

Jan Philipp Klein, Ulrich Schweiger, Isabella Heuser und Michael Colla

Einfluss von Psychotherapie und Pharmakotherapie auf die Hirnaktivität bei depressiven Patienten

Pharmacotherapy and Psychotherapy influence brain activity in chronic depression

Zusammenfassung

Depressionen erfordern aufgrund ihrer hohen Prävalenz und den häufig chronischen Verläufen einen gezielten Einsatz der zur Verfügung stehenden Therapieverfahren. Die Indikation für den Einsatz von Psychotherapie und Pharmakotherapie wird zurzeit nach klinischen Gesichtspunkten gestellt. Ein besseres Verständnis der durch die verschiedenen Therapien hervorgerufenen neurobiologischen Veränderungen könnte im Sinne einer personalisierten Medizin zu einer gezielteren Indikationsstellung beitragen. Bei der Untersuchung dieser neurobiologischen Veränderungen mit Hilfe funktioneller Bildgebung wurde zunächst davon ausgegangen, dass Psychotherapie über kortikale Schleifen (top-down) wirkt, während Pharmakotherapie das limbische System beeinflusst (bottom-up). Neuere Befunde zeigen jedoch, dass Psychotherapie und Pharmakotherapie ähnliche Veränderungen der limbischen und kortikalen Hirnaktivität hervorrufen. Untersuchungen zur Vorhersage eines Therapieerfolgs mit Hilfe funktioneller Bildgebung zeigen, dass Patienten mit einer besonders stark ausgeprägten Aktivitätsänderung im subgenualen anterioren Cingulum besser von einer Pharmakotherapie als von einer Psychotherapie profitieren.

Schlüsselwörter

Depression – Psychotherapie – Pharmakotherapie – PET – MRT

Summary

Due to its high prevalence and frequently chronic course, depression requires a focused allocation of the available treatment resources. The decision for psychotherapy or pharmacotherapy is currently based on clinical characteristics of the patient. A better understanding of the neurobiological changes taking place during treatment could contribute to the development of a personalized medicine with a more focused allocation of treatment resources. The analysis of neurobiological changes following treatment using functional imaging was originally based on the assumption that psychotherapy acts via cortical networks (top-down) while pharmacotherapy acts directly on the limbic system (bottom-up). Recent data, however, show that both psychotherapy and pharmacotherapy result in similar changes both in cortical and limbic networks. Studies examining the prediction of treatment response with neuroimaging showed that patients with pronounced changes in subgenual anterior cingulate activity benefited more from pharmacotherapy than from psychotherapy.

Keywords

depression – pharmacotherapy – PET – MRI

Depressionen gehören mit einer Lebenszeitprävalenz von 17,1 % zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen (Kessler et al., 1994). Depressionen können pharmakotherapeutisch, psychotherapeutisch oder mit einer Kombination beider Therapien behandelt werden. Zur nichtmedikamentösen Behandlung der Depressionen haben sich neben der Kognitiven Verhaltenstherapie (KVT; Beck, 1979) und der Interpersonellen Therapie (IPT; Klerman, Weissman, Rounsaville & Chevron, 1984) in den letzten Jahren weitere Verfahren der sogenannten Dritten Welle (Öst, 2008) etabliert: die Metakognitive Therapie (Wells, 2008), die Achtsamkeitsbasierte Therapie (Teasdale et al., 2000) und ein spezialisiertes Psychotherapieverfahren zur Behandlung chronischer

Depression, das Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP; McCullough, 2000).

Bei der Auswahl der Therapieverfahren werden heute vor allem klinische Parameter wie der Schweregrad und der Verlauf der Depression herangezogen. Bei der Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen sind Psychotherapien im Vergleich zu einer Pharmakotherapie mit Antidepressiva ähnlich gut wirksam (Butler, Chapman, Forman & Beck, 2006; Keller et al., 2000), eine Kombination beider Verfahren ist in diesem Fall einer Monotherapie überlegen (Keller et al., 2000; Thase et al., 1997b). Unter bestimmten klinischen Bedingungen ist Psychotherapie jedoch besser wirksam als eine Pharma-

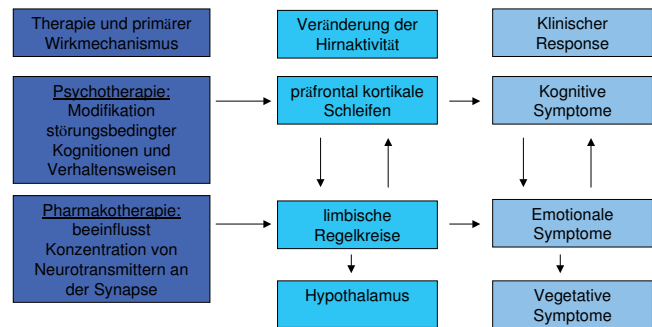
kootherapie (Kocsis et al., 2009; Nemeroff et al., 2003). So respondieren Patienten mit einer chronischen Depression, die anamnestisch über Traumata in der Kindheit berichten, besser auf eine Psychotherapie (CBASP) als auf eine Pharmakotherapie (Nemeroff et al., 2003). Auf der anderen Seite gilt bei der Behandlung schwerer Depressionen eine Pharmakotherapie als unverzichtbar (Doris, Ebmeier & Shajahan, 1999; Thase et al., 1997b). Eine Vision der Therapieforschung bei Depressionen ist es, eine personalisierte Medizin zu entwickeln, bei der Patienten nicht nur aufgrund ihres klinischen Bildes therapeutische Maßnahmen erhalten. Vielmehr sollte die Wahl der Therapieform auch von der Untersuchung bestimmter biologischer Parameter, die den Behandlungserfolg präzisieren, bestimmt werden (Holsboer, 2008).

