeigten sich vor Behandlungsbeginn für kein Frequenzband in keiner Region, also auch nicht im ACC. Kalayam et al. (1999) untersuchten die Beziehungen zwischen klinischen neuropsychologischen und elektrophysiologischen Gegebenheiten präfrontaler Dysfunktion und der Reaktion auf eine antidepressive Behandlung. Ältere Patienten mit psychomotorischer Retardation, abnormaler Initiation oder Perseveration und verlängerter Latenz bei P 300 evozierten Potentialen (entspricht Veränderungen bei präfrontaler Dysfunktion) zeigten eine geringere Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg mit Nortryptilin als die mit einer unauffälligen Funktion.

Die Ergebnisse dieser unterschiedlichen Studien erlauben also nicht nur Aussagen über einen eventuellen Therapieerfolg bereits im Vorfeld einer antidepressiven Behandlung, sondern liefern auch Hinweise auf die zugrunde liegenden Ursachen einer Depression und die beteiligten Strukturen. Dabei erweisen sich die beschriebenen Areale des anterioren Gyrus cinguli (BAs 24, 32, BA 25) und der mit diesen in Zusammhang gebrachte Theta-Rhythmus als elektrophysiologischer Indikator für die Aktivität als besonders bedeutend.



**Abb.6:** (A) Zusammenfassung mehrerer Neuroimaging-Studien, die die funktionelle Spezifität im Bereich des ACC betont. Orange Pyramiden kennzeichnen die Bereiche des rostralen ACC, die in mehreren Studien mit einer Behandlungs-Response bei Depressionen in Zusammenhang gebracht werden (Buchsbaum et al., 1997; Davidson et al., 2003; Mayberg et al., 1997; Pizzagalli et al., 2001; Saxena et al., 2003; Smith et al., 1999; Wu et al., 1999). (B) Lage und Ausdehnung der unterschiedlichen ACC-Subdivisionen (aus: Pizzagalli et al., 2005).

# 1.6 LORETA

#### 1.6.1 Das inverse Problem

Das Hauptproblem bei der Entwicklung einer aussagekräftigen, realistischen Tomographie zur Darstellung von EEG-Frequenzgeneratoren liegt in der physikalischen Natur des sogenannten inversen Problems: Grundsätzlich sind die in den Skalp-Messungen enthaltenen Informationen nicht ausreichend für eine eindeutige Bestimmung der Lokalisation der zugrunde liegenden Generatoren, da eine unbegrenzte Anzahl unterschiedlicher Konfigurationen beziehungsweise Kombinationen dieser elektrischen Felder möglich ist. Deshalb kann es keine perfekte Tomographie als absolut gültige Lösung geben, sondern man kann nur versuchen, sich dieser immer weiter anzunähern, indem man die tatsächlichen Generatoren mit einer möglichst niedrigen Fehlerrate aufzeigt (Koles, 1998).

# 1.6.2 Lösungsansatz der LORETA für das inverse Problem

Zur dreidimensionalen Darstellung funktioneller Stoffwechselprozesse im menschlichen Gehirn finden in der Gegenwart hauptsächlich PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und fMRT (funktionelle Magnetresonanz-Tomographie) Verwendung (Toga, Maziotta, 1996). Sie bieten zwar eine hohe räumliche Auflösung, sind aber kaum in der Lage, mit der hohen Geschwindigkeit der neuronalen Prozesse Schritt zu halten, so dass die zeitliche Auflösung nicht hoch genug sein kann, diese Vorgänge in Echtzeit wiederzugeben (Logothesis et al., 2001).

Um auch dieser zeitlichen Komponente Rechnung zu tragen, wurden in letzter Zeit vermehrt Studien präsentiert, deren Bildgebung auf der Auswertung von EEG- und MEG-Messungen beruht (Pizzagalli et al., 2001, 2003, 2005; Mulert et al., 2002, 2004). Mit LORETA (Pascual-Marqui et al., 1994), der Methode eines linearen Lösungsversuches für das inverse Problem, ist es unter anderem möglich, anhand von EEG-Daten die dreidimensionale Verteilung der Stromdichte im gesamten Gehirn auch für bestimmte Frequenzbänder gesondert zu bestimmen. Dabei unterscheidet sich diese so genannte Low Resolution Elektromagnetic Tomography von anderen linearen Lokalisationsmethoden insofern, als dass zur Lösung des inversen Problems keine Festlegung bezüglich der Anzahl der Frequenzgeneratoren oder der Verteilung auf einer bestimmten Oberfläche bestehen muss, wie zum Beispiel bei der Dipolquellenanalyse.

Einzig die physiologisch weithin akzeptierte Annahme muss gelten, dass benachbarte neuronale Quellen bezüglich ihrer Stärke (Ladungszustand/Entladung) und Orientierung ähnlich aktiv sind, das heißt, sich synchron verhalten (Llinas, 1988; Gray et al., 1989; Silva et al., 1991; Sukov, Barth, 1998).

Die Pyramidenzellen sind dabei senkrecht zur Hirnoberfläche ausgerichtet. Deren hoch synchrone postsynaptischen Potentiale summieren sich räumlich, bilden sogenannte Cluster, die laut Hämäläinen et al. (1993) mindestens 40 bis 200 mm<sup>2</sup> an der Hirnoberfläche ausmachen müssen, um als extrakranielles Signal aufgezeichnet werden zu können.

Die LORETA Lösung des inversen Problems richtet sich also nach der elektrischen Aktivität jener benachbarten Neuronenpopulationen, die bezüglich ihrer Ausrichtung und Stärke am synchronsten ist und berechnet die wahrscheinlichste aller möglichen dreidimensionalen Verteilungen der Stromdichte mit dem Ergebnis einer korrekten Lokalisation, die aber charakteristischer Weise eine relativ geringe räumliche Auflösung aufweist. LORETA hält also die Aktivitätsverteilung für am plausibelsten, bei der benachbarte Voxel (Volumen Elemente) eine maximal synchrone Aktivität aufweisen.

Diese sogenannte Smoothness-Assumption war ein entscheidender Schritt bei der Weiterentwicklung der linearen Minimum-Norm Methode (Hämäläinen, Ilmoniemi, 1984), die eigentlich die Grundlage für den Lösungsansatz der LORETA bildet, und erweiterte die Möglichkeit einer korrekten Lokalisation vom zwei- in den dreidimensionalen Raum (Pascual-Marqui et al., 1994; Pascual-Marqui et al., 1999; Dale et al., 2000).

# 1.6.3 Genauigkeit der Lokalisation und Validität

In einer Analyse und einem Vergleich von fünf bisher veröffentlichten dreidimensionalen, diskreten, linearen Lösungsversuchen für das inverse Problem (minimum norm, weighted minimum norm, Backus und Gilbert, weighted resolution optimization (WROP) und LORETA) konnte Pascual-Marqui (1999) zeigen, dass nur LORETA in der Lage ist, eine korrekte dreidimensionale Lokalisation der neuronalen Generatoren der EEG-Frequenzbänder zu berechnen, wobei die anderen Methoden besonders in tiefer gelegenen Regionen des Gehirnes versagten. Unter Berücksichtigung der Untersuchungen von Cohen et al. (1990) kann man theoretisch davon ausgehen, dass bei einer Auflösung von 7mm die Lokalisationsgenauigkeit schlechtestenfalls in einem Bereich von 14mm liegt.

Die Validität der LORETA wurde in weiteren unabhängigen Studien bestätigt (z.B.Waberski et al., 2001; Winterer et al., 2001), in denen man mit dieser Methode eine korrekte Lokalisation bereits bekannter Quellen erzielen konnte. Andere Studien lieferten wichtige Ergebnisse bezüglich der Validierung der LORETA zum Beispiel in Kombination mit fMRI (Mulert et al., 2004), strukturellem MRI (Worell et al., 2000) oder PET (Pizzagalli et al., 2004).

# 1.6.4 Verwendung des Talairach-Atlas

Als Lokalisationsgrundlage des digitalen MRT der hier angewandten LORETA-Software dient der Talairach-Atlas, der vom Brain Imaging Centre, Montreal, Neurological Institute zur Verfügung gestellt wird. Die dreidimensionale Registrierung der EEG- Elektrodenpositionen findet statt durch die Verwendung der EEG-Elektrodenkoordinaten gemäß dem Vorschlag von Towle et al. (1993). Somit lassen sich EEG-Messungen jedes menschlichen Kopfes auf die Geometrie des Talairach-Gehirnmodells übertragen. Der dreidimensionale Raum, in dem das inverse Problem gelöst wird, ist beschränkt auf die kortikale graue Substanz und den Hippocampus.

Ein Voxel (Volumen Element) wird dann als graue Substanz verstanden, wenn es folgende drei Bedingungen erfüllt:

- Die Wahrscheinlichkeit dieser grauen Substanz anzugehören ist größer als die, Teil der weißen zu sein.
- 2. Die Wahrscheinlichkeit ist größer, graue Substanz zu sein als Liquor.
- Die Wahrscheinlichkeit, graue Substanz zu sein, beträgt grundsätzlich mehr als 33 Prozent.

Unter Berücksichtigung dieser Bedingungen enthält der dreidimensionale Lösungsraum 2394 Voxel mit einer räumlichen Auflösung von 7 Millimeter.

# 1.7 Fragestellung

In zahlreichen funktionellen bildgebenden sowie auch elektrophysiologischen Studien zeigen sich bei depressiven Patienten in bestimmten zerebralen Regionen Abnormalitäten der Perfusion, des Glucosestoffwechsels und der hirnelektrischen Aktivität. Veränderungen finden sich dabei sowohl im Ruhezustand und unter Aktivierung vor Beginn einer antidepressiven Therapie als auch im weiteren therapeutischen Verlauf.

Diese Komplexität hat zur Folge, dass bis heute keine absolut zuverlässigen Indikatoren existieren, die definitiv voraussagen könnten, wie die optimale individuelle Behandlung eines depressiven Patienten auszusehen hätte.

Wie bereits beschrieben, sind unipolar depressive Patienten häufig durch eine erniedrigte Aktivität besonders im dorsalen anterioren Gyrus cinguli (BAs 24', 32') im Vergleich zu Gesunden charakterisiert (Bench et al., 1992; Drevets et al., 1997; George et al., 1997; Mayberg et al., 1994). Diese Regionen des dorsalen ACC sind zu unterscheiden von den hyperaktiven Regionen in ventralen und rostralen Regionen (BAs 24, 32) der Patienten, die auf antidepressive Therapien unterschiedlicher Modalität mit einer positiven Response reagieren (Mayberg et al., 1997, Pizzagalli et al., 2001).

Eine Remission ist dabei häufig gekennzeichnet durch eine Zunahme der Aktivität in den dorsalen Regionen des ACC (Buchsbaum et al., 1997; Mayberg et al., 1999, 2000; Kennedy et al., 2001).

Eine bei Respondern vor Behandlungsbeginn erhöhte Aktivität im rostralen ACC (BAs 24a, 32) (Wu et al., 1992; Mayberg et al., 1997; Pizzagalli et al., 2001) dagegen nimmt zum Beispiel im Rahmen eines Schlafentzuges ab und normalisiert sich (Wu et al., 1999; Smith et al., 1999, 2000, 2001), eine medikamentöse Behandlung mit Venlafaxin führt ebenfalls zu einer Abnahme und Normalisierung (Davidson et al., 2003). Infolge einer Behandlung mit

Paroxetin kann es jedoch auch zu einer weiteren Aktivitätssteigerung kommen (Kennedy et al., 2001).

In diesem Zusammenhang haben sowohl Tierversuche als auch Untersuchungen am Menschen mittels EEG, MEG und anderen Techniken zur Lokalisierung zerebraler Potentialgeneratoren in Ruhe und unter experimenteller Manipulation wiederholt gezeigt, dass der ACC unabhängig von anderen (z.B. hippocampalen) zerebralen Strukturen ein neuronaler Generator des Theta-Rhythmus ist.

Eine erhöhte Theta-Aktivität in dieser Region kann folglich als eine elektrophysiologische Manifestation einer erhöhten Stoffwechselaktivität im ACC interpretiert werden.

Basierend auf diesen Daten betonen aktuelle neurobiologische Modelle als gemeinsame Schnittmenge die besondere Bedeutung des ACC in der Pathogenese der Depression und der Manifestation ihrer Symptome (Mayberg et al., 1997; Drevets et al., 1999, 2001; Pizzagalli et al., 2001; Phillips et al., 2003; Davidson et al., 2002).

Wäre man nun bereits vor Therapiebeginn anhand bestimmter Algorithmen in der Lage vorauszusagen, ob und wie ein Patient auf eine bestimmte Therapie reagiert, so hätte das viele Vorteile: Die Effektivität einer Behandlung würde zunehmen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen sinken, die Behandlungszeit würde sich verkürzen und somit die Kosten gesenkt. Eine optimale individuelle Behandlung wäre die Folge.

Wichtig für diese Optimierung wäre somit die Entwicklung von Vorgehensweisen zur systematischen Darstellung zerebraler Veränderungen im Ruhezustand im Vorfeld einer Behandlung, von denen bekannt ist, dass sie am besten mit der Abnahme der klinischen Symptomatik im Rahmen der Behandlung korrelieren. Dabei scheinen Aktivitätsveränderungen in den beschriebenen prägenualen Regionen des ACC (BAs 24, 25, 32) eine besondere Rolle zu spielen (Mayberg et al., 1997; Pizzagalli et al., 2001, 2003).

