

Aus dem Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Maximilian Reiser

in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

**Globale und regionale Hirnatrophie bei Patienten mit rezidivierender depressiver  
Störung, Patienten mit Multipler Sklerose und Probanden:  
eine Kernspintomographie-Längsschnittstudie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elena Golgor

aus

St. Petersburg

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. F. Padberg
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. T. Meindl, Dr. med. P. G. Saemann
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	30.04.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>I</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Depressive Störungen im Überblick .....	1
1.1.1 Definition und Terminologie.....	1
1.1.2 Epidemiologische Aspekte .....	1
1.1.3 Historischer Abriss .....	2
1.1.4 Neurobiologische Erklärungsansätze.....	2
1.2 Strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen bei Patienten mit Major Depression.....	3
1.2.1 Temporalregion .....	4
Hippocampus .....	4
Amygdala.....	5
1.2.2 Frontalregion .....	6
1.2.3 Morphologische Veränderungen in anderen Hirnregionen.....	6
1.2.4 Ergebnisse funktioneller bildgebender Studien .....	7
1.3 Multiple Sklerose .....	7
1.3.1 Definition, Ätiologie und Klassifikation .....	7
1.3.2 Klinische Skalen.....	8
1.4 Morphologische Veränderungen des Gehirns bei Multipler Sklerose .....	8
1.5 Magnetresonanztomographie;Grundprinzip.....	10
1.6 MRT-basierte Messung der Hirnatrophie im Querschnitt und Längsschnitt .....	12
1.7 Zielsetzung .....	14
<b>2 Methodik.....</b>	<b>15</b>
2.1 Patienten- und Probandenidentifizierung und Charakterisierung .....	15
2.1.1 Zusammenstellung der Datengruppen am Max-Planck-Institut für Psychiatrie .....	15
2.1.2 Zusammenstellung der MS-Patientengruppe am <i>Queens Medical Centre</i> .....	16
2.1.3 Resultierende Studiengruppen.....	16
2.1.4 Klinische Charakterisierung .....	16

---

2.1.5	MRT-Untersuchung.....	17
2.1.5.1	Geräte .....	17
2.1.5.2	Datencharakteristik und Aufbereitung.....	18
2.2	Bilddatenanalyse .....	19
2.2.1	Berechnung der globalen Hirnatrophierate (SIENA) .....	19
2.2.2	Berechnung der regionalen Hirnatrophieraten (SIENA) .....	22
2.2.3	Gruppenvergleich der Hirnatrophieraten auf Voxel Ebene (SIENAr) .....	23
2.2.4	Berechnung globaler Hirnvolumina (SIENAX) .....	23
2.2.5	Zusätzlich verwendete Bildbearbeitungsprogramme.....	24
2.3	Methodenoptimierung und Validierung.....	25
2.3.1	Optimierung der Hirnextraktion von T1-Daten für SIENA und SIENAX .....	25
2.3.1.1	Hirnmaskenerstellung mit SPM.....	26
2.3.1.2	Übersicht verschiedener Methoden zur Maskengenerierung.....	27
2.3.2	Einfluss des Sequenztyps .....	28
2.3.2.1	Einfluss der Hirnmaskierung bei T1-gewichteten Daten .....	28
2.3.2.2	Einfluss der Hirnmaskierung bei T2-gewichteten Daten .....	28
2.3.3	Untersuchung der Präzision von SIENA .....	29
2.3.3.1	Repositionierungsexperimente.....	29
2.3.3.2	Einfluss der Schichtdicke und Voxelgröße auf SIENA .....	30
2.3.4	Vergleich der Messgenauigkeit von SIENA mit SIENAX.....	30
2.3.4.1	Repositionierungsexperiment an sieben Individuen .....	30
2.3.4.2	Probanden- und Patientensample.....	31
2.4	Auswertung von Patienten- und Probandendaten .....	31
2.5	Statistische Methoden .....	31
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>34</b>
3.1	Methodenoptimierung .....	34
3.1.1	Vergleich verschiedener Hirnmaskierungsmethoden für T1-gewichtete Datensätze in einer kleinen (N=9) und einer großen (N=63) Gruppe.....	34
3.1.2	Einfluss der automatischen Maskierungsparameter bei SIENA.....	36
3.1.3	Prüfung der Robustheit für SIENA auf T2-gewichteten Datensätzen .....	38
3.1.4	Vergleich von T1-basierten und T2-basierten Ergebnissen.....	39

---

3.2	Methodenkalibrierung .....	41
3.2.1	Repositionierungsexperiment .....	41
3.2.2	Mehrfachmessung einer Person .....	43
3.2.3	Einfluss von Schichtdicke und Voxelgröße auf SIENA .....	45
3.2.4	Vergleich der Messgenauigkeit von SIENA mit SIENAX .....	46
	Ergebnisse für die Repositionierungs-Probanden .....	46
	Ergebnisse für die Probanden- und Patientenstichprobe (N=80) .....	48
3.2.5	Schlussfolgerungen für die SIENA/SIENAX-Anwendung auf Patientendaten .....	50
3.3	Atrophieratenmessung bei Patienten mit Major Depression .....	51
3.3.1	Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer .....	51
3.3.2	Globale und regionale Hirnatrophie im Vergleich zu Probanden .....	52
	Vergleich der Hirnvolumina getrennt für beide Zeitpunkte .....	53
3.3.3	<i>Proof-of-Concept</i> : Vergleich der Hirnatrophie von Patienten mit Alzheimer Demenz und Probanden .....	55
3.3.4	Suizid-Verhalten bei MD und Hirnatrophieraten .....	56
3.3.5	Psychotische Symptome bei MD und Hirnatrophieraten .....	58
3.3.6	Einfluss von Episodenzahl und Krankheitsdauer auf die Hirnatrophieraten .....	60
	3.3.6.1 Episodenzahl .....	60
	3.3.6.2 Krankheitsdauer .....	60
3.3.7	Multiple lineare Regressionsanalyse mit mehreren klinischen Variablen .....	61
3.3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Major Depression .....	62
3.4	Atrophiemessung bei Patienten mit Multipler Sklerose .....	64
3.4.1	Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer .....	64
3.4.2	Globale und regionale Hirnatrophieraten im Vergleich zu Probanden .....	64
3.4.3	Getrennte Analyse von grauer und weißer Substanz .....	67
3.4.4	Einfluss verschiedener klinischer Parameter auf die Atrophieraten .....	70
	3.4.4.1 Einfluss von MS-Verlaufstyp und Medikation .....	70
	3.4.4.2 Einfluss von Krankheitsdauer, Schubzahl und Schubrate .....	71
	3.4.4.3 Korrelationen zwischen MRT-Daten und EDSS-Status sowie EDSS-Änderungen .....	73
3.4.5	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Multiplen Sklerose .....	74

---

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>75</b>
4.1	Hirnatrophie und Hirnatrophieraten bei Gesunden .....	75
4.2	Studiendesignaspekte und methodische Gesichtspunkte .....	77
4.2.1	Physiologische Störfaktoren .....	77
4.2.2	Krankheitsbedingte Störfaktoren .....	77
4.2.3	Methodische Gesichtspunkte .....	78
4.3	Hirnatrophie bei Patienten mit Major Depression.....	80
4.3.1	Neurodegenerative Aspekte der Depression .....	80
4.3.2	Hirnatrophie in klinischen Subgruppen .....	82
	Einfluss der Krankheitsdauer und Episodenzahl auf die Hirnatrophie bei MD-Patienten .....	84
4.4	Multiple Sklerose .....	85
4.4.1	Vergleich zwischen Patienten und Probanden.....	85
	Einfluss der Beobachtungsdauer.....	87
4.4.2	Hirnatrophie und klinische Charakteristika .....	87
4.4.2.1	MS-Verlaufsform.....	87
4.4.2.2	Krankheitsdauer .....	88
4.4.2.3	Therapie .....	88
4.4.3	Prognostischer Wert der Hirnatrophie .....	89
4.4.3.1	Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und EDSS .....	89
4.4.3.2	Einschränkungen und alternative MRT-Marker bei MS.....	90
4.5	Schlussfolgerung .....	91
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>95</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>116</b>
7.1	Abbildungsverzeichnis .....	120
7.2	Tabellenverzeichnis.....	122
7.3	Abkürzungsverzeichnis und Glossar .....	124
<b>8</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>126</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Depressive Störungen im Überblick

### 1.1.1 Definition und Terminologie

Depression ist eine sehr häufige psychische Erkrankung. Zu den Hauptsymptomen gehören Bedrücktheit und Antriebsmangel, die oft von anderen Symptomen wie Konzentrationsschwäche, Gefühl der eigenen Wertlosigkeit, negativer Welteinschätzung und Todeswünschen begleitet werden. Häufig treten somatische Beschwerden wie Schlafstörungen, Inappetenz und Libidoverlust auf.

Für die Einteilung einer Depression sind in der Psychiatrie zurzeit folgende Klassifikationssysteme im Gebrauch: International Classification of Diseases (ICD-10) und das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen (DSM-IV), das von der American Psychiatric Association veröffentlicht wird. Nach ICD-10 (Tabelle 7.1) werden Depressionen zu den affektiven Störungen gezählt und in uni- bzw. bipolare (manisch-depressive Erkrankungen) unterteilt. Eine depressive Episode, die entweder einmalig oder rezidivierend auftreten kann, unterteilt man je nach dem Ausprägungsgrad in leichte, mittelschwere bzw. schwere. Dabei wird zusätzlich berücksichtigt, ob psychotische Symptome vorhanden sind. Klassische Verläufe mit schwerem Verlauf bezeichnet man auch als *Major Depression*. Dagegen umfasst der Begriff *Major Depressive Disorder* nach DSM IV alle Schweregrade einer unipolaren Depression. Auch hier wird zwischen einer einmaligen depressiven Episode und der rezidivierenden Krankheit in diversen Ausprägungsgraden unterschieden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Bezeichnung *Rezidivierende Major Depression* (MD) im Sinne der DSM IV verwendet.

Ferner gehören zu den affektiven Störungen Manie, Dysthymie – länger dauernde niedergedrückte Stimmung, bei der jedoch die Kriterien einer depressiven Episode nicht erfüllt werden, sowie die Zykllothymie.

### 1.1.2 Epidemiologische Aspekte

Die Punktprävalenz für depressive Störungen beträgt 10%, die Lebenszeitprävalenz 7–18% (4–6% für bipolare Störungen). Frauen erkranken zweimal so häufig an Depressionen wie Männer (Weissman et al. 1993, Kessler et al. 1993). Der Häufigkeitsgipfel liegt in der Mitte des dritten Lebensjahrzehnts. Die Krankheit verläuft episodisch, wobei die Episodendauer variabel ist und zwischen Wochen und Monaten liegen kann, und häufig (etwa 15%) ein Übergang in chronische Formen beobachtet wird. Der Suizidversuch als schwerwiegendste Folge depressiver Störungen ist sehr häufig – 16% bei Patienten mit Major Depression und 30% bei Patienten mit bipolarer Störung (Holsboer 2007). Nach dem Unfalltod ist sie zweithäufigste Todeursache der 15- bis 35-Jährigen (Ministerium für Gesundheit, Soziales,

Frauen und Familie NRW, 2005). Das Rezidivrisiko für einen Patienten steigt mit der Krankheitsdauer und Anzahl der depressiven Episoden. Langzeitstudien ergaben, dass ca. 30% der remittierten depressiven Patienten bereits innerhalb eines Jahres wieder rückfällig wurden, sofern keine fortlaufende Behandlung erfolgte (Keller, Boland 1998).

### 1.1.3 Historischer Abriss

Schon in den antiken griechischen Schriften findet man die Beschreibung der „Melancholia“- (μελαγχολία) eines Gemütsleidens, das mit länger andauernder Angst und Kummer verbunden ist. Die erste schriftlich festgehaltene Hypothese zur Entstehung der Depression stammt von Hippokrates (um 400 v. Chr.). Im Licht der Viersäftelehre wurde der Grund für die Melancholie im Überschuss an schwarzer, verbrannter Galle, die sich ins Blut ergießt (μελας (*melas*) "schwarz" + χολή (*kholé*) "Galle") gesehen (Jackson 1986:4). Weiter von Galen (um 200 n. Chr.) geprägt, hielt sich diese Vorstellung über zweitausend Jahre. Dass die Ursache der Depression sowie anderer psychischer Erkrankungen im Gehirn liegt, wurde ab dem 19. Jahrhundert vermutet. In Deutschland war es W. Griesinger, der 1845 die Meinung äußerte, einer Depression würden pathologische Prozesse im Gehirn zugrunde liegen. Später unternahm A. Kraepelin einen Systematisierungsversuch, indem er 1899 alle manischen, depressiven und bipolaren Störungen in dem Krankheitsbild „des periodischen Irreseins“ vereinte (Jackson 1986:386).

Im 20. Jahrhundert versuchte man zunächst verstärkt psychologische, psychoanalytische und soziokulturelle Ursachen für Depressionen zu definieren, bis schließlich um 1950 neurobiologische Störungen für die Entwicklung der Depression verantwortlich gemacht wurden. Inzwischen sind die Vorstellungen über die Neurobiologie der Depression komplexer geworden und umfassen eine genetische, epigenetische und biochemische Ebene einschließlich zahlreicher Interaktionen mit Umweltfaktoren.

### 1.1.4 Neurobiologische Erklärungsansätze

Die früh formulierte Monoaminmangel-Hypothese (Schildkraut 1965, Bunney, Davis 1965, Glassman, Platman 1969) machte eine niedrigere Verfügbarkeit der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin für Depressionen und eine verstärkte Noradrenalinverfügbarkeit bei gleichzeitigem Serotoninmangel für Manien verantwortlich. Später, nachdem es Hinweise auf einen gestörten Dopaminstoffwechsel gab (Korf, van Praag 1971), wurde auch Dopamin in die Monoamin-Hypothese mit einbezogen (Thase et al. 2002).

Die Beobachtung, dass depressive Patienten eine Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (engl. Adrenal)-Achse (HPA-Achse) aufweisen, mit erhöhter Freisetzung von Corticotropin-Releasing-Hormon im Hypothalamus, adrenocorticotrophem Hormon (ACTH) aus der Hypophyse und schließlich Cortisol aus der Nebennierenrinde und gleichzeitiger fehlender negativer Rückkopplung (Holsboer 2000), legte die Vermutung nahe, MD sei eine körpereigene Reaktion auf dauerhaften Stress (Thase et al. 2002). Zudem wurde die ursprüngliche „Monoaminhypothese“ mehrmals korrigiert und erweitert. Es wurden multiple Anomalien im Neurotransmitterstoffwechsel, unter Anderem komplexe

Fehlregulation von Noradrenalinexzitation, -funktion und -verfügbarkeit (Ressler, Nemeroff 2001) sowie eine niedrigere Serotoninaktivität (Maes et al. 1987) festgestellt.

Ferner wurde beobachtet, dass Antidepressiva, die den Monoaminstoffwechsel modulieren, erst bei chronischer Einnahme ihre Wirkung zeigen. Dies führte zur Hypothese, dass es auch andere primäre Prozesse auf zellulärer Ebene geben soll, die für die Gesamtheit von neuroendokrinen, neurophysiologischen, neurochemischen und auch histologischen Veränderungen bei MD verantwortlich gemacht werden können (Drevets 2000).

Zurzeit wird angenommen, dass das menschliche zentrale Nervensystem (ZNS) Fähigkeiten zur neuronalen Plastizität besitzt. Dies bedeutet, dass Neuronen imstande sind, auf länger anhaltende Reizmuster mit Veränderungen ihrer biochemischen Reaktionen und ihrem Zellaufbau zu reagieren (Duman 2002). Dies geschieht auf molekularer Ebene durch Regulationsveränderungen der intrazellulären Kaskaden und kann im Extremfall zur Neurodegeneration und Apoptose bzw. zu Neurogenese in einzelnen Hirnregionen führen. Hierbei sind die Hirnregionen mit nachgewiesener Neuroneogenese jedoch bisher auf hippocampale Regionen beschränkt (Jacobs et al. 2000, Manji et al. 2000, Duman 2002).

Ferner existiert eine Reihe von Hypothesen, die besagen, dass mögliche Beeinträchtigungen ganzer neuroanatomischer Schaltkreise mit der Entwicklung affektiver Störungen, insbesondere uni- und bipolarer Depression, im Zusammenhang stehen (Sheline 2003). Dieses System besteht zum Einen aus dem limbisch-thalamo-kortikalem Schaltkreis, welcher den Hippocampus, die Amygdala, den mediodorsalen Thalamuskern, den medialen und den orbitalen präfrontalen Kortex einschließt, und zum Anderen aus dem limbisch-striatal-pallidothalamischen Regelkreis, dessen Strukturen (Nucleus Caudatus, Putamen und Globus Pallidus) mit limbischen und kortikalen Regionen kommunizieren.

Generell kam es im Laufe der Jahre zum folgenden Konzeptwandel: Wenn eine Depression früher als eine akute, maximal sechs bis neun Monate dauernde Erkrankung angesehen wurde, so ist daraus eine lebensgefährliche, zu Rezidiven neigende Krankheit geworden, die sowohl affektive als auch kognitive Störungen hervorruft und unter Umständen zu bleibenden Schäden führt (Manji et al. 2000). Die letztere Aussage stützt sich insbesondere auf Studien zu strukturellen Gehirnveränderungen bei MD bzw. bipolaren Störungen (BD).

## **1.2 Strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen bei Patienten mit Major Depression**

Mit der zunehmenden Entwicklung und Verfeinerung von bildgebenden Methoden gelingt es Hirnstrukturen, die früher ausschließlich der Neuropathologie zugänglich waren, *in vivo* zu untersuchen. So wurden durch Computertomographie und Magnetresonanztomographie (MRT) strukturelle Hirnveränderungen bei Schizophrenie erfasst und gezielte neuropathologische Studien angeregt (Harrison 1999). Im Rahmen des allgemeinen Interesses an der Neurobiologie psychiatrischer Erkrankungen und angeregt durch Befunde aus der Schizophrenie-Forschung wurden dann bildgebende Verfahren auch zunehmend bei affektiven Störungen angewendet.

Bekannterweise können Hirnläsionen (z. B. Tumor, Apoplex oder Blutung) in spezifischen Regionen zur Ausbildung sekundärer affektiver Störungen führen (Scherk et al. 2004). Folglich sind möglicherweise bei organisch bedingten affektiven Erkrankungen Störungen in charakteristischen Hirnregionen an der Ausbildung der Erkrankung beteiligt.

Die in morphometrischen MRT-Studien am häufigsten erwähnte spezifische Veränderung im Vergleich zu Kontrollpersonen ist eine Volumenminderung der grauen Substanz (GM) bestimmter Hirnregionen, vor allem im Bereich der Hippokampusformation, des präfrontalen Kortex und der Basalganglien.

Außerdem zeigten sich in der funktionellen Bildgebung bei MD-Patienten Abnormalitäten des Glukosestoffwechsels und der Hirndurchblutung im limbischen System, in den Basalganglien sowie im temporalen und präfrontalen Kortex (s.1.2.4.).

### 1.2.1 Temporalregion

#### Hippocampus

Im limbischen System ist der Hippocampus eine zentrale Struktur, die komplizierte Verbindungen zu den anderen an der emotionalen Verarbeitung beteiligten Komponenten (präfrontaler Kortex, Amygdala, Basalganglien, anteriore Kerngruppe von Thalamus und Hypothalamus) besitzt. Pathophysiologisch könnten Abnormalitäten in der Hippocampusregion unabhängig von ihrer Ätiologie bei MD-Patienten erwartet werden.

Es liegen bereits mehrere Veröffentlichungen vor, die bilaterale Hippocampusvolumenminderungen (Sheline et al. 1996, Sheline et al. 1999, MacQueen et al. 2003) sowohl bei älteren (Steffens et al. 2000) als auch bei jüngeren (Bremner et al. 2000) Patienten mit depressiver Störung im Vergleich zu Gesunden zeigen. Die Größenordnung der Volumenminderungen beträgt nach verschiedenen Meta-Analysen 8–19% (Sheline et al. 2002) bzw. 6.3–10.5% (Videbech, Ravnkilde 2004). In einigen Studien wurde eine einseitige Hippocampusvolumenabnahme links (Shah et al. 1998, Bremner et al. 2000, Mervaala et al. 2000) oder rechts (Steffens et al. 2000, Bell-McGinty et al. 2002) festgestellt. Manche Studien fanden jedoch keine Unterschiede des Hippocampusvolumens zwischen MD-Patienten und Gesunden (Vakili et al. 2000, Posener et al. 2003). Eine Studie fand bei Patienten mit MD eine charakteristische Änderung der Hippocampus-Form gegenüber Kontrollen (Posener et al. 2003). Außerdem wurde ein inverses Verhältnis zwischen dem Hippocampusvolumen und dem entorhinalen Kortexvolumen demonstriert (Bell-McGinty et al. 2002).

Bis jetzt wurden keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Hippocampusvolumen und klinischen Charakteristika von MD-Patienten festgestellt. Eine Studie (Steffens et al. 2000) stellte eine Korrelation zwischen Alter zu Beginn der Erkrankung und Hippocampusvolumen fest: Die Patienten mit späterem MD-Beginn hatten insbesondere rechts kleinere Hippocampi. Andere Studien (Bell-McGinty et al. 2002) belegen das Gegenteil. Manche Autoren versuchten einen Zusammenhang zwischen dem Hippocampusvolumen und der kumulativen Episodendauer (Sheline et al. 1996, Sheline et al. 1999) bzw. Episodenanzahl (MacQueen et

al. 2003) herzustellen. Sie fanden heraus, dass eine längere gesamte Krankheitsdauer oder größere Episodenanzahl mit kleineren Hippocampusvolumina assoziiert ist. Andere Studien konnten diese Korrelationen nicht finden (Bremner et al. 2000, Posener et al. 2003). Weiterhin wurde der Therapieeffekt untersucht. Manche Studien belegen, dass eine Reduktion des Hippocampusvolumens, v. a. rechts, im Zusammenhang mit der Symptomschwere und mit einer Therapieresistenz steht (Shah et al. 1998, Vakili et al. 2000).

Die Ursache der Hippocampusvolumenminderung ist noch unbekannt. Aus Tierversuchen wurde eine toxische Wirkung der Glukokortikoide auf den Hippocampus abgeleitet (Sapolsky 2000). Die beschriebene Hyperaktivität der HPA-Achse und folglich ein erhöhter Glukokortikoidspiegel (Holsboer 2000) könnte demnach bei depressiven Patienten einen neuronalen Verlust entweder durch Apoptose oder durch Inhibition der Neurogenese verursachen (Videbech, Ravnkilde 2004). Andere Mechanismen wie die Volumenminderung einzelner Neuronen oder Gliazellen sind auch möglich (Rajkowska et al. 2001, Cotter et al. 2001). Obgleich *post mortem* Studien zu diesem Thema bisher die obengenannten theoretischen Konstrukte eher nicht bekräftigen (Muller et al. 2001), stellten Stockmeier et al. (Stockmeier et al. 2004) eine signifikante Verkleinerung der Pyramidenzellen im Hippocampus sowie einen Verlust der Gliazellen in Hippocampus und Amygdala bei MD-Patienten fest.

Die Vermutung, dass Depressionen direkt bzw. indirekt, beispielsweise durch genetische Veranlagung oder erhöhte Stresshormonausschüttung, zu strukturellen Veränderungen im Gehirn führen können, ist noch nicht ausreichend bestätigt. Man nimmt jedoch an, dass die Verminderung des Hippocampusvolumens bei Patienten mit MD (Sheline et al. 1996, Sheline et al. 1999, Sheline et al. 2003, Frodl et al. 2002b, MacQueen et al. 2003) ein Hinweis darauf sein könnte, dass die Krankheit selbst zur Änderung der Hirnmorphologie führt.

Umgekehrt existiert die Hypothese, dass strukturelle Gehirnmodifikationen zu Depressionen führen können, wobei diese Veränderungen wiederum angeboren oder durch andere neurologische Erkrankungen wie Ischämie, Morbus Parkinson, beginnenden Morbus Alzheimer oder chronischen Stress (Sapolsky 2000) erworben sein können.

### Amygdala

Die Amygdala ist wesentlich an der Entstehung von Angst beteiligt und spielt eine wichtige Rolle bei der emotionalen Bewertung und Wiedererkennung von Situationen. Es sind nur wenige Studien zu volumetrischen Veränderungen der Amygdala bekannt, die uneinheitliche Ergebnisse zeigen, die möglicherweise auch methodisch bedingt sind. Sheline und Kollegen (1998) fanden eine Volumenabnahme des zentralen Mandelkernkomplexes jedoch nicht der gesamten Amygdala bei 20 MD-Patienten im Vergleich zu 20 Gesunden. Im Gegensatz dazu wurde über eine bilaterale Volumenzunahme bei 30 MD-Patienten mit erster depressiver Episode (Frodl et al. 2002a) im Vergleich zu Gesunden berichtet. Allerdings blieb das Amygdala-Volumen bei diesen Patienten (Frodl et al. 2004a) während der Beobachtungszeit von einem Jahr konstant. Weiterhin wurde über einen Verlust der normalen Asymmetrie bei Patienten mit therapieresistenter MD berichtet (Mervaala et al. 2000).

In einer neuropathologischen Studie (Bowley et al. 2002) wurde bei MD-Patienten, jedoch nicht bei mit Lithium oder Valproat behandelten Patienten mit bipolarer Störung eine Abnahme der Gliazellzahl in der Amygdala und im geringeren Maße im entorhinalen Kortex, insbesondere links, festgestellt.

### 1.2.2 Frontalregion

Nach den heutigen Erkenntnissen scheinen mehrere Areale im präfrontalen Kortex (insbesondere mediale und orbitale Regionen) an der Regulation des emotionalen Verhaltens und der Stressbewältigung beteiligt zu sein (Drevets 2000). In mehreren Studien wird von einer Volumenabnahme in einzelnen Regionen des frontalen Kortex, insbesondere im präfrontalen Kortex und Gyrus cinguli bei MD-Patienten berichtet (Coffman et al. 1990, Coffey et al. 1993, Bell-McGinty et al. 2002, Bremner et al. 2002, Ballmaier et al. 2004a, Ballmaier et al. 2004b). So wurde die Verkleinerung der frontalen Hirnlappen um bis zu 7% (Coffey et al. 1993) sowie des subgenualen präfrontalen Kortex bei MD-Patienten (39–48% – Drevets et al. 1997, 19% bei Frauen – Botteron et al. 2002) beobachtet. Weiterhin wurde über eine orbitofrontale Hirnvolumenreduktion bei Patienten mit Spätdepressionen (sog. *late-onset depression*) (Ballmaier et al. 2004a) berichtet.

Diese Ergebnisse werden durch neuropathologische post mortem Studien bekräftigt, die eine Reduktion der Neuronengröße und -dichte (Rajkowska et al. 1999, Rajkowska et al. 2001) sowie der Gliazellgröße und -dichte (Ongur et al. 1998, Rajkowska et al. 1999, Rajkowska 2000, Cotter et al. 2001) in frontalen Hirnarealen bei MD-Patienten im Vergleich zu Kontrollen feststellten.

### 1.2.3 Morphologische Veränderungen in anderen Hirnregionen

Vor allem bei älteren Patienten wurden Läsionen in der cerebralen weißen Substanz (WM) mit dem vermehrten Auftreten von depressiven Symptomen bzw. MD in Verbindung gebracht (Ballmaier et al. 2004a, de Groot et al. 2000, Kumar et al. 2000, Lenze et al. 1999). Insbesondere wurde ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von hyperintensiven subkortikalen Läsionen der weißen Substanz und der Erstmanifestation der MD im sechsten Lebensjahrzehnt (*late-onset depression*) festgestellt (Hickie et al. 1997, Nebes et al. 2002). Ferner zeigten Messungen der Hirnvolumina von Patienten mit bipolarer Depression ausgedehnte Defizite im Bereich der kortikalen grauen Substanz bei weitgehend unverändertem Volumen der weißen Substanz (Lim et al. 1999).

In einigen Studien wurde über eine Volumenreduktion der Basalganglien, insbesondere bei Patienten mit Spätdepression (Krishnan et al. 1992, Greenwald 1997), berichtet. Eine Studie (Lenze, Sheline 1999) fand keine Unterschiede zwischen den Volumina von Nucleus caudatus und Putamen bei MD-Patienten und Gesunden. Ferner wurde eine Zunahme der Thalamusvolumina (Strakowski et al. 1999) bei Patienten mit bipolarer Störung beobachtet.

### **1.2.4 Ergebnisse funktioneller bildgebender Studien**

Die Untersuchungen mittels funktionellen bildgebenden Verfahren z. B. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) haben bei MD-Patienten insgesamt zahlreiche neue, jedoch bisher oft noch heterogene Befunde ergeben.

Einige PET-Untersuchungen erbrachten Hinweise auf eine reduzierte Stoffwechselaktivität in frontalen und temporalen Hirnregionen bei MD-Patienten. So berichteten Kimbrell et al. (2002) über einen verminderten Glukosemetabolismus im rechten präfrontalen Kortex, der Amygdala sowie bilateral in der Inselregion und im temporoparietalen Kortex, insbesondere rechts. Zusätzlich fanden sich Hinweise auf eine Rückbildung des Hypometabolismus bei klinischer Besserung der Depression. Diesen Untersuchungen stehen aber Studien mit gegensätzlichen Ergebnissen gegenüber. Drevets et al. (1992) berichteten über einen verstärkten Metabolismus links frontal und präfrontal bei MD-Patienten. Außerdem wurden in dieser Studie eine Erhöhung des Metabolismus und der zerebralen Durchblutung in der linken Amygdala, die mit der Schwere der Symptomausprägung positiv korrelierten, festgestellt. Eine dänische PET Studie (Videbech, Ravnkilde 2004) mit 42 akut depressiven Patienten und 47 Probanden zeigte einen erhöhten Blutfluss im rechten Hippocampus.

Ferner wurden kürzlich mehrere fMRT-Studien zur Induktion von Emotionen durch verschiedene Stimuli bei Gesunden und MD-Patienten durchgeführt (Dannlowski et al. 2007, Frodl et al. 2007). Zusammenfassend wurden Veränderungen der Aktivierungsmuster der Amygdala sowie des präfrontalen und vorderen cingulären Kortex beobachtet. Ein typisches Aktivitätsmuster konnte jedoch noch nicht bewiesen werden. Eine mögliche Erklärung könnte mit den Untersuchungsparametern zusammenhängen: Die tatsächliche kognitive Aktivität der Probanden lässt sich nicht genau validieren. Auch wenn Emotionen bei gesunden Probanden induziert werden, ist noch unklar inwieweit die entsprechenden Aktivierungsmuster tatsächlich Rückschlüsse auf die zerebrale Aktivität von MD-Patienten zulassen.

Zusammenfassend scheinen präfrontale und temporale Strukturen an der Entstehung depressiver Emotionen maßgeblich beteiligt zu sein, wobei dem Gyrus cinguli und der Amygdala besondere Schlüsselfunktionen zukommen könnten.

## **1.3 Multiple Sklerose**

### **1.3.1 Definition, Ätiologie und Klassifikation**

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronische entzündliche Erkrankung des ZNS. Sie ist durch fortschreitende, in multifokalen Herden erfolgende Entmarkungsprozesse bedingt.

Je nach Ausbreitung dieser Herde kommt es zu unterschiedlichen, zunächst vorübergehenden neurologischen Defiziten. Die MS-Prävalenzrate in Deutschland beträgt ca. von 149.1 auf 100000 Einwohner (Hein, Hopfenmüller 2000).

Die genaue Ursache der Erkrankung ist noch weitgehend unbekannt. Es wird „ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen (im weitesten Sinne) und zellulärer Immun-Reaktion“ (Kesselring 2005:50) vermutet. Obwohl die MS in erster Linie als eine entzündliche Krankheit angesehen wird, geht sie mit sekundären, eventuell auch primären neurodegenerativen Veränderungen einher.

Der Krankheitsverlauf kann sehr vielfältig sein. Man unterscheidet drei klinische Verlaufsformen der MS: Von der häufig vorkommenden (90% zu Krankheitsbeginn) schubförmig-remittierenden Form der MS (SR) sind Frauen im jungen Erwachsenenalter nahezu doppelt so oft wie Männer betroffen. Bei dieser Form sind klare Krankheitsschübe<sup>1</sup> abzugrenzen, die sich komplett oder inkomplett mit residuen Defiziten zurückbilden. Mit zunehmender Krankheitsdauer, nach ca. 10-15 Jahren geht sie bei circa 50% aller Betroffenen in eine sekundär chronisch-progrediente Form (SP) über, die durch Schübe und gleichzeitig einer schleichenden Verschlechterung charakterisiert ist.

Ein primär chronisch-progredienter Verlauf der MS (PP) ist bei ca. 10-15% aller MS-Erkrankten (Cottrell et al. 1999) festzustellen. Er tritt häufiger im höheren Lebensalter (ab 40 Jahren) auf und ist durch die kontinuierliche Progredienz mit zunehmender Behinderung gekennzeichnet. Beide Geschlechter sind dabei etwa gleich häufig betroffen.

### 1.3.2 Klinische Skalen

Die am meisten verwendete Skala zur Quantifizierung neurologischer Defizite ist die Expanded Disability Status Scale (EDSS, Kurtzke 1983). Sie basiert auf der standardisierten neurologischen Untersuchung, die unter anderem folgende Funktionssysteme beurteilt: Motorik, Sensibilität, Blasen- und Mastdarmfunktion, Sehfähigkeit und Kognition. Die Scala ist in zehn Grade unterteilt (von Null – keine Beeinträchtigung durch MS, bis zehn – Tod durch MS). Ein EDSS Wert kleiner als fünf kennzeichnet beispielsweise einen insgesamt noch mobilen aber bereits deutlich motorisch beeinträchtigten Patienten (Tabelle 7.2).

Außerdem verwendet man zur Auswertung klinischer Studien den MS Functional Composite Score (MSFC). Dies ist ein standardisierter dreiteiliger, quantitativer Test, der neben der Bein- und Armfunktion auch kognitive Fähigkeiten erfasst. Er kann mit minimaler Ausstattung relativ schnell und einfach durchgeführt werden und spiegelt den Gesamt-Beeinträchtigungsgrad eines MS-Patienten zuverlässig wider (Fischer et al. 1999).

## 1.4 Morphologische Veränderungen des Gehirns bei Multipler Sklerose

Die Neuropathologie der MS ist durch perivenöse Entzündungsherde und großflächige, disseminiert verteilte Entmarkungsherde mit reaktiver *gliöser Narbenbildung* gekennzeichnet. Der genaue Mechanismus ihrer Entstehung ist noch nicht endgültig geklärt. Es steht jedoch fest, dass Myelinscheiden und ein wesentlicher Teil der Oligodendroglia-Zellpopulation in MS-Plaques zerstört werden. Weiterhin kommt es in den demyelinisierten Herden zum

---

<sup>1</sup> Neu- bzw. wiederaufgetretene MS-Manifestation, die länger als 24–48 Stunden anhält (Kesselring 2005:171).

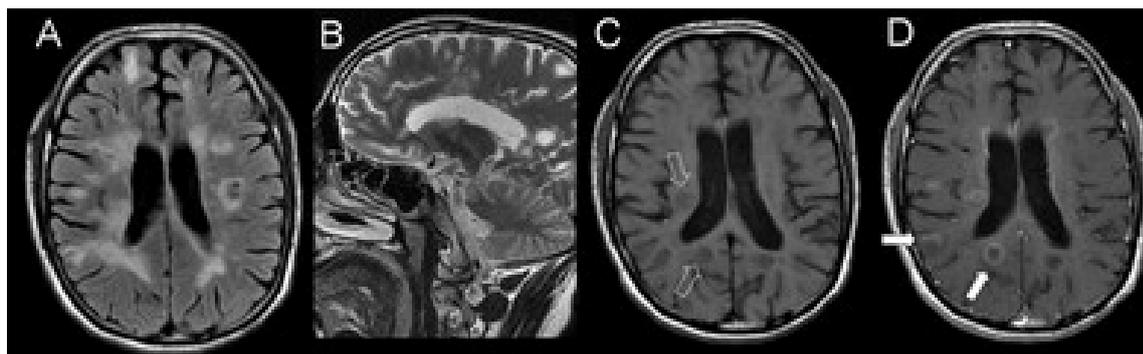
Verlust von Axonen und zur Wallerscher Degeneration von Neuriten (Trapp et al. 1999). Dies findet sowohl in frischen als auch in chronischen Plaques statt, und wird für die klinische Progression der Erkrankung verantwortlich gemacht.

Die von Plaques ausgehenden sekundären Degenerationen führen zum progredienten Parenchymverlust der weißen Substanz mit resultierender Hirnatrophie in unterschiedlicher Ausprägung. Makroskopisch macht sie sich durch die Verschmälerung der Hirnwindungen, Atrophie des Marklagers samt Bahnen in Hirnstamm und Rückenmark sowie die Erweiterung der Hirnventrikel erkennbar (Kesselring 2005:31). Ferner gibt es Hinweise, dass insbesondere frühe inflammatorische Aktivität die nachfolgende Atrophie durch Neurodegeneration bestimmen. Zum Beispiel korreliert die Läsionslast mit der Hirnatrophie nach 14 Jahren (Chard et al. 2003).

Auch die Wirkung anderer Faktoren auf die Entwicklung der Hirnatrophie wird bei Multipler Sklerose diskutiert. Es werden spezifische Gene für die Pathogenese und MS-Verlauf verantwortlich gemacht (Hauser 2005). Beispielsweise gibt es Hinweise, dass SR-Patienten, die Träger des Apolipoprotein E (APOE) mit dem Genotyp  $\epsilon 4$  sind, beschleunigte Hirnatrophieraten im Vergleich zu den Trägern der anderen APOE Genotypen aufweisen (De Stefano et al. 2004, Enzinger et al. 2004). Außerdem wird der Einfluss der Sexualhormone auf die Entwicklung der Hirnatrophie bei MS untersucht (Tomassini et al. 2005).