Voraussetzung dafür ist die Kenntnis der neurobiologischen Mechanismen, die dem Therapieerfolg mit Psychotherapie beziehungsweise Pharmakotherapie zugrunde liegen. Die gängige Vorstellung ist, dass Psychopharmaka direkt die Konzentration von Neurotransmittern an der Synapse und die nachgeschalteten Second-Messenger-Systeme beeinflussen (Duman, Heninger & Nestler, 1997; Manji, Drevets & Charney, 2001). In der Verhaltenstherapie hingegen werden dysfunktionale Verhaltens- und Erlebensweisen auf Grundlage einer individuellen Problemanalyse modifiziert (Hohagen, Stieglitz, Bohus, Caspar & Berger, 2009). Die verschiedenen verhaltenstherapeutischen Verfahren verwenden dabei sowohl klassische als auch operante Lernvorgänge (McCullough, Jr., 2010). Auch diese Lernvorgänge beeinflussen wie letzten Endes jede zwischenmenschliche Interaktion Neurotransmitter und ihre nachgeschalteten Second-Messenger. Auf diesem Wege werden auch synaptische Verbindungen und neuronale Aktivität verändert. Mit Hilfe funktioneller Bildgebung kann diese Veränderung der neuronalen Aktivität in den einzelnen Hirnregionen gemessen werden (Kandel, 1998).

Erste Ergebnisse aus der funktionellen Bildgebung und klinische Beobachtungen führten zu der Annahme, dass Psychotherapie über so genannte top-down-Effekte und Pharmakotherapie über bottom-up-Effekte wirken (Goldapple et al., 2004; Rush, Kovacs, Beck, Weissenburger & Hollon, 1981; Rush, Beck, Kovacs, Weissenburger & Hollon, 1982). Am Anfang stand die klinische Beobachtung, dass sich bei nur psychotherapeutisch (KVT) behandelten Patienten zuerst kognitive Symptome wie Hilflosigkeit und Selbstbild normalisieren. Diese Symptome werden neurobiologisch mit dem präfrontalen Cortex in Verbindung gebracht. Erst später bessern sich auch die vegetativen Symptome der Depression, die bestimmten subkortikalen Schleifen zugeordnet werden. Diese zeitliche Abfolge wurde bei nur pharmakotherapeutisch behandelten Patienten nicht beobachtet (Rush et al., 1981; Rush et al., 1982). Goldapple und Mitarbeiter (Goldapple et al., 2004) aus der Arbeitsgruppe von Helen Mayberg fanden mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) Hinweise, dass Psychotherapie tatsächlich vor allem über präfrontal-kortikale Schleifen wirkt. Auf der Grundlage dieser Befunde stellten sie die Hypothese auf, dass Psychotherapie zunächst auf den präfrontalen Cortex (PFC) wirkt und sekundär die limbische Aktivität beeinflusst (top-

down). Pharmakotherapie hingegen wirkt nach diesem Modell vor allem über limbische Schleifen, und erst sekundär werden kortikale Schleifen verändert (bottom-up-Effekt). Neuere Ergebnisse aus der funktionellen Bildgebung weisen jedoch darauf hin, dass Pharmakotherapie und Psychotherapie der Depression ähnliche Veränderungen hervorrufen.

Abb 1. Das top-down-Modell der Psychotherapiewirkung



In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Depressionen im Vergleich zu Gesunden eine veränderte Aktivität von emotionsverarbeitenden und emotionsregulierenden Regionen haben. So wurde in der Amygdala bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine erhöhte Aktivität gemessen (Dannlowski et al., 2007; Fitzgerald, Laird, Maller & Daskalakis, 2008; Sheline et al., 2001). Darüber hinaus fand sich bei Patienten mit Depressionen eine erhöhte Aktivität im orbitomedialen PFC und im subgenualen Cingulum (Drevets, 2000b; Elliott, Rubinsztein, Sahakian & Dolan, 2002; Fitzgerald et al. 2008). Diese Regionen werden in erster Linie mit der Wahrnehmung und Verarbeitung von Emotionen in Verbindung gebracht (Dolan, 2002; Kringelbach, 2005). Verminderte Aktivität hingegen findet sich bei depressiven Patienten unter anderem im dorsalen Cingulum und im dorsolateralen PFC (Drevets et al., 1997; Fitzgerald et al., 2008; Siegle et al., 2002). Diesen Regionen wird eine Rolle bei der Emotionsregulation zugeschrieben (Sharot et al., 2007). Bei Depressionen gibt es also Hinweise darauf, dass eine gestörte Emotionsregulation und eine verstärkte emotionale Reagibilität vorliegen und sich gegenseitig bedingen. In den im Folgenden zusammengefassten Bildgebungsstudien konnte gezeigt werden, dass sowohl pharmakotherapeutische als auch psychotherapeutische Behandlung zu einer Veränderung der Aktivität in einigen der genannten Regionen führt.