Hauptziel dieser Arbeit ist die Replikation der Ergebnisse von Pizzagalli et al. (2001) zur Bestätigung folgender Hypothesen:

- Eine erhöhte elektrophysiologische Aktivität im anterioren Gyrus cinguli (BAs 24, 32, BA 25) in Ruhe vor Behandlungsbeginn unterscheidet Responder und Non-Respondern einer antidepressiven Therapie und ist assoziiert mit einem größeren Behandlungserfolg im Sinne einer positiven Korrelation.
- Elektrophysiologischer Indikator f
  ür diese zerebrale Aktivit
  ätssteigerung ist dabei spezifisch eine erh
  öhte Aktivit
  ät im Theta-Frequenzbandbereich (6,5-8,0Hz) des EEG verglichen mit der Aktivit
  ät der 
  übrigen betrachteten Frequenzenb
  änder (Delta: 1.5-6,0 Hz; Alpha1: 8,5-10,0 Hz; Alpha2: 10,5-12,0 Hz; Beta1: 12,5-18,0 Hz; Beta2: 18,0-21,0 Hz; Beta3: 21,5-30Hz).

Um sicherzustellen, dass eventuell positive Ergebnisse für den anterioren Gyrus cinguli spezifisch sind und nicht aufgrund der räumlich unscharfen Auflösung von LORETA Überschneidungen mit benachbarten Arealen bestehen, analysieren wir analog explorativ den Bereich des posterioren Gyrus cinguli (PCC, BAs 23, 29, BAs 30, 31) der Responder und Non-Responder in Bezug auf die Zusammenhänge zwischen der Aktivität der untersuchten Frequenzbereiche in Ruhe und der Vorhersagbarkeit eines Therapieerfolges.

# 2 Methodik

#### 2.1 Studienteilnehmer

	Gesunde (N = 20)	$\begin{array}{c} Responder\\ (N=10) \end{array}$	<b>Depressive</b> (N = 20)	Non-Responder $(N = 10)$
Geschlecht	m 7 w 13	4 6	7 13	3 7
Alter (Jahre)	41,0 (SD: 11,0)	48,8 (SD: 9,8)	47,1 (SD: 9,9)	45,4 (SD: 10,2)
Ham-D Werte vor Behandlung		29,1 (SD: 7,3)	29,0 (SD: 6,5)	28,8 (SD: 6,1)
Ham-D Werte nach Behandlung		8,4 (SD: 4,11)	15,9 (SD: 8,9)	23,4 (SD: 5,2)
Anzahl der Segmente	77,1 (SD: 37,4)	54,8 (SD: 25,7)	59,3 (SD: 33,0)	63,7 (SD: 39,9)

**Tabelle 1:** Soziodemographische Daten und Ham-D Punktwerte im Verlauf der Behandlung der depressiven Patienten (N=20) und der gesunden Kontrollgruppe (N=20) sowie die durchschnittliche Anzahl der ausgewerteten Segmente aller Untersuchten (N=40)

## 2.1.1 Patienten mit Depressionen

Die 20 Patienten (7 Männer, 13 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 47,1 Jahren, SD: 9,9) der Abteilung für Psychiatrie der Ludwigs-Maximilians-Universität in München, die an unserer Studie teilnahmen, waren gemäß der ICD-10 (WHO, 2005) kurz nach ihrer stationären Aufnahme als unipolar depressiv klassifiziert worden (F 32.0-33.9) und wiesen vor Behandlungsbeginn keine weitere psychiatrische Komorbidität auf. Der Hamilton-Punktewert (Hamilton, 1964) lag dabei bei mindestens 15 (Mittelwert: 29,0, SD: 6,4). Die

Patienten waren darüber informiert, dass ihre EEG-Daten für wissenschaftliche Untersuchungen verwendet werden und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Eine positive Response wurde definiert als eine mindestens 50%-Verbesserung im Ham-D-Score vier Wochen nach Behandlungsbeginn. Die Formel zur Berechnung der Verbesserung lautet wie folgt: ((Score vor Behandlung – Score nach vierwöchiger Behandlung): Score vor Behandlung) x 100 in Prozent.

Insgesamt betrug der Mittelwert der Verbesserung aller Kranken im Ham-D Score 44,3 % (SD: 31,6) bzw. 13,1 Punkte. Elf Patienten erhielten den selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitor Citalopram, die restlichen neun den selektiven Noadrenalin-Reuptake-Inhibitor Reboxetin.

Bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 6,3 Jahren (SD: 7,6) betrug die Anzahl der Episoden im Mittel 1,7 (SD: 0,8), die Patienten erkrankten durchschnittlich erstmalig in einem Alter von 41,4 (SD: 14,0).

Der CGI-Wert (Clinical Global Impression, N=20) aller Studienteilnehmer lag bei 6,4 (SD: 0,5), der Bech-Rafaelsen bei 24,8 (SD: 3,7, N=20), die Somatische Symptomskala (N=20) zeigte einen durchschnittlichen Wert von 5,8 (SD: 3,5) und der BDI (Beck Depression Inventory, N=14) erbrachte ein Ergebnis von 29,0 (SD: 8,8) vor Behandlungsbeginn.

10 Patienten (4 Männer, 6 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 48,8 Jahren, SD: 9,8, einer Erkrankungsdauer von im Mittel 3,3 Jahren (SD: 7,0), bei einem Ersterkrankungsalter von durchschnittlich 46,8 (SD: 13,2) Jahren und einem Ham-D Score von 29,1, (SD: 7,3) reagierten auf eine antidepressive Behandlung mit dem SSRI (Citalopram, N=7) oder mit dem NSRI (Reboxetin, N=3) nach vier Wochen (23,3 Tage im Mittel, SD: 5,2) mit einer Verbesserung des Hamilton-Wertes von mehr als 50 Prozent (Mittelwert: 71,7, SD: 10,3) und einer Punktedifferenz von durchschnittlich 20,7 (SD: 5,7). Die Anzahl der Episoden dieser Responder betrug im Schnitt eine (SD: 0,0).

Der durchschnittliche prätherapeutische CGI-Wert lag bei 6,4 (SD: 0,6, N=10), der BDI bei 27,0 (SD: 10,1, N=8), der Bech-Rafaelsen bei 25,0 (SD: 3,8, N=10) und die Somatische Symptomskala ergab einen Wert von durchschnittlich 5,2 (SD: 3,0, N=10).

Die verbleibenden 10 untersuchten Personen (drei Männer und sieben Frauen mit einem Durchschnittsalter von 45,4 Jahren (SD: 10,2) und einer mittleren Erkrankungsdauer von 8,9 Jahren (SD: 7,4) bei einem Erstmanifestationsalter von durchschnittlich 36,5 Jahren (SD: 13,4), einem Ham-D Score 28,8 (SD: 6,1) und durchschnittlich 2,2 Episoden (SD: 0,8) erwiesen sich im Laufe einer Therapie mit Citalopram (N=4) oder Reboxetin (N=6) nach im Mittel 28,0 Tagen (SD: 0,9) als Non-Responder (Ham-D Gesamtwertreduktion: 16,9 Prozent, SD: 18,3; durchschnittliche Ham-D Score-Verbesserung: 5,4; SD: 4,7).

Ausschlusskriterien waren andere psychiatrische Störungen (DSM Achse I/II) und die zusätzliche Gabe von Lithium oder anderer Prophylaktika. Ebenfalls nicht eingeschlossen waren suizidale Patienten, Depressive mit anderen neurologischen oder schweren somatischen Erkrankungen oder auch Personen mit Substanzabhängigkeit. Eine kontinuierliche Einnahme von Benzodiazepinen für länger als zehn Tage vor der stationären Einweisung führte ebenfalls zum Ausschluss. Auf Schlafentzug wurde verzichtet.

#### 2.1.2 Gesunde Probanden

Als Kontrollgruppe dienten ebenfalls 20 über Anzeigen gewonnene gesunde Probanden (sieben Männer und 13 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 41,0 Jahren, SD: 11,0), die zur Gruppe der Patienten altersgematcht wurden. Ausschlusskriterien waren hierbei psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, ebenso anamnestisch aktueller Alkohol oder Drogenkonsum oder die Einnahme zentral wirksamer Medikamente.

### 2.2 EEG-Aufzeichnung

Die Aufzeichnung des Ruhe-EEG fand vor Beginn der medikamentösen Therapie in einem schallgeschützten und vor elektrischer Strahlung abgeschirmten Raum statt, der sich in unmittelbarer Nähe zum Aufnahmegerät (Neuroscan Synamps) befand. Während der Aufzeichnung saßen die entspannten Patienten mit geschlossenen Augen auf einem speziellen Sessel mit leicht nach hinten geneigter Lehne.

Wir verwendeten 33 Elektroden mit Cz als Referenz (32 Kanäle) gemäß dem internationalen 10/20 System. Die Sampling-Rate betrug unter Einsatz eines analogen Bandpass-Filters (0,16-50 Hz) 250 Hertz. Die Aufzeichnungen dauerten jeweils fünf Minuten.

Die Ruhe-EEGs wurden vom Untersucher visuell auf Artefakte hin inspiziert. Hierbei wurden von zwei unabhängigen Untersuchern visuell alle technischen oder biologischen Artefakte (Elektroden, Muskeln, Schwitzartefakte, Augen-, Lidbewegungen), die über einzelne Elektroden oder generalisiert auftraten, markiert und von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurde auf eine ausreichende Vigilanz in den ausgewerteten Segmenten geachtet. Hierzu wurden nur die Epochen in die Analyse eingeschlossen, in denen sich bei schrittweiser Inspektion ein dominierender (>50%) biokzipitaler regulärer Grundrhythmus (i.d.R. Alpha) fand. Somit standen 2048ms lange Segmente eines wachen Grundrhythmus als Grundlage für die weitere Berechnung zur Verfügung, von denen jeder Untersuchte als Einschlusskriterium mindestens 20 (entspricht 40,96s) aufweisen musste. Die Impendanzen lagen typischerweise unter 10 Kiloohm.

#### 2.3 Medikation

Die Patienten wurden durchschnittlich 26,1 Tage (SD: 4,1) lang entweder mit dem SSRI (selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) Citalopram (N=11; maximal 60mg/d) oder dem NSRI (selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer) Reboxetin (N=9; maximal 12mg/d) behandelt, wobei das erstgenannte Medikament in einer mittleren Tagesdosis von 50,0 Milligramm (SD: 10) verabreicht wurde und der NSRI alternativ in einer durchschnittlichen Menge von 9,1 Milligramm (SD: 1,5) pro Tag.

Unter den Respondern fanden sich sieben SSRI-Konsumenten mit einer durchschnittlichen Einnahmedauer von 24,5 Tagen (SD: 3,51) bei einer mittleren Tagesdosis von 47,1 Milligramm (SD: 9,5) und drei Reboxetin-Konsumenten (Einnahmedauer: 21,7 Tage, SD: 7,5, durchschnittliche Dosis: 8,0 Milligramm pro Tag, SD: 0,0).

Vier Non-Responder nahmen während durchschnittlich 28,5 Tagen (SD: 0,6) im Mittel 55,0 Milligramm (SD: 10,0) Citalopram täglich ein, während die übrigen sechs über 27,7 (SD: 1,0) Tage mit täglich 9,7 (SD: 1,5) Milligramm Reboxetin behandelt wurden.

# 2.4 Vorgehen bei der LORETA-Analyse

Die LORETA-Analyse bestand mehreren Schritten. Nach der visuellen aus Artefaktbeseitigung und Datenreduktion wurden sämtliche für die weitere Auswertung geeigneten EEG-Messwerte aller 20 Patienten und der entsprechenden Vergleichsgruppe nach weiteren Filterungen in die LORETA-Software exportiert: Hier wurden alle artefaktfreien 2048ms langen Abschnitte jedes Versuchsteilnehmers für folgende Frequenzbänder einer Cross-Spektrum Analyse unterzogen: Delta (1,5-6Hz), Theta (6,5-8,0Hz), Alpha1 (8,5-10,0Hz), Alpha2 (10,5-12,0Hz), Beta1 (12,5-18,0Hz), Beta2 (18,5-21,0Hz) und Beta3 (21,5-30,0Hz). Omega steht für alle Frequenzen von 1,5 bis 30,0Hz.

Im folgenden Schritt berechnete LORETA anhand der Cross-Spektrum Daten die Stromdichtewerte als linear gewichtete Summe der im EEG abgeleiteten oberflächlichen elektrischen Potentiale und quadrierte dieses Ergebnis für jedes Voxel, um so den Stromdichtewert zu erhalten.

Vor der statistischen Analyse wurden die LORETA-Lösungen für jeden Untersuchten und jede Frequenz zu Normalisierungszwecken log-transformiert. Die Einheiten der LORETA-Berechnung sind Ampere pro Quadratmeter (A/m<sup>2</sup>).

#### 2.5 Biometrie und Statistik

Zur Berechnung der Stromdichteunterschiede zwischen Respondern, Non-Respondern und gesunden Kontrollen wurden zwei unabhängige statistische Methoden verwendet: Eine statistische Analyse der Ergebnisse in den von uns betrachteten zerebralen Regionen (anteriorer und posteriorer Gyrus cinguli) unter der Verwendung der SPSS-Software (Version 13.0) und die in die LORETA-Software integrierte Maximum-T-Statistik (Pascual-Marqui et al., 1999).

#### 2.5.1 LORETA-Statistik

Zur Einschätzung der falsch-positiven Rate unter der Nullhypothese eines nicht vorhandenen Unterschiedes bezüglich der Voxel-Aktivierung zwischen zwei Gruppen (Responder und Non-Responder) kam die in der LORETA-Software enthaltene Voxel-by-Voxel T-Statistik zum Einsatz. Diese Randomisierungs-Prozedur beruht auf den Vorschlägen von Holmes et al. (1996) und beschreibt eine nicht parametrische Analyse, die nach einer Anzahl von Permutationsschritten eine Randomisierungsverteilung erstellt und kritische T-Werte für alle 2394 Voxel berechnet, wobei man davon ausgeht, dass im Falle eines Zutreffens der Nullhypothese (also keine Aktivierungseffekte) die Zuordnung "Ruhe" oder "Aktivierung" zu den jeweiligen Messwerten ohne Bedeutung wäre. Die Bezeichnungen "Ruhe-Meßwert" und "Aktivierungsmeßwert" könnten also zufällig vergeben werden. Nach 5000 Wiederholungen für jedes Frequenzband kommt es somit zu einer Identifizierung der jeweiligen T-Werte, die bei der weiteren Auswertung der Daten die Grenzen bestimmen und entscheiden, ob die Nullhypothese akzeptiert oder verworfen wird, das heißt ob es Aktivierungsunterschiede zwischen den betrachteten Gruppen gibt oder nicht.