Die Hirnatrophie ist bei Patienten mit allen MS-Verlaufstypen nachweisbar. Bei SP-MS mit längerer Krankheitsdauer und PP-MS ist sie besonders ausgeprägt (Kutzelnigg, Lassmann 2005). Allerdings existieren auch Studien, die eine Hirnatrophie schon im frühen Verlauf der SR-MS nachweisen (Chard et al. 2003, De Stefano et al. 2003).

Die MRT ist eine sehr sensitive Methode ( $> 98.5\%$ ), um Läsionen im Gehirn der MS-Patienten nachzuweisen. Das typische MRT-Bild eines MS-Patienten zeigt multifokale, unregelmäßig begrenzte Läsionen der weißen Substanz an der Grenze der Seitenventrikel und subkortikale Läsionen (Abbildung 1.1). Weiterhin sind Läsionen im Corpus callosum für MS besonders charakteristisch. Die bei der MS oft bereits visuell erkennbare Hirnatrophie deutet meist auf eine lange Krankheitsdauer hin. Zur quantitativen Messung der globalen und regionalen Hirnatrophie existieren inzwischen zahlreiche Methoden (s. u.). Die Quantifizierung der Hirnatrophie als Maß für neurodegenerative Veränderungen wurde in klinischen Therapiestudien als biologischer Marker bereits eingesetzt (Ge et al. 2000, Miller et al. 2002, Zivadinov et al. 2003, Sharma et al. 2004, Pelletier et al. 2004).



**Abbildung 1.1** Typische MRT-Darstellung der MS-Läsionen in verschiedenen Sequenzen  
A: FLAIR, B: T2, C: T1 nativ, D: T1 nach KM-Gabe

## 1.5 Magnetresonanztomographie; Grundprinzip

Die 1977 erstmals am Menschen durchgeführte MRT spielt heute eine entscheidende Rolle in der Hirnforschung. Bei einer MRT-Untersuchung wird die zu untersuchende Person im Kernspintomographen einem starken Magnetfeld ausgesetzt. Alle MRT-Verfahren basieren auf dem Prinzip der magnetischen Resonanz, die 1946 von F. Bloch und G. M. Purcell entdeckt wurde (Laubenberger, Laubenberger 1999).

Eines der Grundprinzipien der MRT besteht darin, dass Atomkerne mit ungerader Anzahl von Protonen wegen ihrer elektrischen Ladung einen Magnet- und ein Drehimpulsmoment (Spin) besitzen, deren Vektoren im Ruhezustand im Raum willkürlich ausgerichtet sind. Werden diese Atomkerne in ein starkes äußeres Magnetfeld gebracht, richten sie sich parallel bzw. antiparallel aus. Es entsteht eine leichte longitudinale Magnetisierung in Richtung des äußeren Magnetfeldes, weil eine geringfügig größere Anzahl von Protonen auf energetisch niedrigerem Niveau parallel zum Magnetfeldvektor liegt. Dabei präzessieren Protonen entlang der Feldlinien des Magnetfeldes – eine Bewegungsart, die etwa ein angestoßener, um den Gravitationsvektor rotierender Kreisel ausführt.

Die Präzessionsfrequenz ist von der Magnetstärke abhängig und kann anhand der folgenden Formel ermittelt werden:

$$\phi = \gamma \cdot B_0$$

– hierbei sind  $\phi$  – die Präzessions(Larmor)-Frequenz,  $\gamma$  – die Larmor-Konstante ( $\gamma_{H^+} = 42,58 \text{ MHz/T}$ ),  $B_0$  – die Stärke des Magnetfeldes in Tesla.

Durch einen Hochfrequenz-Impuls (HF-Impuls), dessen Frequenz mit der Präzessionsfrequenz  $\phi$  übereinstimmt, werden Protonen um einen Flipwinkel<sup>1</sup> aus ihrer ursprünglichen Ausrichtung im Magnetfeld abgelenkt und präzessieren synchron. Es kommt zur magnetischen Resonanz. Dabei addieren sich gerichtete Magnetvektoren quer zum

<sup>1</sup> Gesamtbetrag der Bewegung der Magnetisierung nach dem Ende des HF-Pulses.

äußeren Magnetfeld, und es entsteht eine Transversalmagnetisierung, die mit dem Kernspintomographen als elektromagnetisches Signal im Radiofrequenzbereich erfasst wird.

Die Rückkehr der Protonen in den Ausgangszustand nach Abschalten des HF-Impulses findet exponentiell statt und ist durch zwei gewebspezifische Zeitkonstanten charakterisiert, T1 und T2 (Tabelle 1.1). Die T1-Zeit, auch Spin-Gitter-Relaxationszeit genannt, ist die Zeit nach der 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht sind. Die Spin-Spin-Relaxationszeit T2 beschreibt den Abfall der Transversalmagnetisierung auf 37% des Ursprungswertes. Durch Variierung der Messparameter wird eine unterschiedliche Empfindlichkeit für die T1- und T2- Eigenschaften des Gewebes erreicht und es entstehen T1- bzw. T2-gewichtete Bilder. Grundsätzlich stellen sich Substanzen mit einer kurzen T1-Relaxationszeit in T1-gewichteten Bildern als hell dar, dagegen erscheinen Stoffe mit einer langen T2-Relaxationszeit in T2-gewichteten Bildern hell.

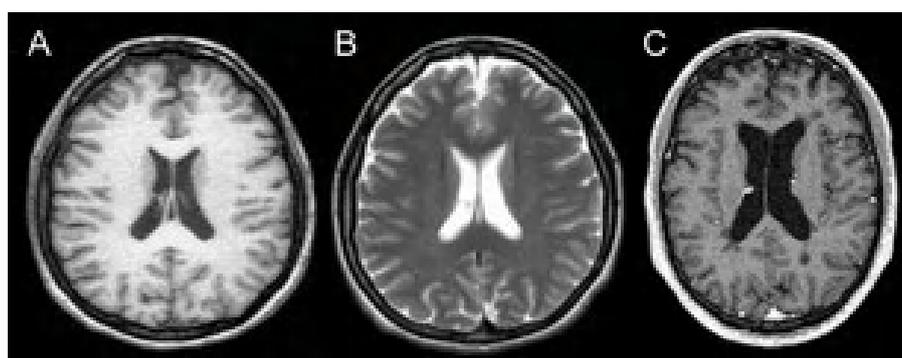
**Tabelle 1.1 T1- und T2-Werte für Protonen in verschiedenen Gewebearten (nach Hornak 1996-2004)**

Substanz	T1 (s)	T2 (s)
Liquor	0.8–20	0.11–2
Weißer Substanz	0.76–1.08	0.061–0.1
Graue Substanz	1.09–2.15	0.061–0.109
Meningen	0.5–2.2	0.05–0.165
Fett	0.2–0.75	0.053–0.094

Außerdem werden verschiedene Messsequenzen verwendet, um die Darstellung von einzelnen Strukturen zu optimieren. Die in dieser Arbeit verwendeten Sequenzen sind in Abbildung 1.2 dargestellt.

Die Ortslokalisierung erfolgt mittels Gradientenspulen, die räumlich dreidimensional möglichst nah zum Patienten angebracht werden, und für unterschiedliche Messsequenzen einzeln schaltbar sind (Laubenberger, Laubenberger 1999).

Bei der MRT werden keine ionisierenden Strahlen angewendet, noch wurden andere schädigende Wirkungen für Patienten oder Probanden nachgewiesen.



**Abbildung 1.2 Beispiele der in der Arbeit verwendeten Sequenzen**

A, B: T1 und T2 aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München  
C: T1 mit Kontrastmittel aus dem Queens Medical Centre, Nottingham

## 1.6 MRT-basierte Messung der Hirnatrophie im Querschnitt und Längsschnitt

Lange Zeit war die Erforschung und Vermessung von Hirnstrukturen ausschließlich *post mortem* Untersuchungen vorbehalten. Die quantitative Beschreibung von Hirnstrukturen durch Größe, Intensität, Form und Texturparameter – Hirnmorphometrie (Tittgemeyer, von Cramon 2004) erfolgte erst mit der Einführung der tomographischen Bildgebung systematisch. Der entscheidende Durchbruch kam mit der breiten Anwendung der Kernspintomographie, die eine hohe Weichteilcontrastierung und mit hoher Ortsauflösung vereinte.

Zu den am häufigsten verwendeten hirnmorphometrischen Techniken gehört die Volumetrie. Dabei können sowohl das gesamte Hirnvolumen, als auch Volumina einzelner Hirnkompartimente wie graue, weiße Substanz und Liquor oder einzelne Hirnregionen gemessen werden.

Es wird zwischen manuellen und im unterschiedlichen Ausmaß automatisierten, computer-gestützten Verfahren unterschieden.

Die herkömmlichen manuellen Messmethoden sind gegen diffuse Alterationen relativ unempfindlich und werden daher überwiegend zur Analyse kleinerer Hirnstrukturen oder Regionen verwendet. Dabei werden durch den Untersucher die Strukturumrisse festgelegt (Outlining), die Voxelanzahl innerhalb der Umrisse berechnet und mit dem Voxelvolumen multipliziert. Alternativ wird die Entfernung zwischen definierten Hirnstrukturen – interkaudale bzw. bifrontale Distanz und Hirnventrikelweite (Aylward et al. 1991, Caon et al. 2003) gemessen. Teilweise wird die Stereotaxie nach dem Cavalieri-Prinzip mit der Auszählung der Punkte<sup>1</sup> (Mayhew, Olsen 1991, Tang et al. 2001) eingesetzt. Die manuellen Methoden sind durch ihren relativ hohen Zeitaufwand, der mit zunehmend höherer Auflösung des MRT-Verfahrens ansteigt, Partialvolumeneffekt- und Untersucherabhängigkeit charakterisiert (Gaser 2005).

Durch den Einsatz von halbautomatischen Methoden kann die Reproduzierbarkeit um ca. 2% verbessert und die Verarbeitungsgeschwindigkeit erhöht werden (Miller et al. 2002).

Generell sind Computeralgorithmen zur Hirnvolumenmessung mehrstufig ausgelegt. Bei der Hirnextraktion werden die zur Hirnvisualisierung genutzte Voxel von übrigen Voxeln getrennt. Außerdem werden verschiedene Gewebearten (weiße, graue Substanz und Liquor) segmentiert. Die Registrierung schließt lineare und nichtlineare Normalisierungsverfahren (Deformationen) zur Anpassung eines individuellen Gehirns auf ein Referenzgehirnatlas (Talairach, Tournoux 1988) bzw. auf einen Datensatz eines anderen Zeitpunkts mit ein. Für die Registrierung der Bilder werden Landmarken durch den Benutzer bzw. automatisch eingegeben und die Bilder anschließend so transformiert, dass zwei korrespondierende Punktpaare aufeinander liegen.

---

<sup>1</sup> Volumenabschätzung durch das Summieren von parallelen Arealen, die durch eine bekannte Distanz voneinander entfernt sind.

Die am häufigsten zur überwachten Segmentierung benutzten Algorithmen verwenden ein parametrisches mathematisches Modell zur Beschreibung der Grauwertverteilungen in der Aufnahme (Friedlinger 1999).

Die gebräuchlichsten Segmentierungsalgorithmen umfassen:

- Kantenerkennung bzw. Konturenverfolgung (*boundary tracing*)
- Grauwertdiskriminierung (*thresholding*)
- Auswahl von benachbarten Voxeln mit ähnlicher Intensität (*region growing*)
- Statistisches Verfahren auf der Basis der Bayesschen Entscheidungsregel (*Maximum-Likelihood-Methode*)
- Automatisches Verbinden von manuell gesetzten Punkten (*splines*)

Nicht zuletzt wegen der hohen Geschwindigkeit gewinnen auch vollautomatische Techniken zur Bestimmung der Hirnatrophie immer mehr an Verbreitung. Sie können meist einfach und standardisiert durchgeführt werden und auch kleinere Änderungen zu erfassen, beispielsweise 0.5% Hirnvolumenänderung zwischen zwei Zeitpunkten (*Brain Boundary Shift Integral* – Freeborough et al. 1997).

Eine Übersicht verschiedener automatischer Methoden zur Untersuchung von Hirnvolumenänderungen ist in der Tabelle 7.3 zusammengefasst.

Grundsätzlich gilt eine Technik der Hirnvolumenvermessung als optimal, wenn sie gut reproduzierbar, sensitiv gegenüber diskreten Änderungen und nicht zu zeitaufwendig ist.

Für unsere Studie zur Bestimmung der Hirnatrophie werden die Programme SIENA und SIENAX verwendet, da sie nach Aussagen der Entwickler völlig automatisiert, robust und genau sind: Es wurden ein Medianfehler von 0.15% für Hirnvolumenänderung im Längsschnitt und eine Präzision von 0.5–1% in Querschnittmessungen angegeben (Smith et al. 2002). Außerdem wurde in multiplen Tests dieser Programme (Smith et al. 2001, Smith et al. 2002) eine relative Robustheit gegenüber Änderungen der Sequenzparameter bei MRT-Untersuchungen gezeigt.

Generell kann eine Volumetrie entweder Gruppenunterschiede zu einem Zeitpunkt oder longitudinale Veränderungen erfassen. Querschnittsstudien ermöglichen eine relativ schnelle und kostengünstige Datenerhebung (z. B. 465 Teilnehmer in der Studie von Good et al. 2001). Bei diesem Verfahren werden Daten von einem Kollektiv mit den Referenzdaten (Hirnatlant) verglichen. Zu den Nachteilen des Verfahrens gehören vor allem der Vergleich von verschiedenen Patienten ohne Berücksichtigung der individuellen Varianz und ein daraus resultierender größerer absoluter Fehler (Smith et al. 2002). Bei Längsschnittuntersuchungen werden Daten der gleichen Grundgesamtheit zu mindestens zwei Zeitpunkten erhoben und bearbeitet, so dass zum Beispiel der Krankheitsverlauf verfolgt werden kann. Längsschnittsveränderungen können auch indirekt abgeschätzt werden, indem man mindestens zwei Querschnittsuntersuchungen einer Kohorte analysiert; hier liegt die Sensitivität jedoch deutlich unter der von echten longitudinalen Studien an den gleichen Subjekten.

## 1.7 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit werden globale und regionale Hirnatrophie bzw. Hirnatrophieraten untersucht, die als mögliche Marker für Neurodegeneration sowohl bei entzündlich-neurologischen (am Beispiel MS) als auch bei psychiatrischen (am Beispiel MD) Krankheiten dienen können. Außerdem wird der Einfluss verschiedener biologischer Faktoren sowie die praktische Bedeutung des prognostischen Wertes von Hirnatrophieraten auf den Krankheitsverlauf diskutiert.

Die vorliegende retrospektive MRT-Studie befasst sich mit der Ermittlung von Hirnatrophie bzw. Hirnatrophieraten *in vivo* im Längsschnitt (Untersuchungsabstand: 9–76 Monate) und im Querschnitt. Dabei wurden überwiegend hochaufgelöste T1-gewichtete Datensatzpaare von MD-Patienten, Patienten mit Alzheimer Demenz und gesunden Probanden analysiert. Ferner wurden wiederholte Aufnahmen von Patienten mit Multipler Sklerose (T2-gewichtete; Max-Planck-Institut für Psychiatrie (MPIP), vorwiegend für methodische Zwecke; T1-gewichtete Daten, Queens Medical Centre (QMC)) untersucht.

Nach methodischen Voruntersuchungen zur Anpassung der Datenverarbeitung mit SIENA/SIENAX an die gegebenen Sequenzparameter (Modalität, Schichtdicke, Schichtanzahl, Voxelvolumen), wurden folgende Fragestellungen für diese beiden Krankheitsgruppen untersucht:

### MD-Patienten

- Wie hoch ist die globale bzw. sind die regionalen Hirnatrophieraten bei MD-Patienten?
- Weisen diese Patienten erhöhte globale oder regionale Hirnatrophieraten im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowie Patienten mit Alzheimer Demenz (AD) auf?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Hirnatrophierate und klinischen Charakteristika der MD-Patienten (insbesondere Alter, Krankheitsdauer, Episodenzahl, psychotische Symptome, suizidales Verhalten)?

### MS-Patienten

- Wie hoch sind die Hirnatrophieraten (global, regional) bei MS-Patienten?
- Verläuft die Hirnatrophie bei Patienten mit Multipler Sklerose schneller als bei Gesunden?
- Gibt es signifikante Zusammenhänge zwischen den Hirnatrophieraten und klinischen Parametern (Patientenalter, Krankheitsdauer, Schubzahl, Schubrate) sowie Verlaufstyp der Erkrankung?
- Wird das Ausmaß der Hirnatrophie von der Therapie beeinflusst?
- Kann die Hirnatrophierate als Prädiktionsfaktor für die Prognose des Krankheitsverlaufs herangezogen werden?

## 2 Methodik

### 2.1 Patienten- und Probandenidentifizierung und Charakterisierung

#### 2.1.1 Zusammenstellung der Datengruppen am Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Für unsere retrospektive klinische Längsschnittstudie wurden zunächst aus einer abteilungsinternen Datenbank mit klinischen Angaben (PARADOX) der Abteilung für Kernspintomographie des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie (MPIP) Daten zu allen erwachsenen Patienten mit wenigstens zwei MRT-Untersuchungen, die hochaufgelöste T1-Datensätze umfassten bei einem zeitlichem Mindestabstand von 10 Monaten extrahiert und nach den in PARADOX enthaltenen diagnostischen Angaben eingeteilt.

##### Auswahl der Patienten mit der depressiven Störung

Die Angaben zu Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden, gemäß dem ICD-10 Diagnoseschlüssel umfassend F33.3, F33.2, F33.1, bzw. F31.0, F31.3, F31.4 zu bipolarer affektiver Störung wurden durch einen EDV-Spezialisten aus der klinischen Datenbank extrahiert. Anschließend wählte wir geeignete Patienten mit diesen Angaben aus der Gesamtliste von Datensatzpaaren (s. o.) aus, die ggf. fehlende Information wurde aus dem Krankenblattarchiv vervollständigt. Für die Gruppe der MD-Patienten wurde ein zeitlicher Mindestabstand zwischen den MRTs von 12 Monaten vorausgesetzt.

##### Auswahl der Patienten mit Alzheimer Demenz

Auch für die Gruppe mit der internen Diagnose AD wurde die ICD-10 Diagnose (F00) aus der Krankenakte bestätigt. Nur Patienten mit T1-gewichteten Bilddaten, und einem Mindestabstand von zehn Monaten zwischen zwei MRT-Untersuchungen vorlagen, wurden in die Studie eingeschlossen.

##### Identifizierung von Probanden

Ferner wurden gesunde Probanden, die an zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführten MRT-Studien teilnahmen, identifiziert. Auch hier waren ausschließlich T1-gewichtete Datensätze ausgewählt, dabei betrug das minimale Untersuchungsintervall zwischen den MRT-Untersuchungen einer Person neun Monate.

Für die Testung der Methodenpräzision durch kurz aufeinanderfolgende MRT-Untersuchungen wurden gesunde Probanden rekrutiert.

##### Auswahl der Patienten mit der Multiplen Sklerose

Die MS-Patienten wurden mit Hilfe der klinischen Daten aus dem PARADOX und aus den am MPIP laufenden MS-Längsschnittstudien ausgewählt. Diese Informationen wurden mit den Daten aus den Krankengeschichten vervollständigt, insbesondere musste eine gesicherte

MS nach den McDonald Kriterien vorliegen (McDonald et al. 2001). Für MS-Patientengruppe vom MPI wurden für methodische Vergleiche zur T1-basierten Analyse T2-gewichtete Bilddaten ausgewählt.

### **2.1.2 Zusammenstellung der MS-Patientengruppe am *Queens Medical Centre***

Ferner wurden Daten von MS-Patienten einbezogen, die sich an einer klinischen Studie zu humanem Interferon  $\beta$ -1a (Turner et al. 2003) am *Queens Medical Centre* (QMC, Nottingham, Großbritannien) beteiligten. Wir werteten die zu Anfang dieser Studie und die nach Ablauf von 12 Monaten aufgenommenen T1-gewichteten MRT-Datensätze aus.

### **2.1.3 Resultierende Studiengruppen**

Als Ausschlusskriterien wurde das Vorliegen von schwerwiegenden internistischen Erkrankungen wie Zustand nach Myokardinfarkt, schwerwiegende Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes mellitus, sowie Störungen der Hämatopoese definiert. Bestehender oder zurückliegender Substanzabusus, Schädelhirntrauma sowie neurodegenerative Begleiterkrankungen waren weitere Ausschlusskriterien.

Daten von 44 Patienten mit uni- bzw. bipolarer Depression (MD), 21 gesunden Probanden und 30 am QMC untersuchten Patienten mit Multipler Sklerose (MS) waren für die Auswertung geeignet. Alle MS-Patienten wurden im schubfreien Intervall untersucht. Die intravenöse Therapie mit Kortikosteroiden erfolgte mindestens vier Wochen vor der MRT-Untersuchung.

Zusätzlich wurden für die Methodvalidierung T1-gewichteten Daten von sieben gesunden Repositionierungsprobanden, 13 Patienten mit AD und T2-gewichtete Daten von 33 am MPIP untersuchten Patienten mit MS ausgewertet.

Allerdings erwiesen sich aus den Beobachtungen zur Methodenkalisierung Datensatzpaare (Bildpaare) mit unterschiedlicher Schichtanzahl bei der ersten (MRT1) und der zweiten (MRT2) MRT-Untersuchung als ungeeignet und wurden ausgeschlossen (s. u.). Aus dem gleichen Grund schlossen wir Datensatzpaare mit 60 Schichten zu beiden Zeitpunkten oder einen Voxelgrößenunterschied von mehr als 20% aus (s. 3.2).

Die Auswertungen mit klinischer Fragestellung führten wir schließlich an Bildpaaren von von 35 MD-Patienten, 10 AD-Patienten und 18 gesunden Kontrollen durch. Die Anzahl von Repositionierungsprobanden (7) und MS-Patienten ( $N_{MS-QMC}=30$ ,  $N_{MS-MPIP}=33$ ) blieb unverändert.

### **2.1.4 Klinische Charakterisierung**

Die klinischen Angaben zu den Patienten wurden den Arztbriefen der zu den MRT-Aufnahmen korrespondierenden stationären Aufenthalten entnommen.

Für die Studie erfolgte die Dokumentation von Alter bei Studieneinschluss, Geschlecht, Ersterkrankungsalter, Krankheitsdauer und Diagnose.

Im Detail wurden folgende Charakteristika notiert:

- Depressionssubtyp: unipolar/bipolar, chronisch, therapieresistent
- Vorhandensein von psychotischen Symptomen in einer der beiden Episoden
- Suizidalität ggf. Anzahl der Suizidversuche
- Anzahl der depressiven Episoden bis zum Zeitpunkt der letzten MRT
- andere psychiatrische Diagnosen
- medikamentöse Therapie unterteilt in vier Gruppen:
  1. Tri/Tetrazyklische Antidepressiva (TZA)
  2. Selektive Serotoninrückaufnahmeinhibitoren (SSRI)
  3. TZA und SSRI in Kombination
  4. andere Antidepressiva<sup>1</sup>
- Familienanamnese bezüglich neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen

Bei Patienten mit MS wurden MS-Subtyp, Medikation, EDSS zum Zeitpunkt MRT1 und MRT2 und am Ende des Beobachtungszeitraumes dokumentiert, in der am QMC beobachteten Gruppe zusätzlich die Schubzahl und Schubrate.

Die Punktzahl des zeitnah zur MRT-Untersuchung erhobenen Mini-Mental-State-Examination-Testes (MMSE) bei AD-Patienten wurde dokumentiert.

## 2.1.5 MRT-Untersuchung

### 2.1.5.1 Geräte

Am MPIP erfolgte die Erhebung der Bilddaten an einem Magnetresonanztomographen (General Electric Medical Systems, Signa, Milwaukee, Wisconsin, USA) mit einer Feldstärke von 1.5 Tesla (T).

Am QMC wurde ebenfalls ein Gerät mit 1.5T, Magnetom SP4000, (Siemens, Erlangen, BRD) verwendet.

Alle MRT-Untersuchungen wurden am MPIP, München bzw. im QMC, Nottingham, Großbritannien zwischen 1995 und 2003 durchgeführt.

---

<sup>1</sup> Serotonin- und Noradrenalinrückaufnahmehemmer, Noradrenalinrückaufnahmehemmer, Serotoninrückaufnahmehemmer und 5HT 2 Antagonisten, Monoaminoxidasehemmer

### 2.1.5.2 Datencharakteristik und Aufbereitung

#### Datenaufbereitung am MPIP

Für unsere Fragestellung benötigten wir dreidimensionale (3D) T1-, bzw. axiale T2-gewichtete Daten, die anhand der aus der Tabelle 2.1 zu entnehmenden Protokollen erstellt wurden. T2-Daten wurden entweder alleine oder in Kombination mit einem protonen-gewichteten Datensatz aufgenommen.

Die Daten wurden von archivierten optischen Disken auf eine MRT-Konsole eingespielt, auf einen Unix-Rechner übertragen und in das standardisierte ANALYZE-Format überführt. Die Isolierung von T2-Daten aus der Doppellecho-Sequenz erfolgte mit einem am MPIP entwickelten Programm.

*Tabelle 2.1 Protokoll der Datenaufbereitung am MPIP*

Datencharakteristika	T1 (3D, FSPGR)		T2 (FSE)
TR (ms)	10.3		3800 (3600)
TE (ms)	3.4		85
Flipwinkel (°)	20		-
Schichtanzahl	124	60	22-20
Schichtdicke (mm)	1.3-1.4	2.5	4.0
Bildmatrix (Pixel)	256 x 256		256 x 224
Bildausschnitt (cm) (field of view - FOV)	24		21

#### Datenaufbereitung am QMC

Die am QMC aufgenommenen Datensätze wurden zehn Minuten nach Gabe von Gd-DTPA-Kontrastmittel i. v. (0.1mmol/kg) aufgenommen (s. Tabelle 2.2). Die Daten wurden ebenfalls im ANALYZE-Format weiterverarbeitet.

*Tabelle 2.2 Protokoll der Datenaufbereitung am QMC*

Datencharakteristika	T1 (3D, MPRAGE)
TR (ms)	10
TE (ms)	4
Flipwinkel (°)	10
Schichtanzahl	128
Schichtdicke (mm)	1.4
Bildmatrix (Pixel)	256 x 192
Bildausschnitt (cm) (field of view FOV)	25

#### Gemeinsame Vorgehensweise

Schließlich wurden die Daten auf eine Linux-Workstation (Version 2.4.10) übertragen und weiterverarbeitet. Dabei wurden die Anzahl der Schichten, die Schichtdicke und die Voxelgröße für jeden Datensatz dokumentiert.

## 2.2 Bilddatenanalyse

### 2.2.1 Berechnung der globalen Hirnatrophierate (SIENA)

Die quantitative Analyse der globalen Hirnatrophie führten wir mit einer automatischen Methode mit der Bezeichnung *Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy* (SIENA) Version 2 (Teil der *Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library*, Oxford, UK (FSL – <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>)) durch. Dabei handelt es sich um eine automatische Methode für Messungen der Hirnvolumenveränderung im Längsschnitt. Die Funktionsweise dieser Methode ist der Abbildung 2.1 zu entnehmen.

Zunächst wird ein automatisches Programm – *Brain Extraction Tool* (BET) eingesetzt. Dabei wird eine Gehirnoberfläche als mosaikartigen Netzes modelliert, eine Hirnextraktion durchgeführt und die Kalottenoberfläche sowie eine binäre Hirnmaske berechnet. Es besteht die Möglichkeit der Optimierung der Hirnextraktion durch Variierung der folgenden Parameter:

f – Ändern des fraktionellen Intensitätsgrenzwertes (Standardwert 0.5): veranlasst das gesamte segmentierte Gehirn größer ( $0 \leq f < 0.5$ ) oder kleiner ( $0.5 < f \leq 1$ ) zu werden. So können Voxel innerhalb des geschätzten Gehirns nach der Segmentierung auf Null gesetzt werden, wenn ihre Intensität unter die Schwelle fällt.

g – Ändern des Grenzwertgradienten (Standardwert 0, Bereich  $-1 \leq g \leq 1$ ) in z-Richtung. Ein positiverer Wert führt zur großzügigeren Hirnsegmentierung im Hirnstammbereich und zu strengerer Segmentierung im Hirnoberflächennahen Bereich.

c – Startpunktkoordinaten für den BET-Algorithmus.

r – Radiusgröße des Startnetzes.

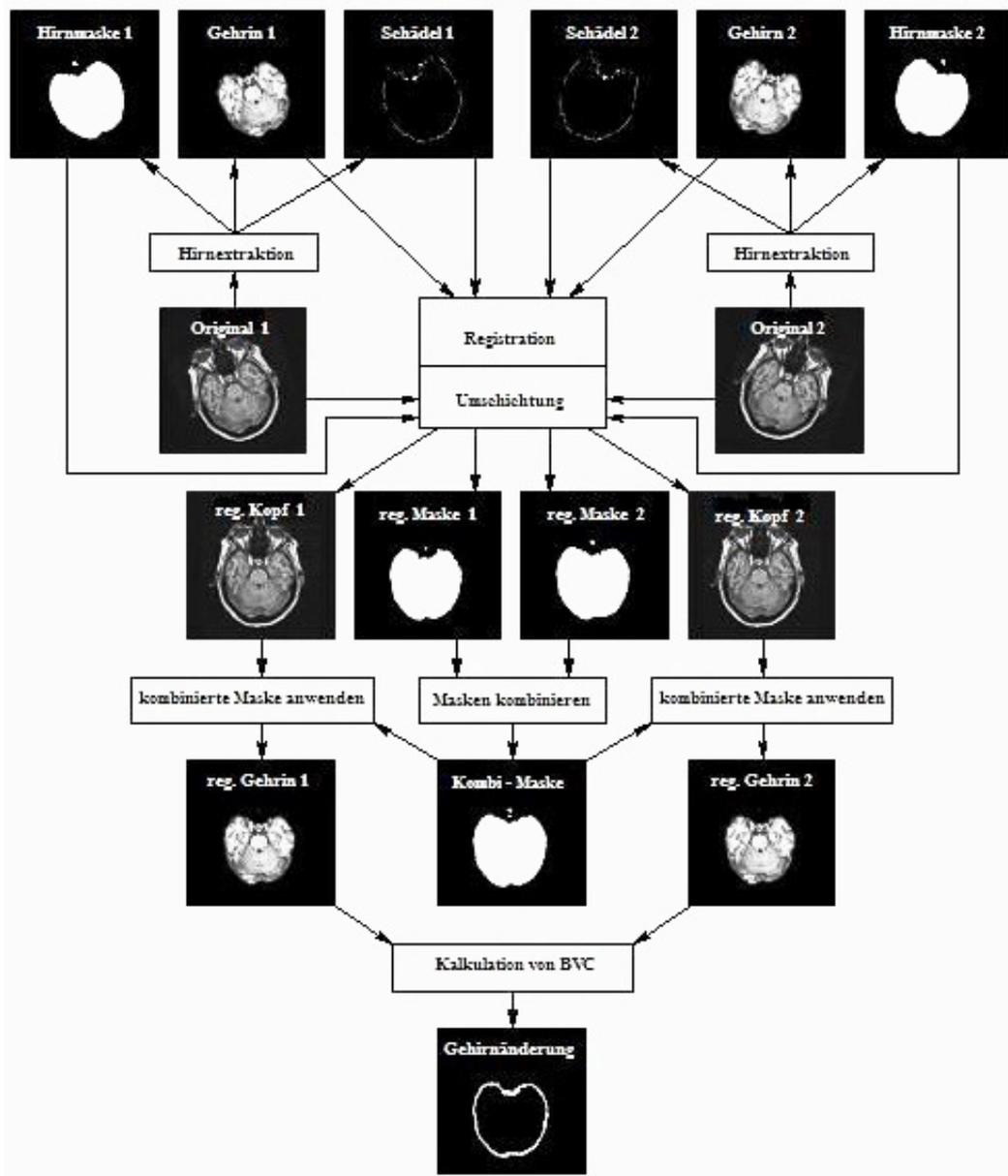
Als Teilschritt von SIENA verarbeitet BET die beiden von verschiedenen Zeitpunkten stammenden MR-Ausgangsbilder, indem es die Kalottenoberflächen definiert und binäre Hirnmasken erstellt. Anschließend wird eine automatisierte, lineare Registrierung<sup>1</sup> der Bilder beider Zeitpunkte durchgeführt. Dazu werden zunächst die „Hirnbilder“ verwendet um die nötige Translations- und Rotationskomponente zu ermitteln, während die „Schädelbilder“ zum Ausgleich von Größenveränderungen und Scherung herangezogen werden. Um sicherzustellen, dass die Bearbeitungsschritte symmetrisch für beide Zeitpunkte durchlaufen werden und zur Vermeidung von Interpolationsfehlern, werden beide Bilder auf eine Position registriert, die etwa in der „Mitte“ der beiden Ausgangsbilder liegt. Somit entstehen zwei registrierte Ausgangsbilder und Masken, wobei die letzten danach durch eine logische „oder“ Verknüpfung zu einer einzigen Maske kombiniert werden. Diese Maske wird nun auf die beiden registrierten Ausgangsbilder angewandt und die dadurch entstandenen Hirnbilder werden schließlich zur Analyse der Hirnvolumenveränderung herangezogen.

---

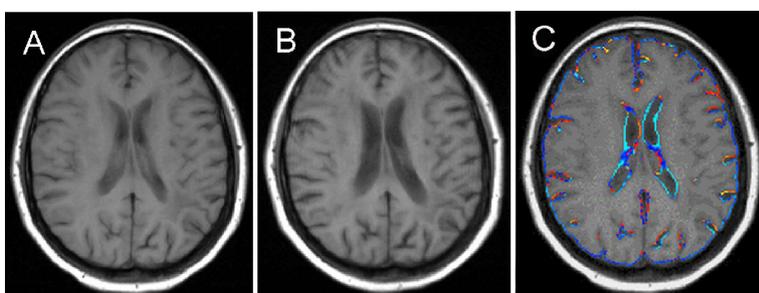
<sup>1</sup>Ausrichtung beider Bilder in Lage und Form, um technisch bedingte Änderungen der Geometrie auszugleichen.

Die von SIENA verwendete Art der Analyse basiert auf einer Ermittlung der Grenzpunkte (*edge points*) des Gehirns in den Bildern und einer Abschätzung der Verschiebung dieser Grenzpunkte vom ersten Bild zum zweiten. Um die Grenzpunkte des Hirngewebes zu finden wird eine vollständige Segmentierung der registrierten Hirnbilder in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor durchgeführt. Die Grenzfläche des Hirns ergibt sich aus dieser Segmentierung als die Menge jener Voxel, bei denen ein Übergang von GM oder WM zum Hintergrund bzw. Liquor auftritt. Nachdem die Grenzpunkte auf diese Weise beim vom ersten Zeitpunkt stammenden Bild ermittelt werden, wird in jedem Grenzpunkt ein Lot gezogen und entlang dieser Linie auf einer Länge von sechs Millimetern ( $\pm 3$  mm ausgehend vom Grenzpunkt) die Bildintensität durch Interpolation ermittelt. Dann misst SIENA entlang derselben Strecke die Werte der Bildintensität im vom zweiten Zeitpunkt stammenden Bild. Durch die Analyse der beiden Bildstrecken kann nun die Verschiebung der Grenzpunkte und damit die Oberflächenverschiebung bestimmt werden. Nach der Bestimmung der Verschiebung für jeden Grenzpunkt wird durch Summierung und geeignete Umrechnung ein Wert für die Änderung des gesamten Hirnvolumens in %BVC (*Brain Volume Change*) ausgegeben. Es wird ebenfalls ein farbkodiertes Bild (blau – Atrophie, rot – Zuwachs) erzeugt, das die Lokalisation der Volumenveränderungen erleichtert (Abbildung 2.2).

Die Vorteile von SIENA gegenüber anderen Computerprogrammen zur Vermessung der Hirnvolumenänderungen sind die vollautomatische Ausführung und Subvoxelgenauigkeit bei der Bestimmung des Endergebnisses. Weiterhin zeigt SIENA eine relative Stabilität gegenüber Bildqualitäts- und Positionierungsunterschieden im Scanner. Der Fehler bei der Bestimmung der Hirnvolumenänderung beträgt 0.15% für Längsschnitt- und 0.5–1% für Querschnittmessungen (Smith et al. 2001). Das Programm lässt außerdem eine gewisse Variationsbreite in der Schichtdicke der MR-Sequenzen sowie der technischen Ausführung der Aufnahmen (z.B. Schichtanzahl) zu.



**Abbildung 2.1** Schematische Darstellung der SIENA-Arbeitsweise (nach Smith et al. 2001)  
Eine ausführliche Beschreibung findet sich im Methodenteil 2.2.1



**Abbildung 2.2** Graphische Ausgabe des SIENA-Ergebnisses  
Originaldatensätze (unterschiedlich positioniert) vom ersten (A) bzw. zweiten (B) Zeitpunkt und  
Ergebnisbild (C) der errechneten Hirnatrophie (blau – Volumenminderung, rot – -zunahme)

### 2.2.2 Berechnung der regionalen Hirnatrophieraten (SIENA)

Für die Messung der regionalen Hirnatrophie mit SIENA benutzten wir eigens dafür erstellte „Masken“ für ausgewählte Regionen. Wir definierten nach dem Stand der Literatur dafür den jeweils linken und rechten orbitofrontalen Kortex und den linken und rechten temporomesialen Kortex sowie den rechten occipitalen Kortex als Kontrollregion (Abbildung 2.3) nach dem 3D-Atlas (Mazziotta et al. 2001) in normalisierten Raum.