Goldapple und Mitarbeitern (Goldapple et al., 2004) fanden mit PET in einer Studie mit 17 Patienten nach 15-20 Sitzungen KVT eine Abnahme der Aktivität im dorsalen, ventralen und medialen PFC sowie eine Aktivitätszunahme im Hippocampus und im dorsalen ACC. In ihrer Veröffentlichung vergleichen sie die Ergebnisse mit denen einer weiteren Studie, in der 13 Patienten sechs Wochen lang mit Paroxetin behandelt wurden (Kennedy et al., 2001). Hier zeigten sich eine präfrontale Aktivitätszunahme und eine Abnahme der Aktivität im subgenualen ACC. Goldapple und Mitarbeiter schließen aus ihrem Vergleich

beider Studien, dass es modalitätsspezifische Unterschiede in der Beeinflussung der Hirnaktivität gibt. Einschränkend schreiben sie, dass ihrer Ansicht nach die Regulation des Gesamtsystems für die Remission der Depression entscheidender sein könnte als bestimmte fokale Veränderungen.

Dieselbe Arbeitsgruppe (Kennedy et al., 2007) untersuchte später 31 Patienten mit PET vor und nach einer 16-wöchigen antidepressiven Behandlung. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit KVT und einer Behandlung mit Venlafaxin zugeordnet. Diejenigen, die eine mindestens 50-prozentige Besserung der Depressionssymptome hatten, zeigten im Vergleich zur Erstuntersuchung nach Ende der Behandlung eine verminderte Aktivität im bilateralen orbitofrontalen Cortex und im linken dorsomedialen PFC. Das galt sowohl für die psychotherapeutisch als auch für die pharmakotherapeutisch behandelten Patienten. Die beiden Behandlungen unterschieden sich unter anderem im Einfluss auf das posteriore Cingulum: KVT führte hier zu einer Abnahme, Venlafaxin zu einer Zunahme der Aktivität. Differentielle Effekte wurden ebenfalls im linken inferioren temporalen Cortex gefunden. Hier nahm die Aktivität nach Behandlung mit KVT zu, nach Behandlung mit Venlafaxin ab.

Auch in dieser Studie konnten also modalitätsspezifische Unterschiede gefunden werden. Die ähnlichen Veränderungen nach Psychotherapie und Pharmakotherapie sprechen jedoch dafür, dass die Veränderungen der Hirnaktivität in diesen Arealen Ausdruck der Veränderung der Depressionsschwere sind und nicht als Beleg für unterschiedliche Wirkmechanismen herangezogen werden können.

Brody und Mitarbeiter (Brody et al., 2001) fanden in einer weiteren Studie keine modalitätsspezifischen Unterschiede. Sie behandelten 24 Patienten für 12 Wochen entweder mit Paroxetin oder mit IPT. Alle Patienten wurden zu Beginn und am Ende der Studie mit PET untersucht. Die Autoren verglichen die Ergebnisse mit denen von 16 gesunden Probanden. Vor der Therapie zeigten die depressiven Patienten eine erhöhte Aktivität im linken und rechten PFC, im rechten Nucleus caudatus und bilateral im Thalamus. Nach Behandlung zeigten sich in beiden Gruppen (Paroxetin und IPT) vergleichbare Veränderungen im Sinne einer Normalisierung der Hirnaktivität.

Auch eine Reihe von Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) weist darauf hin, dass Pharmakotherapie und Psychotherapie zu vergleichbaren Veränderungen der Hirnaktivität führen. Zur Untersuchung von depressionstypischen Veränderungen der Hirnaktivität im fMRT wird unter anderem das Emotional Bias Paradigma verwendet. Der emotionale Bias ist eine der Grundlagen für die kognitive Theorie der Depression (Beck, 2008). Der emotionale Bias beschreibt die Beobachtung, dass depressive Patienten negative emotionale Reize besonders stark wahrnehmen (Gotlib, Krasnoperova, Yue & Joormann, 2004), Gesichtsausdrücke stärker negativ beurteilen (Feinberg, Rifkin, Schaffer & Walker, 1986) und negative Gesichtsausdrücke besonders gut erinnern (Gilboa-Schechtman, Erhard-Weiss & Jeczemien,

2002). Neurobiologisch zeigt sich der emotionale Bias unter anderem als vermehrte Aktivierung der Amygdala (Dannowski et al., 2007) und des medialen PFC (Elliott et al., 2002) bei Depression. Mehrere fMRT-Studien zur Pharmakotherapie der Depression zeigen übereinstimmend eine Abnahme der Amygdalaaktivität nach erfolgreicher antidepressiver Behandlung (Fales et al., 2009; Fu et al., 2004; Sheline et al., 2001). In diesen Studien wurde auch eine Normalisierung der Aktivität des Cingulums (Fu et al., 2004) und des dorsolateralen PFC (Fales et al., 2009; Fu et al., 2004) nach erfolgreicher Behandlung gefunden.

Im Bezug auf die Psychotherapie zeigen die bislang vorliegenden fMRT-Studien ähnliche Ergebnisse. Fu und Mitarbeiter (Fu et al., 2008) führten an 16 Patienten und 16 Kontrollen im Verlauf von 16 Wochen zwei fMRT-Messungen durch. Sie präsentierten ihnen traurige Gesichter und baten sie, das dargestellte Geschlecht zu benennen. Dabei fanden sie zu Beginn der Therapie eine erhöhte Aktivierung in der rechten Amygdala und eine reduzierte Aktivierung im anterioren Cingulum (ACC). Beide normalisierten sich im Verlauf der Behandlung. In einer weiteren, bislang nicht veröffentlichten Studie konnten Siegle und Mitarbeiter zeigen, dass sich nach einer KVT die Aktivität der Amygdala und des dorsolateralen PFC normalisiert (DeRubeis, Siegle & Hollon, 2008).