Dieser  $T_{max}$ -Approach nimmt somit Rücksicht auf das Problem des multiplen Testens: Unter der Betrachtung von  $T_{max}$  als Maximum des statistischen Bildes T im Bereich der intrazerebralen Voxel ist dieses bei einem Zutreffen der Nullhypothese genauso wahrscheinlich wie jeder andere beliebige Randomisierungswert.

Die Wahrscheinlichkeit (unter H), ein statistisches Bild mit einem maximalen intrazerebralen Wert in der Höhe von  $T_{max}$  oder darüber zu erhalten ist genau der Anteil an Randomisierungswerten, die gleich oder größer sind. Daraus ergibt sich ein p-Wert für die Nullhypothese. Dieser p-Wert ist < 0,05, wenn  $T_{max}$  im Bereich der größten 5% der Randomisierungswerte liegt, was dann der Fall ist, wenn es größer als der Wert der 95er Perzentile der Randomisierungswerte ist. Für jedes der 2394 Voxel wird somit ein spezifischer p-Wert anhand des Anteils der Werte der Randomisierungsverteilung berechnet, die größer oder gleich dem Wert des betrachteten Voxel sind.

# 2.5.2 Weitere statistische Methodik

Die weiteren statistischen Gruppenvergleiche zwischen Gesunden, Respondern und Non-Respondern in Bezug auf das Alter, die gemittelte Anzahl der verwendeten EEG-Abschnitte und die durchschnittliche Aktivität in Ruhe der untersuchten Regionen wurden mittels Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichung sowie T-Tests (zweiseitig, für unabhängige Gruppenvergleiche) unter Verwendung der SPSS-Software (SPSS Inc., Chicago, III., USA, Version 13.0) durchgeführt. Die Berechnung der Korrelationen zwischen der Differenz im Hamilton-Score und den gemessenen Aktivitätsveränderungen der einzelnen Frequenzzbänder im ACC (BAs 24, 32, BA 25) und PCC (BAs 23, 29, BAs 30, 31) bei Respondern und Non-Respondern im Verlauf erfolgte dabei aufgrund des unterschiedlichen Skalierungsniveaus anhand des Korrelationskoeffizienten Rho nach Spearman, der den linearen Zusammenhang zwischen den beiden Variabeln quantifiziert. Die Grenze für Signifikanz wurde bei  $p \le 0,05$  festgelegt.  $P \le 0,10$  wurde als statistische Tendenz gewertet.

#### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Alter

In Bezug auf das durchschnittliche Alter konnten weder signifikante Unterschiede zwischen Patienten (47,1 Jahre; SD=9,9) und gesunden Kontrollen (41,0 Jahre; SD=11,0), noch zwischen Respondern (48,8 Jahre, SD=9,8) und Non-Respondern (45,4 Jahre, SD=10,2) festgestellt werden.

# 3.2 Anzahl der gemittelten Segmente

Zwischen der Anzahl der gemittelten 2048ms langen, sich nicht überlappenden EEG-Segmente, die nach der Artefaktkontrolle verfügbar waren (mindestens 20/Objekt), bestand ebenso wenig ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten (59,3 Segmente; SD=33,0) und Kontrollen (77,1 Segmente; SD=37,4) wie zwischen Respondern (54,8 Segmente, SD=25,7) und Non-Respondern (63,7 Segmente, SD=39,9).

## 3.3 Aktivierungsunterschiede und Korrelationen

Die folgenden Berechnungen der Gruppenunterschiede der durchschnittlichen Aktivierung beziehen sich ausschließlich auf eine vorher festgelegte Region of Interest (ROI), die aus 32 Voxeln (Volumen Elemente) im Bereich des rostralen ACC (sieben Voxel in BA 24) mit einer Ausdehnung in Richtung der Brodmann Areale 32 (18 Voxel) und 25 (sechs Voxel) besteht und auf funktionellen und anatomischen Daten vorangegangener Studien basiert (Vogt et al., 1995; Devinsky et al., 1995; Paus et al., 2001; Pizzagalli et al., 2001, 2005). Das Gesamtvolumen beträgt dabei 10,98 cm<sup>3</sup>. Diese ROI repräsentiert die in unserer Studie fokusierte ventrale rostrale affektive Subdivision des ACC (Devinsky et al., 1995; Bush et al., 2000). Die durchschnittlichen Aktivierungswerte für alle betrachteten Frequenzen in den untersuchten Gruppen wurden mit der ROI-Extracter Software von Marco Congedo (letzte Revision 2003) berechnet.



Abb.7: Cluster aus 32 ROI-Voxeln im Bereich des ACC (BAs 24, 32, BA 25)

### 3.3.1 Responder versus Non-Responder

Beim Vergleich der durchschnittlichen Aktivierung der einzelnen Frequenzbänder (Delta: 1.5-6,0 Hz; Theta: 6,5-8,0 Hz; Alpha1: 8,5-10,0 Hz; Alpha2: 10,5-12,0 Hz; Beta1: 12,5-18,0 Hz; Beta2: 18,0-21,0 Hz; Beta3: 21,5-30Hz) zwischen Respondern (Theta-Mittelwert: 1,30E-4, SD=6,4E-5) und Non-Respondern (Theta-Mittelwert: 6,3E -5; SD=3,4E-5) in der zuvor beschriebenen ROI zeigten sich vor Behandlungsbeginn signifikante Unterschiede ausschliesslich im Bereich des Theta-Bandes (6,5-8,0 Hz): T=2,83, df=13,7, p=0,014, wobei in diesen T-Tests für die Mittelwertgleichheit p≤0,05 als Grenzwert für die Signifikante Unterschiede In Genzwert ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.



Abb.8: Theta-Aktivierungsunterschiede (µAmpere/mm<sup>2</sup>) zwischen Respondern (N=10) und Non-Respondern (N=10) im ACC (BAs 24, 32, BA 25) vor Behandlungsbeginn

Zum Testen der Hypothese, dass die Theta-Aktivität im ACC (BAs 24, 32, BA 25) vor Behandlungsbeginn und eine klinische Verbesserung im Ham-D (Ham-Differenz) nach vierwöchiger Behandlung einen positiven Zusammenhang aufweisen, wurde der Spearman'sche Koeffizient Rho herangezogen, der den monotonen Zusammenhang zwischen den beiden Variabeln Theta-Aktivität im ACC und einer Verbesserung im Ham-D (Ham-Differenz) quantifiziert. Insgesamt betrug der Mittelwert der Verbesserung aller Kranken im Ham-D Score 44,3 % (SD: 31,6) bzw. 13,1 Punkte. Dabei lag die durchschnittliche Ham-Gesamtwertreduktion der Responder bei 71,7 Prozent bzw. 20,7 Punkten (SD=10,3 bzw. 5,7) und der Non-Responder bei 16,7 Prozent bzw. 5,4 Punkten (SD=18,3 bzw. 4,7). Im beschriebenen ACC-Cluster wurde die Hypothesen bestätigt: Responder und Non-Responder unterscheiden sich bezüglich der Ruhe-Aktivität nur im Frequenzbereich des Thetabandes (6,5-8Hz) signifikant voneinander (t=2,83, df=13,7, p=0,01), *zudem* besteht eine signifikant positive Korrelation auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig, Rho=0,49, p=0,03). Eine klinische Response auf die medikamentöse Behandlung hin fällt also umso besser aus, je höher bei den Patienten vor Behandlungsbeginn die Theta-Aktivität in Ruhe im anterioren Gyrus cinguli ist.



Abb.9: Korrelation zwischen derVerbesserung im Ham-D Score und der Theta-Aktivität (µAmpere/mm<sup>2</sup>) im ACC (BAs 24, 32, BA 25) aller Kranken (N=20)

Um aufzuzeigen, dass diese Korrelation speziell für den anterioren Gyrus cinguli (BAs 24, 32, BA 25) charakteristisch ist, untersuchten wir analog zusätzlich die Zusammenhänge zwischen Theta-Aktivität und Ham-D-Reduktion im posterioren Gyrus cinguli in der entsprechenden Region of Interest auf potentielle Unterschiede: BAs 23 (6Voxel), 29 (6Voxel), 30 (25 Voxel) und BA 31 (9 Voxel) mit einem Volumen von 15,78 cm<sup>3</sup>.



Abb.10: Cluster aus 46 ROI-Voxeln im Bereich des PCC (BAs 23, 29, BAs 30, 31)

Bei diesem Vergleich der Theta-Aktivität in Ruhe zwischen Respondern (Mittelwert: 7,9E–4, SD: 6,3E-4) und Non-Respondern (Mittelwert: 6,1E-4, SD: 4,3E-4) im Bereich des PCC zeigten sich vor Behandlungsbeginn keine signifikanten Aktivierungsunterschiede:

T=0,75, df=18, p=0,46.



Abb. 11: Theta-Aktivierungsunterschiede (µAmpere/mm<sup>2</sup>) im posterioren Gyrus cinguli (BAs 23, 29, BAs 30, 31) zwischen Respondern (N=10) und Non-Respondern (N=10)

Bei der Berechnung der Korrelation nach Spearman konnte kein signifikant positiver linearer Zusammenhang zwischen der Theta-Aktivität im posterioren Gyrus Cinguli und einer Ham-D Verbesserung nachgewiesen werden: Rho=0,05, p=0,82.



Abb.12: Korrelation zwischen der Verbesserung im Ham-D Score und der Theta-Aktivität (µAmpere/mm<sup>2</sup>) im posterioren Gyrus cinguli aller Kranken (N=20)

Eine klinische Response fällt also nicht umso besser aus, je höher bei Patienten die Theta-Aktivität in Ruhe im *posterioren* Gyrus cinguli vor Behandlungsbeginn ist.

# 3.3.2 Responder versus Gesunde

Beim Vergleich der prätherapeutischen Theta-Aktivität zwischen Respondern und gesunden Kontrollen (Mittelwert 8,1E-5; SD=7,2E-5) im ACC zeichnete sich auf einem 5 Prozent-Niveau ein Trend zur Signifikanz ab: T=2,04, df=28, p=0,051.

# 3.3.3 Non-Responder versus Gesunde

Im Schnitt unterschieden sich Non-Responder (Mittelwert: 7,1E-5; SD=7,6E -5) und Gesunde im T-Test für die Mittelwertgleichheit bezüglich der Theta-Aktivität im ACC nicht signifikant voneinander: T=-2,76, df=28, p=0,79. Beide Gruppen befanden sich vor der Behandlung auf einem ähnlichen Aktivitäts-Level.

# 3.3.4 Kranke versus Gesunde

Bei einem Vergleich aller Kranken (Mittelwert: 9,6E-5; SD=6,0E-5) mit allen Gesunden (Mittelwert 8,1E-5; SD=7,2E-5) zeigte sich in Bezug auf die durchschnittliche Theta-Aktivität im ACC kein signifikanter Unterschied: T=1,16, df=38, p=0,25.

# 3.4 LORETA-Statistik

## 3.4.1 Responder versus Non-Responder

Bei einem Vergleich der hirnelektrischen Ruheaktivität zerebraler Regionen vor Behandlungsbeginn unter der Analyse einzelner EEG-Frequenzbänder mittels LORETA ergaben sich zwischen Respondern und Non-Respondern für Theta (6,5-8,0Hz) folgende Unterschiede mit einem Trend zur Signifikanz (p=0,051): In vier Voxeln (Brodmann Areale 11, 24, 32) fand sich eine erhöhte Theta-Aktivität bei Respondern für t(p $\leq$ 0,1)=2,44 im Vergleich zu Non-Respondern. Sämtliche Aktivierungsunterschiede waren dabei in der rechten Hemisphäre zu finden. Für p $\leq$ 0,05 (t=2,85) und p $\leq$ 0,01 (t=3,61) ergaben sich keine Signifikanzen. Für die restlichen Frequenzbänder fanden sich in unserer Region of Interest (BAs 24, 32, BA 25) keine signifikanten Aktivierungsunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern.



**Abb.13**: Aktivierungsmaximum Theta (6,5-8,0 Hz). Ergebnis der voxelweisen LORETA T-Statistik bezüglich der regionalen Unterschiede der Stromdichte (hirnelektrische Theta-Aktivität) zwischen Respondern (N=10) und Non-Respondern (N=10). Rote Farbe bedeutet mehr Aktivität bei den Respondern. Die schwarzen Pfeile zeigen auf das Voxel mit dem maximalen t-Wert 2,83 mit den Talairach-Koordinaten: x, y, z = 11, 45, -27 (BA 11, Gyrus rectalis), 10% p-Wert-Schwelle: t=2,44; t-Wert des Maximums: 2,83.



**Abb.14**: Aktivierungsmaximum Theta (6,5-8,0Hz). Ergebnis der voxelweisen LORETA T-Statistik bezüglich der regionalen Unterschiede der Stromdichte (hirnelektrische Theta-Aktivität) zwischen Respondern (N=10) und Non-Respondern (N=10). Rote Farbe bedeutet mehr Aktivität bei den Respondern. Die schwarzen Pfeile zeigen auf das Voxel mit dem maximalen t-Wert 2,80 mit den Talairach-Koordinaten: x, y, z = 4, 38, 1 (BA 24, ACC), 10% p-Wert-Schwelle: =2,44; t-Wert des Maximums: 2,80.