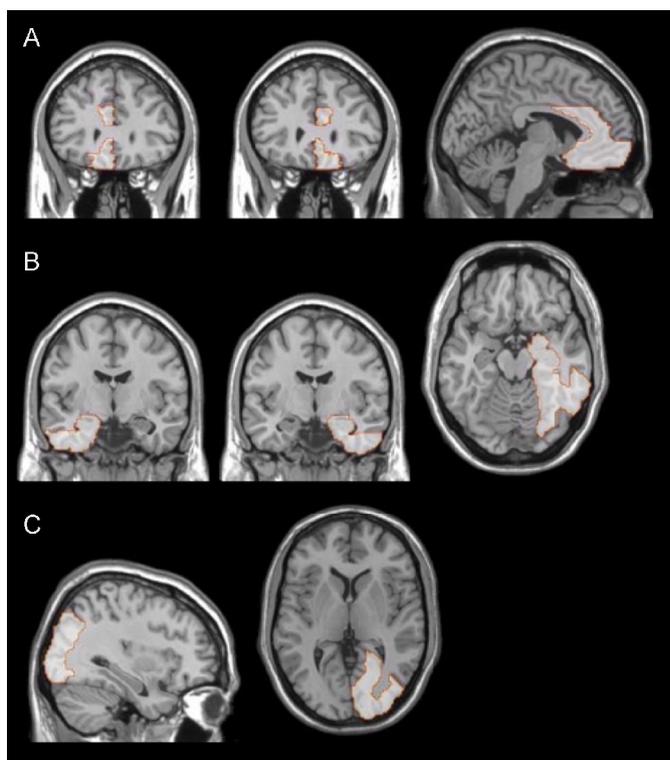
Die Regionen schlossen folgende Strukturen ein:

Orbitofrontal (links und rechts getrennt): Gyrus rectus, Gyrus frontalis superior (orbital), Gyri cinguli anterior und paracinguli

Temporomesial (links und rechts getrennt): Gyrus temporalis inferior, Gyrus fusiforme, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Amygdala

Occipital rechts: Gyri occipitalis inferior und lingualis

Die im normalisierten Raum definierten Masken wurden durch eine Änderung des SIENA-Skripts automatisch in die intermediäre Position zwischen MRT1 und MRT2 gebracht. Die Kalkulation der Voxelperschiebung erfolgte zunächst für das gesamte Hirn; für die Regionalergebnisse wurden dann die passenden Masken vor der Summenwertbildung zwischengeschaltet.

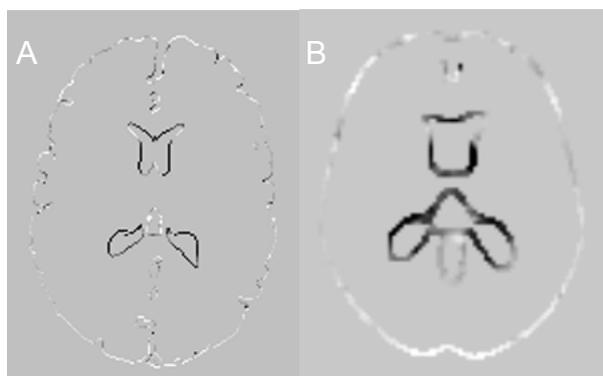


**Abbildung 2.3 Lokalisation der Hirnmasken für die regionale Analyse mit SIENA**

*A: orbitofrontaler Kortex links und rechts, B: temporomesialer Kortex links und rechts,  
C: occipitaler Kortex rechts  
Darstellung in zwei Ebenen*

### 2.2.3 Gruppenvergleich der Hirnatrophieraten auf Voxel Ebene (SIENAr)

Weiterhin wurden zwei statistische Gruppenanalysen zur Hirnatrophieverteilung (Probanden vs. AD-Patienten bzw. MD-Patienten) mit SIENAr durchgeführt. Diese Erweiterung des SIENA-Algorithmus verwendet die von SIENA für die einzelnen Subjekte berechneten *Flow*-Bilder (Abbildung 2.4-A), die Informationen über die Verschiebung der Grenzpunkte zwischen den Zeitpunkten enthalten. Diese Grenzpunktbilder werden durch lineare Transformationen in den Standardraum gebracht und leicht dilatiert sowie räumlich geglättet (Abbildung 2.4-B). Anschließend wird für jedes Grenzvoxel ein nichtparametrischer Vergleich durchgeführt (FSL, RANDOMISE Funktion s. 2.5) um Voxel zu identifizieren, die sich zwischen den Gruppen unterscheiden.



**Abbildung 2.4 SIENAr-Auswertung, Eingangsbilder**

A: Markierung der Grenzpunktverschiebung zwischen den beiden Zeitpunkten (sog. Flow-Bild),  
B: Flow-Bild linear transformiert und dilatiert

### 2.2.4 Berechnung globaler Hirnvolumina (SIENAX)

SIENAX ist eine Variation des Programms für die Berechnung der Hirnvolumenänderungen im Querschnitt (Abbildung 2.5). Zunächst wird für einen Datensatz mit BET eine Aufteilung in Schädelumriss und Hirn durchgeführt. Dann werden in einem Normalisierungsvorgang die entstandenen Originalbilder von Schädel und Hirn mit entsprechenden Standardbildern aus dem 3D-Atlas (Mazziotta et al. 2001) registriert. Nachfolgend wird eine aus Standard- und Originaldaten kombinierte Maske für eine präzise Gehirnabgrenzung angewendet, Segmentierung in GM, WM sowie Liquor<sup>1</sup> durchgeführt und das Hirnvolumen (*Brain Volume* – BV) berechnet. Durch Multiplikation mit einem Skalierungsfaktor, der aus der Normalisierungstransformation abgeleitet wird, erhält man schließlich das normalisierte Hirnvolumen (*Normalized Brain Volume* – NBV). NBV kann auch getrennt für GM und WM (NGM und NWM) ausgegeben werden.

Zur Erhöhung der Ergebnisgenauigkeit und zur Verminderung von Partialvolumeneffekten wird die Segmentierung der ursprünglichen Bilder im Nativraum, nicht im normalisierten

---

<sup>1</sup> Die SIENAX-Angaben für den segmentierten Liquor wurden angesichts der Verwendung von vorgefertigten Masken nicht berücksichtigt.

Raum, durchgeführt. Dafür wird die kombinierte Maske durch eine Umkehrung der Normalisierung auf die Nativbilder angewendet.

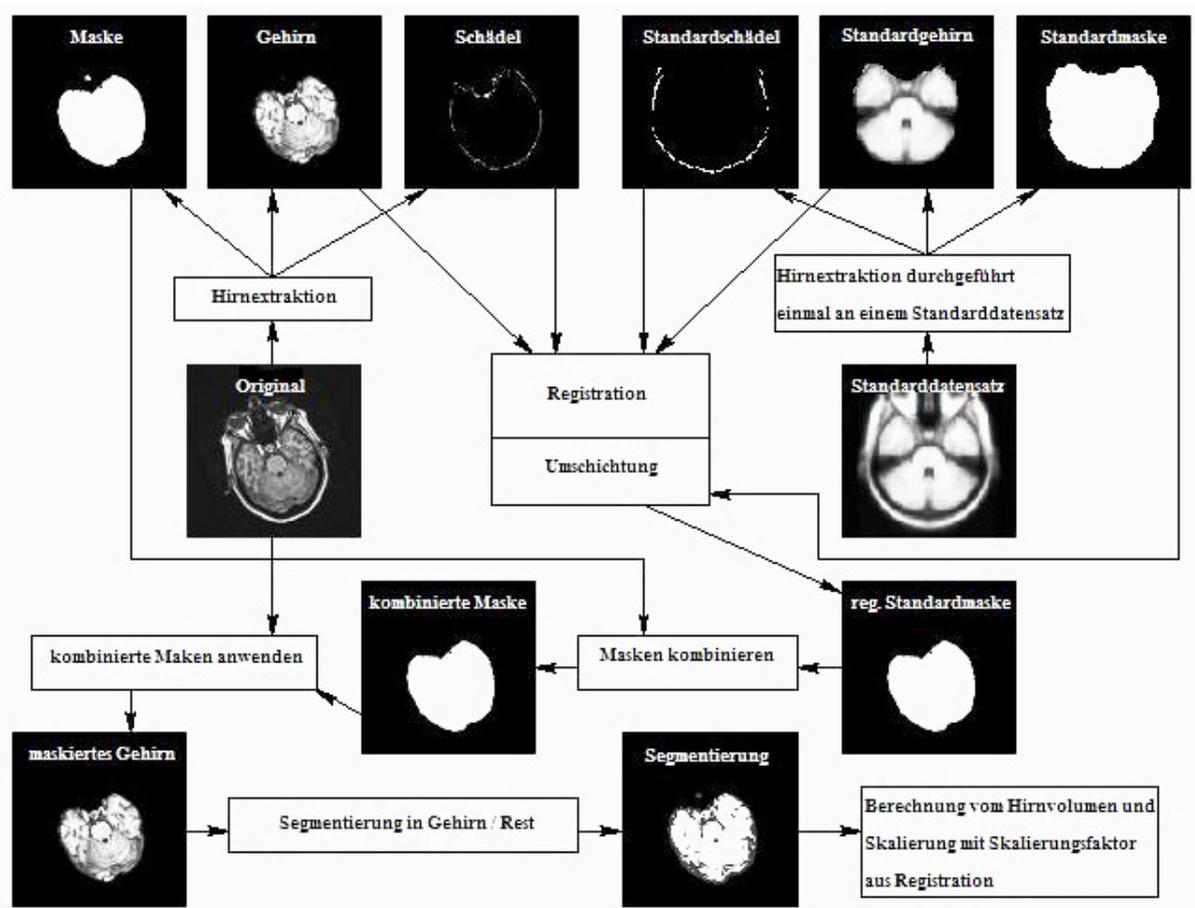


Abbildung 2.5 Schematische Darstellung der SIENAX-Arbeitsweise (nach Smith et al. 2001)

### 2.2.5 Zusätzlich verwendete Bildbearbeitungsprogramme

Weitere Software-Programme zur Bildverarbeitung, die in dieser Arbeit angewendet wurden, sind in der Tabelle 2.3 zusammengefasst.

**Tabelle 2.3 Übersicht über weitere angewendete Software-Tools**

Name	Entwickler	Allgemeine Beschreibung	Zweck
<b>SPM</b> Statistical Parametric Mapping Version SPM'99	Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, GB	Softwarepaket für voxelbasierte Hirnmorphometrie	Hirnmaskenerstellung für die automatische Hirnextraktion (s. u.)
<b>MRicro</b> Version 1.39	Chris Roden, Nottingham, GB	Betrachtung und Bearbeitung von Bilddateien	Darstellung des vorliegenden Bildmaterials Schicht für Schicht und manuelle Hirnmaskenerstellung
<b>IDL</b> Interactive Data Language Version 5.5	Research Systems, Inc.	Kommandosprachengesteuertes Graphik- und Bildverarbeitungssystem	Geringfügige Randerweiterung der mit SPM erstellten Masken zwecks Optimierung der SIENA-Hirnextraktion

## 2.3 Methodenoptimierung und Validierung

Zu Beginn der Arbeit war unklar inwieweit die Sequenzparameter der vorhandenen Daten (z. B. verschiedene Modalität, Schichtdicke, Kontrast) die Hirnextraktion und ferner die SIENA(X)-Endergebnisse beeinflusst. Es wurden verschiedene Methoden zur Hirnmaskenerstellung sowie die Bedeutung der Datenmodalität (T1 oder T2 Sequenzen) bzw. der Matrix für das Endergebnis untersucht.

### 2.3.1 Optimierung der Hirnextraktion von T1-Daten für SIENA und SIENAX

Die mit BET ausgeführte vollautomatische Hirnextraktion der vorliegenden T1-Daten verlief häufig fehlerhaft: z. B. wurden wesentliche Partien von Augen und Halsweichteilen mit extrahiert (Abbildung 2.6). Da SIENA alle in der Maske liegende Punkte in ihre Berechnungen einbezieht, optimierten wir die Hirnextraktion, um Auswirkungen der Maskenqualität auf das Endergebnis zu minimieren.

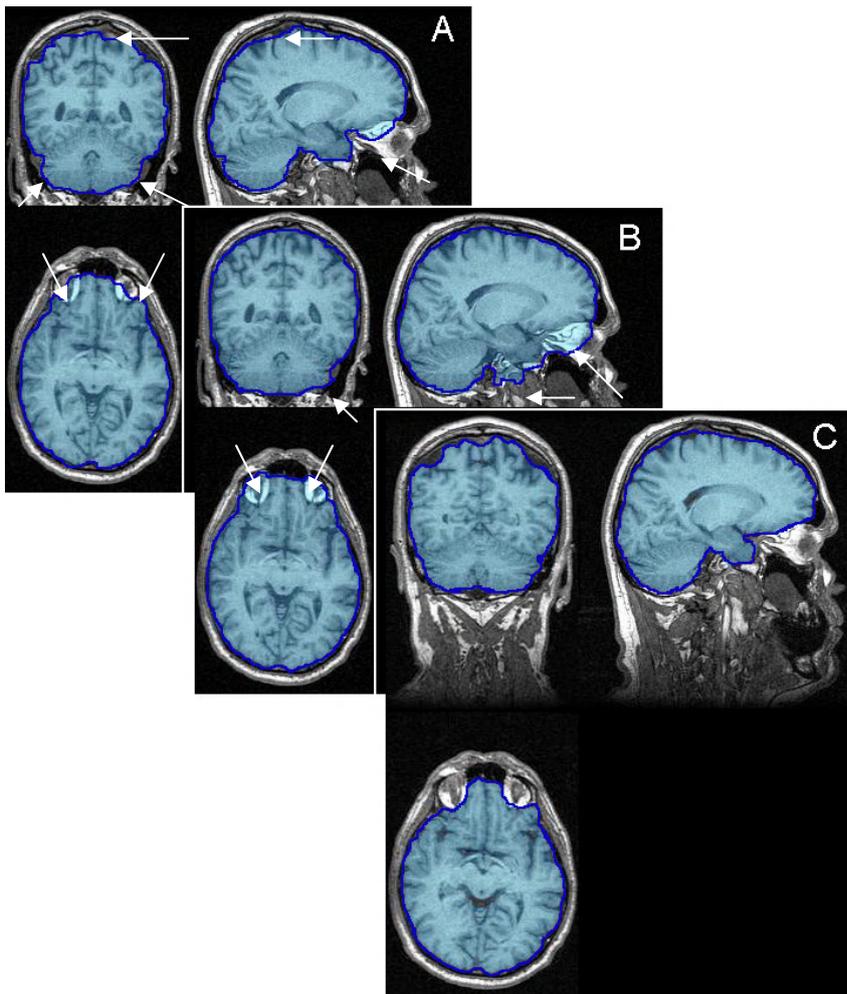


**Abbildung 2.6 Beispiel der Hirnextraktion (Umrisslinie) bei BET-Standardereinstellungen unter Einbeziehung wesentlicher Partien von Augen und Halsweichteilen (↑)**

Bei der Hirnextraktion mit BET wird der Ursprungspunkt der Hirnextraktion automatisch im Zentrum des Bildes (*centre of gravity*) festgelegt. Daher wurden Bilddaten zunächst modifiziert, indem die Schichten mit der Darstellung des Halses (ca. 1 cm unterhalb des

Foramen magnum) aus der weiteren Verarbeitung ausgeschlossen wurden, und somit standardisierte Kopf-Darstellung zu Stande kam.

Nachdem man trotz dieser Maßnahme mit den automatischen SIENA-Einstellungen immer noch keine optisch zufriedenstellende Hirnextraktion erreichen konnte, wurden die SIENA-Einstellungen für fraktionellen Intensitätsgrenzwert und Grenzwertgradienten (f und g) variiert. Schließlich wurde eine weitgehend automatische Methode zur Hirnmaskenerstellung auf der Grundlage von SPM-Software mit nachfolgender Extraktion durch BET entwickelt. Die Abbildung 2.7 zeigt die Ergebnisse verschiedener Hirnmaskierungsmethoden.



**Abbildung 2.7 Hirnextraktion (blau) anhand verschiedener Methoden**

*A: automatisch mit Standardeinstellungen, B: semiautomatisch, C: automatisch SPM-gestützt*

*↑: Segmentierungsfehler*

### 2.3.1.1 Hirnmaskenerstellung mit SPM

Mit SPM'99 wurden T1-Datensätze zuerst räumlich normalisiert und in graue, weiße Substanz und Liquor segmentiert. Durch Zusammenfügung der Wahrscheinlichkeitskarten für weiße und graue Substanz wurden Masken generiert, die dann in den Nativraum retransformiert wurden. Anschließend erfolgte eine Maskendilatierung, um die Grenzpunkte

optimal abzudecken. Die so erstellten Hirnmasken wurden statt den von BET bereitgestellten Hirnmasken von SIENA bzw. SIENAX weiterverwendet.

### 2.3.1.2 Übersicht verschiedener Methoden zur Maskengenerierung

Zur besseren Differenzierung der verschiedenen SIENA-Varianten wurden Abkürzungen entwickelt. Sie bezeichnen „Methode“, „Datentyp“ und „Parameter“, wie beispielsweise Intensitätsgradienten oder die Anzahl der Voxelklassen bei der Segmentierung.

#### Methodenbeschreibung

**SIENA\_SPM** – vollautomatische Methode: Hirnmaskenerstellung durch SPM (s. Kapitel 2.4.2).

**SIENA\_fg** – halbautomatische Methode: Für jeden Datensatz (DS) werden zunächst die Schichten mit Weichteildarstellung entfernt. Die Hirnmaskierung wird durch Variierung der Werte für die Intensitätsgradienten  $f$  und  $g$  schrittweise anhand visueller Beurteilung optimiert, und dann SIENA ausgeführt.

**SIENA\_MRicro** – manuelle Methode: Unter Anleitung einer erfahrener Neuroradiologin wurden Hirnmasken mit MRicro (Tabelle 2.3) erstellt. Hierfür wurden die Gehirnkonturen auf sagittalen und axialen die Gehirnkonturen von Datensätzen durch Umfahren mit der Maus markiert und ausgefüllt. Diese Hirnmaske wurde anstelle der BET-Maskierung für SIENA verwendet. Die Methode wurde nur in der Testphase angewandt, da es sich vor allem bei der Bearbeitung der T1-Datensätze als sehr zeitaufwändig (ca. 40 min. für einen T1-DS) erwies.

**SIENA\_standard** – vollautomatische Methode: Sie beinhaltet die automatische Ausführung von SIENA. Dabei werden die von BET mit Standardparameter produzierte Hirnmasken verwendet. Nach der optischen Beurteilung der Ergebnisse erschien es sinnvoll, diese Methode nur auf die T2 gewichteten Daten anzuwenden.

#### Datentyp

Wenn nicht anders angegeben, wurden T1 gewichtete Datensatzpaare mit 124 bzw. 60 Schichten verwendet; aus Übersichtlichkeitsgründen wird Datenmodalität und die Schichtanzahl der T1-Daten jeweils für MRT1 und MRT2 angegeben. Die T1-Daten von MS Patienten enthielten durchgehend 128 Schichten.

#### Parameter

In der Regel erforderten die oben beschriebenen Methoden keine Angaben für „ $f$ “ und „ $g$ “. Die Standardwerte  $f=0.5$  und  $g=0$  wurden für die Methode SIENA\_standard belassen. Im Fall der Methode SIENA\_fg wurden, soweit nicht anders spezifiziert, für jeden T1-DS eigene Einstellungen dieser Parameter verwendet. Für T2-Sequenzen wurde die Standardeinstellung für „ $g$ “ nicht verändert. Die Angabe „ $m$ “ bezeichnet, dass im Rahmen des BET-Algorithmus eine Normalraum-Maske herangezogen wurde.

Wenn nicht anders angegeben wurde stets in drei Voxelklassen (VK) innerhalb von SIENA segmentiert (GM, WM und Liquor), bei Segmentierung in zwei VK wurde in Hirnsubstanz und Liquor segmentiert.

### 2.3.2 Einfluss des Sequenztyps

Für eine longitudinale Studie ist ein möglichst großer Datenpool, der mit automatischen Methoden bearbeitet werden kann, wünschenswert. Da am MPIP mehr T2- als T1-Daten zur Verfügung standen, stellte sich die Frage, ob sich Atrophie alternativ auf Basis von T2-Aufnahmen mit der gleichen Genauigkeit ermitteln lässt.

Gegenüber den T1-Daten stammten die T2-Datensätze aus früheren Jahren und waren folglich besser für eine Längsschnittstudie geeignet. Zudem erfolgt die Bearbeitung von T2-Daten mit SIENA sowohl vollautomatisch als auch manuell schneller und erfordert weniger technischen Aufwand als die SIENA-Durchführung an großvolumigen T1-Daten. Der Nachteil von T2-Daten sind die geringere Auflösung, größere Schichtdicke sowie unter Umständen eine häufigere unvollständige Bildabdeckung.

#### 2.3.2.1 Einfluss der Hirnmaskierung bei T1-gewichteten Daten

Es wurden neun T1-Datensatzpaare (124 sagittale Schichten) von Patienten mit MD ausgewählt. Der zeitliche Abstand zwischen MRT1 und MRT2 betrug mehr als drei Jahre, außerdem standen T2-Daten zur Verfügung. Auf die T1-Daten wurden die folgenden SIENA-Varianten angewendet: [T1, SIENA\_SPM, 124;124], [T1, SIENA\_fg, 124;124] und [T1, SIENA\_MRICro, 124;124].

Weiterhin wurden auf einen T1-Datenpool von 63 MD-Patienten und gesunden Probanden folgende SIENA-Varianten angewendet: [T1, SIENA\_SPM] und [T1, SIENA\_fg].

Schließlich wurde der Einfluss des fraktionellen Intensitätsgradienten „f“ auf die BET-Routine untersucht. Dafür wurde an zwei Datensatzpaare (sehr geringer zeitlicher Abstand [1 Tag] und sehr langer zeitlicher Abstand zwischen MRT1 und MRT2 [48 Monate]) SIENA\_fg mit systematischer Variierung der „f“-Werte durchgeführt.

#### 2.3.2.2 Einfluss der Hirnmaskierung bei T2-gewichteten Daten

Zwanzig T2-Datensatzpaare von MD-Patienten mit zeitlichem Abstand von mehr als drei Jahren wurden mit [T2, SIENA\_standard] und [T2, SIENA\_MRICro] analysiert.

Diese bildeten die Basis für Gruppenvergleiche zwischen [T2, SIENA\_standard] versus [T1, SIENA\_SPM] und [T2, SIENA\_MRICro] versus [T1, SIENA\_MRICro] Daten durchgeführt.

Ergänzend wurde SIENA mit T2-Daten von 33 MS-Patienten für vier Gruppen: [T2, SIENA\_fg, f=0.25], [T2, SIENA\_fg, f=0.42], [T2, SIENA\_fg, f=0.42, VK=2], [T2, SIENA\_fg, f=0.42, m] ausgeführt.

### 2.3.3 Untersuchung der Präzision von SIENA

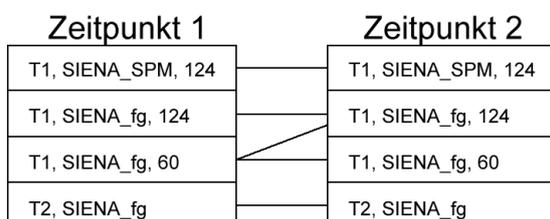
#### 2.3.3.1 Repositionierungsexperimente

Für die Untersuchung der Hirnvolumenänderung bei Messwiederholungen wurde die Nullhypothese – das Gehirnvolumen eines Individuums ändert sich im kurzen Zeitraum nicht signifikant:  $H_0: \bar{A} = 0$  aufgestellt. Die Alternativhypothese lautete:  $H_1: \bar{A} \neq 0$ .

Dabei sind  $A = \%BVC_{MR2} - \%BVC_{MR1}$  und  $\bar{A} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N A_i$  – das arithmetische Mittel der durch SIENA berechneten Hirnvolumenänderung  $\%BVC$  des Probandenkollektivs ( $N=7$ ) und  $i = 1, \dots, N$ .

Für die Analyse des Zusammenhangs zwischen einer Maskierungsmethode und der unterschiedlichen Datenmodalität für SIENA-Mehrfachmessungen wurden die Nullhypothese:  $H_0: \bar{A}_{(T1, Methode)} = \bar{A}_{(T2, Methode)}$  und die Alternativhypothese -  $H_1: \bar{A}_{(T1, Methode)} \neq \bar{A}_{(T2, Methode)}$  formuliert. Außerdem untersuchten wir den Zusammenhang zwischen variablen Methoden bei gleicher Datenmodalität mit entsprechend aufgestellten Hypothesen.

Dies wurde zunächst anhand der Daten von sieben gesunden Probanden getestet, die zweimal unmittelbar hintereinander mit Repositionierung untersucht wurden (T1- mit 60 bzw. 124 Schichten sowie T2-gewichtete Datensätze). Nach Duplizierung der T1-Datensätzen mit 124 Schichten wurden folgende SIENA-Varianten durchgeführt.



**Abbildung 2.8 Aufnahme von vier Datentypen in einem Repositionierungsexperiment an  $N=7$  Individuen**

Dadurch ergaben sich folgende Konstellationen:

[T1, SIENA\_SPM, 124;124],  $N=7$

[T1, SIENA\_fg, 124;124],  $N=7$

[T1, SIENA\_fg, 60;60],  $N=4$

[T1, SIENA\_fg, 60;124],  $N=5$

[T2, SIENA\_fg,],  $N=6$

Schließlich wurde die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bzw. die Präzisionserhöhung bei Mehrfachmessung eines Subjekts überprüft. Diese Option wurde untersucht, da auch in klinischen Studien der gleiche Datensatz bei akzeptablem Zeitaufwand 2-3 mal hintereinander aufgenommen werden kann. Dafür untersuchten wir Datensätze einer gesunden Testperson,

die fünf Mal an verschiedenen Tagen je zweimal hintereinander mit Lagerungswechsel aufgenommen wurden. Folgende SIENA-Variante wurden auf jeweils fünf Bildpaare angewendet:

[T1, SIENA\_fg, 124;124]

[T1, SIENA\_fg, 124;124, VK=2]

[T2, SIENA\_fg]

[T2, SIENA\_fg, VK=2]

[T2, SIENA\_MRicro]

Zusätzlich wurde durch Permutation eine Gruppe [T2, SIENA\_fg],  $N^1=45$  gebildet.

Für jede der Gruppen wurde ein T-Test gegen Null durchgeführt, dessen signifikante Ablehnung eine signifikante Verschätzung vom Erwartungswert (keine Volumenänderung) anzeigt.

### 2.3.3.2 Einfluss der Schichtdicke und Voxelgröße auf SIENA

Ferner untersuchten wir durch eine Korrelationsanalyse den Einfluss der Schichtdickendifferenz bzw. Matrixidentität in der x-y-Richtung auf die Hirnatrophie in der Gruppe der MD-Patienten und gesunden Kontrollen  $N=63$  [T1, SIENA\_SPM].

### 2.3.4 Vergleich der Messgenauigkeit von SIENA mit SIENAX

Die Annahme, dass die aus SIENAX Ergebnissen errechneten Hirnvolumenänderungen im Längsschnitt und die SIENA-Ergebnisse für globale Hirnatrophieraten miteinander korrelieren, wurde an den Daten von Repositionierungsprobanden ( $N=7$ ) und für eine größere Probanden- und Patientenstichprobe ( $N=80$ ) getestet.

#### 2.3.4.1 Repositionierungsexperiment an sieben Individuen

In der Testphase wurden T1-Daten von Repositionierungsprobanden ( $N=7$ ) mit SIENAX (mit Hilfe von für SIENA\_SPM erstellten Hirnmasken) bearbeitet.

Aus den Ergebnissen wurden longitudinale Hirnvolumenänderungen ( $\Delta$ ) getrennt für die Hirngewebetypen ((normalisierte) graue Substanz – (N)GM, (normalisierte) weiße Substanz – (N)WM, Kortex – GMp)) berechnet (Formeln s. 2.5) und und wieder mit dem Erwartungswert verglichen.

---

<sup>1</sup> Binomialkoeffizient, wird aus Kombinationen der jeweils zwei Datensätzen aus der Menge von 10 T2-

Datensätzen wie folgt errechnet:  $N = \binom{10}{2} = \frac{10!}{2! \cdot 8!} = 45$

### 2.3.4.2 Probanden- und Patientensample

SIENA und SIENAX-Ergebnisse wurden auch in einer großen Stichprobe in einer großen Stichprobe (N=80 – Daten der gesunden Probanden und Patienten mit MD und AD) und einer kleineren Stichprobe (N=29 – MS-Patienten) miteinander korreliert.

## 2.4 Auswertung von Patienten- und Probandendaten

Die klinische *proof-of-concept* Analyse wurden an AD-Patienten (N=10) im Vergleich zu gesunden Probanden durchgeführt. Hierbei wurden die globalen und regionalen Atrophieraten, die Volumina der Hirnkompartimente im Querschnitt und die voxelweise Atrophieentwicklung analysiert.

Die Fragestellungen zur Depression wurden an Daten von MD-Patienten (N=35) und Probanden (N=18) mit SIENA\_SPM, SIENAr und SIENAX untersucht. Die errechneten globalen und regionalen Atrophieraten (AR) (s. 2.5) und die Volumina der Hirnkompartimente wurden zwischen den beiden Gruppen verglichen. Weiterhin wurden Hirnatrophieraten in verschiedenen Patientensubgruppen (suizidales Verhalten, Depression mit psychotischen Symptomen) untersucht und der Einfluss des Alters, Episodenzahl, Krankheitsdauer, bipolarer Störung getestet.

Die Daten von MS-Patienten (QMC, N=30) wurden mit SIENA und SIENAX bearbeitet. Globale und regionale Hirnatrophieraten sowie berechnete Atrophieraten aus SIENAX Ergebnissen wurden mit den entsprechenden Daten der Probandengruppe verglichen. Ferner wurde der Einfluss verschiedener klinischer Parameter: Alter, MS-Verlaufstyp, Krankheitsdauer, Schubzahl, Schubrate, Therapie und EDSS auf die Hirnatrophieraten (SIENA und SIENAX) innerhalb der Patientengruppe untersucht.

## 2.5 Statistische Methoden

Für die Bestimmung der globalen und regionalen jährlichen Hirnatrophierate im Längsschnitt mit SIENA (AR) verwendeten wir die Formel:

$$AR = \frac{E}{M} \cdot 12 \cdot (-1)$$

– mit, E – SIENA-Ergebnis (%BVC), M – Anzahl der Monate zwischen MRT1 und MRT2.

Alternativ wurden die Hirnatrophieraten aus SIENAX-Ergebnissen im Querschnitt (u. a. für verschiedene segmentierte Hirnkompartimente) errechnet. Dies erfolgte nach der allgemeinen Formel:

$$\Delta X = \frac{X_2 - X_1}{X_1} \cdot 100\%$$

– wobei  $\Delta X$  die prozentuale Volumenänderung zwischen Zeitpunkt 2 und Zeitpunkt 1 für den (ggf. normalisierten) Gewebetyp X bezeichnet. Diese werteten wir für  $X=(N)GM$ ,

(N)WM, GMp aus: (N)GM – (normalisierte) graue Substanz, (N)WM – (normalisierte) weiße Substanz, GMp – Kortex.

Die prozentuale Änderung des Volumens für die gesamte Hirnsubstanz -  $\Delta BV$  berechneten wir wie folgt:

$$\Delta BV = \frac{(GM2 + WM2) - (GM1 + WM1)}{GM1 + WM1} \cdot 100\%$$

Die Kalkulation der prozentualen Änderung des Volumens für die gesamte normalisierte Hirnsubstanz –  $\Delta NBV$  wurde mit entsprechenden Werten für die normalisierten Hirngewebetypen vorgenommen.

Zur Berücksichtigung der Voxelgröße bei der Messungen der Hirnatrophie führten wir eine Variable ( $v$ ) ein, die den prozentualen Unterschied des Voxelvolumens zwischen MRT1 und MRT 2 wiedergab und wie folgt berechnet wurde:

$$v = \frac{X2 \cdot Y2 \cdot Z2 - X1 \cdot Y1 \cdot Z1}{X1 \cdot Y1 \cdot Z1} \cdot 100\%$$

– hierbei bezeichnen X, Y, Z die dreidimensionalen Voxelgrößen beim ersten (1) bzw. zweiten (2) Zeitpunkt.

Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe der Programme Excel® (Version 2002) und SPSS® (Version 10) für Windows.

Deskriptiv wurden der Mittelwert (MW) mit der Standardabweichung (SD) sowie der Median (M) berechnet. Der absolute mediane Fehler (AF) war der Median des Betrags der Einzelfehler.

Folgende statistische Tests kamen zur Anwendung:

- Korrelation nach Pearson und Spearman, partielle Korrelation unter Korrektur gegen das Alter
- T-Test für verbundene/unverbundene Stichproben, Einstichproben-T-Test
- Lineare Regressionsanalyse
- Varianzanalyse mit Wilks' Lambda Test – Vergleich der SIENA-Ergebnissen in unterschiedlichen Kontrollgruppen
- Univariate Kovarianzanalyse (ANOVA bzw. ANCOVA) – Analyse der globalen Hirnatrophieraten
- Multivariaten Kovarianzanalyse (MANCOVA) – Analyse der regionalen Hirnatrophieraten

In den Kovarianzanalysen wurden Alter, Voxelvolumina, und je nach Analyse Geschlecht der Patienten bzw. Probanden sowie die Krankheitsdauer berücksichtigt. Nur signifikante oder Trend-Haupteffekte wurden mit post-hoc Tests weiter aufgeschlüsselt. Korrelations- bzw. Scatterplots, Boxplots und Histogramme wurden zur graphischen Darstellung verwendet.

Die statistischen Tests wurden grundsätzlich zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau betrug  $\alpha = 0.05$ .

Die voxelweise nichtparametrische Analyse der Atrophieraten auf der Basis von SIENAr wurde mit dem Permutations-Tool RANDOMISE (N=10000 Permutationen) durchgeführt. Als Kovariaten wurden hierbei das Alter und die Beobachtungsdauer verwendet, da beide Parameter die pro Voxel festgestellte Atrophie-Geschwindigkeit beeinflussen. Hierbei wurde nach der voxelweisen Analyse und Identifikation aller Voxel mit  $p < 0.005$  (sog. *collection threshold*) eine auf cluster-p-Werten basierte Korrektur für multiples Testen durchgeführt; die Signifikanz-Schwelle wurde auf 0.05 für korrigierte Cluster-p-Werte festgelegt.

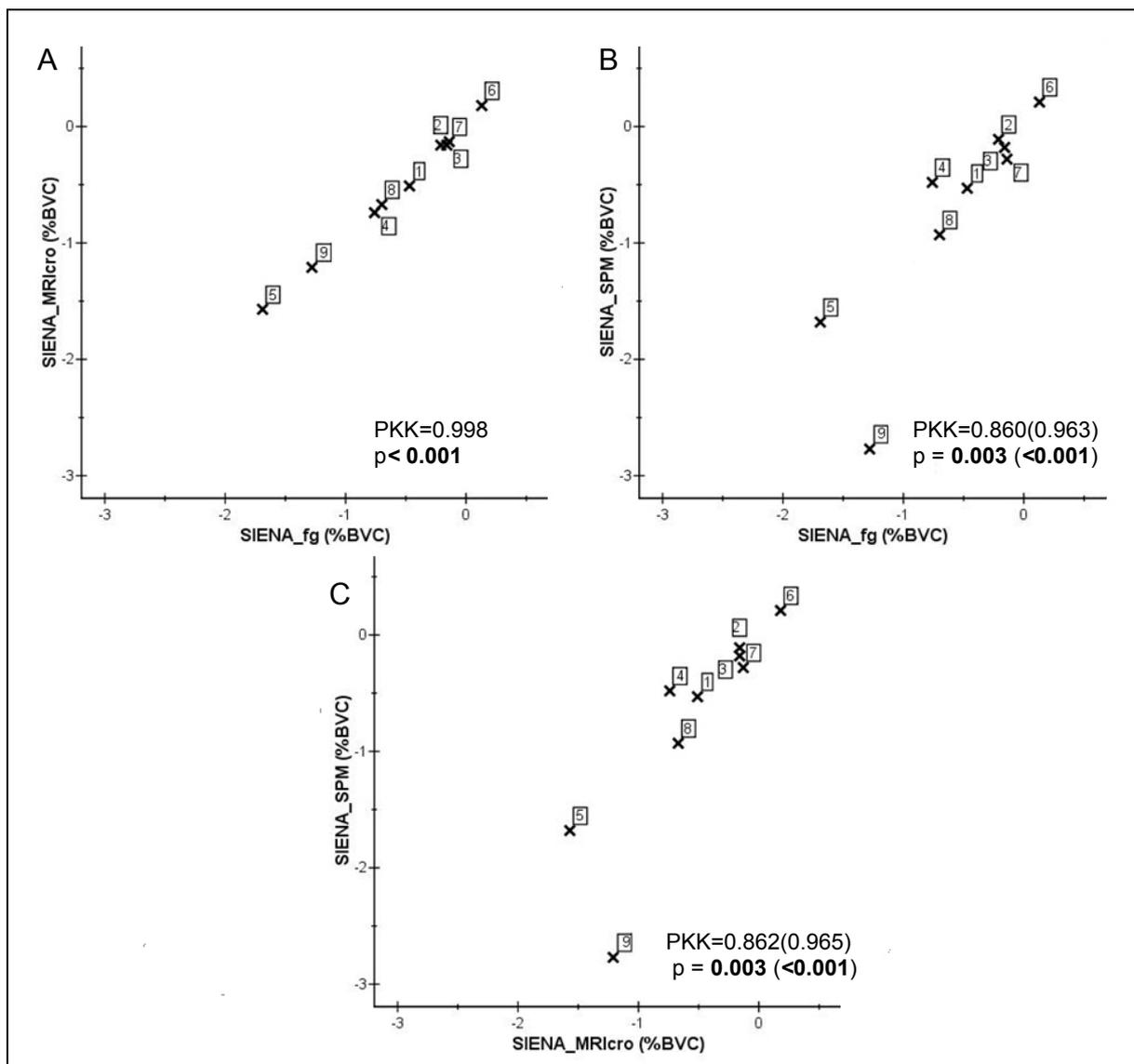
## 3 Ergebnisse

### 3.1 Methodenoptimierung

#### 3.1.1 Vergleich verschiedener Hirnmaskierungsmethoden für T1-gewichtete Datensätze in einer kleinen (N=9) und einer großen (N=63) Gruppe

Die Untersuchung dreier verschiedener Hirnmasken-Methoden, davon eine mit aufwändiger manueller Maskenerstellung, an hochaufgelösten T1- Daten in einer kleineren Gruppe (N=9) zeigte eine hohe Korrelation der Methoden zueinander (Abbildung 3.1).