Insgesamt unterscheiden sich die durch Psychotherapie hervorgerufenen Veränderungen also nur wenig von den pharmakotherapeutisch hervorgerufenen Effekten. Die meisten Studien sprechen dafür, dass die beobachtbaren Veränderungen eher Ausdruck der Veränderung der Schwere der Symptomatik als Ausdruck bestimmter Wirkmechanismen sind. In allen untersuchten Regionen (Amygdala, ACC, PFC) korreliert der Metabolismus mit der Schwere der Symptomatik, gemessen als Hamilton Depression Score (Drevets, 2000a; Drevets, Price & Furey, 2008). Eine Veränderung der Aktivität dieser Regionen könnte also Zeichen einer Abnahme der allgemeinen Psychopathologie sein.

Die genannten Studien haben verschiedene Limitationen. Zum einen sind die untersuchten Patientenzahlen sehr klein. Eine zu kleine Stichprobe erlaubt es angesichts der großen Heterogenität von Depressionen nicht, zuverlässige Rückschlüsse zu ziehen. Zum anderen ist es sehr wahrscheinlich, dass eine antidepressive Therapie nicht nur die Aktivität einzelner Regionen verändert. Vielmehr bewirkt die Behandlung eine Veränderung des Zusammenspiels verschiedener Hirnregionen, was in der fMRT mit so genannten funktionellen Konnektivitätsanalysen untersucht werden kann (Fox et al., 2005; Friston et al., 1997). Bei depressiven Patienten konnte so gezeigt werden, dass das Netzwerk zwischen dem ACC und der Amygdala gestört ist. Dies führt vermutlich zu einer verstärkten Amygdalareaktion auf emotionale Reize (Anand et al., 2005). Pharmakotherapie führt zu einer Normalisierung des Zusammenspiels dieser beiden Hirnregionen (Chen et al., 2008). Bislang liegen keine Studien vor, die den Einfluss der Psychotherapie auf die funktionelle Konnektivität untersuchen.

Eine weitere Limitation der publizierten fMRT-Studien sind die verwendeten Untersuchungsparadigmen. In der Studie von Fu und Mitarbeitern (Fu et al., 2008) wird beispielsweise nur eine bestimmte Form der Emotionsverarbeitung untersucht, die implizite Emotionsverarbeitung. Implizite Emotionsverarbeitung bedeutet, dass die Aufmerksamkeit des Betrachters auf nichtemotionale Inhalte der verwendeten Stimuli gerichtet wird. Man geht davon aus, dass dabei die emotionalen Inhalte automatisch verarbeitet werden. Dies erlaubt nur den Nachweis von Veränderungen in den durch diese Form der Emotionsverarbeitung aktivierten Regionen, insbesondere der Amygdala (Critchley et al., 2000). Bereits ein Vergleich von impliziter und expliziter Emotionsverarbeitung ermöglicht die Darstellung von Veränderungen in weiteren depressionsrelevanten Regionen (Frodl et al., 2009).

Die Kombination von emotionalen und kognitiven Paradigmen in der Studie von Siegle und Mitarbeitern (Siegle, Thompson, Carter, Steinhauer & Thase, 2007) erlaubt darüber hinaus eine besonders interessante Form der Analyse des Zusammenspiels verschiedener Hirnregionen. Siegle und Mitarbeiter fanden, dass bei depressiven Patienten der dorsolaterale PFC durch kognitive Aufgaben vermindert aktiviert wird. In derselben Untersuchung stellten sie eine erhöhte Aktivität der Amygdala bei Bearbeitung emotionaler Aufgaben fest. Sie gehen davon aus, dass die bei depressiven Patienten verminderte Aktivität des dorsolateralen PFC zu einer erhöhten Aktivität der Amygdala führt (Siegle et al., 2007). Diesen Befund werten sie als Ausdruck der verminderten kognitiven Kontrolle über das emotionale Erleben, die sich infolge der KVT verbessert (DeRubeis et al., 2008). Die Untersuchung verschiedener funktioneller Systeme anhand unterschiedlicher Aufgaben in einer fMRT-Messung ermöglicht also eine bessere Charakterisierung der neurobiologischen Veränderungen der Depression. Auf diese Weise könnte beispielsweise genauer untersucht werden, welche emotionsregulierenden Areale neben dem dorsolateralen PFC zur Normalisierung der Amygdalaaktivität beitragen.

Die Frage, welche Hirnregion durch welche Therapie zuerst verändert wird, kann letztendlich nur zufriedenstellend beantwortet werden, wenn bildgebende Untersuchungen nicht nur zu Beginn und am Ende, sondern auch im Verlauf der Therapie durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung konnte mit wiederholten MRT-Messungen beispielsweise eine kontinuierliche Abnahme cingulärer Aktivierung im Verlauf einer Psychotherapie gezeigt werden (Schnell & Herpertz, 2007). Solche Untersuchungen sind sehr aufwendig und wurden bislang bei depressiven Patienten nicht durchgeführt. Sie würden aber möglicherweise die Beantwortung der Frage erlauben, ob es in früheren Phasen der Therapie Unterschiede in der Hirnaktivitätsveränderung zwischen Psychotherapie und Pharmakotherapie gibt.