## 3.4.2 Responder versus Gesunde

Bei einem Vergleich der Voxel-by-Voxel LORETA-Statistik ergaben sich für alle Frequenzbänder signifikante Aktivierungsunterschiede zwischen Respondern (N=10) und der gesunden Kontrollgruppe (N=20). Dabei zeigten nur drei Voxel (Brodmann Area 10, 11) signifikante Unterschiede auf einem 5%-Niveau speziell im Theta-Bereich für  $t(p \le 0,05)=2,63$ . Spezifische signifikante Theta-Aktivierungsunterschiede von Voxeln im ACC (BAs 24, 32, BA 25) sind allerdings auf keinem Signifikanz-Niveau zu finden.



**Abb.15:** Aktivierungsmaximum Theta (6,5-8,0 Hz). Ergebnis der voxelweisen LORETA T-Statistik bezüglich der regionalen Unterschiede der Stromdichte (hirnelektrische Theta-Aktivität) zwischen Respondern (N=10) und Gesunden (N=20). Rote Farbe bedeutet mehr Aktivität bei Respondern. Die schwarzen Pfeile zeigen auf das Voxel mit dem maximalen t-Wert 3,25 mit den Talairach-Koordinaten: x, y, z = -3, -66, -13; (BA 10, Gyrus frontalis superior), 5% p-Wert-Schwelle: t(p<0,05)=2,6; t-Wert des Maximums: 3,25.

# 3.4.3 Non-Responder versus Gesunde

Die Maximum-T Statistik zeigte auch, dass sich Non-Responder und Gesunde vor Therapiebeginn in keinem Frequenzband signifikant in ihrer Aktivität voneinander unterschieden.

#### 4 Diskussion

Bei einem Vergleich unipolar depressiver Patienten, die infolge einer medikamentösen antidepressiven Therapie als Responder oder Non-Responder klassifiziert worden waren, konnten die anfangs aufgestellten Hypothesen bestätigt werden, dass nämlich spezifisch eine erhöhte Theta-Aktivität in Ruhe (6,5-8,0 Hz) im Bereich des anterioren Gyrus cinguli (ACC, BAs 24, 32, BA 25) der Depressiven vor Behandlungsbeginn mit einem besseren Behandlungserfolg assoziiert ist, da sich die verglichenen Gruppen (Responder, Non-Responder) in ihrer prätherapeutischen Theta-Aktivität in dieser Region signifikant voneinander unterscheiden und dabei ein positiver linearer Zusammenhang zwischen diesem Aktivitätsgrad und der klinischen Verbesserung (Reduktion im Ham-D Score) im Rahmen der medikamentösen Therapie nachweisbar ist.

Das heißt, dass für die depressiven Patienten mit einer höheren Theta-Aktivität in diesem Bereich des anterioren Gyrus cinguli die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieerfolg größer ist als für jene mit einer niedrigeren Aktivität in Ruhe vor Behandlungsbeginn.

Um die Spezifität unserer Ergebnisse bezüglich des ACC zu überprüfen, untersuchten wir zusätzlich die Zusammenhänge zwischen der Theta-Aktivität und der Ham-D-Gesamtwertreduktion im Bereich des posterioren Gyrus cinguli anhand der Analyse von 46 Voxeln in der entsprechenden Region of Interest (ROI). Dabei ergaben sich weder signifikante Unterschiede noch positive Korrelationen.

Zudem zeigte sich für die Responder bei der Berechnung der Mittelwerte der Trend einer höheren Theta-Aktivität im ACC als für die gesunde Kontrollgruppe; ein Unterschied, der in der LORETA T-Statistik für alle untersuchten Frequenzen (Delta: 1,5-6,0 Hz; Theta: 6,5-8,0 Hz; Alpha1: 8,5-10,0 Hz; Alpha2: 10,5-12,0 Hz; Beta1: 12,5-18,0 Hz; Beta2: 18,0-21,0 Hz; Beta3: 21,5-30Hz) zwar orbitofrontal signifikant war, nicht aber spezifisch im Bereich des ACC. Ähnliche Ergebnisse hatten man bereits in früheren PET-Studien gefunden (Volk et al., 1992).

Zwischen allen Kranken (Responder und Non-Responder) und den gesunden Probanden insgesamt ließen sich signifikante Aktivitätsunterschiede genauso wenig aufzeigen wie zwischen Non-Respondern und der gesunden Kontrollgruppe.

In der LORETA-Analyse der Stromdichteunterschiede fanden sich in diesen Teilen des ACC zwar keine Voxel mit signifikanten Unterschieden in der Aktivität zwischen Respondern und Non-Respondern im Theta-Bereich, allerdings bestand auf einem 10%-Niveau ein Trend in Richtung Signifikanz für Voxel in den Brodman Arealen 24 und 32 der rechten Hemisphäre und in weiteren, etwas weiter rostral ventral liegenden Bereichen des Frontallappens.

Diese Ergebnisse replizieren die mehrerer vorangegangener Studien, die sich ebenfalls mit den Zusammenhängen zwischen Depression, hirnelektrischer Aktivität (EEG, fMRI, SPECT, PET) sowohl global als auch speziell im ACC, Therapieerfolg und einer eventuellen Vorhersagbarkeit eines solchen beschäftigten. So ist wiederholt gezeigt worden, dass bei depressiven Patienten eine erhöhte Aktivität im ACC, speziell im prägenualen Bereich (BA 24) vor Behandlungsbeginn mit einem besseren Therapieerfolg assoziiert ist (Mayberg et al., 1997; Brannan et al., 2000; Buchsbaum et al., 1997; Saxena et al., 2003; Davidson et al., 2003; Doughherty et al., 2003; Wu et al., 1992, 1999; Ebert et al., 1991, 1994; Volk et al., 1992; Pizzagalli et al., 2001; Stubbemann et al., 2004).

Zusammenfassend läß sich also sagen, dass anhand der Ruheaktivität im rostralen anterioren Gyrus cinguli vor Behandlungsbginn Ausagen bezüglich eines eventuellen Therapieerfolges getroffen werden können.

Wegbereitend ist dabei im Bereich der funktionellen Bildgebung eine PET-Studie von Mayberg et al. (1997), die berichtet, dass unipolar depressive Patienten, die auf eine sechswöchige pharmakologische Therapie positiv reagierten, vor Behandlungsbeginn eine erhöhte Aktivität im rostralen ACC (BA 24a/b) besonders der rechten Hemisphäre im
Vergleich zu Non-Respondern und gesunden Kontrollen aufgezeigt hatten. Dieses Ergebnis konnte auch von Brannan et al. (2000) repliziert werden.

Auch elektrophysiologische Studien setzen sich mit Stoffwechselveränderungen im ACC vor Therapiebeginn und infolge einer medikamentösen Intervention auseinander. Von besonderem Interesse ist dabei aufgrund der angewandten Methodik (LORETA), eine Studie von Pizzagalli et al. (2001): Diese bestätigte als erste die Hypothese, dass speziell die Theta-Ruheaktivität (6,5-8Hz) im prägenualen ACC (BAs 24, 32) vor Behandlungsbeginn den Grad der Response auf eine antidepressive Therapie mit Nortryptilin vorauszusagen vermag.

Man fand signifikante Unterschiede der Theta-Aktivität zwischen Patienten mit besserer (N=9) und schlechterer (N=9) Response in 14 Voxeln (BA 32 x 8, BA 24 x 2, BA 10 x 4) mit einem Maximum in BA 32 und einer deutlichen Lateralisierung nach rechts, was mit den Ergebnissen unserer Analyse bei einer ähnlich niedrigen Anzahl von Patienten (N=20) und Kontrollen (N=20) insgesamt übereinstimmt.

In anderen Studien (Brody et al., 1999; Little et al. 1996, 2005) werden Assoziationen zwischen einem erniedrigten Stoffwechsel (PET) vor Behandlungsbeginn und einer besseren Response (Abnahme im Ham-D) beschrieben. Im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Studien zeigte sich also eine inverse Korrelation.

Verantwortlich für diese Diskrepanzen zwischen Studien bezüglich der Zusammenhänge der Aktivität in Ruhe vor Behandlungsbeginn im ACC und einem Therapie-Outcome können unter anderem Unterschiede in der angewandten Methodik sein. In der Studie von Mayberg et al. (1997) waren alle Patienten stationär, was darauf hindeutet, dass sie schwerer von Depressionen betroffen waren als die ambulanten Patienten in den Studien von Brody et al. (1999) oder Little et al. (1996, 2005), die vor Therapiebeginn einen deutlich niedrigeren durchschnittlichen Ham-D-Score aufgewiesen hatten als auch die Untersuchten in unserer Studie. Bezüglich der Bildgebung und der damit verbundenen räumlichen Schärfe gibt es ebenso Unterschiede, da in unserer und in der Studie von Pizzagalli et al. (2001) LORETA

Anwendung fand, während in den anderen Untersuchungen FDG-PET Scans die Grundlage der Auswertung bildeten. So fand sich der Hypometabolismus bei Brody et al. (1999) zum Beispiel wesentlich weiter ventral im ACC (BA 25) als der Hypermetabolismus in der vorliegenden Untersuchung, in der von Pizzagalli et al. (2001) oder auch der von Mayberg et al. (1997).

Zudem unterscheiden sich die verabreichten Medikamente in ihrer Wirkungsweise. Bei uns erhielten die 20 Patienten den selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitor (SSRI) Citalopram (N=11) oder den selektiven Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (NSRI) Reboxetin (N=9), bei Pizzagalli et al. (2001) das Tricyclikum Nortryptilin (N=18). Brody et al. (1999) verabreichten den SSRI Paroxetin (N=16) und die 20 Patienten in der Untersuchung von Little et al. (2005) wurden entweder mit dem kombinierten NSRI Venlafaxin oder Bupropion (kombinierter Noradrenalin- und Dopamin-Rückaufnahmehemmer) behandelt. Mayberg et al. (2001) therapierten ihre Patienten mit entweder einem SSRI (N=13), fünf weitere mit einem Tricyclicum oder Bupropion.

Auch der Zeitraum zwischen der Messung baseline vor Behandlungsbeginn und der zweiten Untersuchung unterschied sich zum Teil beträchtlich. Während bei uns durchschnittlich vier Wochen vergingen, so waren es bei Pizzagalli et al. (2001) vier bis sechs Monate, bei Mayberg et al. (1997) sechs und bei Brody et al. (1999) als auch Little et al. (2005) acht Wochen. Zusätzlich fanden zum Beispiel bei Little et al. (2005) die Messungen im Gegensatz zu den anderen beschriebenen Studien nicht unter Ruhebedingungen statt, sondern im Rahmen eines akustischen Aktivierungsparadigmatas. Es besteht somit nur eine limitierte Vergleichbarkeit.

In Bezug auf die auch von uns bestätigten Zusammenhänge zwischen Theta-Rhythmus und der Aktivität des ACC lässt sich sagen, dass sowohl Tierversuche (Feenstra et al., 1979; Borst et al., 1987; Leung et al., 1987; Talk et al., 2004) als auch Untersuchungen am Menschen zur Lokalisierung zerebraler Potentialgeneratoren in Ruhe und unter experimenteller Manpulation mittels EEG, MEG und anderer bildgebender Verfahren (z.B. LORETA, PET) wiederholt gezeigt haben, dass der ACC unabhängig von anderen (z.B. hippokampalen) zerebralen Strukturen ein neuronaler Generator des Theta-Rhythmus ist und eine erhöhte Theta-Aktivität in dieser Region als die elektrophysiologische Manifestation einer erhöhten Stoffwechselaktivität im ACC interpretiert werden kann (Schacter et al., 1977; Ishihara et al., 1972; Sasaki et al., 1994, 1996; Gevins et al., 1997; Asada et al., 1999; Ishii et al., 1999; Uchida et al., 2002; Nishida et al., 2004; Mizuki et al., 2000; Pizzagalli et al., 2001).

In einer wegweisenden LORETA-Studie von Pizzagalli et al. (2003) konzentrierte man sich direkt auf die Rolle bzw. Funktion des rostralen ACC (BAs 24, 32) in Bezug auf den Theta-Rhythmus, indem man bei Depressiven und gesunden Vergleichspersonen simultan sowohl EEG- als auch PET-Untersuchungen im Ruhezustand vornahm und die Ergebnisse miteinander korrelierte. Dabei bildete der rostrale ACC (BAs 24, 32) bilateral den größten Cluster mit den stärksten Korrelationen zwischen Glucose-Metabolismus und Theta-Aktivität. Für die restlichen Frequenzbänder ließen sich weder bei Depressiven noch bei Gesunden in dieser Region weitere Korrelationen nachweisen. Der Bereich im rostralen ACC (BAs 24, 32), der bei Pizzagalli et al. (2001) eine positive Korrelation zwischen Theta-Aktivität und Response gezeigt hatte, überschneidet sich mit dieser Region, in der die PET- und LORETA-Daten positiv miteinander korrelieren. Die Spezifität der Verbindung zwischen Theta-Band und Glucose-Metabolismus im rostralen ACC unter Ruhebedingungen äußerte sich darin, dass sich in diesen beiden sowie auch in unserer Studie keine Korrelationen für die übrigen Frequenzbänder ergaben. Auch der scheinbare Widerspruch, dass im Ruhe-EEG der Theta-Rhythmus normal subvigile Stadien (Stadium B nach Loomis et al., 1937) kennzeichnet, kann durch die Erklärung entkräftet werden, dass die Kriterien unserer Segmentauswahl (wacher entspannter Grundrhythmus, Stadium A nach Loomis et al., 1937) die Ergebnisse der Analysen bestimmen.

Zudem wird in der Literatur beschrieben, dass es bei Depressiven häufig zu einer Rigidität der Vigilanzregulation im Sinne einer Beibehaltung des Vigilanzstadiums A und dem entsprechenden Alpha-Rhythmus kommt, während Gesunde im Ruhe-EEG nach einigen Minuten Übergänge vom entspannten Wachzustand (Stadium *A*) in subvigile EEG-Stadien (*B*) mit der assoziierten Delta- und Theta-Tätigkeit zeigen. Somit ist das von uns untersuchte Theta-Band, das bei kognitiver Beanspruchung ja noch an Aktivität gewinnt (Ishii et al., 1999; Asada et al., 1999; Gevins et al., 1997; Sasaki et al., 1994; Sasaki et al., 1996; Ishihara et al., 1972) zu unterscheiden vom subvigilen Theta.