Für eine größere Gruppe (N=63) wurden zwei der drei Maskenerstellungsmethoden untersucht. Auch hier zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen den Methoden (Abbildung 3.2,  $PKK=0.923$ ,  $p<0.001$ ; nach Ausschluss von 5 Ausreißern). Die Ursache für die offensichtliche Ausreißerlage mancher Subjekte wurde zurückverfolgt und dokumentiert (Legende von Abbildung 3.2).



**Abbildung 3.1 Vergleich von unterschiedlichen Hirnmaskierungs-Techniken für T1-Daten (N=9):**

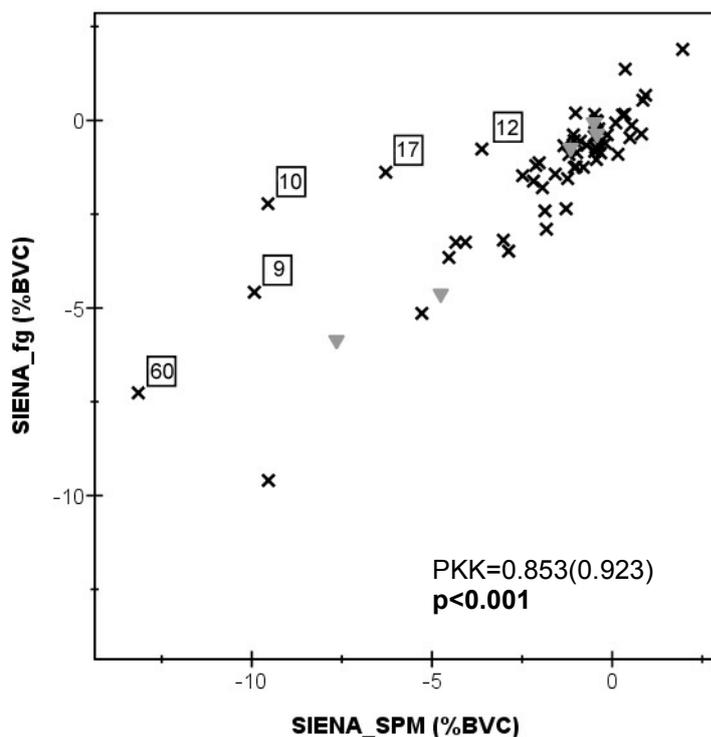
**SIENA-Resultate und Korrelationen**

A: manuell nachkorrigierte (SIENA\_MRicro) versus semiautomatische (SIENA\_fg) Hirnmasken

B: semiautomatische (SIENA\_fg) versus automatische (SIENA\_SPM) Hirnmasken

C: automatische (SIENA\_SPM) versus manuell nachkorrigierte (SIENA\_MRicro) Hirnmasken

PKK: Pearsonkorrelationskoeffizient, BVC: Brain Volume Change; Werte in Klammern: Ergebnisse nach Ausschluss des Ausreißers Nr. 9



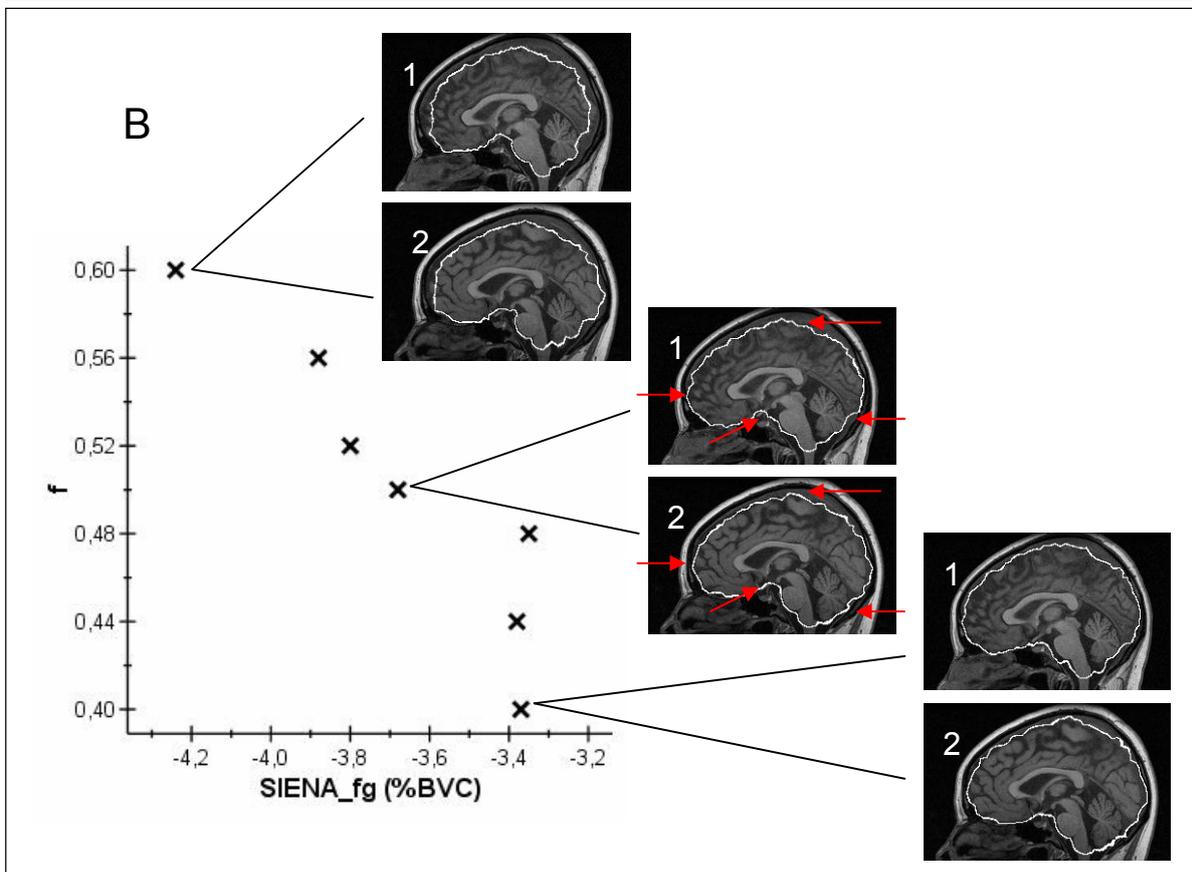
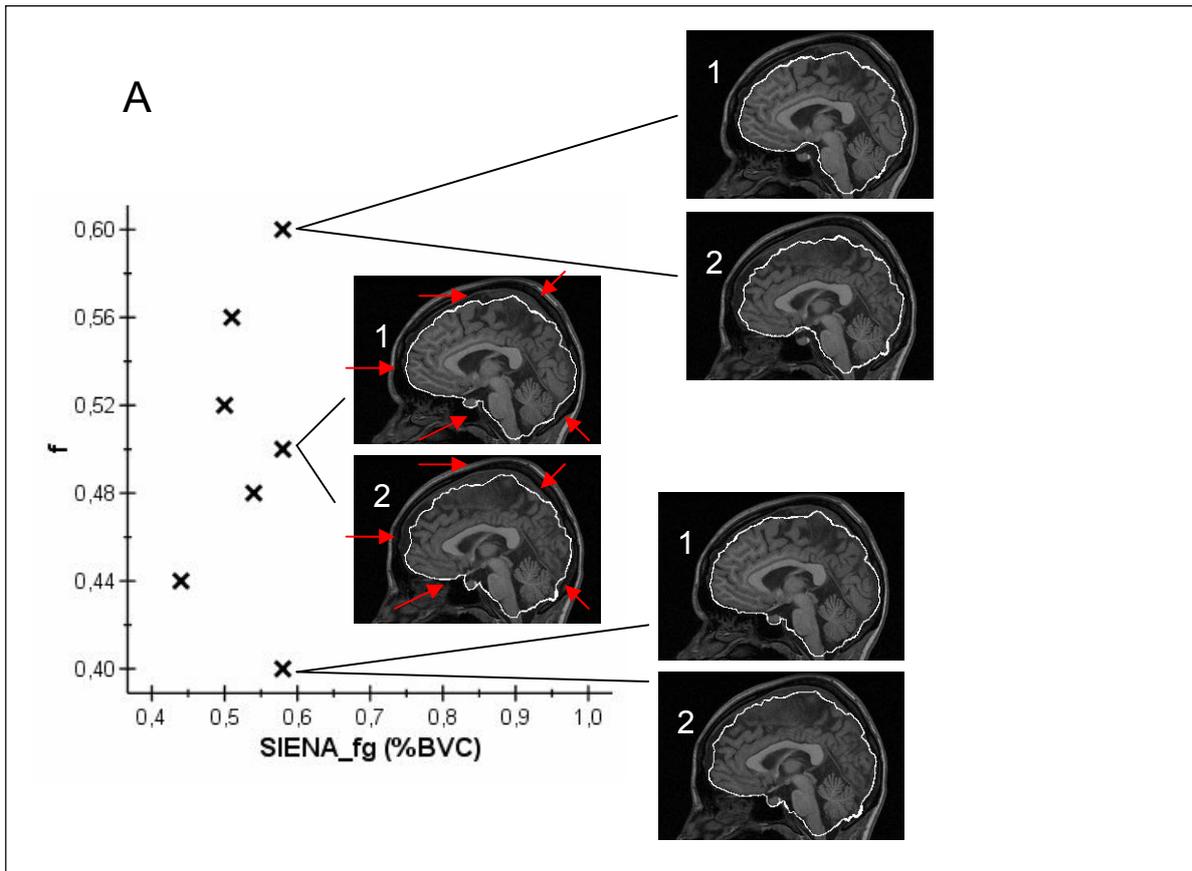
**Abbildung 3.2 Automatische (SIENA\_SPM) vs. semiautomatische (SIENA\_fg) Hirnmaskierungsmethode für hochaufgelöste T1-Daten (N=63)**

*Ausreißeranalyse: 12: starke Kontrastunterschiede zwischen den Zeitpunkten, evtl. falsche Sequenz; 17: auffällig großer Unterschied in der Schichtdicke von 0.3 mm zwischen MRT1 und MRT2; 9/10: deutliche Voxelgrößendifferenz zwischen MRT1 und MRT2; 60: Ursache nicht klärbar.*

*v: Bildpaare mit 60 Schichten, x: Bildpaare mit 124 Schichten*

### 3.1.2 Einfluss der automatischen Maskierungsparameter bei SIENA

In diesem Telexperiment wurde an zwei Subjekten, also zwei Bildpaaren, der Einfluss der automatischen Maskengenerierung auf die SIENA-Ergebnisse untersucht. Es zeigte sich, dass die Größe und die Form der Hirnmaske einen wesentlichen Einfluss auf das Endergebnis ausüben. Bei einem der Fälle war der Untersuchungsabstand sehr kurz (Fall A: 1 Tag, Abbildung 3.3) und bei dem anderen wesentlich länger (Fall B: 4 Jahre, Abbildung 3.3). Die erwartete physiologische Volumenänderung ist daher im ersten Fall wesentlich kleiner als im zweiten Fall. Für beide Fälle wurde der fraktionelle Intensitätsgrenzwert (f) zwischen 0.4 und 0.6 (Standardeinstellung: 0.5) variiert. Im Fall A zeigt sich positive AR-Werte und eine geringe Streuung der Ergebniswerte (SD=0.053), im Vergleich zu Fall B mit deutlich negativen AR Werten und größerer Streuung (SD=0.332). Bei fast absolutem gleichem Variationskoeffizienten (VC=0.101 und VC=-0.090) weist dies darauf hin, dass die durch Maskenvariation entstehende Streuung bei hohen erwarteten Atrophieraten höher wird.



**Abbildung 3.3 Einfluss der durch den  $f$ -Parameter erzeugten Maskenunterschiede auf die SIENA-Ergebnisse bei zeitlichem Abstand von einem Tag (A) und vier Jahren (B) zwischen den MRT-Untersuchungen**

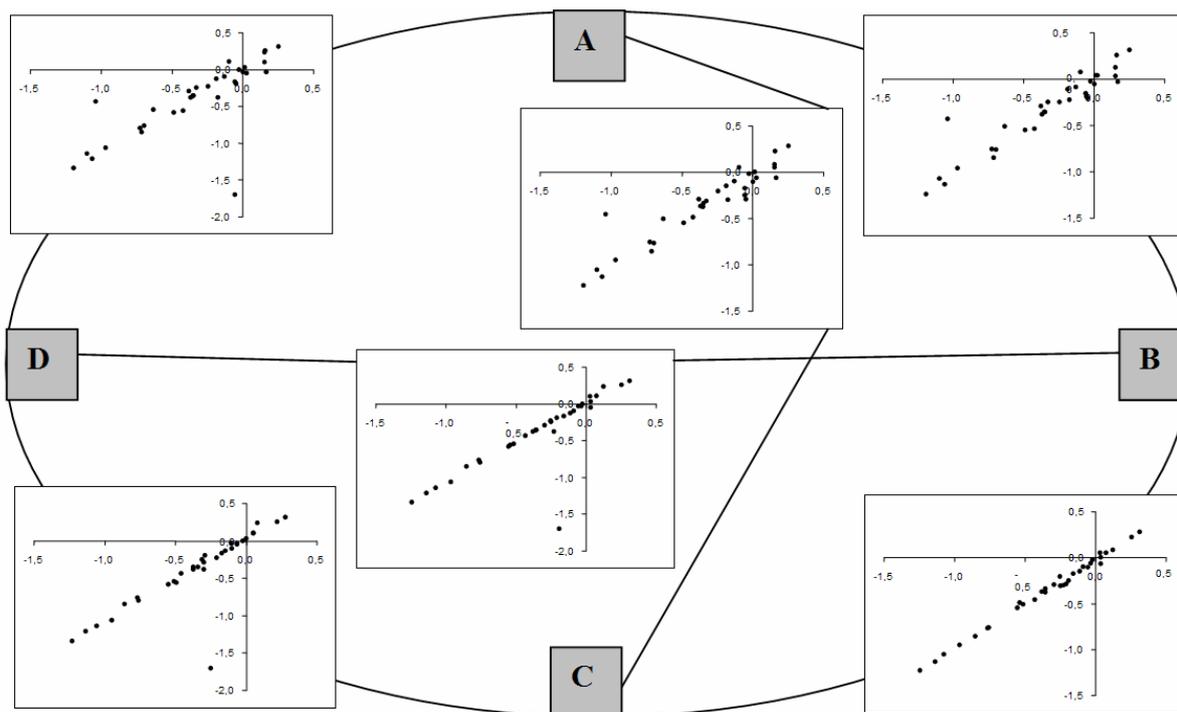
Rechts im Bild Beispiele der Maskengenerierung mit verschiedenen  $f$ -Werten

↑: für Parameteränderungen sensitive Stellen.

### 3.1.3 Prüfung der Robustheit für SIENA auf T2-gewichteten Datensätzen

Auf Grund der hohen Attraktivität einer vollautomatischen Hirnmaskierung wurde der Einfluss von verschiedenen automatischen Maskierungsparametern auf die SIENA-Ergebnisse untersucht. Zunächst wurden fixe Einstellungen verwendet ( $f=0.25$  oder  $f=0.42$ ), dann wurde zusätzlich die Zahl der Gewebeklassen von drei auf zwei reduziert ( $GK=2$ ), dann zusätzlich eine Standardraum-Maske ( $m$ ) verwendet

Die Gegenüberstellung der vier Methoden ( $N=33$ , Abbildung 3.4) ergab durchgehend signifikante Korrelationen. Weiterhin ergab eine ANOVA keine signifikanten Mittelwertunterschiede ( $F=0.086$ ,  $p=0.967$ ) in Abhängigkeit von Verfahren (A-D, s. Abbildung 3.4), so dass bei festgehaltenem  $f$ -Wert die genannten anderen Faktoren (Maskierung im Normalraum, nur zwei Gewebeklassen) offensichtlich keinen größeren Einfluss haben.



**Abbildung 3.4 Vergleich von vier automatischen Maskierungsverfahren für T2-Daten ( $N=33$ )**

A: SIENA\_fg,  $f=0.25$ , B: SIENA\_fg,  $f=0.42$ , C: SIENA\_fg,  $f=0.42$ ,  $VK^1=2$ ,

D: SIENA\_fg,  $f=0.42$ ,  $m$  (Anwendung der Maskierung im Standardraum);

Jeweils ein Ausreißer wurde durch die Methode A bzw. D verursacht.

<sup>1</sup> Zwei statt drei Gewebeklassen, d.h. Hirnparenchym und Liquor.

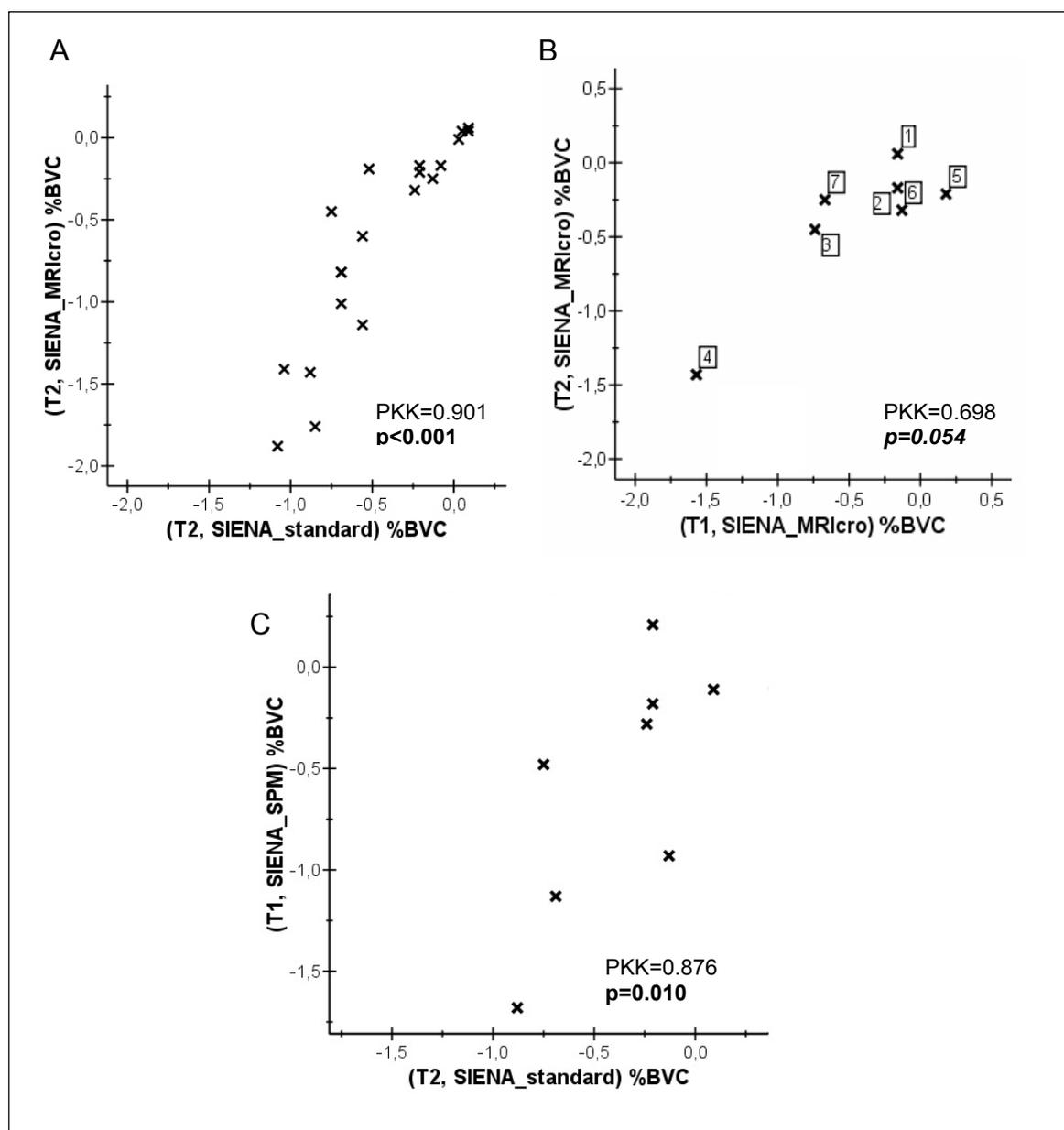
### 3.1.4 Vergleich von T1-basierten und T2-basierten Ergebnissen

Zusätzlich zu den Hirnatrophiemessungen mit SIENA an T1-gewichteten Daten wurden T2-gewichtete Daten untersucht, da hierfür ein größeres Sample an MS-Patienten zur Verfügung stand.

Die SIENA-Ergebnisse für 20 T2-gewichtete Datensatzpaare zeigen eine starke Korrelation zwischen den Resultaten, die einerseits durch die automatische Hirnmaskierung und andererseits manuell generiert wurden (Abbildung 3.5, A). Darüber hinaus korrelierten die SIENA-Ergebnisse für die manuell nachbearbeiteten Hirnmasken der T1- und T2-Daten miteinander (Abbildung 3.5, B), sowie die Ergebnisse der automatisch erstellten Hirnmasken für beide Sequenzen (Abbildung 3.5, C). Ein Vergleich der Mittelwerte (Tabelle 3.1) zeigte hier keinen signifikanten Unterschied zwischen den T1- und T2-Datengruppen.

*Tabelle 3.1 Mittelwertvergleich verschiedener Hirnmaskierungsmethoden für T1- und T2-Daten*

Methode 1		N	Methode 2		T-Test für gepaarte Stichproben	
Bezeichnung	MW ± SD		Bezeichnung	MW ± SD	T	p
T2, SIENA_MRicro	-0.625 ± 0.623	20	T2, SIENA_standard	-0.446 ± 0.387	2.483	0.023
T2, SIENA_MRicro	-0.581 ± 0.572	7	T1, SIENA_MRicro	-0.464 ± 0.585	0.639	0.547
T2, SIENA_standard	-0.431 ± 0.368	8	T1, SIENA_SPM	-0.573 ± 0.626	1.207	0.267



**Abbildung 3.5** Vergleich unterschiedlicher Hirnmaskierungen für T2-Daten und T1 vs. T2-Daten  
 A: T2-Daten vollautomatisch (SIENA\_standard) vs. manuell korrigiert (SIENA\_MRIcro)  
 B: manuell korrigierte (SIENA\_MRIcro) Hirnmasken für T1- vs. T2-Daten  
 C: T1-Daten, optimiert automatisch (SIENA\_SPM) vs. T2-Daten vollautomatisch (SIENA\_standard)

## 3.2 Methodenkalisierung

### 3.2.1 Repositionierungsexperiment

Für diesen Teil der Arbeit wurden Daten von sieben gesunden Probanden analysiert, die an einem Positionierungs-Repositionierungsexperiment teilnahmen.

Wir beobachteten bei der Auswertung der T1-Daten eine Tendenz zu positiven Werten, im Falle der T2-Gewichtung eine größere Standardabweichung als bei T1-Gewichtung und einen betragsmäßig ähnlich großen, aber negativen Mittelwert (Tabelle 3.2). Wie aus der Tabelle 3.2 ersichtlich ist, beeinflusst die Schichtdicke generell die Präzision der SIENA-Auswertungen nicht, falls sie annähernd gleich bei beiden MRT-Aufnahmen eines Datensatzpaares ist. Der gemessene absolute mediane Fehler (AF) war für [T1, SIENA\_SPM, 124;124] mit 0.18 am kleinsten (mit der Ausnahme von  $AF_{[T1, SIENA\_fg, 60;60]}=0.08$  – durch die kleinere Schichtanzahl bzw. kürzere Untersuchungsdauer könnten hier geringere Bewegungsartefakte eine Rolle spielen (Smith et al. 2002)). Ferner unterschieden sich die SIENA-Ergebnisse (mit der Ausnahme [T1, SIENA\_fg 60;124] ( $p=0.009$ ) und [T1, SIENA\_fg, 124;124] ( $p=0.044$ )) im Einstichproben-T-Test gegen Null nicht signifikant (Tabelle 3.2).

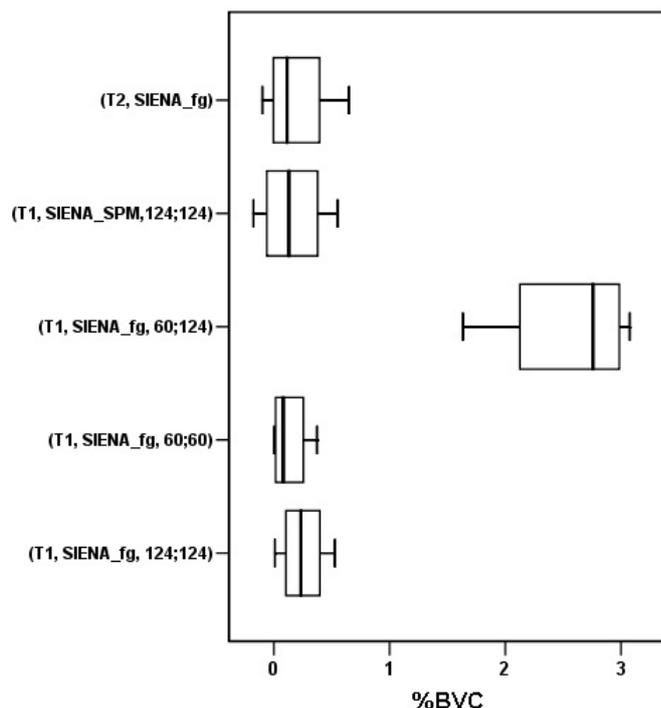
Die SIENA-Ergebnisse für die im MPIP-Archiv oftmals anzutreffende Datenkonstellation: (60 bei der ersten und 124 Schichten bei der zweiten MRT) waren deutlich größer, als bei annähernd gleicher Schichtdicke (Abbildung 3.6). Ein Vergleich der Mittelwerte (ANOVA, Wilks' Lambda Test) zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe [T1, SIENA\_fg, 60;124] und den übrigen Gruppen (Tabelle 3.3). Dies gab uns den Anlass, bei der Gruppe [T1, SIENA\_fg, 60;124] einen systematischen Fehler zu vermuten und deshalb diese Datensatzpaare vor allen weiteren Auswertungen auszuschließen.

**Tabelle 3.2 SIENA-Ergebnisse des Repositionierungs-Probandenkollektivs;  
Vergleich mit dem Erwartungswert Null**

Methode	N	MW $\pm$ SD	Spannweite	Median	AF	Einstichproben- T-Test	
						T	p
T2, SIENA_fg	6	-0.12 $\pm$ 0.55	[-0.86; 0.65]	0	0.39	-0.541	0.612
T1, SIENA_SPM,124;124	7	0.12 $\pm$ 0.24	[-0.17; 0.55]	0.11	0.18	1.261	0.254
T1, SIENA_fg, 124;124	7	0.25 $\pm$ 0.26	[-0.15; 0.55]	0.27	0.27	2.546	<b>0.044</b>
T1, SIENA_fg, 60;60	4	0.14 $\pm$ 0.17	[0.00; 0.37]	0.02	0.08	1.596	0.209
T1, SIENA_fg 60;124	5	2.18 $\pm$ 1.02	[0.66; 3.08]	2.62	2.62	4.786	<b>0.009</b>

**Tabelle 3.3 Methodenvergleich für SIENA-Ergebnisse des Repositionierungs-Probandenkollektivs;  
ANOVA mit Wilks' Lambda Test**

Vergleich der Methoden				ANOVA mit Wilks' Lambda Test	
Methode 1	N	Methode 2	N	F	p
T2, SIENA_fg	6	T1, SIENA_SPM, 124;124	7	0.984	0.359
		T1, SIENA_fg 60;124	5	50.282	<b>&lt;0.001</b>
		T1, SIENA_fg, 60;60	4	1.612	0.251
		T1, SIENA_fg, 124;124	6	3.221	0.123
T1, SIENA_SPM, 124;124	7	T1, SIENA_fg 60;124	5	44.952	<b>0.001</b>
		T1, SIENA_fg, 60;60	4	0.030	0.867
		T1, SIENA_fg, 124;124	6	1.225	0.311
T1, SIENA_fg 60;124	5	T1, SIENA_fg, 60;60	4	42.913	<b>0.001</b>
		T1, SIENA_fg, 124;124	7	27.332	<b>0.002</b>
T1, SIENA_fg, 60;60	4	T1, SIENA_fg, 124;124	7	0.813	0.402



**Abbildung 3.6 SIENA-Ergebnisse des Repositionierungs-Probandenkollektivs ( $N_{max}=7$ )**  
 Daten mit unterschiedlichen Sequenzen, Schichtdicken und Methoden (s. Text).  
 Deutlicher systematischer Fehler bei Bildpaaren mit stark unterschiedlicher Schichtdicke  
 (1.2 mm vs. 2.5 mm).

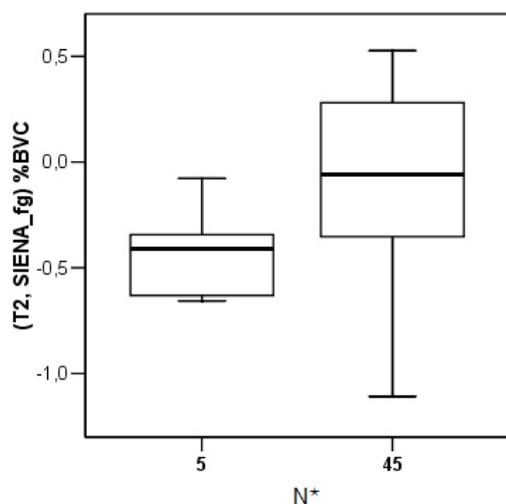
### 3.2.2 Mehrfachmessung einer Person

Ferner wurden Daten einer Testperson ausgewertet, bei der an fünf Tagen jeweils zwei T1- und T2-Datensätze mit zwischenzeitlicher Repositionierung aufgenommen wurden (Tabelle 3.4).

Da es sich dabei um intraindividuell erhobene Daten handelt, ergibt sich für [T1, SIENA\_fg] und [T2, SIENA\_fg] erwartungsgemäß eine niedrigere Standardabweichung als bei den analogen Daten von sieben verschiedenen Probanden (Tabelle 3.4 vs. Tabelle 3.2).

Der niedrigste AF-Wert für die intraindividuell erhobenen Daten wurde für [T1, SIENA\_fg, 124;124] (s. Tabelle 3.4) beobachtet. Darüber hinaus war kein signifikanter Unterschied der T1-Ergebnisse von Null festzustellen. Die Abbildung 3.8 verdeutlicht, dass die T1-Ergebnisse näher bei Null als die T2-Ergebnisse liegen.

Die Auswertung der Permutationspaare [T2, SIENA\_fg,  $f=0.42$ ,  $N^*=45$ ] ergab, dass in diesem Fall die Abweichung des Mittelwerts vom Erwartungswert Null kleiner ist als bei den übrigen Messungen mit T2-Daten bei erwartungsgemäß größerer Streuung (Tabelle 3.4, letzte Zeile; Abbildung 3.7). Dies unterstützt, dass Mehrfachmessungen möglicherweise auch für die Längsschnittuntersuchungen die Messpräzision erhöhen, vor allem in Kombination mit Permutationsverfahren.

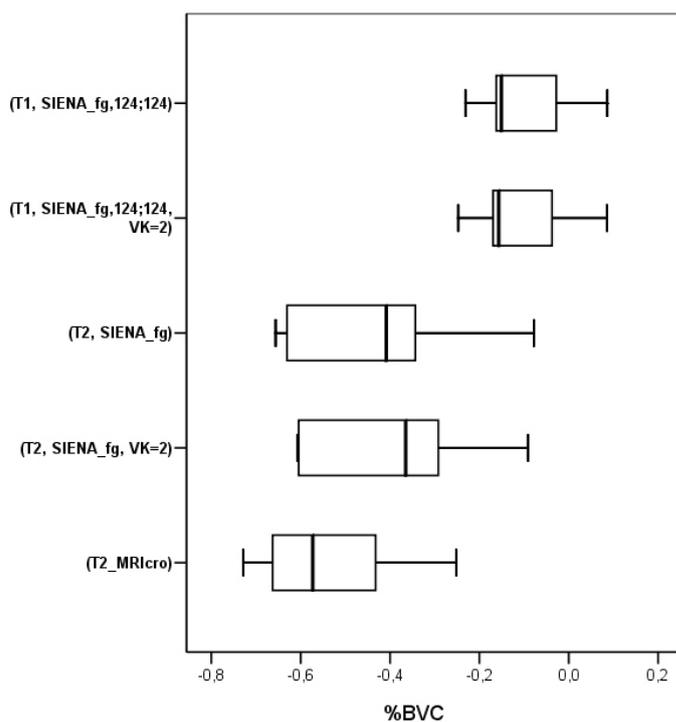


**Abbildung 3.7 Verringerung der Abweichung von Null durch Mittelung aller durch Permutation möglichen Bildpaare**  
 Links: fünf originale Paare, rechts: 45 Kombinationen, durch Permutation errechnet.

Die höchste Messpräzision, vor allem wichtig für kleine Studiengruppen, kann also mit hochaufgelösten T1-Datensätzen erfasst werden, ersatzweise über die künstliche Erhöhung der Bildpaare bei niedriger Auflösung durch Permutation.