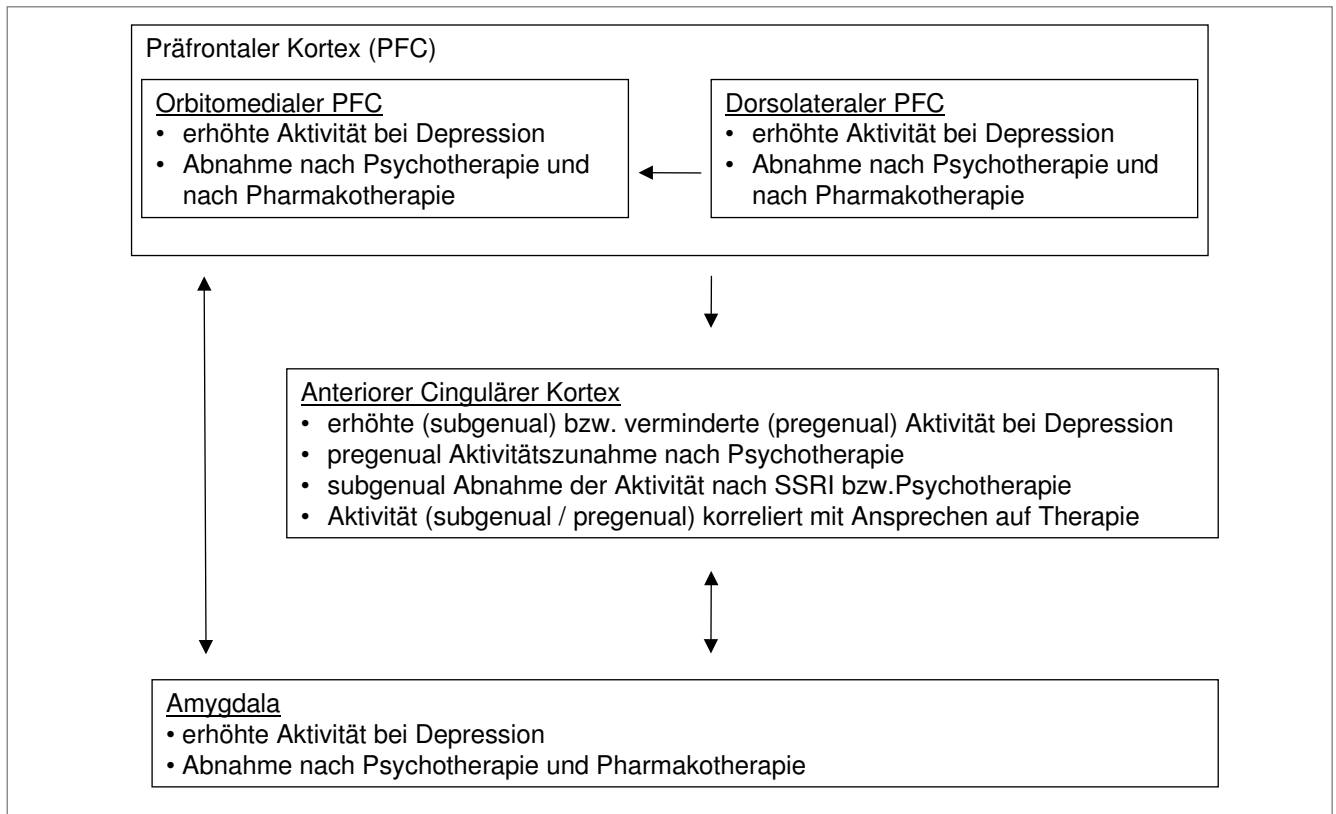
Wie eingangs beschrieben, ist es möglich, dass die funktionelle Bildgebung zur Prädiktion eines Therapieerfolgs eingesetzt werden könnte. In der zitierten fMRT-Studie von Fu und Mitarbeitern (Fu et al., 2008) konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine geringe Aktivität des dorsalen ACC

zu Beginn der Therapie mit einem guten Ansprechen auf die Psychotherapie korreliert. Die Autoren beobachteten darüber hinaus, dass diejenigen Patienten am besten auf die Psychotherapie ansprachen, deren cinguläre Aktivität zu Beginn der Therapie den gesunden Kontrollen am ähnlichsten war. In einer weiteren fMRT-Studie zeigten Siegle und Mitarbeiter (Siegle, Carter & Thase, 2006), dass eine niedrige Aktivität des subgenualen ACC mit einem guten Ansprechen auf eine Psychotherapie (KVT) korreliert. Sie untersuchten 14 depressive Patienten und 21 Kontrollprobanden im fMRT mit einem Emotionsverarbeitungsparadigma. Patienten, die eine besonders niedrige Reaktivität des subgenualen ACC und eine besonders hohe Reaktivität der Amygdala hatten, zeigten die stärkste Verbesserung nach KVT.