Auch betonen Ergebnisse aus Post-mortem-Studien von Depressiven die Bedeutung von pathologischen makroskopischen und mikroskopischen strukturellen Veränderungen im Bereich des ACC für die Entstehung dieser Erkrankung. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Untersuchungen der Gehirne von Depressiven (uni- bzw. bipolar) neben Verminderungen im Volumen der grauen Substanz häufig eine Reduktion der Anzahl von Gliazellen und der neuronalen Dichte auffällig war, besonders im dorsalen antero-lateralen präfrontalen Kortex, im rostralen und subgenualen ACC (BAs 24, 25) und im orbitfrontalen Kortex und ventrolateral (Drevets et al., 1997; Hirayasu et al., 1999; Botteron et al., 2002). Die Anzahl der Neuronen allerdings blieb typischerweise unverändert. Eine Verbindung zwischen der Reduktion der Gliazellzahl und des in zahlreichen Studien gefundenen pathologisch veränderten Glucose-Metabolismus scheint somit möglich, zumal Gliazellen unter anderem aktiv am Glucose-Stoffwechsel beteiligt sind, indem sie die Glucose aufnehmen und für die neuronale Aktivität aufbereiten (phosphorylieren) und zur Verfügung stellen (Tsacopoulos, Magistretti., 1996).

Zudem unterstützen Gliazellen Neurone und die synaptische Übertragung, indem sie den Kalium-Haushalt regulieren (Homöostase), GABA und Glutamat transportieren und den Neuronen Energie und trophische Faktoren (z.B. BDNF: brain derived neurotrophic factor)

zuführen. Zusätzlich sind sie verantwortlich für die Aufrechterhaltung der neuralen Strukturen (Drevets et al., 2000). Eine gliale Hypofunktion könnte somit also durchaus zu funktionellen als auch strukturellen Störungen in betroffenen Gehirnarealen wie dem ACC führen und mit der Pathogenese einer Depression in Verbindung gebracht werden.

Zusätzlich zu diesen makro- und mikroskopischen strukturellen Veränderungen bestehen im ACC, der ja aufgrund seiner reziproken Verbindungen Ziel von Monoaminen ist, auch biochemische Veränderungen. Obwohl zahlreiche Studien über Störungen der monoaminergen Transmission bei Depressionen existieren, so ist die Datenlage bezüglich des ACC wenig aufschlussreich. Es gibt dabei momentan in Bezug auf auf die Vorhersagbarkeit eines Behandlungserfolges noch keine eindeutige Zuordnung eines bestimmten Neurotransmittersystemes.

Dopamin scheint dabei aber aufgrund seiner Rolle in der Übertragung und Verschlüsselung von Information in Bezug auf die Vorhersage, Bewertung und das Vorkommen von Belohnung (Schultz, 1998) eine besondere Bedeutung zu besitzen, was auch im Hinblick auf die Modelle von Pizzagalli et al. (2001) und Drevets et al. (1999, 2001) von Interesse ist. Diese bringen ja eine Dysfunktion des ACC in Zusammenhang mit gestörten dopaminergen Projektionen aus ventral-tegmentalen Arealen. Diese dopaminergen Projektionen, die sich in allen Schichten der Subdivisionen des ACC finden lassen (Paus et al., 2001; Vogt et al., 1987), hemmen den exzitatorischen Einfluss des Thalamus auf diese Regionen.

Ein verringerter dopaminerger Einfluss auf den paraventrikulären Nucleus des Thalamus bei Depressiven im Vergleich zu gesunden Kontrollen könnte in einer Disinhibition des thalamokortikalen Einflusses resultieren. Dieser Effekt wäre dann zum Beispiel vereinbar mit einer erhöhten Aktivierung im subgenualen ACC (BA 25) bei Depressiven, wie es unter anderem Mayberg et al. (2002) beschreiben.

Unterstützt werden diese Theorien auch durch die Ergebnisse einer Studie von Volkow et al. (2000), die eine starke Beziehung zwischen Dopamin D2-Rezeptoren im ACC und dem

Stoffwechsel dieser Region beschreibt: Man entdeckte eine signifikante Korrelation zwischen D2- Rezeptoren und dem Metabolismus im ACC (BAs 24, 32) unabhängig vom Alter. Zusätzlich zeigte sich eine Abnahme der Rezeptorendichte und des ACC-Metabolismus mit zunehmendem Alter. Andere Studien haben gezeigt, dass bei Depressionen im ACC eine verminderte dopaminerge Aktivierung besteht, da kompetitive Antagonisten am D2-Rezeptor stärker nachweisbar waren als bei gesunden Kontrollen (D'Haenen, Bossuyt, 1994).

Ebert et al. (1994) beobachteten, dass eine positive Response auf einen totalen Schlafentzug (TSD) mit einer erniedrigten Bindungskapazität eines kompetitiven Antagonisten am D2-Rezeptor post-TSD korrelierte, was somit auf eine erhöhte Dopaminkonzentration hindeutete. Bei Non-Respondern hatten sich keine Veränderungen gezeigt. Gerner et al. (1979) hatten bei einer vergleichenden Untersuchung von Liquor-Proben depressiver Patienten vor und nach Schlafentzug herausgefunden, dass bei Respondern das Abbauprodukt von Dopamin (Vanillinmandelsäure) nach einer Therapie in höherer Konzentration vorhanden war als bei Non-Respondern, was auch darauf hindeutet, dass die Dopamin-Aktivität assoziiert ist mit antidepressiven Effekten. Gleichzeitig ist bekannt, dass eine Modulation der dopaminergen Transmission bei Gesunden zu Veränderungen der Aktivität im ACC führt (Paus et al., 2001) und dass in umgekehrter Richtung Projektionen vom ACC einen modulierenden Einfluss auf die Neurone der ventralen tegmentalen Areale haben und dadurch strukturelle und funktionelle Abnormalitäten im ACC ebenfalls zu Veränderungen von zentralen Verarbeitungsprozessen führen können, die mit einer depressiven Symptomatik in Zusammenhang stehen (Drevets et al., 1999; Mega et al., 1997). So führte bei Freiwilligen die Applikation von Apomorphin (nicht selektiver Dopamin-Rezeptor Agonist) zu einer erhöhten Perfusion im ACC bei der Bewältigung einer Aufgabe und eine Haloperidol-Anwendung (D2-Rezeptor Antagonist) zu einer Aktivitätsabnahme des ACC in Ruhe (Grasby et al., 1993; Kapur et al., 1994; Bartlett et al., 1994).

Interessanterweise konnte eine verminderte ACC-Aktivierung auch bei Schizophrenen durch eine dopaminerge Manipulation mittels Apomorphin signifikant verbessert werden, was die Bedeutung dieses Transmitters in dieser Region weiter unterstreicht (Dolan et al., 1995).) Eine besondere Rolle kommt auch dem zentralen Serotonin-System und antidepressiven Pharmaka mit Wirkung auf dieses bei Depressionen auch im Zusammenhang mit der Prädiktion eines Therapie-Outcomes zu.

Die Veränderungen im 5HT-System des ACC erscheinen im Hinblick auf unsere Fragestellung besonders wichtig, da Serotonin Einfluss auf die zerebrovaskuläre Regulation und somit auch auf den neuronalen Stoffwechsel hat (Nobler et al., 1999). Serotonerge Fasern sind in ähnlicher Verteilung wie dopaminerge in allen Schichten des ACC vorhanden, allerdings weniger dicht (Paus et al., 1995; Vogt et al., 1987). In mehreren Studien hatten selektive Serotonin -Reuptake-Inhibitoren (SSRI) wie Citalopram, Paroxetin oder Fluoxetin zu einer Aktivitätssteigerung in bestimmten Subdivisionen des ACC und anderen Hirnregionen geführt (Brody et al., 1999; Kennedy et al., 2001; Mayberg et al., 2000). Auch Venlafaxin (NSRI) bewirkte eine Aktivitätsteigerung im ACC (Davidson et al., 2003). Andere Studien berichten allerdings auch über cinguläre Aktivitätsabnahmen im Rahmen einer Therapie mit den genannten Pharmaka (Little et al., 1997; Buchsbaum et al., 1997; Drevets et al., 2002; Fu et al., 2004). Zudem scheint Serotonin auch an der Aktivierung der Neurogenese und dem Wachstum von Axonen und Dendriten beteiligt zu sein, womöglich durch einen modulierenden Einfluss auf die BDNF- Produktion und die Freisetzung glialer Wachstumsfaktoren, was mit den beschriebenen Atrophien und Volumenveränderungen im ACC im Zusammenhang stehen könnte (Ressler, Nemeroff, 2000).

Eine Beteiligung von Serotonin an Aktivitätsveränderungen in Arealen des ACC scheint aufgrund dieser Beobachtungen also durchaus wahrscheinlich, wobei man aber keine definitiven Aussagen über die Richtung der Wirkung (Zu- oder Abnahme) machen kann, zumal es sogar vorkommt, dass in ein und derselben Studie eine Behandlung in ventralen Teilen (BA 25) des ACC eine Abnahme und in dorsalen (BA 24b) gleichzeitig eine Steigerung bewirkt (Mayberg et al., 2000).

In mehreren unabhängigen Studien wird die Lautstärkeabhängigkeit des auditorisch evozierten N1/P2-Potentials (LDAEP) (Hegerl et al., 1994, 1996, 1997, 2001; Gallinat et al., 2000) als spezifischer non-invasiver Marker des zentralen serotonergen Systems beschrieben. Eine starke LDAEP reflektiert dabei eine erniedrigte zentrale serotonerge Aktivität und wird mit einer effektiven Wirkung von SSRIs wie Citalopram oder auch Lithium, das als Serotonin-Agonist betrachtet wird (Odagaki et al., 1992), assoziiert. Der mögliche klinische Wert der LDAEP für einen eventuellen Therapieerfolg mit Serotonin-Agonisten konnte bereits in einigen Studien nachgewiesen werden. Patienten mit einer hohen LDAEP vor Behandlungsbeginn (also niedrige serotonerge Aktivität) zeigten eine bessere Response auf Fluoxetin (Paige et al., 1994), Fluvoxamin (Hegerl und Juckel, 1993), Fenfluramin (Bruneau et al. 1989), Paroxetin (Gallinat et al., 2000) oder Citalopram (Mulert et al., 2002), als die Patienten mit einer niedrigen Lautstärkeabhängigkeit, welche auf eine eher normal hohe serotonerge Aktivität hindeutet. Mulert et al. (2002) konnten in diesem Zusammenhang auch zeigen, dass man anhand einer LDAEP-Analyse der auditorischen N1/P2 Komponente mit LORETA bei Depressiven eine Therapie Response bei SSRI-Medikation (Citalopram) mindestens ebenso genau vorauszusagen in der Lage ist wie mit einer einer klassischen Dipol-Analyse (Scherg, 1991).

So schließt sich methodisch der Kreis: Mit Hilfe der auch in unserer Arbeit angewandten LORETA-Software, deren Validität in mehreren Studien unabhängig bestätigt wurde (Pascual-Marqui., 1999; Mulert et al., 2004; Worell et al., 2000; Pizzagalli et al., 2004; Waberski et al., 2001; Winterer et al., 2001), und der implementierten  $T_{max}$ -Statistik lassen sich bei Depressiven sowohl anhand der Theta-Aktivität im ACC (BAs 24, 32) als auch mittels der LDAEP in Ruhe vor Behandlungsbeginn Aussagen bezüglich eines eventuellen Behandlungserfolges treffen.

Im Hinblick auf eine klinische Relevanz könnte man somit in einem ersten Schritt anhand der Untersuchung der prätherapeutischen Aktivität im ACC Responder und Non-Responder identifizieren. Wäre eine Response wahrscheinlich, so könnte man in einem zweiten Schritt mit Hilfe einer Bestimmung der LDAEP darüber entscheiden, ob eine serotonerge Therapie indiziert ist oder ob therapeutische Alternativen gefragt sind.

Eine weitere Verbesserung des Verständnisses der räumlich-zeitlichen Dynamik zerebraler Aktivitäten und somit auch eine genauere Darstellung pathologischer Veränderungen unter anderem auch bei Depression wird durch die kombinierte Auswertung von EEG-Daten (hohe zeitliche Auflösung im Millisekunden-Bereich) und individueller funktioneller Bildgebung (fMRI, FDG-PET: hohe räumliche Auf lösung im Millimeter-Bereich) herbeigeführt (Mulert et al., 2004; Oakes et al., 2004; Pizzagalli et al., 2003). Allerdings muß dabei berücksichtigt werden, dass dieses Vorgehen im klinischen Alltag (zeit)aufwendiger, deutlich teuerer und für Patienten unter Umständen von höherer Belastung ist als die Ableitung eines EEGs.

Zuletzt bestehen auch für die vorliegende Open-Label-Studie Limitationen in Bezug auf die Aussagekraft der Ergebnisse. Am Wichtigsten erscheint dabei die geringe Fallzahl, insbesondere die der einzelnen Untergruppen (Responder und Non-Responder, SSRI und NSRI), so dass weitere multimodale und integrative Studien unverzichtbar sind, die sich mit der Thematik der Vorhersagbarkeit eines Therapieerfolges bei Depressionen anhand der Aktivität im Bereich des anterioren Gyrus cinguli auseinandersetzen. Dabei sollte in Bezug auf die Methodik ein einheitliches Vorgehen angestrebt werden, um die beschriebenen Limitationen der Vergleich barkeit zu reduzieren.