**Tabelle 3.4 Vergleich der bei der Mehrfachmessung einer Testperson verwendeten Methoden mit dem Erwartungswert Null ( $N=5$ , ★ –  $N=45$  Kombinationspaare, durch Permutation errechnet)**

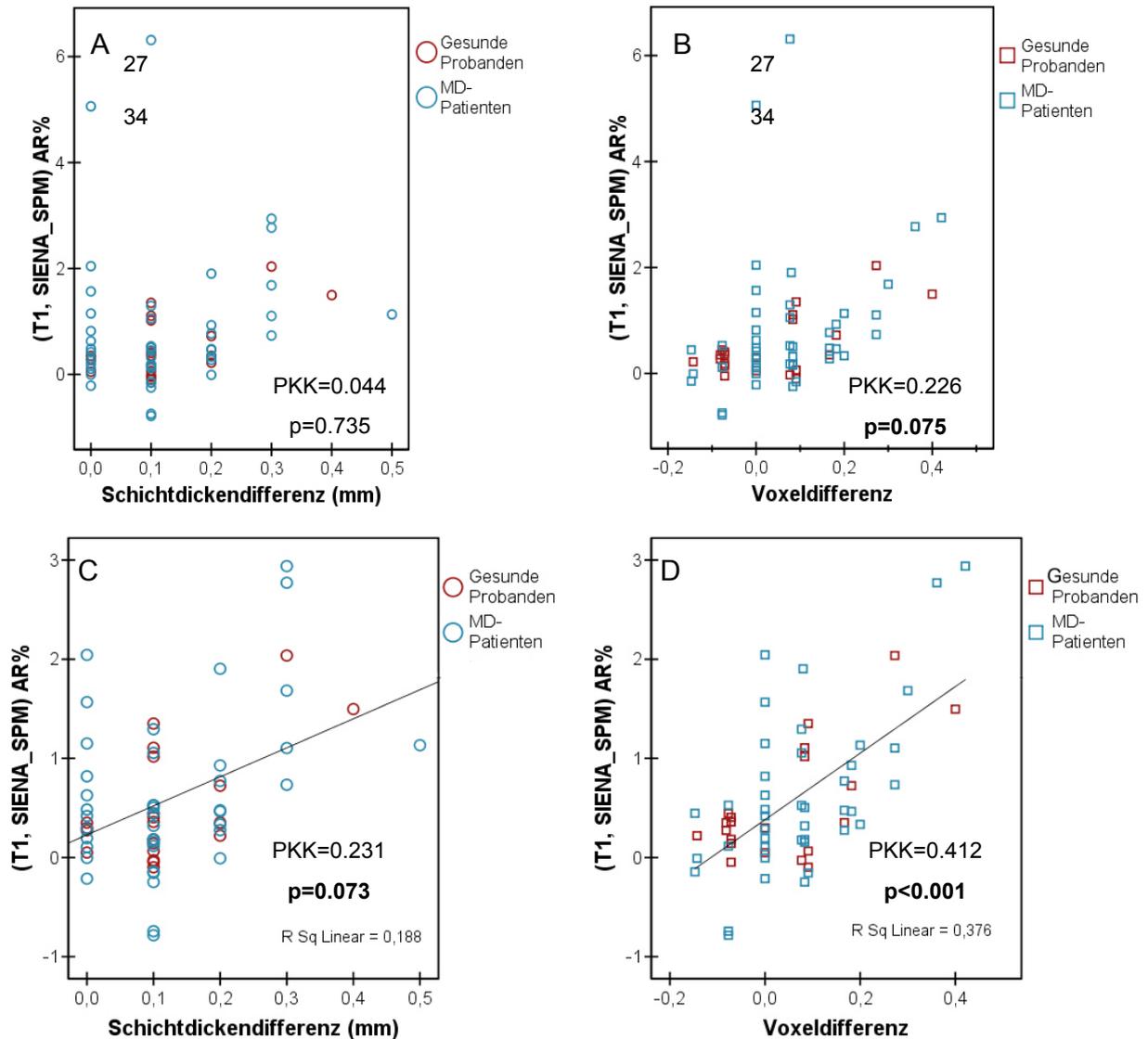
Methoden	Deskriptive Statistik				Einstichproben T-Test	
	MW $\pm$ SD	Spannweite	Median	AF	T	p
T1, SIENA_fg,124;124	-0.10 $\pm$ 0.13	[-0.23; 0.09]	-0.15	0.15	-1.725	0.160
T1, SIENA_fg, 124;124, VK=2	-0.11 $\pm$ 0.13	[-0.25; 0.09]	-0.16	0.16	-1.803	0.146
T2, SIENA_fg	-0.42 $\pm$ 0.24	[-0.66; -0.08]	-0.41	0.41	-4.010	<b>0.016</b>
T2, SIENA_fg, VK=2	-0.39 $\pm$ 0.22	[-0.61; -0.09]	-0.37	0.37	-3.995	<b>0.016</b>
T2, SIENA_MRlcro	-0.53 $\pm$ 0.19	[-0.73; -0.25]	-0.57	0.57	-6.204	<b>0.003</b>
★ T2, SIENA_fg, f=0.42	-0.08 $\pm$ 0.39	[-1.11; 0.53]	-0.06	0.30	-1.304	0.199



*Abbildung 3.8 SIENA-Ergebnisse bei N=5 Bildpaaren der gleichen Person mit Repositionierung nach kurzer Unterbrechung  
Daten mit unterschiedlichen Sequenzen und Methoden (s. Text)*

### 3.2.3 Einfluss von Schichtdicke und Voxelgröße auf SIENA

Als nächstes wurde der Einfluss der Schichtdickendifferenz und Matrixidentität in der x-y-Richtung auf die SIENA-Ergebnisse in Bildpaaren einer Gruppe (N=63; MD-Patienten und Probanden) untersucht. Aus der Korrelationsanalyse (Pearson) nach Ausschluss der Ausreißer (Nr. 27 und 34 in Abbildung 3.9, A und B) ist vor allem der Einfluss der relativen Voxelgrößendifferenz ersichtlich, hauptsächlich wenn Voxel bei der zweiten Messung um mehr als 20% größer als bei der ersten Messung sind (Abbildung 3.9, D). Nach Entfernung dieser Fälle zeigte sich keine Korrelation mehr mit dem Voxelgrößenunterschied.



**Abbildung 3.9 Zusammenhang zwischen globalen Atrophieraten und Schichtdickenunterschied (A) bzw. Voxeldifferenz (B) in Bildpaaren**  
 Ausreißer (27, 34) sind Patienten mit bipolarer Depression und möglicherweise krankheitsbedingt abweichend; analog ohne Ausreißer (C, D);  
 AR : Atrophierate, MD: Major Depression

### 3.2.4 Vergleich der Messgenauigkeit von SIENA mit SIENAX

Ergebnisse für die Repositionierungs-Probanden

Zunächst wurden die SIENAX-Ergebnisse für das Repositionierungs-Probandenkollektiv (N=7) betrachtet (Tabelle 3.5). Für die gesamte Hirnvolumenänderung ( $\Delta BV$ ) liegt der MW bei 0.12, also relativ nah bei Null, jedoch mit  $SD=0.76$ . Die MW und SD für  $\Delta NBV$  betragen 0.30 bzw. 2.03 und entsprechen somit weniger der Erwartung, dass der Hirnvolumen (auch

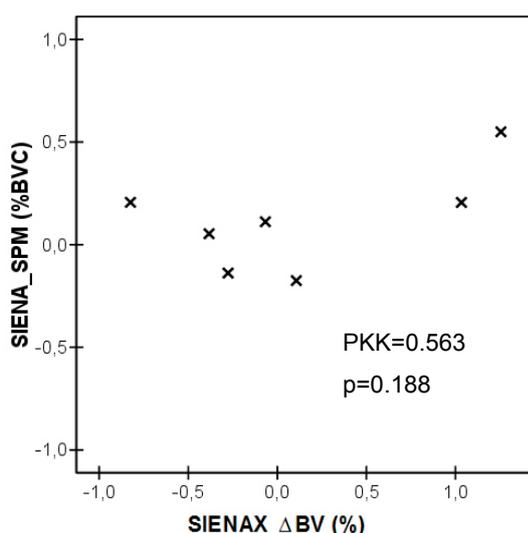
normalisiert) nahe bei Null liegt. Formal statistisch unterschieden beide SIENAX-Ergebnisse jedoch nicht vom Erwartungswert Null (Tabelle 3.5).

**Tabelle 3.5 SIENAX-Ergebnisse für das Kollektiv der Repositionierungs-Probanden (N=7)**  
Vergleich mit dem Erwartungswert Null

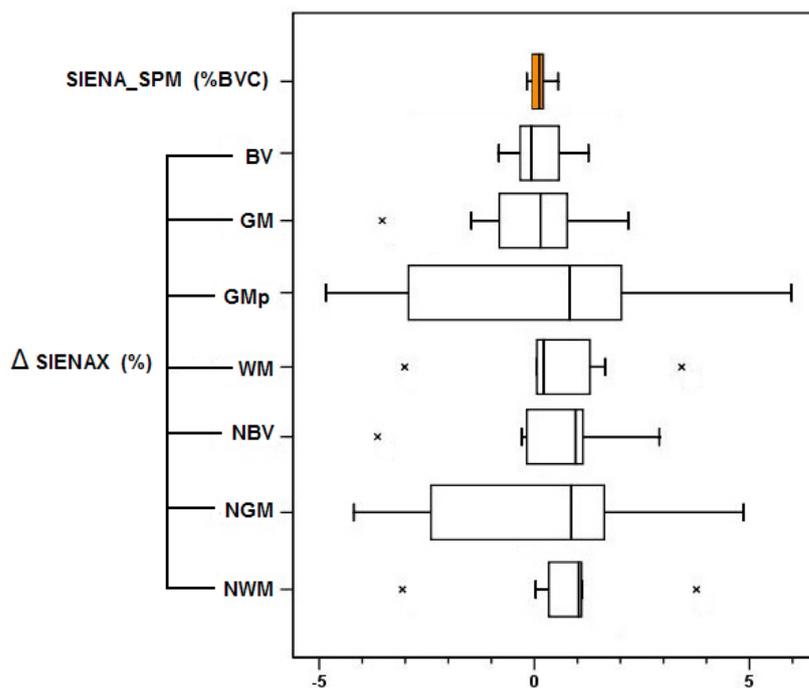
$\Delta$ SIENAX Gewebetypen (%)	MW $\pm$ SD	Spannweite	Median	AF	Einstichproben- T-Test	
					T	p
<b>GM</b>	-0.19 $\pm$ 1.85	[-3.54; 2.19]	0.14	1.07	-0.269	0.797
<b>GMP</b>	0.02 $\pm$ 3.86	[-4.84; 5.98]	0.82	2.35	0.015	0.989
<b>WM</b>	0.47 $\pm$ 1.95	[-3.02; 3.42]	0.21	0.93	0.642	0.545
<b>NGM</b>	0.00 $\pm$ 3.20	[-4.19; 4.86]	0.86	2.11	-0.003	0.998
<b>NWM</b>	0.66 $\pm$ 2.02	[-3.07; 3.77]	1.03	1.07	0.861	0.422
<b>BV</b>	0.12 $\pm$ 0.76	[-0.82; 1.26]	-0.07	0.38	0.420	0.689
<b>NBV</b>	0.30 $\pm$ 2.03	[-3.65; 2.90]	0.96	1.13	0.396	0.706

(N)GM: (normalisierte) graue Substanz, (N)WM: (normalisierte) weiße Substanz, GMP: Kortex, (N)BV: (normalisiertes) Hirnvolumen

Wie das Boxplotdiagramm (Abbildung 3.11) zeigt, segmentiert SIENAX nicht ganz zufriedenstellend, da bei den beiden Subkompartimenten (graue und weiße Substanz) eine zu große Variation der prozentualen Änderung vorliegt ( $SD_{\Delta WM}=1.95$  bzw.  $SD_{\Delta GM}=1.85$ ). Im Speziellen ist die Verteilung von  $\Delta WM$  rechts schief. Offensichtlich werden also in mehr als 50% der Fälle dem Gewebetyp WM zum zweiten Zeitpunkt mehr Voxel als zum ersten Zeitpunkt zugeordnet. Von den Auswertungen normalisierter Hirnstrukturen erscheint lediglich  $\Delta NWM$  vertretbar (MW=0.66, SD=2.02). Ferner zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den mit SIENA und SIENAX berechneten Hirnvolumenänderungen (Abbildung 3.10). An Abbildung 3.11 wird deutlich, dass die direkte Verbindung der beiden Bilder durch die SIENA Methode die erwartungstreuesten Werte liefert.



**Abbildung 3.10 Korrelation der SIENA\_SPM- und SIENAX-Ergebnisse der Repositionierungs-Probanden (N=7)**



**Abbildung 3.11 SIENA-SPM und SIENAX-Ergebnisse der Repositionierungs-Probanden (N=7)**

*Die geringste Abweichung bei gleichzeitiger geringster Streuung vom Erwartungswert Null ergab sich für SIENA unter Verwendung automatischer, SPM-gestützter Masken*

Ergebnisse für die Probanden- und Patientenstichprobe (N=80)

In einer größeren Gruppe (N=80), die aus gesunden Probanden und Patienten mit MD und AD bestand, korrelierten die mit SIENA\_SPM und die mit SIENAX berechneten Hirnatrophieraten signifikant (PKK=0.407,  $p < 0.001$  bzw. PKK=0.309,  $p = 0.005$  für normalisierte SIENAX-Hirnvolumenänderung) mit jedoch zahlreichen Ausreißern.

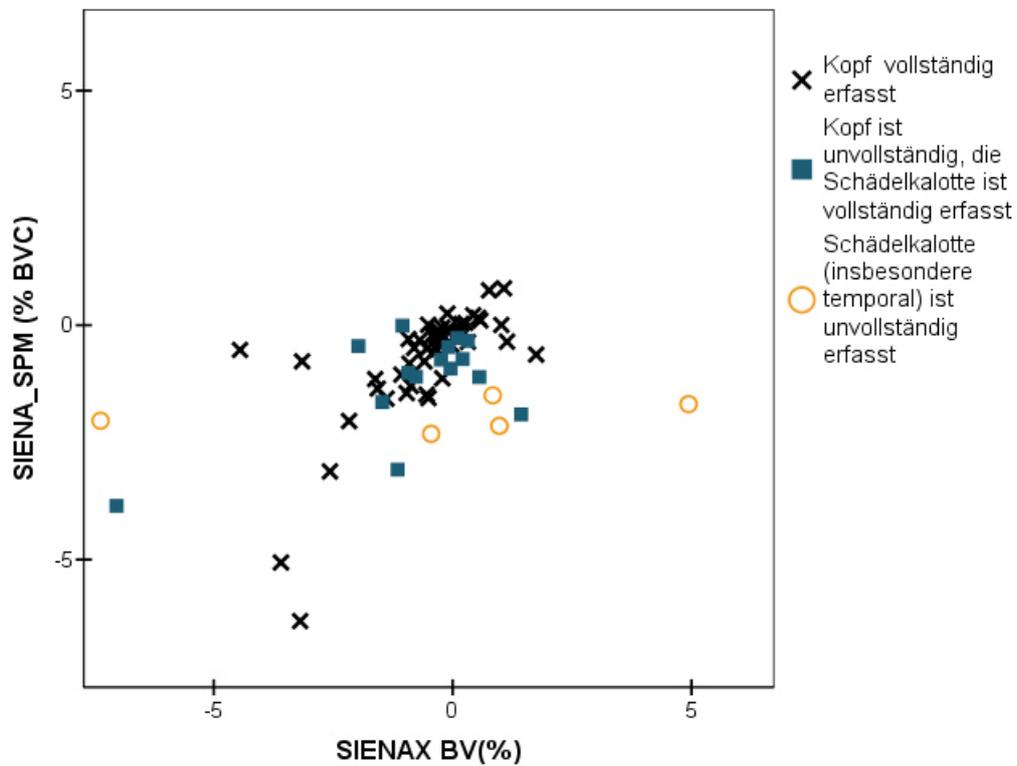
Da unvollständige Abdeckung des Hirns bei der Aufnahme zu falsch niedrigen Werten für die Querschnittsmessung führt, wurden alle Datensätze auf Vollständigkeit der Abdeckung der Kalotte und des Hirns untersucht.

Die Abbildung 3.12 verdeutlicht, dass SIENAX-Ergebnisse für die Hirnvolumenänderung ( $\Delta BV$ ), bei denen mindestens ein Datensatz einen inkomplett erfassen Schädel enthielt, mit SIENA\_SPM-Ergebnissen (BVC) nicht korrelieren.

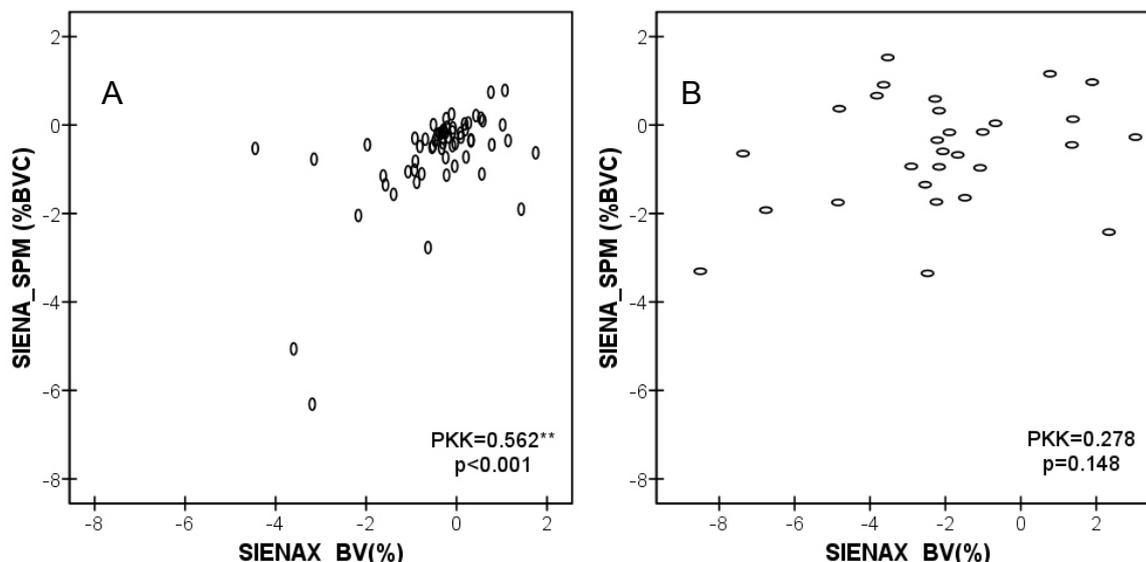
Daraufhin wurden Paare mit mindestens einem unvollständig abgebildeten Schädel aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Ferner wurden auch Patienten mit AD ausgeschlossen (N=63 Abbildung 3.13, A). Hierbei zeigte sich dann ein signifikanter Zusammenhang mit jedoch noch erheblicher Streuung.

Ergänzend wurde ein Korrelationsplot für analoge Werte der MS-Patienten erstellt (N=29 – ein Fall wegen eines unplausiblen SIENAX-Ergebnisses aus der Auswertung ausgeschlossen).

Dabei konnte keine Korrelation zwischen SIENA\_SPM- und SIENAX-Hirnvolumenänderung festgestellt werden (Abbildung 3.13, B).



**Abbildung 3.12 Zusammenhang zwischen der SIENA\_SPM- und SIENAX Hirnvolumenänderung (N=80, Probanden, AD- und MD-Patienten)**  
Ein Fall liegt außerhalb des dargestellten Bereiches.



**Abbildung 3.13** Zusammenhang zwischen der SIENA\_SPM- und SIENAX-Hirnvolumenänderung für das zusammengelegte Probanden- und MD-Patientensample (A, N=63) und MS-Patienten (B, N=29)

*In beiden Gruppen wurden hochaufgelöste vollständig abgebildete T1-Datensätze verwendet.*

### 3.2.5 Schlussfolgerungen für die SIENA/SIENAX-Anwendung auf Patientendaten

Die von uns zur Berechnung der Hirnatrophierate angewandte Methode SIENA mit über SPM-Verarbeitung erstellten Masken (SIENA-SPM) erwies sich als präzise und zuverlässig. Die Methode wurde für die Bearbeitung der T1-Daten der Probanden und Patienten mit MD, AD und MS verwendet. Die Verwendung von manuell optimierten Masken, die u. a. sehr akkurate und mit SIENA\_SPM weitgehend vergleichbare Ergebnisse lieferte, zeigte sich insbesondere für den T1-Datenpool als zu zeitaufwändig. Ebenso wurde die potentielle Möglichkeit der Hirnatrophiemessungen an T2-Daten nicht weiter verfolgt, da die höhere Schichtdicke offensichtlich zu einer geringeren Messpräzision führt. Bestätigt wurde weiterhin, dass sich Maskierungsunterschiede bei höheren mittleren (oder erwarteten) Atrophieraten deutlicher auswirken.

Wir stellten einen systematischen Fehler bei der Auswertung von Datensatzpaaren mit stark unterschiedlicher Schichtanzahl bzw. Schichtdicke zum ersten (60 Schichten mit 2.5 mm) und zweiten (124 Schichten mit 1.3 mm) Zeitpunkt fest. Diese Datensatzpaare wurden daher ausgeschlossen. Um die Homogenität der Stichproben zu erhöhen wurden ferner auch Datensatzpaare ausgeschlossen, bei denen die Schichtanzahl zu beiden Zeitpunkten 60 Schichten betrug.

Außerdem stellten wir fest, dass die Voxelgrößendifferenz die Ergebnisse der Hirnvolumenänderung deutlich beeinflusst. Aus diesem Grund wurden Datensätze mit einer relativen Voxelgrößendifferenz von mehr als 20% aus der Auswertung ausgeschlossen. In den statistischen Analysen berücksichtigten wir zusätzlich auch als Kovariate die Differenz des Voxelvolumens zwischen den beiden Datensätzen eines Datensatzpaares.

### 3.3 Atrophieratenmessung bei Patienten mit Major Depression

#### 3.3.1 Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer

Die wichtigsten Charakteristika der Patienten und Probanden sind in folgender Tabelle 3.6 zusammengefasst:

*Tabelle 3.6 Klinische Charakteristika der MD-, AD-Patienten und Probanden*

Klinische Parameter	MD-Patienten	AD-Patienten	Probanden
N (♂:♀)	35 (12:23)	13 (8:5)	18 (7:11)
Alter bei Studienbeginn (J)	51.71 ± 13.82	68.15 ± 11.52	46.22 ± 18.22
Intervall zwischen zwei MRT-Scans (J)	2.62 ± 1.22	1.52 ± 0.61	2.62 ± 1.35
Erreichte Punktzahl in MMSE bei MRT1/MRT2	k. A.	24.27 ± 4.54/ 22.30 ± 6.34	k. A.
Krankheitsdauer (J)	10.72 ± 8.76	k. A.	
Alter bei Erkrankungsbeginn (J)	42.57 ± 13.29		
Psychotische Symptome zu mindestens einem Untersuchungszeitpunkt	10 (29%)		
Bipolare Störung	5 (14%)		
Anzahl der Episoden (E)	E=2; N=13 (37%) E=3; N=7 (20%) E>3; N=15 (43%)		
Patienten mit Suizidversuchen anamnestisch	7 (20%)		
Positive Familienanamnese in Bezug auf affektive Erkrankungen	16 (46%)		

#### Zusätzliche Informationen zu Patienten mit Major Depression

Die Studienteilnehmer mit Major Depression hatten zu den Untersuchungszeitpunkten schwere bis mittelgradige Krankheitsepisoden erlitten. Fünf Patienten hatten eine bipolare affektive Störung und waren zur Zeit der MRT-Untersuchung wegen depressiver Episoden unterschiedlichen Schweregrades in Behandlung. Drei Patienten wurden wegen chronischer

Depression (Episode länger als zwei Jahre bestehend) behandelt, bei zwei dieser Patienten und noch zwei weiteren waren die Merkmale einer therapieresistenten Depression (Souery et al. 1999) bei mindestens einer depressiven Episode erfüllt.

Ferner stellte man bei jeweils zwei Patienten als psychiatrische Nebendiagnosen eine dysthyme Störung (F34.1), Somatisierungsstörung (F45.0), narzisstische Persönlichkeitsstörung (F60.8), Verdacht auf organisch bedingte Impulskontrollstörung (F07.8), bei je einem Patienten Panikstörung (F41.0), Kleptomanie (F63.2), und chronischer hypochondrischer Wahn (F22.0) fest.

An somatischen Nebendiagnosen wurden aus den Akten Daten zu Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Leberwerten und Schilddrüsenwerten erhoben.

Drei Patienten wiesen über das Altersmaß hinausgehende Läsionen der weißen Substanz auf.

Zusammenfassend wurde bei den Patienten während der stationären Aufenthalte im Zeitraum zwischen den Untersuchungen folgende psychopharmakologische Medikation angewendet (Tabelle 3.7):

**Tabelle 3.7 Therapie der MD-Patienten**

*Die Daten beziehen sich nur auf die stationären Behandlungen.*

Medikamentengruppe	Patientenanzahl	%
TZA <sup>1</sup> (+ Andere Antidepressiva)	4 (6)	11(17)
SSRI <sup>2</sup> (+ Andere Antidepressiva)	6 (5)	17(14)
TZA+SSRI (+Andere Antidepressiva)	4 (4)	11(11)
Andere Antidepressiva	6	17
Lithium	9	26
Neuroleptika	8	23
Phasenprophylaktika <sup>3</sup>	8	23
Benzodiazepine bei Entlassung	2	6
Elektrokrampftherapie <sup>4</sup>	2	6

<sup>1</sup> TZA – tri- und tetrazyklische Antidepressiva

<sup>2</sup> SSRI – selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

<sup>3</sup> Medikation außer Lithium – Antiepileptika (Lamotrigin, Carbamazepin)

<sup>4</sup> vor MRT1

### 3.3.2 Globale und regionale Hirnatrophie im Vergleich zu Probanden

Globale und regionale Atrophieraten der MD-Patienten und Probanden sind in Tabelle 3.8 zusammengefasst. Die Werte sind hierbei auf ein Jahr normiert.

Die globale AR und die regionale AR zeigten in der ANCOVA bzw. MANCOVA mit Alter, Geschlecht sowie Voxelgröße als Kovariaten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Erwartungsgemäß zeigte sich ein signifikanter Kovariaten effekt des Alters auf die globale AR ( $F=5.047$   $p=0.029$ ) (Abbildung 3.14). Dieser war auch für die orbitofrontalen ( $F=3.029$   $p=0.088$ ) und temporomesialen Regionen ( $F=3.552$   $p=0.066$ ) links als Trend erkennbar und occipital rechts ( $F=4.692$   $p=0.035$ ) signifikant (Abbildung 3.15).

Tabelle 3.8 Globale und regionale Atrophieraten bei MD-Patienten und Probanden

Atrophierate (%)		MD-Patienten (N=35)		Probanden (N=18)		Kovarianzanalysen <sup>1</sup>	
		MW ± SD	Median	MW ± SD	Median	F	p
<b>Global</b>		0.70 ± 1.38	0.42	0.38 ± 0.41	0.31	0.297	0.588
<b>Regional</b>	Orbitofrontal links	0.40 ± 0.89	0.28	0.22 ± 0.34	0.13	0.270	0.606
	Orbitofrontal rechts	0.40 ± 0.85	0.23	0.22 ± 0.43	0.20	0.347	0.559
	Temporomesial links	0.45 ± 0.86	0.31	0.25 ± 0.49	0.15	0.281	0.598
	Temporomesial rechts	0.53 ± 0.92	0.24	0.39 ± 0.57	0.20	0.051	0.822
	Occipital rechts	0.31 ± 1.03	0.14	0.26 ± 0.40	0.12	0.056	0.814

<sup>1</sup>Kovarianzanalysen: ANCOVA für die Abschätzung der Gruppenunterschiede der globalen AR und MANCOVA für die regionalen AR ; Kovariaten jeweils Alter, Geschlecht und Voxelgrößendifferenz.

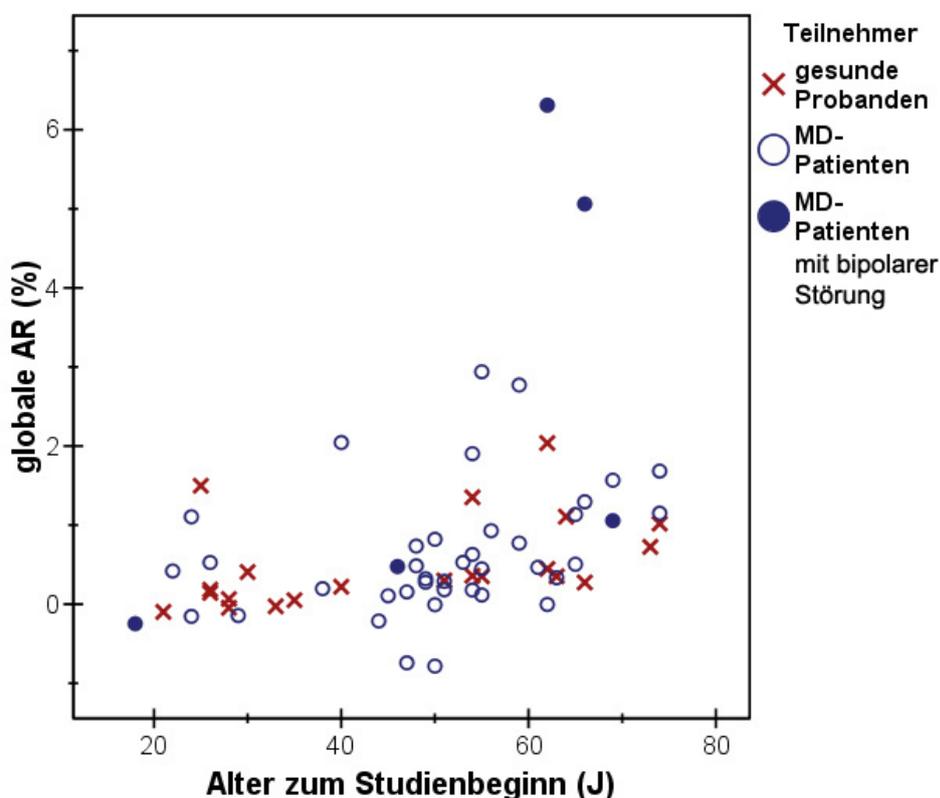


Abbildung 3.14 Zunahme der globalen Atrophierate mit dem Alter der Probanden und MD-Patienten

Weiterhin führten wir mit SIENAr (s. 2.2.3) eine statistische Gruppenanalyse zwischen MD-Patienten und Probanden durch, die keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Hirnatrophie zeigte.

Vergleich der Hirnvolumina getrennt für beide Zeitpunkte

Ergänzend wurden die mit SIENAX errechneten Volumina der Hirnkompartimente (GM, WM, GMP und die gesamte Hirnsubstanz GM+WM) zum Studienbeginn (1) und Studienende (2) bei den MD-Patienten (N=31) und Probanden (N=14) verglichen (ANCOVA mit Alter

und Geschlecht als Kovariaten, nur vollständig abgebildete Datensätze s. 3.2.4). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 3.9).

Nachfolgend (3.3.3) wird als *proof-of-concept* die analoge Analyse für die AD-Patienten und Probanden beschrieben.

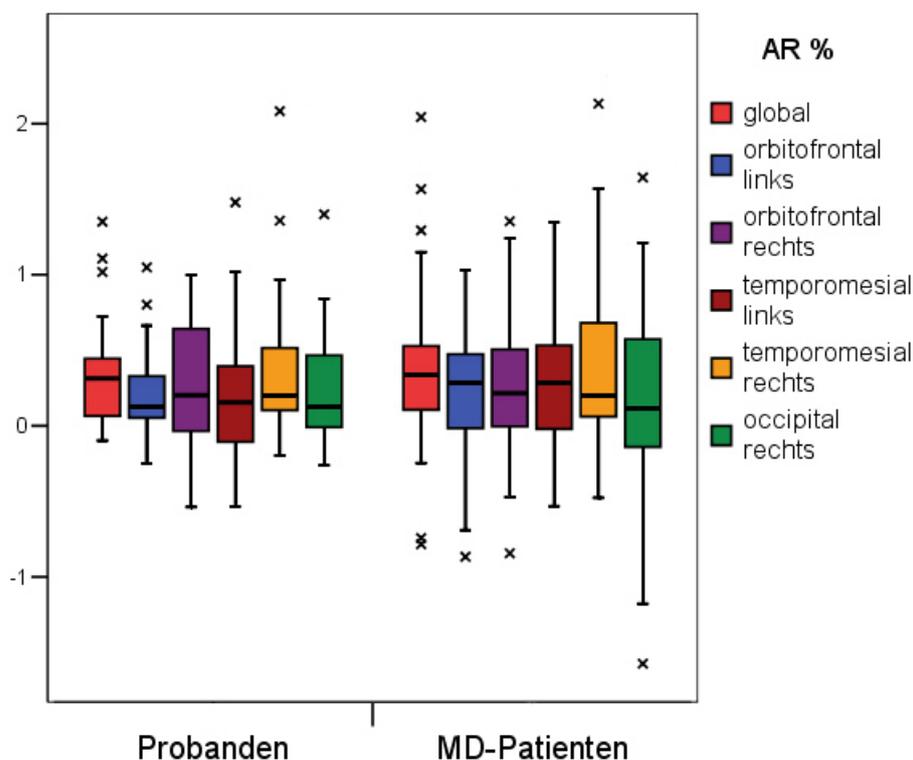


Abbildung 3.15 Globale und regionale Atrophieraten (AR%) bei MD-Patienten und Probanden

Tabelle 3.9 Hirnvolumina der MD-Patienten und Probanden getrennt für beide Zeitpunkte

Hirnkompimente (cm <sup>3</sup> )	Probanden (N=14)		MD-Patienten (N=31)		ANCOVA	
	MW	SD	MW	SD	F	p
GM1	583814.78	70366.89	557734.57	63414.03	0.330	0.569
GM2	576826.90	69688.09	553930.66	69028.02	0.098	0.756
WM1	497085.13	70386.05	505422.72	76891.28	0.221	0.641
WM2	501427.20	69772.83	494899.63	77063.42	0.014	0.906
GM1+WM1	1080899.91	138996.43	1063157.29	133082.63	0.000	0.984
GM2+WM2	1078254.1	136782.18	1048830.29	140544.53	0.049	0.827
Gmp1	587648.83	46018.06	557017.61	47970.16	0.439	0.511
Gmp2	582379.15	34806.56	555034.85	46277.58	0.282	0.598

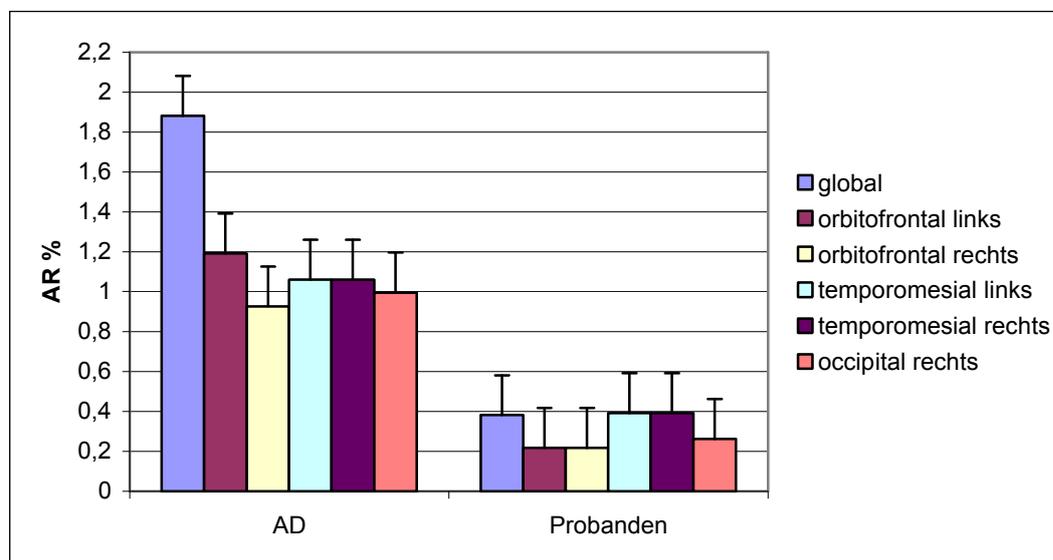
### 3.3.3 *Proof-of-Concept: Vergleich der Hirnatrophie von Patienten mit Alzheimer Demenz und Probanden*

Die jährlichen globalen und regionalen Hirnatrophieraten wurden bei Patienten mit Alzheimer Demenz (AD) (N=10) und Probanden (N=18) verglichen (Tabelle 3.10). Es fanden sich deutlich erhöhte Atrophieraten global und in allen Regionen im Vergleich zu gesunden Probanden (N=18) nach Korrektur für Alter, Geschlecht und relativer Voxelgrößendifferenz. Dies wird in der Abbildung 3.16 verdeutlicht.

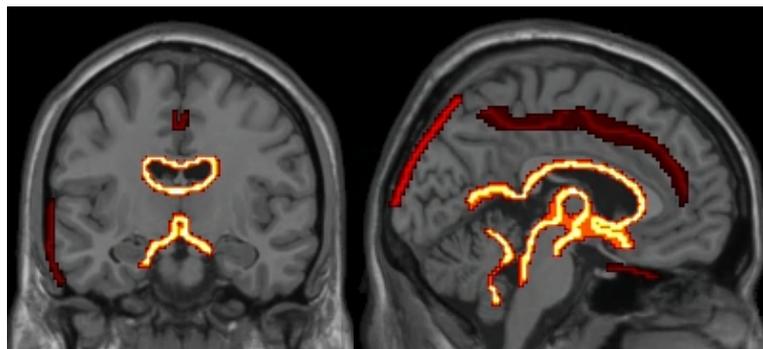
Ferner wurden die Hirnvolumina der Patienten mit AD und Kontrollen getrennt für beide Zeitpunkte analysiert (ANCOVA, alters- und geschlechtskorrigiert, alle Teilnehmer). Hier zeigten sich deutliche Unterschiede für die Volumina der gesamten (GM) und der kortikalen (GMp) grauen Substanz für beide Zeitpunkte mit bis zu 16% Volumenverlust im Kompartiment GMp2 gegenüber den Kontrollen (Tabelle 3.11).

Weiterhin zeigte der voxelweise Vergleich der Atrophie-Karten durch SIENAr (Abbildung 3.17) eine spezifische räumliche Verteilung des Atrophierungsprozesses mit signifikanten Arealen v. a. im Bereich der Grenzen der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels sowie des temporomesialen Randbereiches links. Schwächer ausgeprägt zeigten sich auch Unterschiede im Vergleich zum normalen Alterungsprozess im Bereich des Gyrus cinguli und des parietoccipitalen Kortextrandes.

Nachdem bei den AD-Patienten deutlich höhere Atrophieraten als bei den Probanden festgestellt wurden, während sich die MD-Patienten nicht signifikant von den Probanden unterschieden, wurden Hirnatrophieraten für MD-Subgruppen betrachtet.



**Abbildung 3.16** Globale und regionale Atrophieraten der Patienten mit Alzheimer Demenz und Probanden  
AD: Alzheimer Demenz



**Abbildung 3.17 Regionale Atrophieverteilung (farblich markierte Regionen) bei AD-Patienten, im Vergleich zur Kontrollgruppe**  
 SIENAr-Methode, nicht-parametrische voxelweise Testung, cluster-basierte multiple Testkorrektur,  $p_{corr} < 0.05$

**Tabelle 3.10 Globale und regionale Atrophieraten bei AD-Patienten und Probanden**

Atrophieraten (%)		AD-Patienten (N=10)		Probanden (N=18)		Kovarianzanalysen <sup>1</sup>	
		MW ± SD	M	MW ± SD	M	F	p
<b>Global</b>		1.88 ± 1.09	1.60	0.38 ± 0.41	0.31	13.123	<b>0.001</b>
<b>Regional</b>	Orbitofrontal links	1.19 ± 0.90	1.04	0.22 ± 0.34	0.13	7.821	<b>0.010</b>
	Orbitofrontal rechts	0.93 ± 0.72	0.64	0.22 ± 0.43	0.20	7.267	<b>0.013</b>
	Temporomesial links	1.05 ± 0.93	0.99	0.25 ± 0.49	0.15	3.915	<b>0.060</b>
	Temporomesial rechts	1.06 ± 0.85	1.02	0.39 ± 0.57	0.20	4.594	<b>0.043</b>
	Occipital rechts	1.00 ± 0.84	0.96	0.26 ± 0.40	0.12	4.770	<b>0.039</b>

<sup>1</sup>Kovarianzanalysen: ANCOVA für die Abschätzung der Gruppenunterschiede der globalen AR und MANCOVA für die regionalen AR ; Kovariaten jeweils Alter, Geschlecht und Voxelgrößendifferenz.