Umgekehrt geht eine erhöhte Aktivität des subgenualen Cingulum mit einem guten Ansprechen auf Pharmakotherapie einher (Fu et al., 2004). In Bezug auf das subgenuale ACC gibt es also Hinweise, dass Patienten mit einer besonders starken Veränderung der Aktivität besser auf eine Pharmakotherapie ansprechen (Fu et al., 2004), während Patienten mit einer weniger stark ausgeprägten Veränderung besser von Psychotherapie profitieren (Siegle et al., 2006). Darüber hinaus ging in der Studie von Siegle und Mitarbeitern (Siegle et al., 2006) eine stärkere Veränderung der Aktivität der rechten Amygdala mit einem besseren Psychotherapieerfolg einher. Möglicherweise ist die erhöhte Amygdalaaktivierung eine Voraussetzung für erfolgreiche Psychotherapie. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bei den für die Psychotherapie notwendigen Lern- und Löschvorgängen eine erhöhte Amygdalaaktivierung auftritt (LaBar, Gatenby, Gore, LeDoux & Phelps, 1998). Auch klinisch zeigt sich, dass eine emotionale Beteiligung wichtig für den Erfolg einer Psychotherapie ist. Darüber hinaus konnte in einer kürzlich veröffentlichten erneuten Analyse der PET-Daten der Studie von Kennedy und Mitarbeitern (Kennedy et al., 2007) gezeigt werden, dass eine erhöhte Aktivität am Übergang von pregenualem zu subgenualem Cingulum ein schlechteres Ansprechen sowohl auf Psychotherapie als auch auf Pharmakotherapie prädiziert (Konarski et al., 2009).

Wenn sich die beschriebenen Befunde replizieren lassen, könnten sie zur Entwicklung einer personalisierten Medizin beitragen. Personalisierte Medizin bedeutet in diesem Zusammenhang, dass auf der Grundlage neurobiologischer Befunde entschieden wird, welchen Stellenwert welches Therapieverfahren im Gesamtbehandlungsplan hat (Kumar & Ajilore, 2008). Zu den biologischen Markern zur Vorhersage von Therapieerfolg zählen unter anderem genetische Polymorphismen (Kirchheiner, Sasse, Roots, Brockmoller & Bauer, 2005), das Stresshormonsystem (Ising et al., 2005; Thase et al., 1996), die Schlafarchitektur (Thase et al., 1997a) und bildgebende Untersuchungen des Gehirns (Holsboer, 2008). In Bezug auf das Stresshormonsystem ist bekannt, dass depressive Patienten, die vermehrt Stresshormone produzieren, schlechter auf eine KVT oder eine supportive Therapie ansprechen (Robbins, Alessi & Colfer, 1989; Thase et al., 1996). Im Hinblick auf die Untersuchung der Schlafarchitektur fand sich, dass depressive Patienten mit einer verkürzten REM-Latenz und anderen Veränderungen

Abb 2. Schematische Übersicht der neurofunktionellen Befunde zur Wirkung antidepressiver Pharmako- und Psychotherapie



der Schlafarchitektur schlechter auf eine IPT und auf eine KVT ansprechen (Thase et al., 1996, 1997a). Eine andere Studie kam hingegen zu dem Ergebnis, dass eine verkürzte REM-Latenz ein gutes Ansprechen auf eine Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva prädiziert (Rush et al., 1989). Aus diesen Befunden wurde von den Autoren dieser Studien die Hypothese abgeleitet, dass eine Psychotherapie allein nicht zur Behandlung ausreicht, wenn im Rahmen der Depression besonders stark ausgeprägte biologische Veränderungen vorliegen. Diese Hypothese wird durch die vorliegenden Daten aus der funktionellen Bildgebung unterstützt. Ähnlich wie bei den Studien zum Stresshormonsystem und zur Schlafarchitektur zeigt sich offenbar auch bei der Untersuchung der Hirnaktivität, dass besonders stark ausgeprägte Veränderungen der Aktivität des subgenualen ACC ein schlechter Prädiktor für das Ansprechen auf Psychotherapie sind.

Funktionelle Bildgebungsuntersuchungen werden jedoch bis auf Weiteres im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle spielen. fMRT-Messungen sind aufwendig, und die beobachteten Effektstärken eignen sich vor allem zur Untersuchung von Gruppeneffekten. Die Paradigmen in der MRT müssen daher optimiert und an größeren Stichproben normiert werden, so dass eine Auswertung und Interpretation der Daten einzelner Patienten möglich wird. Außerdem liegen bislang keine Studien vor, die belegen, dass eine Therapieentscheidung aufgrund von neurobiologischen Parametern einer klinischen Entscheidung überlegen ist.

■ Literatur

- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., Gao, S., Bukhari, L., Mathews, V.P., Kalnin, A. & Lowe, M.J. (2005). Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. *Biological Psychiatry*, 57, 1079-1088.
- Beck, A.T. (1979): *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford Press.
- Beck, A.T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *American Journal of Psychiatry*, 165, 969-977.
- Brody, A.L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L.A., Fairbanks, L.A., Alborzian, S., Phelps, M.E., Huang, S.C., Wu, H.M., Ho, M.L., Ho, M.K., Au, S.C., Maidment, K. & Baxter, L.R., Jr. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 58, 631-640.
- Butler, A.C, Chapman, J.E., Forman, E.M. & Beck, A.T. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clinical Psychology Review*, 26, 17-31.
- Chen, C.H., Suckling, J., Ooi, C., Fu, C.H., Williams, S.C., Walsh, N.D., Mitterschiffthaler, M.T., Pich, E.M. & Bullmore, E. (2008). Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33, 1909-1918.