#### 5 Zusammenfassung

Bis heute existieren keine absolut zuverlässigen Indikatoren, die definitiv voraussagen könnten, wie die optimale individuelle Behandlung eines depressiven Patienten auszusehen hätte. So reagieren immer noch nur ungefähr 50 Prozent aller unipolar Depessiven, die entweder erstmalig eine zeitlich begrenzte Psychotherapie oder eine antidepressive medikamentöse Therapie erhalten, mit einer positiven Response. Die andere Hälfte zeigt weiterhin klinische Symptome und bleibt beeinträchtigt. Zusätzlich nimmt diese Erkrankung bei 20-25 Prozent der Betroffenen einen chronischen, nicht remittierenden Verlauf, was den Bedarf und Nutzen einer zielsicheren, differenzierten Diagnostik und einer entsprechend effektiven Therapie umso deutlicher macht (Fava et al., 2000; Thase, 2003), zumal Depressionen die häufigste Form aller psychiatrischen Erkrankungen darstellen und ein Lebenszeiterkrankungsrisiko auf 12-25 Prozent geschätzt wird (Wang, 2003).

Wäre man nun bereits vor Therapiebeginn anhand bestimmter Untersuchungen in der Lage vorauszusagen, ob und wie ein Patient auf eine bestimmte Therapie reagiert, so hätte das viele Vorteile: Die Effektivität einer Behandlung würde zunehmen und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen sinken, die Behandlungszeit würde sich verkürzen und somit die Kosten gesenkt. Eine optimale individuelle Behandlung wäre die Folge.

Zahlreiche Studien zeigen eine im Vergleich zu Gesunden veränderte Funktion und Struktur des anterioren Gyrus cinguli (ACC, Brodmann Areale 24, 32 und 25) bei Patienten mit der Diagnose Depression, so dass in aktuellen pathophysiologischen Modellen zur Entstehung und Persistenz dieser Erkrankung einer Dysfunktion im Bereich dieser Areale des ACC eine entscheidende Rolle zugeschrieben wird.

Unabhängig davon gibt es seit einigen Jahren in zahlreichen Studien Hinweise dahingehend, dass eine erhöhte Aktivität spezifisch in den Brodmann Arealen 24 und 32 unabhängig von der Art einer antidepressiven Therapie (z.B. Schlafentzug, Pharmaka, Chirurgie, EKT, Psyhotherapie) in Ruhe vor Therapiebeginn Responder von Non-Respondern unterscheidet. Diese Aktivierungsunterschiede zeigen sich dabei sowohl in der funktionellen Bildgebung (SPECT, fMRI, PET) als auch in elektrophysiologischen Studien, deren Ergebnisse auf der Auswertung und Weiterverarbeitung von EEG-Daten beruhen (quantitatives EEG, LORETA).

Aufgrund der Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen an Tier und Mensch kann man dabei bezüglich der einzelnen Frequenzen davon ausgehen, dass der ACC ein von anderen Hirnstrukturen unabhängiger Generator des Theta-Rhythmus (6,5-8,0Hz) ist, welchem somit eine große Bedeutung als non-invasivem Marker der ACC-Aktivität bei der Untersuchung einer Vorhersagbarkeit eines eventuellen Therapieerfolges beigemessen wird.

Ziel der vorliegenden Arbeit war nun die erstmalige Replikation der Ergebnisse von Pizzagalli et al. (2001) zur Bestätigung folgender Hypothesen:

Eine erhöhte elektrophysiologische Ruhe-Aktivität spezifisch im ACC (BAs 24, 32, BA 25) vor Behandlungsbeginn erlaubt eine Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern einer antidepressiven Therapie. Zudem gibt es signifikant positive Korrelationen zwischen dieser Aktivität und einer Verbesserung im Ham-D-Score als Maß für einen Therapieerfolg. Dabei fungiert spezifisch das Theta-Band (6,5-8,0Hz) als elektrophysiologischer Marker der cingulären Aktivität.

Wir untersuchten dazu 20 unmedizierte unipolar depressive Patienten und 20 gesunde Kontrollpersonen im entspannten Wachzustand ohne Aktivierung, indem wir als erstes ein Ruhe-EEG mit 33 Elektroden gemäß dem 10/20-System aufzeichneten und anschließend mit Hilfe von LORETA und der implementierten  $T_{max}$ -Statistik die Verteilung der Stromdichteunterschiede im Talairach-Raum berechneten. Zusätzlich führten wir statistische ROI (Region of Interest)–Analysen sowohl im anterioren Gyrus cinguli (ACC, 32 Voxel in BAs 24, 32, BA 25) und zum direkten Vergleich analog im posterioren Gyrus cinguli (PCC, 46 Voxel in BAs 23, 29, 30, 31) durch, um die Spezifität der Veränderungen im ACC zu überprüfen. Die statistischen Gruppenvergleiche zeigten nur im ACC und dort spezifisch für das Theta-Band sowohl signifikante prätherapeutische Aktivitätsunterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern als auch signifikant positive Korrelationen zwischen dem Aktivitätsgrad vor der Behandlung und einer Verbesserung im Ham-D im therapeutischen Verlauf.

In der LORETA-Analyse fanden wir im Theta-Bandbereich (6,5-8Hz) zwischen Respondern und Non-Respondern in den Brodmann Arealen 24, 32 und 25 auf dem festgelegten Signifikanz -Niveau (p<0,05) keine Voxel mit signifikanten Aktivitätsunterschieden.

Somit konnten in dieser Arbeit unter Verwendung eines auf dem Talairach-System basierenden tomographischen Lokalisationsverfahrens (LORETA) die Ergebnisse von Pizzagalli et al. (2001) erstmalig repliziert werden, dass sich nämlich Responder und Non-Responder einer antidepressiven Therapie anhand des Grades der Aktivität im anterioren Gyrus cinguli mit Hilfe des Theta-Frequenzbandes (6,5-8,0Hz) als non-invasivem elektrophysiologischen Marker bereits im Vorfeld einer Behandlung unterscheiden lassen. Zudem fanden sich signifikant positive Korrelationen zwischen dem Aktivitätsgrad vor der Behandlung und einer Verbesserung im Ham-D im therapeutischen Verlauf. Die Chance einer erfolgreichen antidepressiven Behandlung scheint zusammenfassend also für die Patienten größer zu sein, die im Vorfeld einer Therapie eine höhere Aktivität in Ruhe im ACC aufweisen als für die mit einer niedrigeren Theta-Aktivierung in diesem Bereich.

#### 6 Literaturverzeichnis

Akert K.

Das limbische System. In: Beninghoff Anatomie 3: Nervensystem, Haut und Sinnesorgane (Fleischhauer K., Staubesand J., Zenker J., eds.) 1990; pp. 395-416. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg

### Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P.

The anterior cingulate cortex: the evolution of an interface between emotion and cognition. Ann NY Academy of Sciences 2001; 935: 107-117

### Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ.

Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. Brain Res 1995; 688: 121-133

Arango V.

Reduction in serotonin transporter sites in prefrontal cortex is localized in suicide and widespread in major depression. Soc Neurosci Abstr 1999; 25: 1798

Asada H, Fukuda Y, Tsunoda S, Yamaguchi M, Tonoike M.

Frontal midline theta-rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans. Neuroscience Letters 1999; 274: 29-32

Auer DP, Pütz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F.

Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry 2000; 47: 305-313

Awata S, Konno M, Kawashima R, Suzuki K, Sato T, Matsuoka R, Fukuda H, Sato M. Changes in regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression following response to electroconvulsive therapy. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2002; 56: 31-40

Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, Pham D, Kumar A.

Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: An MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. Am J Psychiatry 2004; 161: 99-108

Bancaud J, Talairach J.

Clinical semiology of frontal lobe seizures. Adv Neurol 1992; 57: 3-58

Bartlett EJ, Brodie JD, Simkowitz P, Dewey SL, Rusinek H, Wolf AP, Fowler JS, Volkow ND, Smith G, Wolkin A, et al.

Effects of haloperidol challenge on regional cerebral glucose utilization in normal human subjects. Am J Psychiatry 1994; 151(5): 681-686

Baxter LR, Schwartz JM, Phelbs ME, Mazziota JC, Guze JC, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM.

Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 243-250

Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiack RSJ, Dolan RJ.

Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: The relationship with clinical dimensions. Psychol Med 1993; 23: 579-590

Bench CJ, Frackowiack RSJ, Dolan RJ.

Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. Psychol Med 1995; 25: 247-251

Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL.

Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 996-1001

Benes FM, Vincent SL, Marie A, Khan Y.

Increased GABA-A receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. J Neurosci 1992; 12: 924-929

Benes FM, Todtenkopf MS, Logiotatos P, Williams M.

Glutamate-decarboxylase-immunoreactive terminals in cingulate and prefrontal cortices of schizophrenic and bipolar brain. J Chem Neuroanat 2000; 20: 259-691

Benes FM, Vincent SL, Todtenkopf M.

The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. Biol Psychiatry 2001; 50: 395-406

Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ.

Dissociable neural response to facial expressions of sadness and anger. Brain 1999; 122 (pt5): 883-893

Borst JG, Leung LW, MacFabe DF.

Electrical activity of the cingulate cortex. II: Cholinergic modulation. Brain Res 1987; 407: 81-93

Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD.

Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. Nature 1999; 402: 179-181

Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS.

Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. Trends in Cognitive Science 2004; 8 (12): 539-546

Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD.

Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. Biol Psy 2002; 51: 342-344 Bouras C, Kovari E, Hof PR, Riederer BM, Giannakopoulos P.

Anterior cingulate cortex pathology in schizophrenia and bipolar disorder. Acta Neuropathol 2001; 102: 373-379

Brambilla P, Nicoletti MA, Harenski K, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC.

Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. Neuropsychopharmacology 2002; 27: 792-799

Brannan SK, Mayberg HS, McGinnis S, Silva JA, Tekell J, Mahurin RK, Jerabek PA, Fox PT.

Cingulate metabolism predicts treatment response: a replication. Biol Psy 2000; 47: 107S

Bremner JD, Vythilingham M, Vermetten E, Vaccarino V, Charney DS.

Deficits in hippo-campal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. Am J Psychiatry 2004; 161: 637-645

Broca, P.

Anatomie compare des circonvolutions cerebrales: Le grand lobe limbique.

Rev Anthropol 1878; 1:385-498

Brody AL, Saxena S, Silverman D, Albiorzian S, Fairbanks LA, Phelbs ME, Huang SC, Wu HS, Maidment K, Baxter LR.

Brain metabolic changes in major deprssive disorder from pre- to posttreatment with paroxetine. Psychiatry Research: Neuroimaging Section (1999); 91: 127-139

Brody AL, Saxena S, Stoessel P, Gillies LA.

Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 631-640

Bruneau N, Barthelemy C, Roux S, Jouve J, Lelord G

Auditory evoked potential modifica-tions according to clinical and biochemical responsiveness to fenfluramine treatment in children with autistic behaviour. Neuropsychobiology 1989; 21: 48-52

Buchsbaum MS, Wu J, Siegel B, Hackett E, Trenary M, Abel L, Reynolds C.
Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. Biol
Psyiatry 1997; 41:15-22

Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, Jenike MA, McInerney, Rauch SL.

The counting stroop: An interference task specialized for functional neuroimagingvalidation study with functional MRI. Hum Brain Mapping 1998; 6: 270-282 21

Bush G, Luu P, Posner MI.

Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cog Science 2000; 4: 215-222

Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance; Science 1998; 280: 747-749 Carter CS, Botvinick MM, Cohen JD.

The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. Rev Neurosci 1999; 10: 49-57

Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, Ross LR, Stenger VA, Noll D, Cohen JD.
 Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 1944-1948

Chana G, Landau S, Beasley C, Everall IP, Cotter D.

Two-dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: Evidence for decreased neuronal size and increased neuronal density. Biol Psychiatry 2003; 53: 1086-1098

Cohen D, Cuffin BN, Yunokuchi K, Maniewski R, Purcell C, Cosgrove GR, Ives J, Kennedy JG; Schomer DL.

MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain. Ann Neurol 1990; 28: 811-817

Cook IA, Leuchter AF, Witte E, Abrams M, Uijdehaage S, Stubbeman W, Rosenberg-Thompson S, Anderson-Hanley C.

Neurophysiologic predictors of treatment response to fluoxetin in major depression. Psych Research 1999; 85: 263-273 Cook IA, Leuchter FA, Morgan M, Witte E, Stubbeman W, Abrams M, Rosenberg S, Uijdehaage S.

Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. Neuropsychopharmacology 2002; 27:120-131

Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everal I.

Glial cell loss and reduced neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 545-553

Cotter D, Landau S, Beasley C, Stevenson R, Chana G, MacMillan L, Everall I The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. Biol Psychiatry 2002; 51: 377-386

Critchley HD, Corfield DR, Mathias CJ, , Dolan RD.

Cerebral correlates of autonomic cadio-vascular arousal: A functional neuroimaging investigation in humans. J Physiol 2000(a); 523: 259-270

Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ.

Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance response: a functional magnetic resonance-imaging study. J Neurosci 2000(b); 20: 3033-3040

Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ.

Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. Neuron 2001(a); 29: 537-545

Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ.

Neuroanatomical correlates of first- and second order representation of bodily states. Nat Neurosci 2001(b); 2: 207-212

Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar B, Cipolotti L, Shallice T, Dolan RD.

Human cingulate cortex and automatic control: Converging neuro-imaging and clinical evidence. Brain 2003; 126: 2139-2152

Dale AM, Liu AK, Fisch BR, Buckner RL, Belliveau JW, Lewinw JD, Halgren E. Dynamic statistical parametric mapping: Combining fMRI and MEG for high resolution imaging of cortical activity. Neuron 2000; 26: 55-67

Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K.

Perspectives from affective neuroscience. Annu Rev Psychol 2002; 53: 545-574

Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH.

The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. Am J Psychiatry 2003; 160: 64-75

Devinsky O, Morell MJ, Vogt BA.

Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain 1995; 118: 279-306

D'Haene H, Posner M, Tucker D.

Localization of a neural system for error detection and compensation. Physiol Science 1994; 5: 303-305

D'Haene H, Bossuyt.

Dopamin D2-receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. Biol Psychiatry 1994; 35: 128-132

Dolan RJ, Fletcher P, Frith CD, Friston KJ, Frackowiak RS, Grasby PM.

Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Nature 1995; 378: 180-182

Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Pitman RK, Orr SP, Lasko M, Macklin ML, Fischman AJ, Rauch SL.

Anger in healthy men: A PET study using script-driven imagery. Biol Psychiatry 1999; 46: 466-472

Dougherty DD, Weiss AP, Cosgrove GR, Alpert NM, Cassem EH, Nierenberg AA, Price BH, Mayberg HS, Fischmann AJ, Rauch SL.

Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression. J Neurosurg 2003; 99: 1010-1017

Drevets WC.

Geriatric depression: brain imaging correlates and pharmacologic considerations J Clin Psychiatry. 1994; 55:7 1-81 Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME.

Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mod disorders. Nature 1997; 368: 824-827

Drevets WC, Raichle ME.

Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between emotion and cognition. Cognition Emotion 1998; 12: 353-385

Drevets WC, Raichle ME.

Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance; Science 1998; 280: 747-749

Drevets WC.

Neuroimaging studies of mood disorders. Biol Psychiatry 2000; 48: 813-829

Drevets WC.

Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structure in major depression. Prog Brain Res 2000; 126: 413-431

Drevets WC.

Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. Curr Op Neurobiology 2001; 11: 240-249

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV).

American Psychiatric Press, Washington D.C (2000); pp. 345-428

Eastwood SL, Harrison PJ.

Synaptic pathology in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and mood disorders. A review and a western blot study of synaptophysin, GAP-43 and the complexins. Brain Research Bulletin 2001; 55(5): 569-578

#### Ebert D, Feistel H, Barocka A.

Effects of sleep deprivation on the limbic system and the frontal lobe in affective disorders: A study with Tc-99m-HMPAO SPECT. Psychiatry Research: Neuroimaging 1991; 40: 247-25

# Ebert D, Feistel H, Barocka A, Kaschka W.

Single photon emision computerized tomography assessment of cerebral dopamine D2 receptor blockade in depression before and after sleep deprivation- Preliminary results. Biol Psychiatry 1994(b); 35: 880-885

# Ebert D, Feistel H, Barocka A, Kaschka W.

Increased limbic blood flow and total sleep deprivation in major depression with melancholia. Psy Research Neuroimaging 1994; 55: 101-109

# Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J, Blanke L.

Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error Processing in choice reaction tasks. Electroen-cephalography Clin Neurophysiology 1991; 78: 447-455

Fava M, Kendler KS.

Major depressive disorder. Neuron 2000; 28: 335-341

Feenstra BW, Holsheimer J.

Dipole-like neuronal sources of theta rhythm in dorsal hippocampus, dentate gyrus and cingulate cortex of the urethane-anesthetized rat. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1979; 47: 532-538

Fu C, Williams CR, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment. Arch Gen Psychiatry. 2004; 61: 877-889

Gallinat J, Bottlender R, Juckel G, Munke-Puchner A, Stotz G, Kuss HJ, Mavrogiorgou P, Hegerl U.

The loudness dependency of the auditory evoked N1/P2-component as a predictor of the acute SSRI response in depression. Psychopharmacology 2000; 148(4): 404-411

Gehring W, Goss B, Coles M, Meyer DE, Donchin EA.

A neural system for error detection and compensation. Psychol Science 1993; 4: 385-3490

George MS, Ketter T, Parekh P, Rosinsky N, Ring H et al.

Regional brain activity when selecting a response despite interference: An H2 150 PET study of the stroop and the emotional stroop. Hum Brain Map 1994;1: 194-209

George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post R.

Brain activity during transient sadness and happiness in healthy woman. Am J Psychiatry. 1995; 152: 341-351

George MS, Ketter TA, Parekh PI, Rosinsky N, Ring HA, Pazzaglia PJ, Marangell LB, Callahan A, Post RM.

Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the stroop). J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997; 9: 55-63

Gerner RH, Post RM, Gillin JC, Bunney jr. WE.

Biological and behavioral effects of one nights sleep deprivation in depressed patients and normals. J Psychiatry Res 1979; 15: 21-40

Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D.

High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: Effects of task difficulty, type of processing, and practice. Cerebral Cortex 1997;7: 374-385

# Goldapple K.

Effects of cognitive-behavioral therapy on brain glucose metabolism in patients with major depression. Biol Psychiatry 2002; 51: 66S

Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg H. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression. Arch Gen Psychiatry 2004; 61: 34-41 Grasby PM, Friston KJ, Bench CJ, Cowen PJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS, Dolan RJ.

The effect of the dopamine agonist apomorphine on regional cerebral blood flow in normal volunteers. Psychol Med 1993; 23: 605-612

Gray CM, Konig P, Engel AK, Singer W.

Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit intercolumnar sychronization which reflects global stimulus properties. Nature 1989; 338: 334-337

Hamilton M.

A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psy 1960; 23: 56-62

Hämäläinen M, Ilmoniemi RJ.

Interpreting measured magnetic fields of the brain: estimates of current distributions. Technical Report TKK-F-A559, Helsinki University of Technology, 1984

Hämäläinen MS.

Magnet encaphalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. Rev Mod Phys 1993; 65: 413-497

Hegerl U (Hrsg).

Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie. EEG, EKP, Schlaf polygraphie, Motorik, autonome Funktionen. Springer Medizin 199?; pp. 48-53

Hegerl U, Juckel G.

Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. Biol Psychiatry 1993; 33: 173-187

Hegerl U, Gallinat J, Mrowinsky D.

Intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. Int J Psychophysiol 1994; 17: 1-13

Hegerl U, Juckel G, Möller HJ.

Event related brain potentials as indicators of neurochemical dysfunctions in psychiatric patients. Nervenarzt 1996; 67(5): 360-368

Hegerl U, Frodl-Bauch T.

Dipole source analysis of P300 component of the auditory evoked potential: A methodological advance? Psychiatry Research 1997; 74(2): 109-118

### Hegerl U, Gallinat J, Juckel G.

Event-related potentials. Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonists? J Affect Disorders 2001; 62: 93-100

Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Kwon JS, Wible CG, Fischer IA, Yurgelun-Todd D, Zarate C, Kikinis R, Jolesz F, McCarley RW.

Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. Am J Psychiatry 1999; 156: 1091-1093

Holmes AP, Blair RC, Watson JD, Ford I.

Non-parametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. J Cereb Blood Flow Metab 1996; 16: 7-22

Holroyd CB, Coles MG.

The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related-negativity. Psychol Review 2002; 109: 679-709

Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Yeung N, Nystrom L, Mars RB, Coles MG, Cohen JD.
Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. Nature Neuroscience 2004; 7(5): 497-498

Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sotonyi P, Palkovits Ml.

5-HT uptake sites and 5HT-2 receptors in the brain of antidepressant suicide victims/depressives: Increase in cortex and amygdala. Brain Res 1993; 614: 37-44

International Classification of Disease and Related Health Problems 10 (ICD-10), WHO 2005

Ishihara T, Yoshi N.

Multivariate analytic study of EEG and mental activity in juvenile delinquents. Electroencephalogr Clin Neurophysiology 1972; 33: 71-80

Ishii R, Shinosaki K, Ukai S, Inouye, Ishihara T, Yoshimine T, Hirabuki N, Asada H, Kihara T, Robinson SE, Takeda M.

Medial prefrontal cortex generates frontal midline theta rhythm. Neuro Report 1999; 10: 675-679 Kapur S, Meyer J, Wilson AA, Houle S, Brown GM.

Activation of specific cortical regions by apomorphine. Neurosci Letters 1994; 176: 21-24

Kalayam B, Alexopoulos GS.

Prefrontal dysfunction and treatment response in geriatric depression. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 713-718

Kennedy SH, Evans KR, Krüger 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 paroxetin treatment of major depression. Am J Psychiatry 2001; 158: 899-905

Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, Cho RY, Stenger VA, Carter CS.
Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. Science 2004; 303: 1023-1026

Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger JB.Error processing and the rostral anterior cingulate: An event-related fMRI study.Psychophysiology 2000; 37: 216-223

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; 51: 237-252

Knott VJ, Telner JI, Lapierre YE, Browne M.

Quantitative EEG in the prediction of antidepressant response to imipramine. J Affect Disord 1996; 39: 175-184

Koles ZJ.

Trends in EEG source localization. Elelectroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 106: 127-137

Koski L, Paus T.

Functional connectivity of the anterior cingulate cortex within the human frontal lobe: A brain-mapping metaanalysis. Experimental Brain Research 2000; 133: 55-65

Kubota Y, Sato W, Toichi M, Murai T, Okada T Hayashi A, Sengoku A.

Frontal midline theta is correlated with cardiac autonomic activities during the performance of an attention demanding meditation procedure. Cog Brain Res 2001; 11: 281-287

Lane RD, Reiman EM, Axelrod B, Yum L, Holmes A, Schwartz GE.

Neural correlates of levels of emotional awareness: Evidence of an interaction betwen emotion and attention in the anterior cingulate cortex. J Cog Neuroscience 1998; 10(4): 525- 535 Lerer B.

ECT, antidepressant response and cerebral blood flow in patients with major depression. Neuropsychpharmacology 1994; 10: 567S

Leuchter AF, Cook IA, Witte EA, Morgan M Abrams M.

Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. Am J Psychiatry 2002; 159:122-129

Leung LW, Borst JG.

Electrical activity of the cingulate cortex. I.Generating mechanisms and relations to behaviour. Brain Res 1987; 407: 68-80

- Liotti M, Mayberg HS, Brannan SK, MacGinnis S, Jerabek PA, Martin CC, Fox PT.
  Mood challenge in remitted depression: A 15O-water PET study. Neuroimage 1997;
  5: \$114
- Liotti M, Mayberg HS, Brannan SK, MacGinnis S, Jerabek PA, Fox PT. Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: Implications for affective disorders. Biol Psychiatry 2000; 48: 30-42

Liotti M, Mayberg HS.

The role of fuctional neuroimaging in the neuropsychology of depression. J Clin Exper Neuropsych 2001; 23(1): 121-136

Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan SL, Jerabek P.

Unmasking desease-specific cerebral blood flow abnormalities: Mood challenge in patients with remitted unipolar depression. Am J Psychiatry 2002; 159: 1830-1840

Llinas RR.

The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons : Insights into central nervous system function. Science 1988; 242: 1654-1664

### Little et al.

Venlafaxine or bupropion responders but not nonresponders show baseline prefrontal and paralimbic hypometabolism compared with controls. Psychopharmacol Bull 1996; 32: 629-635

Little JT, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Benson BE, Willis MW, Luckenbaugh DA, Post RM.

Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. Biol Psychiatry 2005; 57: 220-228

Logothesis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 2001; 412: 150-157

Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA.

Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. J Exp Psychol 1937; 21: 127-144 Luu P, Tucker DM.

Self-regulation and the executive functions: Electrphysiolgical clues. In: A. Zani & A.M. Proverbio (Eds.), The cognitive electrophysiology of mind and brain. San Diego: Academic Press (2002)

Luu P, Tucker DM.

Regulating action: Alternating activation of human prefrontal and motor cortical networks. Clin Neurophysiol 2001; 112: 1295-1306

Luu P, Tucker DM, Derryberry D, Reed M Poulse C.

Electrophysiological responses to errors and feedback in the process of action regulation. Psychological Science 2003; 14: 47-53

Luu P, Tucker DM, Makeig S.

Frontal midline theta and the error related negativity: Neurophysiolgical mechanisms of action regulation. Clinical Neurophysiology 2004; 115: 1821-1835

MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS.

Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. Science 2000; 288: 1835-1838

Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Dynamic brain sources of visual evoked responses. Science 2002; 295: 690-694 Makeig S, Delorme A, Westerfield M, Jung T, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Electroencephalographic brain dynamics following visual targets requiring manual responses. Public Library of Science. Biology 2004

Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN.

Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. J Nucl Med 1994; 35: 929-934

Mayberg HS.

Limbic-cortical dysregulation: A proposed model of depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997; 9: 471-481

Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TG, Martin CC, Fox PT.

Cingulate functon in depression: A potential predictor of treatment response. NeuroReport 1997(8); 4:1057-1061

Mayberg HS, Liotty M, Brannan SK, McGinnis S et al.

Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. Am J Psychiatry 1999; 156: 675-682

Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. Regional metabolic effects of fluoxetin in major depression: Serial changes and relationship to clinical response. Biol Psychiatry 2000; 48: 830-843 Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, Mc Ginnis S, Jerabek PA. The functional neuroanatomy of the placebo effect. Am J Psychiatry 2002; 159: 728-737

Mayberg HS.

Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimized treatment. British Medical Bulletin 2003; 65: 193-207

Mayberg HS.

Positron emission tomography imaging in depression: A neural systems perspective. Neuroimag Clin N Am 2003; 13: 805-815

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb JM, Kennedy SH.

Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. Neuron 2005; 45: 651-660

Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P.

The limbic system: An anatomic, phylogenetic, and clincal perspective. J Neuropsych Clin Neurosci 1997; 9: 315-330

Meyer JH, Kapur S, Houle S, DaSilva J, Owczarek B, Brown GM, Wilson AA, Kennedy SH. Prefrontal cortex 5-HT2 receptors in depression: A (18F) setoperone PET im aging study. Am J Psychiatry 1999; 156: 1029-1034
Meyer JH, Kapur S, Eisfeld B, Brown GM, Houle S, DaSilva J, Wilson AA, Rafi-Tari S, Mayberg HS, Kennedy SH.

The effect of paroxetin on 5-HT2A receptors in depression: An (18F) setoperone PET imaging study. American Psychiatric Association 2001; 158: 78-85

Mizuki Y, Suetsugi M, Imai T, Kai S, Kajimura N, Yamada M.

A physiological marker for assessing anxiety level in humans: Frontal midline theta activity. Jpn J Psychiatry Neurol 1989; 43: 619-626

Morris et al.

A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. Brain 1998; 121: 47-57

Mulert C, Juckel G, Augustin H, Hegerl U.