**Tabelle 3.11 Hirnvolumina der AD-Patienten und Probanden getrennt für beide Zeitpunkte**

Hirnkompimente	Kontrollen (N=18)		AD-Patienten (N=10)		ANCOVA		Volumen-differenz (%)
	MW	SD	MW	SD	F	p	
<b>GM1</b>	569177.28	69543.78	499033.30	38292.52	5.928	<b>0.023</b>	-12
<b>GM2</b>	563527.00	68925.58	494430.60	45220.84	5.946	<b>0.023</b>	-12
<b>WM1</b>	490790.44	64023.13	480832.80	59737.92	0.206	0.654	-2
<b>WM2</b>	491623.00	64300.83	474095.90	47183.00	0.275	0.605	-4
<b>GM1+WM1</b>	1080899.91	138996.43	979866.10	91781.41	2.089	0.161	-9
<b>GM2+WM2</b>	1055150.00	130231.20	968526.50	88866.96	2.306	0.142	-8
<b>GMp1</b>	571663.44	54169.60	489906.10	41254.00	2.987	<b>0.097</b>	-14
<b>GMp2</b>	573745.00	40661.17	481653.50	50228.34	9.192	<b>0.006</b>	-16

### 3.3.4 Suizid-Verhalten bei MD und Hirnatrophieraten

Zunächst wurde untersucht, ob Patienten mit Suizidversuchen in der Anamnese sich in ihrer Atrophierate von Kontrollprobanden oder Patienten ohne Suizidversuche unterscheiden.

Als Hauptanalyse führten wir eine ANCOVA mit globaler AR als abhängige Variable, Alter, Geschlecht und Voxelgrößendifferenz als Kovariaten sowie mit dem dreistufigen Zwischen-

Gruppen-Faktor (Patienten mit, ohne Suizidversuche und Kontrollen) durch. Es zeigte sich ein Trend für den Gruppeneffekt ( $F=2.876$   $p=0.066$ ).

In der Abbildung 3.18 ist zu sehen, dass Patienten mit bipolarer Störung deutliche Ausreißerwerte lieferten. Nach Ausschluss der bipolaren Patienten ( $N=5$ ) bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Suizid-Verhalten und der globalen AR ( $F=4.002$   $p=0.026$ , Tabelle 3.12) In den Kontrasttests zeigte sich ein signifikanter Unterschied der globalen AR zwischen Patienten mit Suizidversuchen und Patienten ohne Suizidversuche ( $p=0.008$ ) und ein Trend zwischen Patienten mit Suizidversuchen und Probanden ( $p=0.051$ ).

Bei der Prüfung des Zusammenhangs zwischen Suizid-Verhalten und regionalen Atrophieraten (MANCOVA analog ANCOVA s. o., nach Ausschluss der bipolaren Patienten) zeigte sich ein signifikanter Effekt temporomesial rechts ( $F=4.199$   $p=0.022$ ) sowie ein Trend occipital rechts ( $F=2.487$   $p=0.095$ ). Die nachfolgenden Kontrasttests zeigten: Patienten mit Suizidversuchen unterscheiden sich signifikant von gesunden Probanden in der Hirnatrophierate temporomesial rechts ( $p=0.044$ ) und occipital rechts ( $p=0.031$ ), in der Patientengruppe mit und ohne Suizidversuche unterscheiden sich die regionalen Hirnatrophieraten ebenfalls temporomesial rechts ( $p=0.007$ ) signifikant, und es bestand ein Trend für die Region occipital rechts ( $p=0.079$ ).

Es bestand kein signifikanter Unterschied in den Gruppen hinsichtlich der weiteren klinischen Charakteristika (Tabelle 3.12).

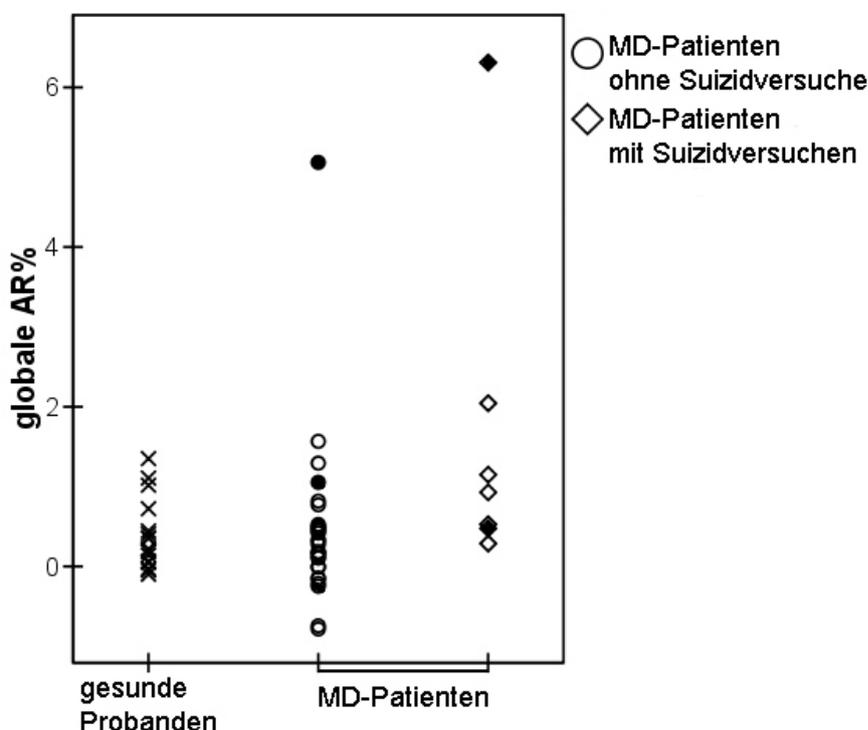


Abbildung 3.18 Globale Hirnatrophieraten der Probanden ( $N=18$ ) und MD-Patienten mit ( $N=7$ ) und ohne Suizidversuche ( $N=28$ )

●, ◆: Patienten mit bipolarer Störung

### 3.3.5 Psychotische Symptome bei MD und Hirnatrophieraten

Um den Zusammenhang zwischen psychotischen Symptomen und globaler Hirnatrophie zu untersuchen, wurde ANCOVA (mit der globalen Atrophierate als abhängige Variable, Alter, Geschlecht und Voxelgrößendifferenz als Kovariaten, Vorhandensein von psychotischen Symptomen als Hauptfaktor und Ausschluss der Patienten mit bipolarer Störung und eines Ausreißers (s. Abbildung 3.19)) durchgeführt. Es zeigte sich kein signifikanter Gruppeneffekt (Tabelle 3.12).

Bei der Untersuchung der regionalen Hirnatrophie (MANCOVA, gleiche Bedingungen und Ausschlusskriterien wie ANCOVA s. o.) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Hirnatrophierate temporomesial rechts und dem Psychose-Status ( $F=4.163$   $p=0.023$ ). In den Nachtests zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne psychotische Symptome ( $p=0.010$ ) und ein Trend für den Vergleich von Patienten mit psychotischen Symptomen gegenüber Probanden ( $p=0.055$ ). Außerdem zeigte sich bei dem Vergleich nur der beiden Patientengruppen (Tabelle 3.12), dass Teilnehmer mit psychotischen Symptomen im Schnitt älter sind und einen späteren Krankheitsbeginn hatten, als Teilnehmer ohne psychotische Symptome. Die Wiederholung der Kovarianzanalysen (ANCOVA und MANCOVA s. o.) ausschließlich für die MD-Patienten in Subgruppen zeigte signifikant größere Atrophieraten temporomesial rechts für Patienten mit psychotischen Symptomen ( $F=11.164$   $p=0.003$ ) als für Patienten ohne psychotische Symptome. Die Untersuchungen der globalen AR und der anderen Hirnregionen dagegen waren nicht signifikant unterschiedlich.

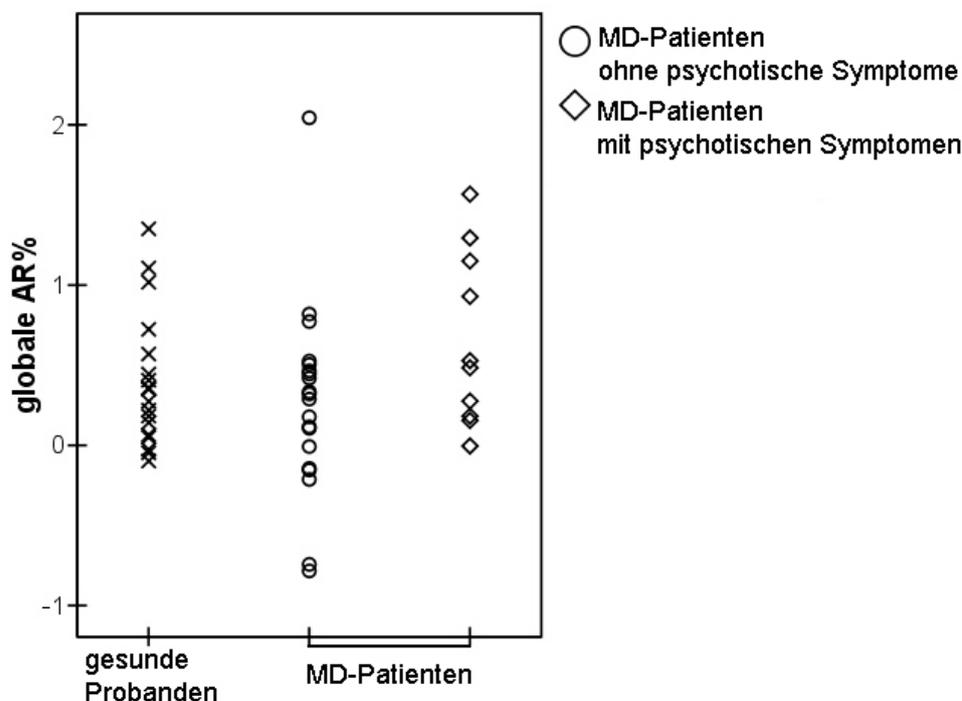


Abbildung 3.19 Globale Hirnatrophieraten der Probanden ( $N=18$ ) sowie MD-Patienten mit ( $N=10$ ) und ohne psychotische Symptome ( $N=19$ )  
Ausschluss der Patienten mit bipolarer Störung

**Tabelle 3.12 Globale Atrophieraten der MD-Patienten in Subgruppen und der Probanden Patienten mit bipolarer Störung ausgeschlossen**

Klinische Charakteristika	MD-Patienten		Probanden	Statistische Tests	
	mit Suizidversuchen	ohne Suizidversuche		s. Fußnoten	ANCOVA <sup>1</sup>
N	5	25	18	-	F=4.002; p= <b>0.026</b>
Alter <sup>1,4</sup> (Jahre; MW±SD)	54.8 ± 12.3	49.6 ± 12.9	46.2 ± 18.2	n. s.	Post-hoc: S. „+“ vs. K. <sup>2</sup> : p= <b>0.051</b>
Geschlecht <sup>5</sup> m:w	0:5	11:14	7:11		S. „+“ vs. S. „-“ <sup>3</sup> : p= <b>0.008</b>
Erkrankungsbeginn <sup>2</sup> (Jahre; MW±SD)	43.0 ± 20.6	43.2 ± 12.1	/		/
Krankheitsdauer <sup>2</sup> (Jahre; MW±SD)	14.1 ± 10.1	9.1±7.6			
Anzahl Episoden <sup>2</sup> (MW±SD)	4.80 ± 2.39	3.64 ± 2.31			
Globale AR <sup>1</sup> (%; MW±SD)	0.99 ± 0.68	0.28 ± 0.52	0.38 ± 0.41	-	s. o.
Klinische Charakteristika	Mit Psychotischen Symptomen	Ohne Psychotische Symptome	Probanden	Statistische Tests	
	s. Fußnoten	ANCOVA <sup>6</sup>			
N	10	19 <sup>7</sup>	18	-	n. s.
Alter <sup>1,2</sup> (Jahre; MW±SD)	57.5 ± 9.6	47.3 ± 13.1	46.22 ± 18.22	T=-2.383 p= <b>0.026</b> df=24	
Geschlecht <sup>3</sup> m:w	3:7	8:11	7:11	n. s.	
Erkrankungsbeginn <sup>2</sup> (Jahre; MW±SD)	50.5 ± 12.8	40.7 ± 11.3	/	T=-2.032 p= <b>0.059</b> df=16	
Krankheitsdauer <sup>2</sup> (Jahre; MW±SD)	9.7 ± 7.9	9.2 ± 7.5		n. s.	
Anzahl Episoden <sup>2</sup> (MW±SD)	4.70 ± 2.63	3.26 ± 2.05			
Globale AR <sup>1</sup> (%; MW±SD)	0.66 ± 0.54	0.17 ± 0.44	0.38 ± 0.41	-	s. o.

<sup>1</sup> ANCOVA mit der globalen Atrophierate als abhängige Variable, Alter, Geschlecht und Voxelgrößendifferenz als Kovariaten, Suizidalität als Hauptfaktor

<sup>2</sup> „+“ – Patienten mit Suizidversuchen vs. Probanden

<sup>3</sup> „-“ - Patienten ohne Suizidversuche vs. Probanden

<sup>4</sup> T-Test für unverbundene Stichproben

<sup>5</sup> Pearson Chi-Quadrat-Test

<sup>6</sup> ANCOVA mit der globalen Atrophierate als abhängige Variable, Alter, Geschlecht und Voxelgrößendifferenz als Kovariaten, Vorhandensein von psychotischen Symptomen als Hauptfaktor; zusätzlich Ausschluss eines Ausreißers (Abbildung 3.19)

<sup>7</sup> Ausschluss eines Ausreißers (Abbildung 3.19)

### 3.3.6 Einfluss von Episodenzahl und Krankheitsdauer auf die Hirnatrophieraten

#### 3.3.6.1 Episodenzahl

Die Korrelationen zwischen der Anzahl der Episoden und Atrophieraten sowie alterskorrigierte partielle Korrelationen waren für die globale AR und regionalen AR bis auf occipital rechts signifikant oder erreichten Trendniveau (Tabelle 3.13).

Nach Ausschluss der bipolaren Patienten waren alle Effekte jedoch nicht signifikant mit Ausnahme eines Trends rechts-occipital korrigiert gegen Alter (PKK=-0.348 p=0.065 – Tabelle 3.13).

*Tabelle 3.13 Korrelation zwischen Episodenzahl und Atrophieraten bei MD-Patienten*

Atrophieraten (%)		MD-Patienten (N=35)				MD-Patienten (N=30, ohne bipolare Patienten)			
		Korrelationen (Pearson)		nach Alterskorrektur		Korrelationen (Pearson)		nach Alterskorrektur	
		PKK	p	PKK	p	PKK	p	PKK	p
<b>Global</b>		0.533	<b>0.001</b>	0.453	<b>0.007</b>	0.111	0.558	0.049	0.802
<b>Regional</b>	orbitofrontal links	0.412	<b>0.014</b>	0.330	<b>0.056</b>	-0.150	0.429	-0.194	0.314
	orbitofrontal rechts	0.364	<b>0.032</b>	0.293	<b>0.093</b>	-0.175	0.354	-0.208	0.279
	temporomesial links	0.451	<b>0.006</b>	0.366	<b>0.033</b>	-0.031	0.871	-0.071	0.713
	temporomesial rechts	0.476	<b>0.004</b>	0.417	<b>0.014</b>	0.041	0.830	0.033	0.864
	occipital rechts	0.281	0.102	0.167	0.346	-0.284	0.138	-0.348	<b>0.065</b>

#### 3.3.6.2 Krankheitsdauer

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Krankheitsdauer und der Atrophierate wurden zunächst die Pearson-Korrelationen kalkuliert, die für die globale AR (PKK=0.361 p=0.033) und temporomesiale AR rechts (PKK=0.360 p=0.034) und links (PKK=0.383 p=0.023) signifikant waren (Tabelle 3.14). Diese Korrelation war jedoch mit der Ausnahme temporomesial rechts nicht robust gegenüber einer Alterskorrektur. Nach Ausschluss der Patienten mit bipolarer Störung war lediglich die Korrelation der AR occipital rechts (PKK=-0.436 p=0.016), auch partiell korreliert gegen Alter (PKK=-0.517 p=0.004), signifikant.

Tabelle 3.14 Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Atrophieraten bei MD-Patienten

Atrophieraten (%)		MD-Patienten (N=35)				MD-Patienten ohne BP-Patienten (N=30)			
		Korrelationen (Pearson)		Partiell korreliert gegen Alter		Korrelationen (Pearson)		Partiell korreliert gegen Alter	
		PKK	p	PKK	p	PKK	p	PKK	p
<b>Global</b>		0.361	<b>0.033</b>	n. s.		n. s.			
<b>Regional</b>	orbitofrontal links	0.285	<b>0.097</b>						
	orbitofrontal rechts								
	temporomesial links	0.360	<b>0.034</b>						
	temporomesial rechts	0.383	<b>0.023</b>						
	occipital rechts	n. s.		-0.436	<b>0.016</b>	-0.517	<b>0.004</b>		

### 3.3.7 Multiple lineare Regressionsanalyse mit mehreren klinischen Variablen

Ferner wurde eine lineare Regressionsanalyse mit globaler AR als abhängige Variable und Alter, Episodenzahl, Suizidalität sowie Psychose-Status als unabhängigen Variablen durchgeführt. Dabei zeigten sich Trends für den Zusammenhang der globalen AR mit dem Patientenalter ( $T=1.910$   $p=0.066$ ) bzw. der Episodenzahl ( $T=1.756$   $p=0.090$ ). Außerdem war der Einfluss des Bipolar-Status auf die globale AR signifikant ( $T=2.540$   $p=0.017$ ).

Für die regionalen AR blieb ein signifikanter Einfluss des Bipolar-Status (Tabelle 3.15). Alter zeigte einen Trend-Effekt orbitofrontal links ( $T=1.764$   $p=0.088$ ) und einen signifikanten Effekt occipital rechts ( $T=2.201$   $p=0.036$ ). Der Suizid-Verhaltensstatus zeigte temporomesial links einen Trend ( $T=1.790$   $p=0.084$ ) und rechts einen signifikanten Effekt ( $T=2.247$   $p=0.032$ ).

Nach Ausschluss der bipolaren Patienten konnte noch ein Effekt des Suizid-Status auf die globale AR nachgewiesen werden ( $T=2.197$ ,  $p=0.038$ ). Die Regionalanalyse ergab einen signifikanten Effekt für den Suizid-Status (temporomesial rechts  $T=2.907$ ,  $p=0.008$ , rechts-occipital  $T=-1.971$ ,  $p=0.060$ ) und schwächere Effekte des Psychose-Status (temporomesial rechts  $T=2.025$   $p=0.054$ , rechts-occipital  $T=1.895$ ,  $p=0.070$ ). Außerdem zeigte sich ein Effekt der Episodenanzahl ( $T=-2.090$   $p=0.047$ ) rechts-occipital.

**Tabelle 3.15 a, b Lineare Regressionsanalyse der globalen und regionalen Atrophieraten bei MD-Patienten mit (N=35) (a) und ohne bipolare Störung (N=30) (b)**

*a*

Abhängige Variable \ Unabhängige Variable		Alter zu Studienbeginn		Episodenzahl		Suizidalität		Psychotische Symptome		Bipolare Störung	
		F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
<b>Globale Atrophierate (%)</b>		1.910	<b>0.066</b>	1.756	<b>0.090</b>	1.619	0.116	-1.149	0.260	2.540	<b>0.017</b>
<b>Regionale Atrophierate (%)</b>	orbitofrontal links	1.764	<b>0.088</b>	0.898	0.377	1.076	0.291	-1.224	0.231	2.440	<b>0.021</b>
	orbitofrontal rechts	1.326	0.195	0.556	0.583	0.844	0.405	-0.637	0.529	2.551	<b>0.016</b>
	temporomesial links	1.692	0.101	1.304	0.202	1.790	<b>0.084</b>	-1.139	0.264	1.731	<b>0.094</b>
	temporomesial rechts	0.657	0.516	1.472	0.152	2.247	<b>0.032</b>	0.142	0.888	1.949	<b>0.061</b>
	occipital rechts	2.201	<b>0.036</b>	-0.310	0.759	-0.816	0.421	-0.136	0.893	3.261	<b>0.003</b>

*b*

Abhängige Variable \ Unabhängige Variable		Alter zu Studienbeginn		Episodenzahl		Suizidalität		Psychotische Symptome	
		F	p	F	p	F	p	F	p
<b>Globale Atrophierate (%)</b>		1.139	0.266	-0.248	0.806	2.197	<b>0.038</b>	0.739	0.466
<b>Regionale Atrophierate (%)</b>	orbitofrontal links	0.767	0.450	-1.210	0.238	0.773	0.447	0.507	0.617
	orbitofrontal rechts	0.331	0.743	-1.412	0.170	0.512	0.613	1.215	0.236
	temporomesial links	0.631	0.534	-0.732	0.471	1.707	0.100	0.401	0.692
	temporomesial rechts	-0.884	0.385	-0.693	0.495	2.907	<b>0.008</b>	2.025	<b>0.054</b>
	occipital rechts	1.203	0.240	-2.090	<b>0.047</b>	-1.971	<b>0.060</b>	1.895	<b>0.070</b>

### 3.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Major Depression

Als *proof-of-concept* Untersuchung wurden Patienten mit Alzheimer Demenz mit einer Gruppe von gesunden Probanden verglichen und zeigten erwartungsgemäß deutlich höhere globale und regionale jährliche Hirnatrophieraten. Zusätzlich fand sich eine spezifische räumliche Verteilung des Atrophieprozesses vor allem im Bereich der Grenzen der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels sowie des linken temporomesialen Randbereiches. Zu beiden Zeitpunkten zeigten sich bei den AD-Patienten deutlich kleinere Volumina der gesamten grauen Substanz und des Kortexes getrennt zu beiden Zeitpunkten im Vergleich zu den Kontrollen.

Im Gegensatz dazu, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der globalen und regionalen jährlichen Hirnatrophieraten sowie der regionalen Atrophieverteilung zwischen der Gesamtgruppe der MD-Patienten und der Kontrollgruppe. Außerdem unterschieden sich die Volumina verschiedener Hirnkompartimente zu beiden Zeitpunkten nicht zwischen den Gruppen. Eine leichte Zunahme der globalen Atrophierate, messreliabilitätsbedingt schwächer auch der regionalen Atrophieraten, mit dem Alter waren ähnlich wie in der Probandengruppe nachweisbar.

Beim Vergleich der klinischen Subgruppen stellten wir fest, dass unipolare MD-Patienten mit Suizidversuchen eine größere globale AR und regionale AR temporomesial rechts als Patienten ohne Suizidversuche bzw. Probanden hatten. Ebenfalls größere Hirnatrophieraten temporomesial rechts zeigten sich bei unipolaren MD-Patienten mit psychotischen Symptomen im Vergleich zu Patienten ohne psychotische Symptome bzw. Probanden. Darüber hinaus stellten wir keinen robusten Zusammenhang zwischen längerer Krankheitsdauer bzw. größerer Episodenzahl und den globalen oder regionalen Atrophieraten, insbesondere bei Berücksichtigung der mit dem Alter physiologisch zunehmenden Atrophieraten, fest. Ein Teil der bipolaren Patienten fiel bezüglich der globalen und regionalen AR durch Ausreißerwerte auf. Bei der gleichzeitigen Analyse klinischer Einflussvariablen (Suizid-Status, Psychose-Status, Episodenzahl, Alter) bestätigte sich innerhalb der unipolaren Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen globaler AR und Suizid-Status mit zusätzlich rechtstemporalem Effekt, während der Zusammenhang mit dem Psychose-Status und der Anzahl der Episoden auf Trendniveau oder marginale Signifikanz abfiel.

### 3.4 Atrophiemessung bei Patienten mit Multipler Sklerose

#### 3.4.1 Klinische Charakteristika der Studienteilnehmer

Die Studiengruppe bestand aus 30 MS Patienten (11 Männer, 19 Frauen). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der ersten MRT lag bei 35.6 Jahren (SD=7.9). 19 Patienten hatten eine Multiple Sklerose vom schubförmig-remittierenden (SR) und elf vom sekundär-progredienten (SP) Verlaufstyp. Im Rahmen einer Therapiestudie mit Interferon  $\beta$ 1a (INF $\beta$ 1a) wurden neun Patienten mit 22  $\mu$ g, elf Patienten mit 44  $\mu$ g INF $\beta$ 1a und andere Patienten mit Placebo jeweils dreimal pro Woche behandelt. Die weiteren klinischen Charakteristika sind in der Tabelle 3.16 zusammengefasst. Als Kontrollgruppe fungierten dieselben Probanden wie bei der Untersuchung der MD-Patienten.

Bei den MS-MPIP Patienten hatten 22 ein SR-, sechs ein SP- und zwei einen primär progredienten Verlaufstyp.

*Tabelle 3.16 Klinische Charakteristika der MS-Patienten und Probanden*

Klinische Angaben	MS Patienten		Probanden
	QMC	MPIP	
N (♂:♀)	30 (11:19)	33 (12:21)	18 (7:11)
Alter bei Studienbeginn (J)	35.7 ± 7.9	34.7 ± 7.7	46.2 ± 18.2
Beobachtungszeit (J)	1	3.4 ± 1.3	2.6 ± 1.4
Schubzahl (total)	5.5 ± 3.8	5.5 ± 3.5 (N=20)	k. A.
Schubrate	2.6 ± 1.9	k. A.	
Krankheitsdauer (J)	8.2 ± 6.5	9.3 ± 5.8	
EDSS zu Studienanfang	3.1 ± 2.1	2.1 ± 1.2 (N=28)	
EDSS nach 12 Monaten	3.6 ± 2.0	k. A.	
EDSS nach 48 Monaten (zum Studienende <sup>†</sup> )	4.2 ± 2.3	2.5 <sup>†</sup> ± 1.4 (N=30)	

#### 3.4.2 Globale und regionale Hirnatrophieraten im Vergleich zu Probanden

Die globale und regionale Hirnatrophie wurde für die Probanden und MS-QMC Patientengruppe im Längsschnitt anhand T1, [SIENA\_SPM], für die MS-MPIP-Gruppe – mit T2, [SIENA\_fg, m] bestimmt (Tabelle 3.17).

MS-QMC: Die durchschnittliche globale AR lag für die MS (QMC) Patienten bei 0.58%. Der MW-Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen (ANCOVA, Alter als Kovariate) ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied ( $p=0.248$ , Tabelle 3.17). Ebenso zeigten sich keine signifikanten MW-Unterschiede für die regionalen Analysen mit Ausnahme eines Trends

occipital rechts ( $p=0.053$ ). Einen Überblick über die globalen und regionalen Atrophieraten der Patienten und Kontrollen zeigt die Abbildung 3.20.

Im Einstichproben-T-Test gegen Null zeigte sich, dass die mittleren globalen und regionalen Atrophieraten beidermaßen der MS-Patienten (mit Ausnahme orbitofrontal links) sowie der gesunden Probanden signifikant von Null unterschiedlich sind (Tabelle 3.18).

**MS-MPIP:** Die durchschnittliche globale AR lag bei  $0.39 \pm 0.49$  ohne signifikante Unterschiede zu den Kontrollen (ANCOVA,  $p=0.519$ , Tabelle 3.17).

**Tabelle 3.17 Globale und regionale Atrophieraten ( $MW \pm SD$ ) der MS-Patienten und Probanden**

Atrophieraten (%)		MS-Patienten		Probanden (N=18)	Kovarianzanalysen <sup>1</sup>			
					Probanden vs. MS-QMC		Probanden vs. MS-MPIP	
		QMC (N=30)	MPIP (N=33)		F	p	F	p
<b>Global</b>		$0.58 \pm 1.22$	$0.39 \pm 0.49$	$0.38 \pm 0.41$	1.372	0.248	0.423	0.519
<b>Regional</b>	Orbitofrontal links	$0.30 \pm 1.12$	k. A.	$0.22 \pm 0.34$	0.052	0.820	k. A.	
	Orbitofrontal rechts	$0.41 \pm 1.05$		$0.22 \pm 0.43$	0.415	0.523		
	Temporomesial links	$0.44 \pm 0.81$		$0.25 \pm 0.49$	0.924	0.342		
	Temporomesial rechts	$0.50 \pm 1.14$		$0.39 \pm 0.57$	0.637	0.429		
	Occipital rechts	$0.71 \pm 1.25$		$0.26 \pm 0.40$	3.940	0.053		

<sup>1</sup>Kovarianzanalysen: ANCOVA für die Abschätzung der globalen AR, MANCOVA für die regionalen AR, jeweils Alter als Kovariate

**Tabelle 3.18 Vergleich der globalen und regionalen Atrophieraten der MS-QMC-Patienten (N=30) und Probanden (N=18) mit dem Erwartungswert Null**  
*MW  $\pm$  SD s. Tabelle 3.17*

Atrophieraten		Einstichproben-T-Test			
		MS-Patienten (N=30)		Probanden (N=18)	
		T-Wert	Signifikanz	T-Wert	Signifikanz
<b>Global</b>		2.605	<b>0.014</b>	3.885	<b>0.001</b>
<b>Regional</b>	Orbitofrontal links	1.471	0.152	2.733	<b>0.014</b>
	Orbitofrontal rechts	2.110	<b>0.044</b>	2.159	<b>0.045</b>
	Temporomesial links	2.951	<b>0.006</b>	2.206	<b>0.041</b>
	Temporomesial rechts	2.417	<b>0.022</b>	2.918	<b>0.010</b>
	Occipital rechts	3.106	<b>0.004</b>	2.829	<b>0.012</b>

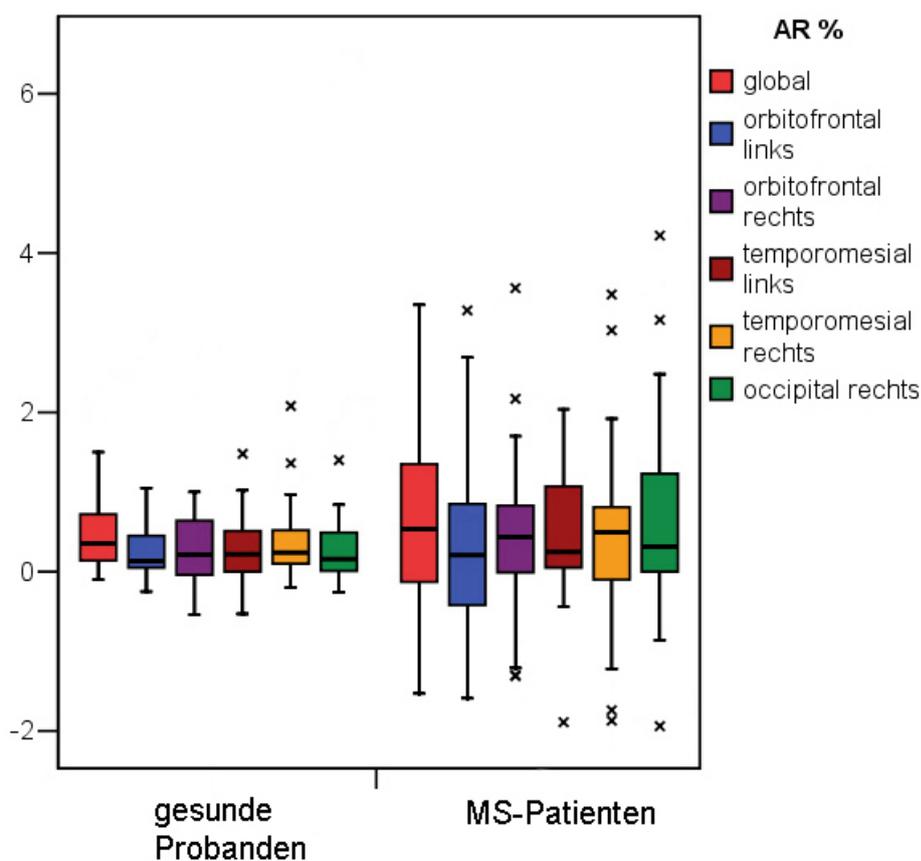


Abbildung 3.20 Globale und regionale Atrophieraten der MS-Patienten (QMC, N=30) und Probanden (N=18)

In beiden Gruppen zeigen sich signifikante Korrelationen (nach Ausschluss von zwei technisch bedingten Ausreißern aus der Wertung, s. Abbildung 3.21) mit der globalen AR und verschiedenen regionalen AR (Tabelle 3.19).

Tabelle 3.19 Korrelation zwischen Atrophieraten der MS-Patienten (N=28) bzw. Probanden (N=18) mit dem Alter

Atrophieraten (%)		Korrelation (Pearson)			
		MS-Patienten (N=28)		Probanden (N=18)	
		PKK	p	PKK	p
<b>Global</b>		0.449	<b>0.017</b>	0.696	<b>0.001</b>
<b>Regional</b>	Orbitofrontal links	n. s.		n. s.	
	Orbitofrontal rechts				
	Temporomesial links	0.422		<b>0.025</b>	
	Temporomesial rechts				
	Occipital rechts	0.448	<b>0.017</b>	0.426	<b>0.078</b>

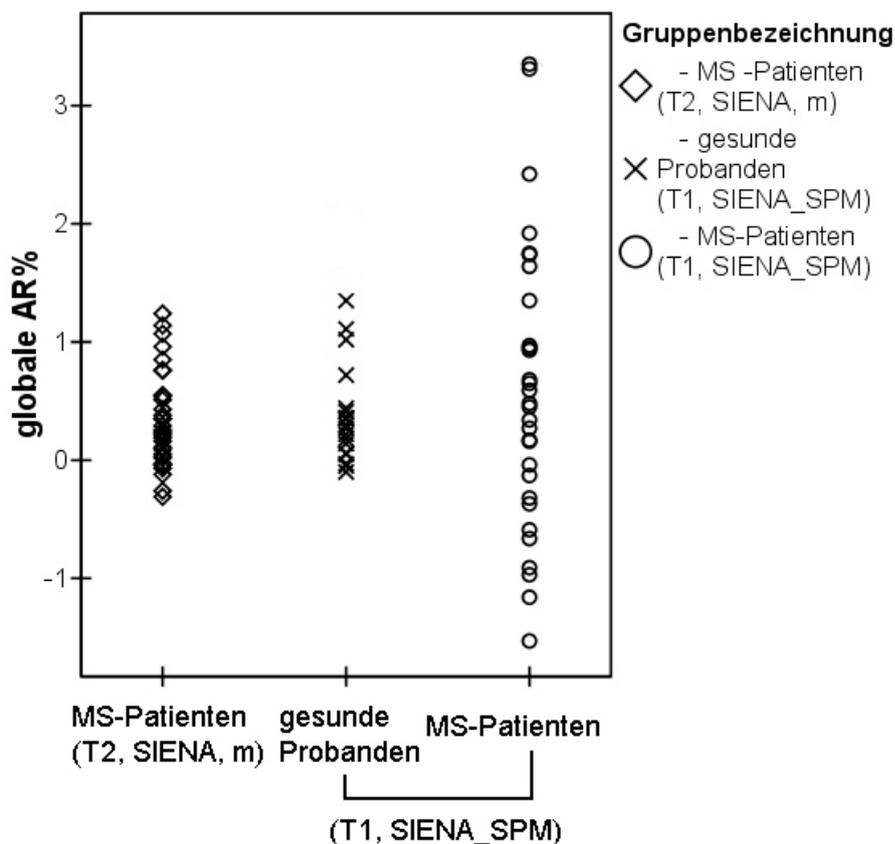


Abbildung 3.21 Globale Atrophieraten der MS-Patienten (QMC, N=30 und MPIP, N=33) und Probanden (N=18)

### 3.4.3 Getrennte Analyse von grauer und weißer Substanz

Weiterhin untersuchten wir, ob sich die Volumina der grauen (GM) bzw. weißen (WM) Substanz und des Kortexes (GMp) von MS-Patienten im Beobachtungszeitraum signifikant ändern. Ein Fall wurde wegen unplausibler SIENAX-Ergebnisse aus der Wertung genommen (verbleibend N=29). Für die gesamte graue Substanz zeigte sich ein signifikanter Volumenverlust von 3% ( $p < 0.001$ , Tabelle 3.20a). Dieses Ergebnis wurde bestätigt durch die Analysen der gesamten grauen Substanz nach Normalisierung auf die Schädelgröße ( $p = 0.006$ ) und der kortikalen grauen Substanz (Trend –  $p = 0.050$ ). Getrennt nach Geschlechtern (Tabelle 3.20b) bestätigte sich der Effekt für GM ( $p = 0.021$  für männliche und  $p = 0.002$  für weibliche Patienten). Für NGM beider Geschlechter ( $p = 0.056$  bzw.  $p = 0.060$ ) und GMp der männlichen Patienten ( $p = 0.069$ ) ergaben sich Trends. Für WM (jedoch nicht NWM) zeigte sich ein Trend bei den weiblichen Patienten ( $p = 0.050$ ).