- Critchley, H., Daly, E., Phillips, M., Brammer, M., Bullmore, E., Williams, S., Van Amelsvoort, T., Robertson, D., David, A., & Murphy, D. (2000). Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *Human Brain Mapping*, 9, 93-105.
- Dannlowski, U., Ohrmann, P., Bauer, J., Kugel, H., Arolt, V., Heindel, W., Kersting, A., Baune, B.T. & Suslow, T. (2007). Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 32, 423-429.
- DeRubeis, R.J., Siegle, G.J. & Hollon, S.D. (2008). Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 788-796.
- Dolan, R.J. (2002). Emotion, cognition, and behavior. *Science (New York, N.Y.)*, 298, 1191-1194.
- Doris, A., Ebmeier, K. & Shajahan, P. (1999). Depressive illness. *Lancet*, 354, 1369-1375.
- Drevets, W.C. (2000a). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, 126, 413-431.
- Drevets, W.C. (2000b). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 813-829.
- Drevets, W.C., Price, J.L. & Furey, M.L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, 213, 93-118.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R., Jr., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M. & Raichle, M.E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386, 824-827.
- Duman, R.S., Heninger, G.R. & Nestler, E.J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry*, 54, 597-606.
- Elliott, R., Rubinsztein, J.S., Sahakian, B.J. & Dolan, R.J. (2002). The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Archives of General Psychiatry*, 59, 597-604.
- Fales, C.L., Barch, D.M., Rundle, M.M., Mintun, M.A., Mathews, J., Snyder, A.Z. & Sheline, Y.I. (2009). Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 112, 206-211.
- Feinberg, T.E., Rifkin, A., Schaffer, C. & Walker, E. (1986). Facial discrimination and emotional recognition in schizophrenia and affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 43, 276-279.
- Fitzgerald, P.B., Laird, A.R., Maller, J. & Daskalakis, Z.J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 29, 683-695.
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C. & Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 9673-9678.
- Friston, K.J., Buechel, C., Fink, G.R., Morris, J., Rolls, E. & Dolan, R.J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage*, 6, 218-229.
- Frodl, T., Scheuerecker, J., Albrecht, J., Kleemann, A.M., Müller-Schunk, S., Koutsouleris, N., Moller, H.J., Bruckmann, H., Wiesmann, M. & Meisenzahl, E. (2009). Neuronal correlates of emotional processing in patients with major depression. *World Journal of Biological Psychiatry*, 10(3), 202-8.
- Fu, C.H., Williams, S.C., Cleare, A.J., Brammer, M.J., Walsh, N.D., Kim, J., Andrew, C.M., Pich, E.M., Williams, P.M., Reed, L.J., Mitterschiffthaler, M.T., Suckling, J. & Bullmore, E.T. (2004). Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 61, 877-889.
- Fu, C.H., Williams, S.C., Cleare, A.J., Scott, J., Mitterschiffthaler, M.T., Walsh, N.D., Donaldson, C., Suckling, J., Andrew, C., Steiner, H. & Murray, R.M. (2008). Neural responses to sad facial expressions in major depression following cognitive behavioral therapy. *Biological Psychiatry*, 64, 505-512.
- Gilboa-Schechtman, E., Erhard-Weiss, D. & Jeczemien, P. (2002). Interpersonal deficits meet cognitive biases: memory for facial expressions in depressed and anxious men and women. *Psychiatry Research*, 113, 279-293.
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S. & Mayberg, H. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Archives of General Psychiatry*, 61, 34-41.
- Gotlib, I.H., Krasnoperova, E., Yue, D.N. & Joormann, J. (2004). Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 113, 121-135.
- Hohagen, F., Stieglitz, R.-D., Bohus, M., Caspar, F., & Berger, M. (2009). Psychotherapie. In M. Berger (Ed.), *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie*. München: Urban & Fischer.
- Holsboer, F. (2008). How can we realize the promise of personalized antidepressant medicines? *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 638-646.
- Ising, M., Kunzel, H.E., Binder, E.B., Nickel, T., Modell, S. & Holsboer, F. (2005). The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29, 1085-1093.
- Kandel, E.R. (1998). A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 155, 457-469.
- Keller, M.B., McCullough, J.P., Klein, D.N., Arnow, B., Dunner, D.L., Gelenberg, A.J., Markowitz, J.C., Nemeroff, C.B., Russell, J.M., Thase, M.E., Trivedi, M.H. & Zajecka, J. (2000). A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *New England Journal of Medicine*, 342, 1462-1470.
- Kennedy, S.H., Evans, K.R., Kruger, S., Mayberg, H.S., Meyer, J.H., McCann, S., Arifuzzman, A.I., Houle, S. & Vaccarino, F.J. (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 158, 899-905.
- Kennedy, S.H., Konarski, J.Z., Segal, Z.V., Lau, M.A., Bieling, P.J., McIntyre, R.S. & Mayberg, H.S. (2007). Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 164, 778-788.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U. & Kendler, K.S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51, 8-19.
- Kirchheiner, J., Sasse, J., Roots, I., Brockmoller, J., & Bauer, M. (2005). The value of pharmacogenetic tests in antidepressive medication therapy. *Nervenarzt*, 76, 1340-1354.