Comparison between the analysis of the loudness dependency of the auditory N1/P2 component with LORETA and dipole source analysis in the prediction of treatment response to the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in major depression. Clin Neurophysiology 2002; 113(10): 1566-1572

- Mulert C, Jäger L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Möller HJ, Juckel G, Hegerl U. Integration of fMRI and simultaneous EEG: Towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. Neuro Image 2004; 22(1): 83-94
- Nestler EJ, Barrot M, DILeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. Neuron 2002; 34: 13-25

Nishida M, Hirai N, Miwakeichi F, Maehara T, Kawai K, Shimizu H, Uchida S. Theta oscillation in the human anterior cingulate cortex during all-night sleep: An electrocorticographic study. Neuroscience Research 2004; 50: 331-341

Nimchinski EA, Gilisssen E, Allman JM, Perl DP, Erwin JM, Hof PR. Spindle neurons of the human anterior cingulate cortex. J Comp Neurology 1995; 355: 27-37

Nobler MS, Sackheim HA, Prohovnik I, Moeler JR et al. Regional cerebral blood flow in mood disorders, III. Ttreatment and clinical response. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 884-897

Nobler MS, Mann JJ, Sackheim HA.

Serotonin, cerebral blood flow, and cerebral metabolic rate in geriatric major depression and normal aging. Brain Res Reviews 1999; 30: 250-263

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

Oakes TR, Pizzagalli DA, Hendrick AM, Horras KA, Larson CL, Abercrombie HC, Schaefer SM, Koger JV, Davidson RJ.

Functional coupling of simultaneous electrical and metabolic activity in the human brain. Hum Brain Map 2004; 21: 257-270

Odagaki Y, Koyama T, Yamashita I.

Lithium and serotonergic neural transmission: A review of pharmalogical and biochemical aspects in animal studies. Lithium 1992; 3: 95-107

Ongür D, Drevets W, Price JL.

Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:13290-13295

Paige SR, Fitzpatrick DF, Kline JP, Balogh SE, Hendricks SE.

Event related potential amplitude/intensity slopes predict response to antidepressants. Neuropsychobiol 1994; 30: 197.201

### Papez J.

A proposed mechanism of emotion. Archives of Neurology and Psychiatry 1937. 38: 725-743

#### Pardo JV, Pardo PJ, Raichle ME.

Neural correlates of self-induced dysphoria. Am J Psy 1999; 150: 713-719

Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D.

Low resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain. Int J Psychophysiol 1994; 18: 49-65

### Pascual-Marqui RD.

Review of methods for solving the EEG inverse problem. International J Bioelectromagnetism 1999; 1: 75-86 Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo M, Hell D, Koukkou.

Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): Review, new comparisons, and new validation. Jap J Clinic Neurophysiology 2002; 30: 81-94

Paus T.

Primate anterior cingulate cortex: Where motor control, drive and cognition interface. Nature Reviews 2001; 2: 417-424

Petrides, Pandia.

Dorsolateral prefrontal cortex: Comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. Eu J Neuroscience 1999; 11: 1011-1036

- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception, I: The neural basis of normal emotion perception. Biol Psychiatry 2003 ; 54: 504-514
- Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R.Neurobiology of emotion perception, II: Implications for major psychiatric disorders.Biol Psychiatry 2003; 54: 515-528

Pizzagalli DA, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie H, 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; 158: 405-415

#### Pizzagalli DA, Oakes TR, Davidson RJ.

Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: An EEG/PET study of normal and depressed subjects. Psychphysiology 2003; 40: 939-949

Pizzagalli DA, Oakes TR, Fox AS, MK Chung, CL Larson, Abercrombie HC, Schaefer SM, Benca RM, Davidson RJ.

Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. Molecular Psychiatry 2004; 9: 393-405

## Pizzagalli DA, Peccoralo LA, Davidson RJ, Cohen JD.

Resting anterior cingulate activity and abnormal response to errors in subjects with elevated depressive symptoms: A 128-Channel EEG study. Human Brain Mapping 2005(27); 3: 185-201

Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC.

Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science 1997; 277: 968-971 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; 45: 1085-1098

Rauch SL, Jenicke MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, Fischmann AJ.
Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessiv compulsive disorder using oxigen 15-labeled carbon dioxide and positron emision tomography. Arch Gen Psychiatry. 1994; 51: 62-70

Rauch SL, Jenicke MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, Fischmann AJ, Manzo PA, Moretti C, Miguel EC.

A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 20-28

Ressler KJ, Nemeroff CB.

Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. Depression and Anxiety 2000; 12(SPL1): 2-19

Sasaki K, Tsujimoto T, Nambu A, Matsuzaki R, Kyuhou S.

Dynamic activities of the frontal association cortex in calculating and thinking. Neurosci Res 1994; 19(2): 229-233

Sasaki K, Tsujimoto T, Nambu A, Matsuzaki R, Kyuhou S, Gemba H. Studies on integrative functions of the human frontal association cortex with MEG. Brain Res Cogn Brain Res 1996; 5(1-2) : 165-174 Sasaki K, Tsujimoto T, Nishikawa S, Nishitani N, Ishihara T.

Frontal mental theta wave recorded simultaneously with magnetencephalography and electroencephalography. Neurosci Res 1996; 26: 79- 81

Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP Nicoletti MA, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan, Soares JC.

Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. Biol Psychiatry 2004; 56: 467-475

Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR.

Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessivecompulsive disorder versus major depression. Am J Psychiatry 2003; 160: 522-532

Schacter DL.

EEG theta waves and psychological phenomena: A review and analysis. Biol Psychology 1977; 5: 47-82

Scott AI, Dougall N, Ross M, O'Carrol RE, Riddle W, Ebmeier KP, Goodwin GM.

Shortterm effects of electroconvulsive treatment on the uptake of 99m Tcexametazime into brain in major depression shown with single photon emission tomography. J Affective Disord 1994; 30: 27-34

Scherg M.

Akustisch evozierte Potentiale. Stuttgart Berlin Köln: Verlag W. Kohlhammer 1991

Schultz W.

Predictive reward signal of dopamin neurons. J Neurophyiol 1998; 80: 1-27

Shipley MT.

The topographical and laminar organization of the presubiculums projection to the ipsi-and contralateral entorhinal cortex in the guinea pig. J Comp Neurol 1975; 160: 127-145

Silva LR, Amitai Y, Connors BW.

Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons. Science1991; 251: 432-435

Smith GS, Reynolds CF, Pollock B, Derbyshire S, Nofzinger E, Dew MA, Houck PR, Milko D, Meltzer CC, Kupfer DJ.

Cerebral glucose metabolic response to combined total sleep deprivation and antidepressant treatment in geriatric depression. Am J Psychiatry 1999; 156: 683-689

Smith GS.

Evaluation of the glucose metabolic response to total sleep deprivation and antidepressant treatment in geriatric depression. Am J Geriat Psychiatry 2001; 9 (suppl 1): 92

Smith GS, Reynolds CF, Houck PR, Dew MA, Ma Y, Mulsant BH, Pollock BG.

Glucose metabolic response to total sleep deprivation, recovery sleep, and acute antidepressant treatment as functional neuroanatomic correlates of treatment outcome in geriatric depression. Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10: 561-567 Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP.

Volumetric MRI studies of mood disorders: Do they distinguish unipolar and bipolar disorder? Bipolar Disorder 2002; 4: 80-88

Stubbemann WF, Leuchter AF, Cook IA, Shurman BD, Morgan M, Gunay I, Gonzales S. Pretreatment neurophysiologic function and ECT response in depression. J ECT 2004; 20: 142-144

Sukov W, Barth, DS.

Three-dimensional analysis of spontaneous and thalamically evoked gamma oscillations in auditory cortex. J Neurophysiol 1998; 79: 2875-2884

Talairach J, Tournoux P.

Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme 1988

### Talk A, Kang E, Gabriel M.

Independant generation of theta rhythm in the hippocampus and posterior cingulate cortex. Brain Research 2004; 1015: 15-24

Tekin S, Cummings JL.

Frontal- subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry. An update. J Psychosomatic Research 2002; 53: 647-654 Thase, ME.

Effectiveness of antidepressants: Comparative remission rates. J Clin Psychiatry 2003; 64 (Suppl 2): 3-7)

Toga AW, Maziotta J.

Brain mapping: The method. Academic Press, San Diego, 1996

Towle VL, Bolanos J, Suarez D, Tan K, Grzeszczuk R, Levin DN, Cakmur R, Frank SA, Spire JP.

The spatial location of EEG electrodes: Locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993; 86: 1-6

Tsacopoulos M, Magistretti PJ.

Metabolic coupling between glia and neurons. J Neurosci 1996; 16: 877-885

Uchida S, Maehara T, Hirai N, Kawai K, Shimizu H.

Theta-Oscillation in the anterior cingulate and beta-1 oscillation in the medial temporal cortices: A human case report. J Clin Neurosci 2003; 10(3): 371-374

Van Veen V, Cohen JD, Botvinick MM, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing. NeuroImage 2001;14: 1302-1308

Vidal F, Hasbroucq T, Grapperon J, Bonnet M.

Is the "error negativity" specific to errors? Biol Psychol 2000; 51: 109-128

Vogt BA, Pandya DN, Rosene DL.

Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic affernts. J Comp Neurology 1987; 262(2): 256-270

Vogt BA, Pandya DN.

Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. J Comp Neurology 1987; 262(2): 271-289

Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR.

Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. J Comp Neurology 1995; 359: 490-506

#### Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SWG.

Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. Euro J of Neurosci 2003; 18: 3134-3144

Volk S, Kaendler SH, Weber R, Georgi K, Maul F, Hertel A, Pflug B, Hor G.
Evaluation of the effects of total sleep deprivation on cerebral blood flow using single photon emission computerized tomography. Acta Psychiatrica Scandinavia 1992; 86: 478-483

Volkow ND, Logan J, Fowler JS, Wang, GJ, Gur RC, Wong C, Felder C, Gatley SJ, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N.

Association between age-related decline in brain dopamin activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. Am J Psychiatry 2000; 157: 75-80

Waberski TD, Kreitschmann-Andermahr I, Kawohl W, Darvas F, Ryang Y, Gobbele R, Buchner H.

Spatio-temporal source imaging reveals subcomponents of the human auditory mismatch negativity in the cingulum and right inferior temporal gyrus. Neuroscience Letters 2001; 308: 107-110

Wang PS.

National co-morbidity survey replication. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national co-morbidity survey replication (NCS-R). JAMA 2003; 289: 3095-3105

Wang C, Ulbert I, Schomer DL, Marinkovic K, Halgren E.

Response of human anterior cingulate cortex microdomains to error detection, conflict monitoring, stimulus-response mapping, familiarity, and orienting. J Neuroscience 2005; 25(3): 604-613

- Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA, Rauch SL.
  The emotional counting stroop paradigm: A functional magnetic resonance probe of the anterior cingulate affective division. Biol Psychiatry 1998; 44: 1219-1228
- Winterer G, Mulert C, Mientus S, Gallinat J, Schlattmann P, Dorn H, Hermann WM.P300 and LORETA: Comparison of normal subjects and schizophrenic patients. BrainTopography 2001; 13: 299-313

Worell GA, Lagerlund TD, Sharbrough FW, Brinkmann BH, Busacker NE, Cicora KM, O'Brian TJ.

Localization of the epileptic focus by low resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. Brain Topography 2000; 12: 273-282

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

Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, Najafi A, Klein E, Hazen K, Bunney WE.

Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. Am J Psychiatry 1999; 156: 1149-115

# 7 Danksagung

Ich möchte all denen danken, die mich unterstützt haben, insbesondere meinen Eltern. Zusätzlich gilt mein Dank den depressiven Patienten sowie den Teilnehmern der gesunden Kontrollgruppe, ohne die die Durchführung meiner Promotionsarbeit nicht möglich gewesen wäre. Ebenso danke ich Herrn Dr. Chr. Mulert und Herrn Dr. O. Pogarell für die tatkräftige Unterstützung.

# Angaben zur Person

Geburtsdatum	10.12.1975
Geburtsort	München
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Ledig
Konfession	Römisch-Katholisch
Schulbildung	
1982-1986	Grundschule an der Gebelestraße, München
1986-1995	Wilhelms-Gymnasium, München
Zivildienst	
10/1995-10/1996	Altenservicezentrum-Haidhausen, München
Studium der Mediz	in an der Ludwig-Maximilians-Universität München (1997-2004)
31.3.2000	Physikum
22.3.2001	Erstes Staatsexamen
26.3.2003	Zweites Staatsexamen
Praktisches Jahr	
10/2003-02/2004	Innere Medizin, Städt. Krankenhaus München Harlaching
02/2004-04/2004	Chirurgie, Krankenhaus München Schwabing
04/2004-06/2004	Chirurgie, Concord Hospital, University of Sidney, Australien
06/2004-09/2004	Psychiatrie, Klinikum der LMU München, Psychiatrische Klinik
23. November 2004	Drittes Staatsexamen
25.Oktober 2005	Approbation

# Praktische studienbegleitende Erfahrung

Pflegepraktikum	Urologie der Technischen Universität München
Famulaturen	08/2001-09/2001 Dermatologie-Venerologie der LMU München
	01/2002-03/2002 Urologie der TU München
	09/2002-10/2002 Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (Praxis)
	07/2002-08/2002 Allgemeinmedizin (Praxis)
Doktorarbeit	03/2002-10/2005 Mitarbeit im EEG-Labor der Neurophysiologischen Abteilung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychothera- pie der LMU München

# Beruflicher Werdegang

2/2006-2/2007	Assistenzarzt der Klinik Augustinum München, Innere Medizin (Ärztl. Direktor Prof. Dr. med. M. Blumenstein)
Seit 3/2007	Assistenzarzt am Krankenhaus Neuwittelsbach der Kongrega- tion der Barmherzigen Schwestern vom hl. Vinzenz von Paul, Innere Medizin (Ärztl. Direktor Prof. Dr. med. B. Scherer)