**Tabelle 3.20 a, b Hirnvolumina der MS-Patienten (N=29) zum Zeitpunkt 1 und 2 und Mittelwertvergleich gesamt (a) und nach Geschlechtern getrennt (b)**

a

SIENAX Hirnkompimente (cm <sup>3</sup> )	MW ± SD		Volumen- differenz (%)	T-Test für die Mittelwertgleichheit	
	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2		T	P
<b>GM</b>	615511±60777	596489±65932	-3.1	4.531	<b>&lt;0.001</b>
<b>WM</b>	491961±54719	488281±57671	-0.7	0.973	0.339
<b>GMp</b>	637905±41953	626505±51314	-1.8	2.045	<b>0.050</b>
<b>NGM</b>	839688±47429	820135±57107	-2.3	2.953	<b>0.006</b>
<b>NWM</b>	671061±50010	671429±54408	0.1	-0.062	0.951
<b>BV</b>	1107472±107894	1084771±117708	-2.1	4.151	<b>&lt;0.001</b>
<b>NBV</b>	1510749±79446	1491565±98547	-1.3	1.999	<b>0.055</b>

b

SIENAX Hirnkompimente (cm <sup>3</sup> )	MW ± SD				T-Test für die Mittelwert- gleichheit	
	Männer (♂=10)		Frauen (♀=19)		T	P
	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	♂	♀
<b>GM</b>	654953 ± 53331	630520 ± 57479	594751 ± 54814	578577 ± 64251	2.797 <b>0.021</b>	3.576 <b>0.002</b>
<b>WM</b>	530015 ± 48012	536927 ± 44575	471933 ± 47719	462678 ± 46621	-1.145 0.282	2.105 <b>0.050</b>
<b>GMp</b>	644706 ± 634325	626475 ± 49689	634325 ± 37976	626521 ± 53493	2.066 <b>0.069</b>	1.091 0.290
<b>NGM</b>	843325 ± 56670	817360 ± 54527	837774 ± 43384	821595 ± 59832	2.188 <b>0.056</b>	2.004 <b>0.060</b>
<b>NWM</b>	681060 ± 28579	696042 ± 39643	665798 ± 58286	658475 ± 57493	-1.834 0.100	0.966 0.347

(N)GM: (normalisierte) graue Substanz, (N)WM: (normalisierte) weiße Substanz, GMp: Kortex, (N)BV: (normalisiertes) Hirnvolumen

Der direkte Vergleich von MS-Patienten- und Probandendaten jeweils zum ersten und zweiten Beobachtungszeitpunkt lieferte wahrscheinlich wegen des Einflusses der Kontrastmittelgabe bei den Patienten unplausible Ergebnisse (s. Diskussion).

Anschließend wurden die Längsschnitt-AR der MS-Patienten mit den Probanden verglichen (s. 2.5) (Tabelle 3.21). Im Vergleich zu Kontrollen zeigte sich eine signifikant höhere AR für GM und NGM in der MS-Gruppe ( $p < 0.001$  bzw.  $p = 0.03$ ), für die kortikale GM bestand ein Trend ( $p = 0.06$ ).

Es fanden sich Korrelationen zwischen dem Patientenalter und GM, jedoch nicht mit WM (Abbildung 3.22). Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen  $\Delta$ GM bzw.  $\Delta$ WM und dem Patientenalter, korreliert dagegen mit der globalen Atrophierate (Abbildung 3.23). Der Zusammenhang zwischen der globalen Atrophierate und dem Alter bei Kontrollpersonen wurde bereits im Kapitel 3.3 beschrieben.

Tabelle 3.21 Atrophieraten verschiedener Hirnkompartimente der MS-Patienten und Probanden

Atrophieraten (%) ( $\Delta$ SIENAX)	MW $\pm$ SD		T-Test für die Mittelwertgleichheit	
	Probanden (N=18)	Patienten (N=29)	T	p
<b>GM</b>	-0.40 $\pm$ 1.00	-3.14 $\pm$ 3.59	3.87	<b>&lt;0.001</b>
<b>WM</b>	0.05 $\pm$ 1.20	-0.74 $\pm$ 4.32	0.92	0.37
<b>GMP</b>	0.78 $\pm$ 4.02	-1.80 $\pm$ 4.74	1.92	<b>0.06</b>
<b>NGM</b>	0.47 $\pm$ 3.73	-2.32 $\pm$ 4.21	2.31	<b>0.03</b>
<b>NWM</b>	0.91 $\pm$ 3.12	0.10 $\pm$ 4.79	0.63	0.53
<b>BV</b>	-0.20 $\pm$ 0.75	-2.12 $\pm$ 2.76	3.55	<b>0.001</b>
<b>NBV</b>	0.67 $\pm$ 3.36	-1.29 $\pm$ 3.49	1.90	<b>0.06</b>

(N)GM: (normalisierte) graue Substanz, (N)WM: (normalisierte) weiße Substanz, GMP: Kortex, (N)BV: (normalisiertes) Hirnvolumen

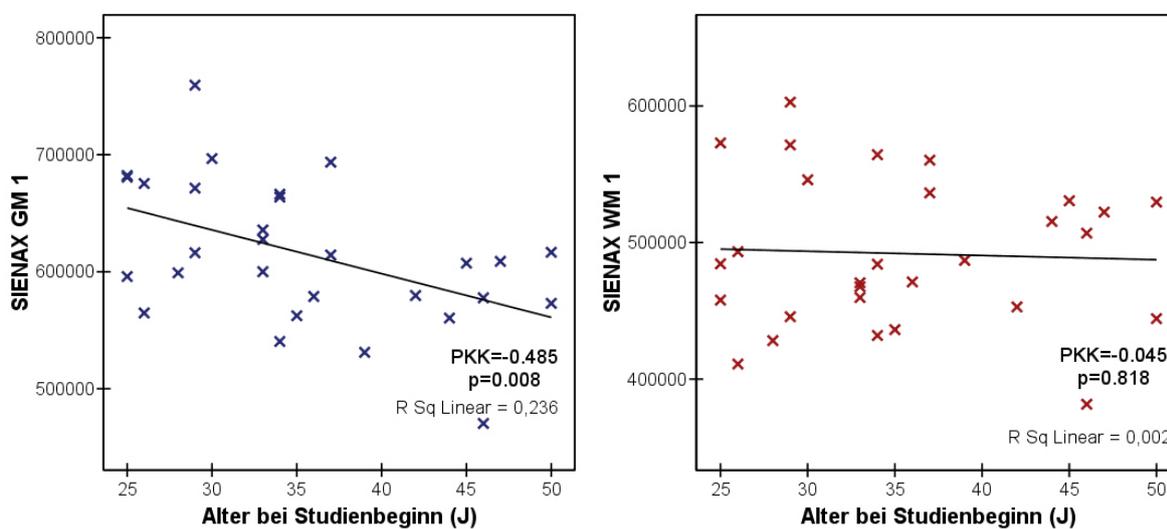
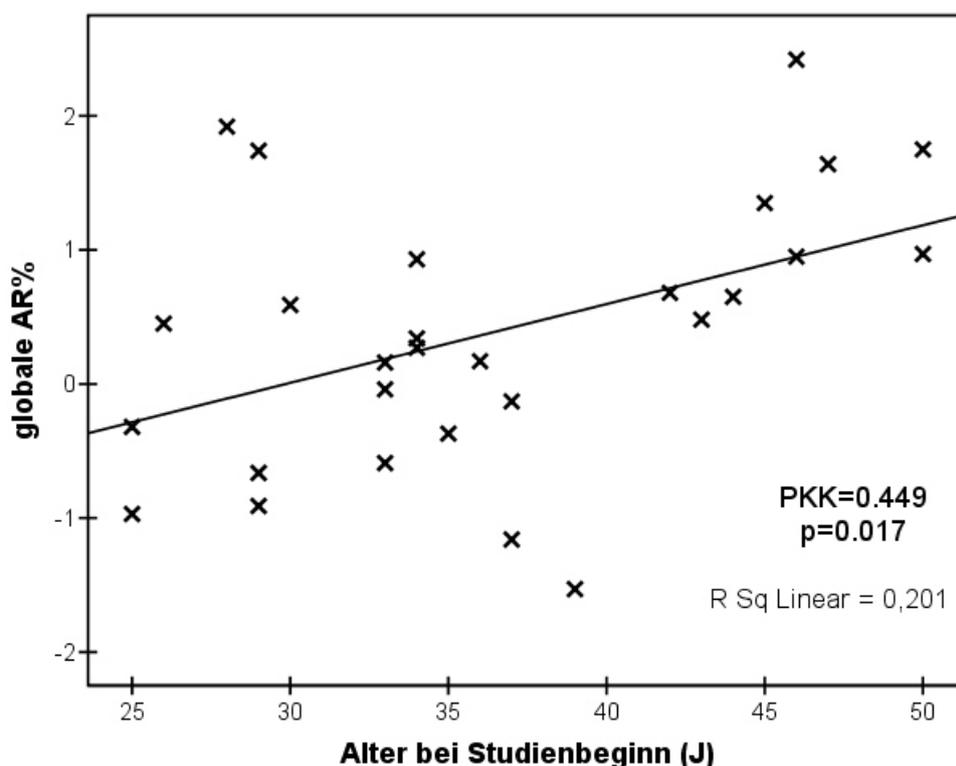


Abbildung 3.22 Zusammenhang zwischen den Volumina der grauen bzw. weißen Substanz jeweils zu Studienbeginn und Patientenalter

Korrelationen (Pearson) und lineare Koeffizienten

GM1(2): Volumen der grauen Substanz zum ersten (zweiten) Zeitpunkt ( $\text{cm}^3$ ), WM1(2): Volumen der weißen Substanz zum ersten (zweiten) Zeitpunkt ( $\text{cm}^3$ )



**Abbildung 3.23** Korrelation der globalen Hirnatrophieraten mit dem Alter der MS-Patienten zum Studienbeginn  
 Ausschluss von zwei Ausreißern s. Abbildung 3.21  
 AR: Atrophierate

### 3.4.4 Einfluss verschiedener klinischer Parameter auf die Atrophieraten

#### 3.4.4.1 Einfluss von MS-Verlaufstyp und Medikation

Zur Untersuchung der Relation zwischen der globalen AR und dem MS-Verlaufstyp wurden ANOVA bzw. ANCOVA mit Patientenalter als Kovariate durchgeführt. Anhand dieser Analysen stellten wir keinen signifikanten Unterschied der globalen Hirnatrophierate zwischen MS-Patienten mit schubförmig remittierenden und sekundär progredienten MS-Verlaufstypen fest. Die Kovarianzanalyse (MANCOVA mit Patientenalter zu Studienbeginn als Kovariate, N=29) für Atrophieraten der grauen und weißen Substanz ( $\Delta$ GM,  $\Delta$ WMM, ggf.  $\Delta$ NGM,  $\Delta$ NWM) mit SIENAX getrennt gemessen zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, abgesehen von einer schwachen Assoziation zwischen dem MS-Verlaufstyp und NWM ( $F=3.061$   $p=0.092$ ).

Der analog getestete Einfluss unterschiedlicher Therapie-Schemata (INF $\beta$ 1a 22 $\mu$ g, 44 $\mu$ g und Placebo dreimal wöchentlich) auf die globale Hirnatrophie war ebenfalls nicht signifikant.

Der analog (MANCOVA s. o.) getestete Einfluss des Therapie-Schemas auf die Atrophieraten der grauen und weißen Substanz ( $\Delta$ GM,  $\Delta$ WMM) zeigte einen Trend ( $F=2.664$ ,  $p=0.089$ ) für die Änderung der grauen Substanz, sonst jedoch keinen Zusammenhang.

### 3.4.4.2 Einfluss von Krankheitsdauer, Schubzahl und Schubrate

#### Korrelationen

Die Korrelationsanalyse zwischen der globalen AR und Krankheitsdauer, Schubzahl und Schubrate (

Tabelle 3.22) zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der globalen Atrophierate und Krankheitsdauer ( $p=0.026$ ). Nach der Alterskorrektur bestand ein Trend ( $p=0.086$ ). Für die weiße Substanz ergaben sich partielle Korrelationen auf Trendniveau ( $p_{\Delta WWM}=0.065$ ) bzw. signifikant ( $p_{\Delta NWM}=0.012$ ).

**Tabelle 3.22 Korrelationen zwischen der globalen Hirnatrophierate (N=30) bzw. den Hirnatrophieraten der grauen und weißen Substanz der MS Patienten (N=29) und Krankheitsdauer, Schubzahl bzw. Schubrate**

Klinische Parameter AR (%)	Krankheitsdauer <sup>1</sup>				Schubrate				Schubzahl			
	SK <sup>2</sup>		PC <sup>3</sup>		SK		PC		SK		PC	
	$\rho$	p	K	p	$\rho$	p	K	p	$\rho$	p	K	p
<b>Global</b>	0.406	<b>0.026</b>	0.324	<b>0.086</b>	n. s.				n. s.			
<b><math>\Delta</math>GM</b>	n. s.											
<b><math>\Delta</math>WM</b>	0.368	<b>0.050</b>	0.354	<b>0.065</b>								
<b><math>\Delta</math>NGM</b>	n. s.											
<b><math>\Delta</math>NWM</b>	0.298	0.116	0.467	<b>0.012</b>								

$\Delta$ (N)GM: Hirnatrophierate (normalisierter) grauer Substanz,  $\Delta$ (N)WM: Hirnatrophierate (normalisierter) weißer Substanz

<sup>1</sup>Da die Hirnatrophie mit dem Alter signifikant korreliert (Abbildung 3.22), wurde eine partielle Alterskorrektur durchgeführt.

<sup>2</sup>SK – Spearman Korrelationskoeffizient

<sup>3</sup>PC – partielle Alterskorrektur

#### Gruppenanalyse des Einflusses der Krankheitsdauer

Um nichtlineare Zusammenhänge einschließlich Plateaueffekte nicht zu übersehen, wurden die MS-Patienten je nach Krankheitsdauer in zwei Gruppen (Median-Split) aufgeteilt (Abbildung 3.24). Das durchschnittliche Alter betrug im Mittel in der Patientengruppe mit einer Krankheitsdauer  $\leq 6.5$  Jahre 31 Jahre,  $> 6.5$  Jahre im Mittel 39 Jahre (jeweils N=15) und 45 Jahre in der Probandengruppe (N=18).

In der ANCOVA für die globale Atrophierate mit der Krankheitsdauer als festen Faktor und dem Alter als Kovariate wurde ein signifikanter Einfluss des Gruppenstatus ( $F=3.306$   $p=0.046$ ) festgestellt. Die nachfolgenden Kontrasttests zeigten, dass gesunde Probanden eine signifikant kleinere globale AR als MS-Patienten mit einer Krankheitsdauer  $> 6.5$  Jahre haben

( $p=0.043$ ). Außerdem wiesen diese Patienten signifikant größere globale AR ( $p=0.029$ ) als MS-Patienten mit einer Krankheitsdauer  $\leq 6.5$  Jahre auf.

Weiterhin wurde getestet, ob die Erkrankungsdauer das Volumen der grauen bzw. weißen Substanz (nativ und normalisiert) beeinflusst. Dafür wurde ANCOVAs (mit der Krankheitsdauer als Hauptfaktor (dreistufig: Krankheitsdauer  $> 6.5$  Jahre, Krankheitsdauer  $\leq 6.5$  Jahre und Kontrollen,  $N_{\text{gesamt}}=47$ ) und dem Alter als Kovariate durchgeführt. Für die Volumenänderung von GM und WM zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt ( $F=4.126$ ,  $p=0.023$  und  $F=4.573$ ,  $p=0.016$ ). Das Ergebnis für  $\Delta\text{NGM}$  war nicht signifikant. Für  $\Delta\text{NWM}$  bestand ein Trend ( $F=3.207$ ,  $p=0.050$ ). In den post-hoc-Tests zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Probanden und Patienten mit der kürzeren Krankheitsdauer für  $\Delta\text{GM}$  und  $\Delta\text{WM}$  ( $p_{\Delta\text{GM}}=0.029$ ,  $p_{\Delta\text{WM}}=0.029$ ), zwischen den Probanden und den MS-Patienten mit der längeren Krankheitsdauer für die  $\Delta\text{GM}$  ( $p_{\Delta\text{GM}}=0.011$ ) und zwischen den Patienten mit der Krankheitsdauer größer bzw. kleiner 6.5 Jahre für WM und NWM ( $p_{\Delta\text{WM}}=0.005$ ,  $p_{\Delta\text{NWM}}=0.016$ ).

Bei der Wiederholung der analogen Analyse innerhalb der MS-Gruppe (zweistufiger Hauptfaktor,  $N=29$ ) bestand lediglich ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und der Änderung von WM ( $F_{\Delta\text{WM}}=5.936$ ,  $p_{\Delta\text{WM}}=0.022$  bzw.  $F_{\Delta\text{NWM}}=7.994$ ,  $p_{\Delta\text{NWM}}=0.009$ ) in dem Sinne, dass die Gruppe mit der längeren Krankheitsdauer einen größeren Verlust der weißen Substanz zeigte.

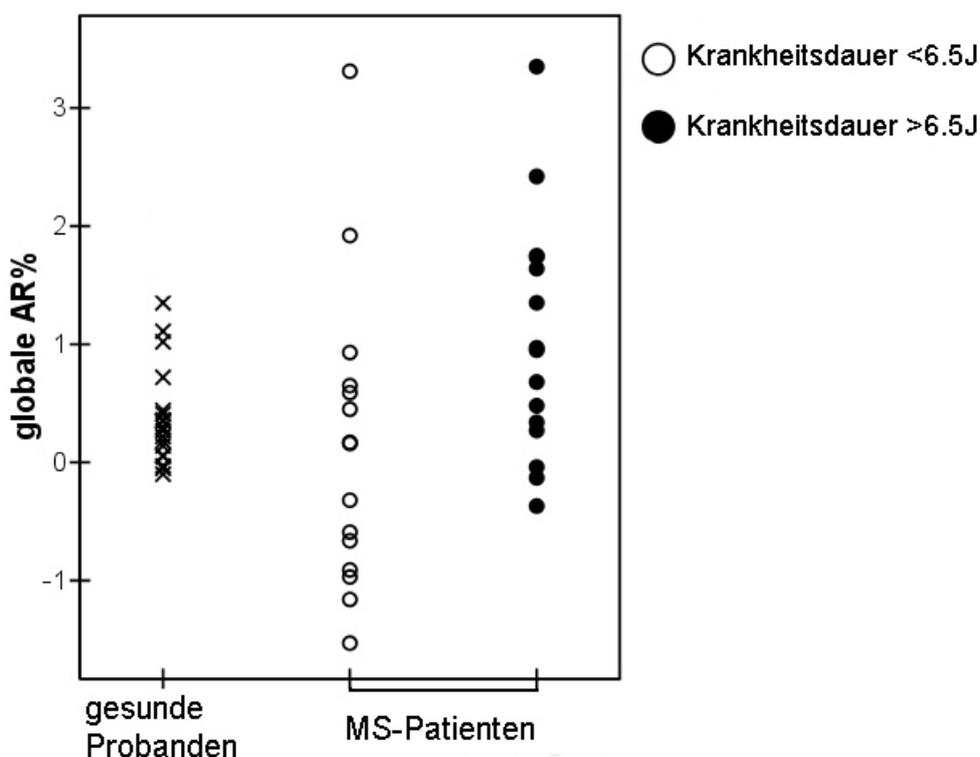


Abbildung 3.24 Globale Atrophieraten der MS-Patienten und Probanden: Median-Split nach der Krankheitsdauer

### 3.4.4.3 Korrelationen zwischen MRT-Daten und EDSS-Status sowie EDSS-Änderungen

Die Untersuchung der Beziehung zwischen der globalen AR bzw. der AR für die graue und weiße Substanz und den EDSS-Werten erfolgte durch Korrelationsanalysen (Tabelle 3.23). Dabei zeigten sich (nach dem Ausschluss von zwei Ausreißern, s. Abbildung 3.21) ein signifikanter Zusammenhang zwischen der globalen AR und dem EDSS nach einem Jahr bzw. nach vier Jahren.

Zwischen der GM-Atrophierate und der EDSS-Änderung in den folgenden vier Jahren zeigte sich ein Trendeffekt ( $p=0.050$ ). Deutliche Signifikanzen bezüglich der mittelfristigen Vorhersagen (EDSS Änderung in den folgenden vier Jahren und in den letzten drei Jahren) zeigten sich für die normalisierten GM-Atrophieraten. Die Ergebnisse für die weiße Substanz waren inkonsistent (Tabelle 3.23). Nach Alterskorrektur bestand noch ein Trend ( $F=0.362$   $p=0.058$ ) für den Zusammenhang zwischen der AR der normalisierten GM und der EDSS-Änderung über vier Jahre.

Bei der Untersuchung von EDSS und Volumina der Hirnkompartimente für getrennte Zeitpunkte war die Korrelation zwischen NGM2 und EDSS nach vier Jahren signifikant ( $\rho=-0.418$   $p=0.024$ ).

**Tabelle 3.23 Korrelation der globalen bzw. regionalen Atrophieraten der MS-Patienten mit EDSS**

Korrelationen (Spearman)	Globale Atrophierate (%) SIENA (N=28)	Atrophieraten (%) $\Delta$ SIENAX (N=29)			
		GM	WM	NGM	NWM
EDSS 0 $\rho$ -Wert $p$ -Wert	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
EDSS 12 $\rho$ -Wert $p$ -Wert	0.364 <b>0.057</b>	n. s.	-0.343 <b>0.068</b>	n. s.	n. s.
EDSS 48 $\rho$ -Wert $p$ -Wert	0.342 <b>0.075</b>	n. s.	n. s.	-0.330 <b>0.080</b>	n. s.
$\Delta$ EDSS 12/0 $\rho$ -Wert $p$ -Wert	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
$\Delta$ EDSS 48/0 $\rho$ -Wert $p$ -Wert	n. s.	0.367 <b>0.050</b>	n. s.	0.518 <b>0.004</b>	n. s.
$\Delta$ EDSS 48/12 $\rho$ -Wert $p$ -Wert	n. s.	n. s.	n. s.	0.396 <b>0.034</b>	n. s.

### 3.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Multiplen Sklerose

Die Gesamtgruppe der MS-Patienten zeigte mit  $0.58 \pm 1.22\%$  eine höhere globale AR, ermittelt durch die SIENA-Methode, als die Kontrollgruppe ( $0.39 \pm 0.49\%$ ). Die mittleren AR beider Gruppen waren signifikant von Null verschieden, der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant. Bei Trennung von grauer und weißer Substanz zeigte sich eine höhere AR für die graue Substanz (um 3%) verglichen mit der weißen Substanz (etwa 0.7%) bei auch deutlich höher geschätzter globaler AR (zwischen 1.3%-2.1%). Für die Diskussion der Ergebnisse wurden die mit der Längsschnittmethode ermittelten Ergebnisse stärker gewichtet (s. Diskussion).

Es bestanden keine robusten Zusammenhänge zwischen MS-Verlaufstyp, Schubzahl, Schubrate und der globalen bzw. gewebstyp-spezifischen AR. Auch zeigte sich kein signifikanter Effekt der Interferontherapie, jedoch eine auf Trendniveau geringere AR der grauen Substanz in der behandelten Gruppe. Bei MS-Patienten mit längerer Krankheitsdauer (> 6.5 Jahre) bestand eine höhere globale AR als bei Patienten mit kürzerer Krankheitsdauer oder Probanden. Eine höhere AR bei der Gewebssklassen war bereits in der Gruppe mit kürzerer Krankheitsdauer nachweisbar, möglicherweise mit weiterer Beschleunigung nach 6.5 Jahren für die weiße Substanz.

Ferner zeigten sich Korrelationen zwischen den Atrophieraten der normalisierten grauen Substanz über das erste Jahr und EDSS-Änderungen über die folgenden drei bzw. vier Jahre. Insbesondere war der Zusammenhang zwischen Atrophierate und der EDSS-Änderung über die folgenden 4 Jahre (gemessen ab dem ersten MRT) auch gegenüber einer Korrektur gegen Alterseffekte robust.

## 4 Diskussion

Primär neurodegenerative Erkrankungen – wie beispielsweise die Alzheimersche Erkrankung – sind durch eine Degeneration von Neuronen oder Gliazellen gekennzeichnet, die mit einer graduellen Funktionsverschlechterung einhergeht. Das radiologische Hauptmerkmal dieser Erkrankungen ist eine Volumenabnahme der entsprechenden Hirnkompartimente, speziell des Kortexes als Ausdruck einer zahlenmäßigen und volumenmäßigen Reduktion neuronaler (und den dendritischer) Elemente und ggf. von Gliazellen. Grundsätzlich können daher radiologische Verfahren, insbesondere basierend auf hochaufgelösten MRT-Bildern, herangezogen werden, um neurodegenerative Teilprozesse auch anderer Erkrankungen zu detektieren. Sowohl bei der Multiplen Sklerose (als primär autoimmun bedingter entzündliche ZNS-Erkrankung) also auch bei schweren depressiven Störungen (als Beispiel aus dem Bereich der Stresserkrankungen) sind in zahlreichen MRT-Studien Volumenveränderungen beschrieben worden. In der vorliegenden Arbeit wurde weitgehend automatischen MRT-Auswertemethoden auf die lokalen Daten angepasst, und dann Patienten mit Multipler Sklerose und Patienten mit depressiven Störungen bezüglich ihrer Hirnatrophie im Querschnitt und im Längsschnitt (i. E. *Atrophierate*) charakterisiert. Die Ergebnisse wurden sowohl neuropsychiatrisch Gesunden (hierbei nur physiologische Atrophie und Atrophieraten erwartet) als auch Patienten mit gesicherter Alzheimer Demenz (deutlich pathologische Atrophieraten erwartet) gegenübergestellt.

### 4.1 Hirnatrophie und Hirnatrophieraten bei Gesunden

Die Magnetresonanztomographie mit ihrem starken Weichteilkontrast und ihrer hohen Auflösung (Rohbilder inzwischen meist  $< 1 \text{ mm}^3$  Voxelauflösung) erlaubt eine detaillierte Untersuchung von Hirnstrukturen. Nachverarbeitungs-Algorithmen sind zusätzlich imstande, auch diffuse, topologisch komplexe und geringfügige Veränderungen zu erfassen, während das menschliche Auge diese relativ kleinen Normabweichungen nicht registriert (Bryan et al. 1994). Obwohl der Begriff „Atrophie“ aus der Pathologie klar als Zellschrumpfung oder – untergang definiert ist, sind die Begriffe „Hirnatrophie“ und „Hirnatrophieraten“ hierbei nicht zwingend als Bezeichnungen für einen pathologischen Prozess anzusehen, sondern eher im radiologischen Sinn als „Hirnvolumenminderung“ im Querschnitt und Längsschnitt zu verstehen<sup>1</sup>.

Mehrere longitudinale Studien untersuchten mit Hilfe von semiautomatischen oder vollautomatischen Methoden das Hirnvolumen gesunder Personen und stellten zunächst fest, dass diese mit dem Alter abnimmt (Mueller et al 1998, Resnick et al. 2000, Resnick et al. 2003, Scahill et al. 2003, Rusinek et al. 2003). Darüber hinaus zeigten die meisten dieser

---

<sup>1</sup> Aufgrund des fließenden Übergangs zwischen physiologischer und pathologischer Atrophie wurden teilweise eigene Begriffe wie „Involution“ – für die physiologische Volumenabnahme – eingeführt.

Studien, dass die Geschwindigkeit der Volumenabnahme bei Gesunden mit dem Alter zunimmt, von etwa 0.2% pro Jahr bei 30–50 Jährigen auf etwa 0.3–0.5% bei 70–80 Jährigen (Fox, Schott 2004).

Auch in einer Reihe von Querschnittsstudien (Blatter et al. 1995, Pfefferbaum et al. 1994, Courchesne et al. 2000, Good et al. 2001, Ge et al. 2002, Benedetti et al. 2006) wurde eine Hirnvolumenabnahme mit zunehmendem Alter durch Berechnung von Korrelationen festgestellt.

Die von uns ermittelte globale jährliche Hirnatrophierate des Probandenkollektivs betrug  $0.38 \pm 0.41\%$  bei einem Durchschnittsalter von 46 Jahren. Dieser Wert liegt im Messbereich anderer longitudinaler Studien (Resnick et al. 2003, Scahill et al. 2003, Rusinek et al. 2003). Außerdem bestätigte sich in unserer Studie eine Zunahme der globalen Hirnatrophierate mit dem Probandenalter von 0.06% auf 1.1%. Auch die gemessene deutlich höhere globale Hirnatrophierate für Patienten mit Alzheimer Demenz ( $1.88 \pm 1.09\%$  pro Jahr) bestätigte, dass die von uns absoluten Messwerte plausibel sind und mit mit Ergebnissen anderer longitudinaler Studien (2–3%, Fox, Schott 2004) verglichen werden können.

Zusätzlich konnten wir die erkrankungsbedingt beschleunigte Volumenabnahme einzelner Hirnkompartimente der AD-Patienten gegenüber gesunden Probanden mit dem Alter demonstrieren: Im Querschnitt zeigten sich bei getrennter Betrachtung einzelner Hirnkompartimente zu Studienbeginn und Studienende bei normalem Alterungsprozess keine eindeutigen Unterschiede, während bei AD-Patienten deutliche Verluste der gesamten und kortikalen grauen Substanz mit bis zu 16% Volumenverlust über den Beobachtungszeitraum ( $1.5 \pm 0.6$  Jahren) zu verzeichnen waren.

Es wurde kein eindeutiger Zusammenhang zwischen regionaler AR und Probandenalter festgestellt. Die Ergebnisse der regionalen longitudinalen Hirnatrophiemessung können aufgrund der unterschiedlichen Definition der Regionen nicht direkt mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen werden. Jedoch waren die Hirnatrophieraten in allen gemessenen Regionen im Probandenkollektiv deutlich niedriger als bei den AD-Patienten.

Eventuell sind die altersbedingten Hirnvolumenänderungen bei Gesunden in Teilregionen durch die Grenzen der Robustheit der Methode nicht detektierbar, da die Zahl der Datenpunkte geringer ist als für eine Ganzhirnmessung. Zum Nachweis möglicher Veränderungen ist eine größere Probandenanzahl erforderlich.

So konnten in größeren Quer- und Längsschnittsstudien regionale Hirnvolumenänderungen gefunden werden: Bei der Untersuchung der regionalen Hirnatrophie im Querschnittsvergleich von Good et al. (2001, N=465 Probanden) kein Alterseffekt bei den Amygdala-, Hippocampus- und entorhinalen Kortextvolumina beobachtet. Dagegen stellte sich ein altersabhängiger Verlust von grauer Substanz im Bereich des Gyrus parietalis superior, der Insula, des Gyrus centralis und des Gyrus cinguli bilateral dar. In einer regionalspezifischen Longitudinalstudie wurde größere Volumenabnahmen in frontalen und parietalen Bereichen, insbesondere ein Verlust an grauer Substanz orbital, frontal inferior, parietal und im Bereich der Insula bzw. des Gyrus cinguli festgestellt (Resnick et al. 2003).

Die Zunahme der Hirnatrophieraten im Alter wird häufig mit zunehmenden Komorbiditäten erklärt. Die Studie von Rusinek et al. 2003 zeigte, dass „sehr gesunde“ 60 bis 80-Jährige nur geringfügig erhöhte Hirnatrophieraten im Vergleich zu wesentlich jüngeren Personen hatten. Zu den Krankheiten, die die Hirnatrophie nach dem 60. Lebensjahr beschleunigen, gehören vor allem die arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und transitorische ischämische Attacken (Akiyama et al. 1997). Außerdem gibt es Hinweise, dass Diabetes mellitus mit überdurchschnittlich vergrößerten Ventrikeln bzw. höheren Atrophieraten assoziiert ist (Knopman 2005, Enzinger et al. 2005). Starkes Rauchen und Alkoholkonsum sowie männliches Geschlecht tragen ebenfalls zu einer beschleunigten Hirnatrophie bei über 60-jährigen bei (Akiyama et al. 1997, Enzinger et al. 2005).

Ferner werden weitere Hirnatrophie beschleunigenden Risikofaktoren wie Östrogenmangel bei Frauen in der Menopause, Kopfverletzungen, starke Läsionen der weißen Substanz jedweglicher Ursache, Adipositas und ein Einfluss des Ausbildungsstatus genannt (Akiyama et al. 1997).

## **4.2 Studiendesignaspekte und methodische Gesichtspunkte**

### **4.2.1 Physiologische Störfaktoren**

Mit dem Einsatz von empfindlichen computerisierten Methoden zur Messung der Hirnatrophie (bis zu ca. 0.5% Hirnvolumenänderung zwischen den Aufnahmen von zwei verschiedenen Zeitpunkten bei einem Individuum (Fox, Freeborough 1997)) stellt sich die Frage nach der Konstanz des Hirnvolumens über kurze Zeiträume. So können Änderungen im Wassergehalt des Hirngewebes eine wichtige Wirkung auf Messungen des globalen Gehirnvolumens haben. Eine Studie (Duning et al. 2005) zeigte, dass Wasserentzug mit ggf. Rehydrierung das Gehirnvolumen signifikant ändern kann (Abnahme um 0.55% nach 16 Stunden Wasserentzug und Zunahme um 0.72% nach Rehydrierung). Auch der Elektrolyt-haushalt (Leadbetter et al. 1999) kann die Ventrikelgröße bzw. das Gehirnvolumen beeinflussen. Diese Tatsache muss vor allem bei Studien an älteren Personen berücksichtigt werden, bei denen die physiologischen Reserven eingeschränkt sind (Allison, Lobo 2004). Obwohl durch den retrospektiven Ansatz dieser Studie der Wasserhaushalt oder das Trinkverhalten nicht kontrolliert werden konnten, ist ein systematischer Fehler hierdurch unwahrscheinlich. Nicht auszuschliessen ist, dass die Empfindlichkeit einer Studie für die Entdeckung kleiner Effekte durch solche Faktoren beeinträchtigt wird.

### **4.2.2 Krankheitsbedingte Störfaktoren**

Außerdem können mit neurologischen Erkrankungen indirekt verbundene Faktoren Hirnvolumenmessungen beeinflussen. Bei akuten MS-Schüben kommt es beispielsweise zu entzündlichem Ödem und Permeabilitätsstörungen der Blut-Hirn-Schranke. Dies kann zu einem kurzfristigen vermehrten Wassergehalt des Gehirns mit Volumenzunahme führen. Im Gegensatz dazu kann die entzündungshemmende Therapie mit Interferon oder die intravenöse Kortikosteroidgabe (Hoogervorst et al. 2002, Rao et al. 2002, Zivadinov 2005) zu einer

Verminderung des Hirnvolumens beitragen, ohne dass tatsächlich eine Neurodegeneration im engeren Sinne stattgefunden hat. Um Störungen dieser Art zu minimieren, sollten MS-Patienten, die etwa zwei Monate vor der Bilddatenerhebung mit Kortikosteroiden intravenös therapiert wurden, nicht an MRT-Studien zum Hirnvolumen teilnehmen (Miller et al. 2002).

Ferner können andere Medikamente das Hirnvolumen beeinflussen. Eine Studie stellte den Zusammenhang zwischen dem Hirnvolumen und der L-Thyroxin-Substitutionstherapie bei Hypothyreoidismus fest (Oatridge et al. 2002). Wiederholt wurde Psychopharmaka wie Antidepressiva (Sheline 2003) und Neuroleptika (Willmore 2005) neuroprotektive Effekte zugeschrieben, die theoretisch zu Verzerrungen führen können, wenn gemischte Patientengruppen analysiert werden. Ähnliche Hinweise wurden aus Tier- und in-vitro-Versuchen für Lithium und andere Stimmungsstabilisatoren (Manji et al. 2000) sowie aus Tierversuchen für verschiedene Subgruppen von Antidepressiva wie Trizyklika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Monoaminoxidase-Hemmer erzielt (Young 2002). Im retrospektiven Ansatz, bei zusätzlich wechselnden Therapieschemata und teilweise unbehandelten Episoden liess sich der Effekt eines möglichen neuroprotektiven Schutzes durch Medikamente in unserer Analyse nicht abtrennen.

#### **4.2.3 Methodische Gesichtspunkte**

Weiterhin können verschiedene technische Gegebenheiten Hirnatrophie-Messungen beeinträchtigen. Diese umfassen Bewegungsartefakte, Änderungen der Magnetfeldhomogenität oder Änderungen der Aufnahmeparameter (Sequenz- und Bildgeometrieparameter) (Whitwell et al. 2001). Die bei Längsschnittstudien manchmal unvermeidbaren planmäßigen Aufrüstungen bzw. Optimierungen von Magnetresonanztomographen können ebenfalls zur Instabilität des Systems führen. Bei manuellen oder automatischen Studien zu Regionalvolumina spielen selbstverständlich die Definitionen der Regionen eine entscheidende Rolle (Sheline 2003).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine vollautomatische Methode zur Hirnatrophiemessung im Längsschnitt (SIENA), sowie ihre Abwandlung für Querschnittsuntersuchungen (SIENAX) verwendet (Smith et al. 2001, Smith et al. 2002). Die Genauigkeit dieser Methode wird von ihren Autoren mit 0.15% für longitudinale Hirnvolumenänderung und mit 0.5–1% Präzision für Querschnittsmessungen angegeben. Inzwischen wurden SIENA und SIENAX in mehreren klinischen Studien angewandt (Stevenson et al. 2002, De Stefano et al. 2003, De Stefano et al. 2004, Valsasina et al. 2005, Peters et al. 2006, Fritz et al. 2006). Ein Vergleich von SIENA(X) mit semi-automatischen Methoden zur Messung der Hirnatrophie (Zivadinov et al. 2003, Sormani et al. 2004) zeigte eine hohe Reproduzierbarkeit, Effizienz und Reliabilität dieser vollautomatischen Methode, auch wenn die Präzision der semiautomatischen Methoden den vollautomatischen Varianten noch etwas überlegen war.