- Klerman, G.L., Weissman, M.M., Rounsaville, B.J. & Chevron, E.S. (1984). *Interpersonal psychotherapy of depression*. New York: Basic Books.
- Kocsis, J.H., Leon, A.C., Markowitz, J.C., Manber, R., Arnow, B., Klein, D.N. & Thase, M.E. (2009). Patient preference as a moderator of outcome for chronic forms of major depressive disorder treated with nefazodone, cognitive behavioral analysis system of psychotherapy, or their combination. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 354-361.
- Konarski, J.Z., Kennedy, S.H., Segal, Z.V., Lau, M.A., Bieling, P.J., McIntyre, R.S. & Mayberg, H.S. (2009). Predictors of nonresponse to cognitive behavioural therapy or venlafaxine using glucose metabolism in major depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 4, 175-180.
- Kringelbach, M.L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 691-702.
- Kumar, A. & Ajilore, O. (2008). Magnetic resonance imaging and late-life depression: potential biomarkers in the era of personalized medicine. *American Journal of Psychiatry*, 165, 166-168.
- LaBar, K.S., Gatenby, J.C., Gore, J.C., LeDoux, J.E. & Phelps, E.A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, 20, 937-945.
- Manji, H.K., Drevets, W.C. & Charney, D.S. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nature Medicine*, 7, 541-547.
- McCullough, J.P., Jr., Lord, B.D., Conley, K.A. & Martin, A.M. (2010). A method for conducting intensive psychological studies with early-onset chronically depressed patients. *American Journal of Psychotherapy*, 64, 317-337.
- McCullough, J.P. (2000). *Treatment for chronic depression: cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP)*. New York: Guilford Press.
- Nemeroff, C.B., Heim, C.M., Thase, M.E., Klein, D.N., Rush, A.J., Schatzberg, A.F., Ninan, P.T., McCullough, J.P., Jr., Weiss, P.M., Dunner, D.L., Rothbaum, B.O., Kornstein, S., Keitner, G. & Keller, M.B. (2003). Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 14293-14296.
- Öst, L.G. (2008). Efficacy of the third wave of behavioral therapies: A systematic review and meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 296-321.
- Robbins, D.R., Alessi, N.E. & Colfer, M.V. (1989). Treatment of adolescents with major depression: implications of the DST and the melancholic clinical subtype. *Journal of Affective Disorders*, 17, 99-104.
- Rush, A.J., Beck, A.T., Kovacs, M., Weissburger, J. & Hollon, S.D. (1982). Comparison of the effects of cognitive therapy and pharmacotherapy on hopelessness and self-concept. *American Journal of Psychiatry*, 139, 862-866.
- Rush, A.J., Giles, D.E., Jarrett, R.B., Feldman-Koffler, F., Debus, J.R., Weissburger, J., Orsulak, P.J. & Roffwarg, H.P. (1989). Reduced REM latency predicts response to tricyclic medication in depressed outpatients. *Biological Psychiatry*, 26, 61-72.
- Rush, A.J., Kovacs, M., Beck, A.T., Weissburger, J. & Hollon, S.D. (1981). Differential effects of cognitive therapy and pharmacotherapy on depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 3, 221-229.
- Schnell, K. & Herpertz, S.C. (2007). Effects of dialectic-behavioral-therapy on the neural correlates of affective hyperarousal in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 837-847.
- Sharot, T., Riccardi, A.M., Raio, C.M. & Phelps, E.A. (2007). Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature*, 450, 102-105.
- Sheline, Y.I., Barch, D.M., Donnelly, J.M., Ollinger, J.M., Snyder, A.Z. & Mintun, M.A. (2001). Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biological Psychiatry*, 50, 651-658.
- Siegle, G.J., Carter, C.S. & Thase, M.E. (2006). Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *American Journal of Psychiatry*, 163, 735-738.
- Siegle, G.J., Steinhauer, S.R., Thase, M.E., Stenger, V.A. & Carter, C.S. (2002). Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biological Psychiatry*, 51, 693-707.
- Siegle, G.J., Thompson, W., Carter, C.S., Steinhauer, S.R. & Thase, M.E. (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biological Psychiatry*, 61, 198-209.
- Teasdale, J.D., Segal, Z.V., Williams, J.M., Ridgeway, V.A., Soulsby, J.M. & Lau, M.A. (2000). Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 615-623.
- Thase, M.E., Buysse, D.J., Frank, E., Cherry, C.R., Cornes, C.L., Mallinger, A.G. & Kupfer, D.J. (1997a). Which depressed patients will respond to interpersonal psychotherapy? The role of abnormal EEG sleep profiles. *American Journal of Psychiatry*, 154, 502-509.
- Thase, M.E., Dube, S., Bowler, K., Howland, R.H., Myers, J.E., Friedman, E. & Jarrett, D.B. (1996). Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity and response to cognitive behavior therapy in unmedicated, hospitalized depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 153, 886-891.
- Thase, M.E., Greenhouse, J.B., Frank, E., Reynolds, C.F., III, Pilkonis, P.A., Hurley, K., Grochocinski, V. & Kupfer, D.J. (1997b). Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1009-1015.
- Wells, A. (2008). *Metacognitive Therapy for Anxiety and Depression*. New York: Guilford Pubn.

■ Korrespondenzadresse

Dr. med. Jan Philipp Klein
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie | Universität Lübeck
 Ratzeburger Allee 160 | 23538 Lübeck
 philipp.klein@psychiatrie.uk-sh.de