Auch in unserer Studie zeigte sich SIENA weitgehend robust. Die in einigen Fällen unpräzise automatische Hirnextraktion, die als Hauptquelle für die Ungenauigkeit identifiziert wurde, konnte durch eine automatische Segmentierung mit einer anderen Methode (SPM 99) ausgeglichen werden.

In unserer Arbeit erfolgten die Auswertungen (MD, MS) retrospektiv, so dass das Bildmaterial heterogener als bei einer prospektiv geplanten Studie war: Manche Fälle unterschieden sich zwischen der ersten und zweiten Untersuchung bezüglich der Schichtdicke, der Schichtanzahl und der Voxelgröße innerhalb der Schicht. Außerdem waren die Untersuchungen im Rahmen der klinischen Versorgung erfolgt, so dass keine besonderen Maßnahmen für eine genaue Repositionierung durchgeführt worden waren. Bei beiden Patientengruppen stellte sich auch die Frage, ob axiale T2-Schichten mit einer Schichtdicke von ca. 4 mm verwendet werden können, da hierfür jeweils ein größerer Datenpool zur Verfügung stand.

Aus diesen Gründen wurden die in Kapiteln 2.3 und 3.1 beschriebenen Experimente durchgeführt, um zum den Datenpool optimal nutzen zu können und Messfehler aufgrund des heterogenen Materials zu vermeiden. Die Herstellung einer binären Maske für das gesamte Hirn (Hirnextraktion) ist ein problematischer Schritt, der Unterschiede bei der Berechnung der Atrophieraten bewirken kann (Abbildung 3.3, Abbildung 3.4, Tabelle 3.1). Für Querschnittskorrelationen wurden auch SIENAX-Ergebnisse benötigt; hier zeigte sich indirekt aus dem Vergleich mit SIENA, dass die inkomplette Abdeckung des Cerebrums erwartungsgemäß zu Fehlern bei den Querschnittsvolumina führt. Für alle SIENAX-Ergebnisse wurde diese Einschränkung berücksichtigt. Dies verdeutlichte auch den Vorteil von SIENA, da hier eine inkomplette Abdeckung aufgrund der vielen einzelnen Datenpunkte und der Verwendung einer gemeinsamen Maske aus Zeitpunkt 1 und 2 gut kompensiert werden kann.

Als entscheidende Ausschlusskriterien ergaben sich für T1-Datensätze: Voxelgrößenunterschiede über 20% zwischen MRT1 und MRT2, zu großer Schichtzahl- und damit Schichtdickenunterschied (124 versus 60 Schichten). Für T2-Datensätze ergab sich beim wiederholten Repositionierungsexperiment (N=5 Bildpaare) der Verdacht, dass ein systematischer negativer Fehler vorliegen könnte, da sich von Null signifikant verschiedene negative Mittelwerte zeigten (Tabelle 3.4). Dieser Verdacht wurde bei 6 weiteren Probanden mit Repositionierung nicht erhärtet, da sich hier zu den T1-Untersuchungen äquivalente Ergebnisse zeigten. Auch bei Smith et al. (2002) wird beschrieben, dass Schichtdicken bis zu 6 mm keine größere Messgenauigkeit zur Folge haben. (der maximale absolute mediane Fehler – 0.4%) Ein Argument für die Verwendung von T2-Datensätzen mit durchschnittlich 25 Schichten wäre die weniger aufwändige manuelle Maskenerstellung gewesen. Diesbezüglich wurde jedoch demonstriert, dass die automatische Maskengenerierung mit SPM bei T1 (124 Schichten) reliable Ergebnisse lieferte (Abbildung 3.1), die nicht unterscheidbar von manuell nachkorrigierten Masken waren.

Da die Lokalisation und das Ausmaß eines neurodegenerativen Vorgangs bei MD nicht eindeutig bekannt sind, lässt sich nicht mit Sicherheit vorhersagen, welche Methode die höchste statistische Empfindlichkeit hat. In unserer Arbeit wurde daher die Hirnatrophie auf drei Ebenen untersucht in Form der globalen Hirnatrophie (SIENA), regionaler Hirnatrophieraten (SIENA mit Regionalmasken) und durch eine voxelweise Analyse (SIENAr). Als alternative Möglichkeiten zur voxelgenauen Analyse von Längsschnittdaten

existieren Methoden aus dem VBM-Bereich (Resnick et al. 2003, Rusinek et al. 2003) oder die Methoden der tensor- bzw. deformationsbasierten Morphometrie (Thompson et al. 2000, Glaser et al. 2004).

### **4.3 Hirnatrophie bei Patienten mit Major Depression**

#### **4.3.1 Neurodegenerative Aspekte der Depression**

Mehrere Querschnittsstudien (Coffey et al. 1993, Dupont et al. 1995, Kumar et al. 2000, Bremner et al. 2000) fanden keine Hinweise darauf, dass MD-Patienten kleinere globale Hirnvolumina als Gesunde aufweisen. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie waren keine anderen longitudinalen Hirnatrophiemessungen bei MD-Patienten bekannt.

In unserer Arbeit stellten wir keinen signifikanten Unterschied der globalen Hirnatrophierate zwischen Patienten und Probanden fest, wenn alle Patienten mit der Anamnese einer unipolaren bzw. bipolaren Depression zusammen untersucht wurden und die Hirnatrophierate auf eine jährliche Rate umgerechnet wurde. Dies deckt sich grundsätzlich mit den erwähnten Querschnittsstudien, da diese zumindest in Extremfällen dann eine etablierte globale Hirnatrophie detektierten müssten. Die Sensitivität unserer Studie könnte jedoch durch das retrospektive Studiendesign und damit unkontrollierte Faktoren wie Krankheitsbeginn, Therapie und Komorbiditäten sowie die unterschiedlichen Untersuchungszeiträume, suboptimal sein.

Nachdem eine Mitbeteiligung des limbischen Systems und der Basalganglien an der Entwicklung von Depressionen angenommen wird (Drevets 2000), untersuchten viele Studien gezielt strukturelle Hirnveränderungen vor allem im Bereich dieser Strukturen.

Tatsächlich fanden mehrere MRT-Querschnittsstudien regionale strukturelle Veränderungen der temporomesialen Strukturen, des präfrontalen Kortexes oder der Basalganglien bei MD-Patienten. So wurde in mehreren Studien sowohl bilateral (Sheline et al. 1996, Shah et al. 1998, Sheline et al. 1999, Frodl et al. 2002b, MacQueen et al. 2003) als auch linksbetont (Bremner et al. 2000) oder rechtsbetont ein vermindertes Hippocampusvolumen bei MD-Patienten festgestellt.

Sheline et al. zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Depressionsdauer und dem Hippocampusvolumen (Sheline et al. 1999, Sheline et al. 2003). Überdies stellte sie fest, dass die Patienten, die über längere Zeit unter nicht therapierten Depressionen litten, eine ausgeprägtere größere Hippocampusvolumenreduktion als die mit Antidepressiva therapierten Patienten hatten. Aufgrund dieser Befunde aus der Bildgebung wurde ein neuroprotektiver Effekt von Antidepressiva abgeleitet.

Ferner gab es Hinweise auf eine Beschleunigung der hippocampalen Volumenverminderung mit der zunehmenden Anzahl der depressiven Episoden (Campbell, MacQueen 2004) und auf eine positive Korrelation zwischen Hippocampusatrophie und Therapieansprache (Shah et al. 1998, Vakili et al. 2000). Darüber hinaus wurde eine Verminderung des hippocampalen

Volumens bei remittierten, nicht therapierten Patienten mit MD festgestellt (Neumeister 2005).

Es zeigte sich nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr, dass die nicht remittierte MD-Patienten kleinere Hippocampi beidseits gegenüber weiterhin stabil remittierten Patienten bzw. ein kleineres rechtsseitiges Hippocampusvolumen gegenüber gesunden Kontrollen aufwiesen (Frodl et al. 2004a). Außerdem wurden signifikant kleinere Volumina der grauen und weißen Substanz in den Hippocampi der MD-Patientengruppe, die homozygote L-Allelträger des Serotonin-Transporters waren, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe mit dem gleichen Genotyp, bzw. den Gruppen mit anderen Genotypkonstellationen nach vier Jahren Beobachtungszeit festgestellt (Frodl et al. 2004b). Diese bisherigen Hinweise stützen eher die Vorstellung, dass die Hippocampusstruktur genetisch bestimmt ist und den Verlauf der Erkrankung mit beeinflusst, während bisher keine gravierende Schädigung des Hippocampus direkt longitudinal auf der Basis von MRT-Daten demonstriert wurde.

In mehreren Studien wird über strukturelle Veränderungen in einzelnen Regionen des frontalen Kortex insbesondere über Volumenminderungen im präfrontalen Kortex und Gyrus cinguli bei MD-Patienten im Vergleich zu Gesunden berichtet (Coffman et al. 1990, Coffey et al. 1993, Bell-McGinty et al. 2002, Bremner et al. 2002, Ballmaier et al. 2004a, Ballmaier et al. 2004b). So stellten Coffey et al. (1993) eine signifikante Verkleinerung (bis zu 7%) des frontalen Hirnlappens bei 48 Patienten mit schwerer MD im Vergleich zur Kontrollgruppe fest, während Bremner et al. (2002) eine Volumenverminderung des orbitofrontalen Kortexes bei 15 Patienten mit MD im Vergleich zu 20 Kontrollpersonen dokumentierten. Laut einer Studie von Drevets et al. (1997) erreicht die Reduktion des subgenualen präfrontalen Kortex eine Größenordnung von bis zu 48%. Außerdem wurde bei Patienten mit *late-onset* Depression eine Hirnvolumenreduktion im orbitofrontalen Bereich bilateral, sowie eine fokale Volumenabnahme sowie eine Volumenabnahme des orbitofrontalen Kortexes festgestellt (Ballmaier et al. 2004a).

Weiterhin wurde vor allem bei Patienten mit *late-onset* Depression eine erhöhte Rate von Hyperintensitäten der weißen Substanz im Frontallappen, die mit einer Abnahme des Frontallappenvolumens einherging, ermittelt (Kumar et al. 1998, Kumar et al. 2000).

Die verschiedenen morphometrischen Studien zur Amygdala ergaben uneinheitliche Ergebnisse, was zum Teil an technischen Schwierigkeiten bei der Messung dieser Struktur liegt (Sheline 2003). Es wurde über eine bilaterale Volumenzunahme bei Patienten mit der ersten depressiven Episode (Frodl et al. 2002a), einen Verlust der normalen Asymmetrie (Mervaala et al. 2000) bzw. eine asymmetrische Volumenzunahme (Bremner et al. 2000) bei Patienten mit MD berichtet. Laut einer longitudinalen Studie von Frodl et al. (2004a) blieb allerdings das Amygdala-Volumen bei 30 Patienten mit MD während der Beobachtungszeit von einem Jahr konstant.

Überdies gibt es Hinweise auf atrophische Veränderungen der Basalganglien insbesondere bei Patienten mit *late-onset* Depression (Husain 1991, Krishnan et al. 1992, Greenwald 1997).

Weiterhin wird über eine Zunahme der Thalamusvolumina und eine Ventrikelvergrößerung bei BD und MD berichtet (Sheline 2003, Kanner 2004).

Aufgrund dieser Ergebnisse aus der Literatur wurden die temporomesialen Regionen sowie die orbitofrontalen Regionen beidseits zusätzlich zu globaler Atrophierate untersucht. Das SIENA-Verfahren erlaubt dagegen keine automatische Messung der Basalganglien.

Obwohl die regionalen Hirnatrophieraten in unserer Studie bei MD-Patienten im Mittel höher als bei Probanden waren, waren diese Unterschiede nicht signifikant. Die regionale Verteilung der Hirnatrophieraten bei MD-Patienten und Gesunden war weitgehend gleich.

Diese Konstellation – höhere Mittelwerte in der Gesamtgruppe ohne Signifikanz bei den globalen und regionalen Atrophieraten mit deutlich höheren Varianzwerten in der Patientengruppe (Tabelle 3.8) – wurde als Hinweis gewertet, dass Subgruppen mit stärkeren Atrophievorgängen existieren könnten.

#### 4.3.2 Hirnatrophie in klinischen Subgruppen

Affektive Störungen umfassen multiple Subgruppen, die beispielsweise nach Ersterkrankungsalter, Vorhandensein von psychotischen Symptomen und kognitiver Dysfunktion, Ausprägungs- und Chronifizierungsgrad und positiver Familienanamnese unterschieden werden können. Außerdem überlappen sie sich symptomatisch mit anderen psychiatrischen Syndromen wie beispielsweise schizoaffektiven Störungen. Nicht in allen Studien wurden die Komorbiditäten der Patienten berücksichtigt. So sind atrophische Veränderungen der Hirnstrukturen (z. B. Volumenabnahme der präfrontalen (Ballmaier et al. 2004b) und frontalen (Kumar et al. 1998) Hirnrinde bei älteren Patienten mit zum Teil späteren Erstmanifestationsalter (*late-onset* Depression) deutlicher ausgeprägt und könnten daher mit vaskulären Komorbiditäten zusammenhängen. Diese Interpretation wird auch dadurch gestützt, dass bei Patienten mit *late-onset* Depression deutlich ausgeprägtere Läsionen der weißen Substanz vorliegen (Hickie et al. 1997, Kumar et al. 1998, de Groot et al. 2000, Nebes et al. 2002).

Nach der Analyse der gesamten MD-Patientengruppe im Vergleich zur Probandengruppe untersuchten wir daher definierte Subgruppen, um möglicherweise spezifische Hirnveränderungen zu detektieren.

Bipolarer Krankheitsverlauf: In unserer Studie zeigten sich bei den Patienten mit bipolarer Störung deutlich größere globale und regionale Hirnatrophieraten ( $MW_{AR}=2.53$   $SD=2.95$ ) als bei Patienten mit unipolarer Depression ( $MW_{AR}=0.40$   $SD=0.60$ ). Jedoch kann angesichts des kleinen Stichprobenumfangs von Patienten mit bipolarer Störung ( $N=5$ ) keine verallgemeinerbare Aussage über die Größe der Hirnatrophieraten bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten mit unipolarer Depression in der vorliegenden Arbeit getroffen werden.

Bisher stellten die meisten Querschnittsstudien keine Unterschiede des globalen Hirnvolumens zwischen bi- und unipolaren MD-Patienten bzw. Kontrollen fest (Soares, Mann 1997, Scherk et al. 2004). Eine Studie zeigte (Strakowski et al. 2002) ein kleineres

Gesamthirnvolumen bei Patienten mit mehrfachen Episoden einer bipolar-affektiven Psychose als bei Gesunden. Eine weitere Querschnittsstudie stellte bei MD-Patienten mit bipolarer Störung erweiterte kortikale Sulci und ein vermindertes Volumen der grauen Substanz im Vergleich zur Kontrollgruppe fest (Lim et al. 1999). Weiterhin wurde eine regionale Verminderung des Hirnvolumens vor allem präfrontal (Coffman et al. 1990) und temporal (Hauser et al. 1989, Altshuler et al. 1991, Harvey et al. 1994) beobachtet. Ferner wurde in einigen Studien beim Vergleich von uni- und bipolaren Patienten eine Amygdala-Volumenvergrößerung und Kleinhirn-Atrophie bei den bipolaren Patienten festgestellt (Scherk et al. 2004).

Die in dieser Studie erkennbaren höheren AR könnten mit Komorbiditäten wie erhöhtem Alkoholkonsum bei bipolarer Störung (Frye, Salloum 2006) oder häufigeren depressiven und manischen Episoden insgesamt (unipolare Patienten:  $3.8 \pm 2.3$  depressive Episoden; bipolare Patienten:  $7.0 \pm 4.1$  depressive Episoden; (Soares, Mann 1997)) zusammenhängen, soweit sie krankheitsbedingt erworben sind.

Suizidalität: Ferner stellten wir einen Zusammenhang zwischen den globalen und temporomesialen Hirnatrophieraten und dem Suizidverhalten von unipolaren MD-Patienten fest. Ursächlich dafür könnte einerseits eine beschleunigte Entwicklung der Hirnatrophie bei sekundären Schäden infolge früherer Suizidversuche oder vorausgehendem Alkohol- und Substanz-Abusus sein, der seinerseits mit suizidalem Verhalten assoziiert ist (Sokero et al. 2003). Andererseits könnten die besondere Schwere der Erkrankung und die verlängerte Krankheitsdauer damit zusammenhängen. Ferner waren drei von insgesamt fünf unipolaren MD-Patienten mit Suizidversuch in der Anamnese mit einer Elektrokrampftherapie behandelt worden, die möglicherweise ebenfalls die Atrophierate beeinflussen könnte. Außerdem ist suizidales Verhalten mit einer deutlicheren Dysregulation der HPA-Achse – gemessen am DEX-CRH-Test<sup>1</sup> in Zusammenhang gesetzt worden (Coryell, Schlessler 2001). Eventuell könnte also in solchen Extremfällen die verstärkte Aktivierung der HPA-Achse neurotoxisch wirken. Zur Klärung sollten MRT-Daten direkt in Verbindung mit HPA-Achsen-Daten analysiert werden.

Psychotische Depression: Auch bei der psychotischen Depression handelt es sich um eine besonders schweren Subtyp der Depression. Eine Studie (O'Brien et al. 1997) ermittelte keine Unterschiede von temporaler und kortikaler Atrophie bei älteren MD-Patienten mit und ohne psychotische Symptome. Dagegen wurde in einer anderen Querschnittsstudie (Simpson et al. 1999) über eine stärkere Hirnatrophie frontotemporal und im Bereich des Hirnstamms und des dritten Ventrikels bei psychotischen im Vergleich zu nichtpsychotischen MD-Patienten berichtet. Die in einer weiteren Studie beschriebene Verkleinerung des subgenualen präfrontalen Kortexes bei MD-Patienten mit psychotischen Symptomen (Coryell et al. 2005) wurde in unserer Studie nicht direkt analysiert. Eine erhöhte Hirnatrophierate orbitofrontal, die diese Region mit umfasste, stellten wir jedoch nicht fest. Unsere Studie bestätigte jedoch, dass MD-Patienten mit psychotischen Symptomen eine höhere Hirnatrophierate

---

<sup>1</sup> Kombiniertes Dexamethason-Suppressions- und Corticotropin Releasing Hormon-Stimulationstest

temporomesial (rechtsseitig) aufweisen als Patienten ohne psychotische Symptomen bzw. Kontrollen. Möglicherweise spielt auch hier der Schweregrad der psychotischen Depression mit verstärkter HPA-Achsen-Aktivierung (Contreras et al. 2007) eine Rolle. Die kausale Richtung des Zusammenhangs kann jedoch nicht in einer derartigen Studie geklärt werden. Eine Überlappung mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis mit vorbeschriebenen temporalen degenerativen Veränderungen (Scherk et al. 2004) ist eine weitere mögliche Interpretation. So wurde bei Patienten mit Schizophrenie eine deutliche Ventrikelvergrößerung und Verminderung des Kortextvolumens temporal und frontal beobachtet (Pearlson, Marsh 1999). Ähnlich wie bei den suizidalen Patienten könnte auch bei den psychotischen Patienten die Elektrokrampftherapie eine Rolle spielen (ca. 30% der Studienpatienten mit psychotischen Symptomen wurde wegen therapieresistenten Beschwerden mit Elektrokrampftherapie behandelt). Jedoch gibt es einige Studien in denen der Elektrokrampftherapie in Tierversuchen ein neuroprotektiver Effekt zugeschrieben wird (Angelucci et al. 2004). Für den Menschen sind diese Ergebnisse nicht eindeutig und zum Teil mit negativen Ergebnissen (Gronli et al. 2007).

#### Einfluss der Krankheitsdauer und Episodenzahl auf die Hirnatrophie bei MD-Patienten

Wiederholt wurde versucht, eine Verbindung zwischen der Depressionsdauer oder der Anzahl der Episoden und dem Ausmaß der Hirnveränderungen herzuleiten. In unserer Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Krankheitsdauer oder Episodenzahl und der globalen oder regionalen Atrophie in der Gruppe der unipolaren Patienten und Alterkorrektur. Positive Korrelationen in der Gesamtgruppe der Patienten waren eher dominiert vom Gruppeneffekt durch die bipolaren Patienten und deren gleichzeitige Assoziation mit mehr Episoden. Eine Studie (Lampe et al. 2003) stellte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Volumenabnahme der grauen Substanz (einschließlich frontaler, temporaler und parietaler, jedoch nicht occipitaler Regionen) und der Krankheitsdauer bei weiblichen MD-Patienten fest. Zudem wurde eine Korrelation zwischen der Depressionsdauer und Hippocampusvolumina ebenfalls bei Frauen ermittelt (Sheline et al. 1999). Jedoch konnten Strakowski und Kollegen (2002) keine Unterschiede zwischen den globalen Hirnvolumina von Patienten mit einer oder mehreren Episoden einer schizoaffektiven Psychose feststellen. Signifikante alterskorrigierte Korrelationen ergaben sich in unserem Datensatz für Männer und Frauen für die Atrophierate der rechtsseitigen orbitofrontalen Region in Bezug auf die Erkrankungsdauer ( $r=-0.650$ ,  $p=0.042$  und  $r=-0.588$ ,  $p=0.010$ ) und auf Trendniveau mit der Anzahl der Episoden ( $r=-0.425$ ,  $p=0.079$ ). Dies ergänzt die Querschnittsbefunde von Lampe et al. im Sinne eines direkten Nachweises beschleunigter Atrophieraten und verweist möglicherweise auf eine erhöhte Empfindlichkeit des orbitofrontalen Kortex, die bereits seit längerem von Neuropathologen hypothetisiert wurde (Rajkowska et al. 1999).

## 4.4 Multiple Sklerose

### 4.4.1 Vergleich zwischen Patienten und Probanden

Die physiologische Hirnatrophierate beträgt nach dem heutigen Wissenstand zwischen 0.1% und 0.3% (Pfefferbaum et al. 1994, Courchesne et al. 2000).

Mehrere Querschnittsstudien (Chard et al. 2002, Bermel et al. 2003, De Stefano et al. 2003, Tedeschi et al. 2005, Sastre-Garriga et al. 2005) konnten objektivieren, dass Patienten mit Multipler Sklerose ein vermindertes Hirnvolumen aufweisen. Dabei wurde der Volumenverlust der grauen (Quarantelli et al. 2003, Sanfilippo et al. 2005), der weißen Substanz (Ge et al. 2001, Sastre-Garriga et al. 2005) oder beider Kompartimente (Chard et al. 2002, Tedeschi et al. 2005) untersucht. Einige Querschnittsstudien zur regionalen Verteilung der Hirnatrophie bei MS stellten eine Abnahme des Thalamus-Volumens (Cifelli et al. 2002, Wylezinska et al. 2003) sowie vorwiegend linksseitige Volumenverluste der grauen Substanz vor allem in den frontotemporalen Strukturen, im Gyrus cinguli anterior und den Nuclei caudati beidseits fest (Pagani et al. 2005, Prinster et al. 2006).

Außerdem zeigten auch mehrere Längsstudien erhöhte Hirnatrophieraten von MS-Patienten im Vergleich zu Probanden (Ge et al. 2000: 27 Patienten mit SR-MS, 9 mit SP-MS und 20 Gesunde, Tiberio et al. 2002: 21 Patient mit SR-MS und 10 Gesunde). Einige Studien zeigten, dass die Hirnatrophie bei MS-Patienten mit der Geschwindigkeit von ca. 0.6–1.0% pro Jahr erfolgt (Fox et al. 2000, Ge et al. 2000, Kalkers et al. 2002).

Es scheint, dass sich eine Hirnatrophie schon früh im Krankheitsverlauf bei allen MS-Verlaufstypen (Chard et al. 2002, De Stefano et al. 2003) entwickelt und mit der Zeit weiter zunimmt. Kalkers et al. (2002) stellten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Hirnatrophierate und dem MS-Verlaufstyp oder anderen klinischen Charakteristika wie Alter und Geschlecht fest. In einigen Studien wurde jedoch beobachtet, dass die Hirnatrophie bei länger bestehender SP-MS und PP-MS stärker ausgeprägt ist, als bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS (Kutzelnigg, Lassmann 2005). Ferner gibt es Hinweise darauf, dass bei den Patienten mit SR-MS die Auswirkungen der Entzündungsaktivität in den ersten Jahren der Erkrankung auf die Entwicklung der späteren Hirnatrophie besonders gravierend sind. So bestimmte die Läsionslast in den ersten fünf MS-Jahren das Ausmaß der Hirnatrophie nach 14 Jahren (Chard et al. 2003). Neuere Längsschnittdaten deuten darauf hin, dass bei MS-Patienten mit dieser SR-Verlaufsform 50% bis 79% der Hirnatrophie durch die kumulative Anzahl der Kontrastmittel anreichernden Läsionen bestimmt wird (Richert et al. 2006). Allerdings ist unklar, ob Unterschiede in der Entwicklung der Hirnatrophie bei progressiven und schubförmigen MS-Verlaufsformen bestehen. So wird in einer Studie berichtet, dass trotz einer optimalen Suppression der Entzündungsaktivität die Hirnatrophierate von SP-MS-Patienten nicht mehr verlangsamt werden kann (Molyneux et al. 2000).

Unsere Studie war auf die intraindividuelle Längsschnittbeobachtung ausgerichtet – der querschnittsmäßige Vergleich von Hirnvolumina der MS-Patienten- mit Probanden zu den

beiden Beobachtungszeitpunkten war nicht möglich wegen hochaufgelöster Kontrastmittel-angehobener Sequenzen nur bei den Patienten, die das Segmentierungsergebnis systematisch beeinflussen. Bei MS-Patienten stellten wir eine Volumenabnahme der grauen Substanz um ca. 3% (jeweils ca. 2% für die normalisierte graue Substanz und Kortex) im Verlauf von einem Jahr fest. Außerdem verringerte sich das Gesamthirnvolumen in diesem Zeitraum um ca. 2.1% (1.3% für das normalisierte Hirnvolumen). Dieses Ergebnis ist mit der normalisierten Hirnatrophierate (1.5%) vergleichbar, die von 22 SR-MS Patienten ermittelt wurde (Tiberio et al. 2005). Einige Querschnittsstudien (Quarantelli et al. 2003, 50 Patienten mit SR-MS, Sanfilipo et al. 2005, 48 MS-Patienten) zeigten ebenfalls, dass die Gesamthirnatrophie vor allem durch den Verlust der grauen Substanz bewirkt wird.

Die von uns mit der SIENA-Methode gemessene globale Atrophierate für MS-Patienten im Beobachtungszeitraum von einem Jahr lag bei  $0.58 \pm 1.22\%$ . Dieser Wert liegt etwas oberhalb des Wertes, der für 19 optimal immunmodulatorisch behandelte MS-Patienten bestimmt wurde (0.36%; Richert et al. 2006; im Vergleich dazu 1.68% bei unbehandelten Patienten), und etwas unterhalb einer globalen AR von 0.8% die an 26 MS-Patienten ermittelt wurde (Fox et al. 2000). Die von uns ermittelte mittlere Rate lag über dem Wert der Probandengruppe ( $0.38 \pm 0.41\%$ ), die auch eine geringere Streuung zeigten als die MS-Patienten. Der Gruppenunterschied war nicht signifikant, so dass in Verbindung mit dem Bericht von Richert et al. (2006) davon ausgegangen wird, dass die globale AR im Gruppenmittel durch die Therapie im fast normalen Bereich gehalten wurde. Die höheren globalen Atrophieraten aus den beiden Querschnittsanalysen bleiben diskrepant zu den mit SIENA ermittelten Daten und wirken überschätzt. Da SIENAX insgesamt weniger robuste Ergebnisse für Längsschnittaussagen liefert und zudem Kontrastmittelangehobene Bilder verwendet wurden, könnten Fehlsegmentierungen und stereotaktisch nicht völlig übereinstimmende Hirnmasken eine mögliche Ursache für diese Abweichung sein.

Sowohl in der Patienten- als auch der Probandengruppe war die Hirnatrophie erwartungsgemäß altersabhängig ( $r^2=0.201$  vs.  $r^2=0.484$ ). Der schwächere Zusammenhang zwischen Alter und globaler AR in der Patientengruppe könnte darauf hindeuten, dass der physiologische Zusammenhang bereits durch den Krankheitsprozess gestört wurde. Dieses Phänomen wurde bereits in anderen Studien, teilweise noch stärker ausgeprägt, berichtet (Fisher et al. 2002, Ingle et al. 2003). In der vorliegenden Arbeit korrelierten die globale AR und die regionale AR temporomesial und occipital rechts mit dem Patientenalter, während bei Probanden ausschließlich der Zusammenhang zwischen globaler AR und dem Alter signifikant war. Es scheint sich also in manchen Subregionen die physiologische Atrophierate zur krankheitsbedingt erhöhten Atrophierate bei MS aufzuaddieren und zu einer Korrelation mit dem Alter, das indirekt auch die Krankheitsdauer abbildet, zu führen. Interessanterweise zeigte sich keine oder nur marginale lineare Korrelation zwischen Patientenalter und dem Volumen der weißen Substanz, ähnlich zu Berichten an großen gesunden Populationen (Good et al. 2002).

### Einfluss der Beobachtungsdauer

Hirnatrophiemessungen könnten sich als wichtige Prognosemarker bei der MS (Fisher et al. 2002) insbesondere zur Prädiktion des Behinderungsgrads und der Geschwindigkeit der Verschlechterung erweisen. Daher ist eine unter klinischem Gesichtspunkt zuverlässige Messung der Hirnatrophierate bei relativ kurzer Beobachtungsdauer erstrebenswert. Dies wird methodischerseits erschwert, da der Effekt von Messfehlern auf die Quantifizierung der Hirnatrophie bei kurzem Messabstand verstärkt ist. So zeigte eine Studie an 30 SR-MS Patienten (Zivadinov et al. 2004) keine signifikante Zunahme der Hirnatrophie bei einer Beobachtungsdauer von drei Monaten, während andere größer angelegte Studien (Hardmeier et al. 2003 – 138, Valsasina et al. 2005 – 117 Patienten mit SR-MS) mit einem Beobachtungszeitraum von drei bzw. neun Monaten eine signifikante Abnahme des Hirnvolumens detektierte.

In unserer Gruppe betrug das Beobachtungsintervall 12 Monate, so dass von einer Detektion von einer signifikant von Null verschiedenen Atrophierate bei Patienten ausgegangen wurde. Diese wurde auch bestätigt (0.58%  $p=0.014$ ). Der Mittelwert der Probanden war niedriger (0.38%), jedoch ebenfalls signifikant von Null verschieden ( $p=0.001$ ). Diese scheinbare Diskrepanz liegt vermutlich an der geringeren Streuung der Probandenwerte, u. a. wegen der teilweise längeren absoluten Beobachtungszeit.

## 4.4.2 Hirnatrophie und klinische Charakteristika

### 4.4.2.1 MS-Verlaufsform

Ferner stellten wir keinen Unterschied im Ausmaß der Hirnatrophieraten von MS-Patienten mit unterschiedlichem Krankheitsphänotyp, bis auf die schwachen Unterschiede der Hirnatrophieraten der normalisierten weißen Substanz, fest. Da die SR-MS Patienten im Durchschnitt jünger waren als Patienten mit SP-MS, könnte die geringfügig höhere Hirnatrophierate der normalisierten weißen Substanz mit der Beobachtung mancher Autoren übereinstimmen, dass die Hirnatrophieraten bei jüngeren MS-Patienten generell höher sind (Kalkers et al. 2002).

Eine Studie von Fox et al. (2000) an 26 Patienten zeigte dagegen, dass Patienten mit PP-MS eine geringfügig höhere Hirnvolumenabnahme als Patienten mit SR-MS (0.9% vs. 0.8%) nach einem Jahr Beobachtung haben. Eine größere Studie von Kalkers et al. 2002 zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Gehirnvolumenabnahme und klinischen Charakteristika bei 83 MS-Patienten, sowie eine Studie von Ge et al. (2000) mit 37 Patienten zeigte jedoch eine weitgehende Unabhängigkeit der Hirnatrophie vom MS-Verlaufstyp. An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Sensitivität der in den Studien eingesetzten Meßmethoden (z. B. Messung der Hirnatrophie für das gesamte Gehirn oder Messung der zentralen Hirnatrophie an sechs Schichten) je nach Lokalisation der Hirnatrophie möglicherweise unterschiedlich ist. Es gibt Hinweise darauf, dass sich die regionale Hirnatrophie verlaufstypspezifisch entwickelt und folglich nur mit bestimmten Messmethoden erfasst werden kann. Pagani et al. (2005) zeigten an 70 Patienten, dass bei der PP-MS eine

kortikale Atrophie vorherrschend ist, während sich bei der schubförmig remittierenden Form vor allem die Ventrikel als Hinweis auf eine innere Hirnatrophie vergrößern.

#### 4.4.2.2 Krankheitsdauer

In der vorliegenden Arbeit stellten wir eine Erhöhung der globalen Hirnatrophieraten bzw. Atrophieraten der grauen und weißen Substanz mit der Krankheitsdauer sowohl in der Korrelationsanalyse als auch im Gruppenvergleich (Mediansplit) fest. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit dem gegenwärtigen Modell ("two-stage" Modell (Steinman 2001)) zur Entwicklung der MS. Dieses besagt, dass zu Beginn der Erkrankung (SR-MS) eine vermehrte inflammatorische Aktivität besteht, jedoch im weiteren Krankheitsverlauf (SP-MS) die neurodegenerativen Prozesse dominieren (Richert et al. 2006).

Auch an 41 PP-MS Patienten beschleunigte sich die Hirnatrophierate bei längerer Krankheitsdauer (Ingle et al. 2003); unsere PP-MS Subgruppe war jedoch zu klein, um dieses getrennt zu testen. In einer Querschnittsstudie an 26 Patienten wurde keine Korrelation zwischen dem Volumen der weißen Substanz und der Krankheitsdauer gefunden (Chard et al. 2002). Dieses Ergebnis bezieht sich jedoch auf das Querschnittsvolumen und wurde an einer Patientengruppe mit einer kurzen Erkrankungsdauer von durchschnittlich 1.8 Jahren erhoben. Wir stellen eine Zunahme der Längsschnitt-Atrophierate der weißen Substanz mit der Erkrankungsdauer fest, auch nach Korrektur um den normalen Alterungsprozess. Korrelationen zwischen den Querschnittsvolumina und der Erkrankungsdauer wie in Chard et al. (2002) wurden in unserer Studie nicht analysiert; es ist anzunehmen, dass sich Querschnittskorrelationen zwischen dem Volumen der weißen Substanz und der Erkrankungsdauer im Verlauf der Krankheit verstärken.

#### 4.4.2.3 Therapie

In unserer Studie konnten wir eine trendmäßig geringere Atrophierate der grauen Substanz in der mit Interferon (INF $\beta$ 1a) therapierten Patientengruppe feststellen, die die Sensitivität der SIENA Methode bestätigt. Es gibt Hinweise, dass eine Therapie mit INF $\beta$ 1a die Hirnatrophieraten bei MS-Patienten verlangsamt (Fisher et al. 2002, Hardmeier et al. 2005). Allerdings können im ersten Behandlungsjahr Atrophiemessungen durch die entzündlichen ödematösen Hirnveränderungen und andere Effekte der vorherigen ZNS-Schädigungen beeinflusst werden (Miller et al. 2002), so dass der Therapie-Effekt erst nach einer längeren Beobachtungsdauer erfasst werden kann. Zur eindeutigen Beurteilung des Therapie-Effektes werden größere Patienten- bzw. Probandenanzahlen benötigt. So haben kürzlich Anderson et al. (2007) geschätzt, dass in Therapiestudien mindestens 123 Teilnehmer pro Therapiearm erforderlich sind, um eine Reduktion der Atrophierate um 30% über 2 Jahre nachzuweisen.

Jedoch ist die Atrophie-Messung eventuell nicht die sensitivste Methode gegenüber anderen Verfahren, z.B. der MRT-Diffusionsbildgebung. So wurde in einer Studie (Vrenken et al. 2006) mittels Histogrammanalyse gezeigt, dass die globalen Krankheitsveränderungen große Teile der scheinbar normalen GM und WM betreffen, vor allem bei Patienten mit SP-MS. Durch das Monitoring mit solchen Techniken, die auch volumennmäßig normale Areale mit berücksichtigen, kann die Therapie-Effizienz möglicherweise besser beurteilt werden.

### 4.4.3 Prognostischer Wert der Hirnatrophie

#### 4.4.3.1 Zusammenhang zwischen Hirnatrophie und EDSS

In unserer Studie bestand ein Zusammenhang zwischen der Atrophierate der grauen Substanz im Beobachtungsjahr (Jahr 1) und (a) der EDSS-Änderung über vier Jahre bzw. zwischen Jahr 1 und 4 und (b) dem EDSS nach Jahr 4. Wir werteten dies als Hinweis darauf, dass sich die weitere klinische Verschlechterung durch das Ausmaß der Hirnatrophie-Entwicklung im vorangehenden Verlauf andeuten kann. Die Zusammenhänge waren jedoch statistisch schwach – als Ursache kann die kleine Varianz des EDSS, z. B. durch die Patientenauswahl (Barkhof 1999) und überproportional starke Gewichtung der lokomotorischen Funktionen im EDSS angesehen werden. Geringe Veränderungen des Hirnvolumens können sich nur in einigen Symptomen äußern, z. B. kognitive Defizite, die kaum Auswirkungen auf den EDSS haben (Kalkers et al. 2002). Außerdem können nicht alle Erholungs- und Kompensationsmechanismen nach MS-Schüben mit konventionellen Bildgebungsmethoden erfasst werden (Barkhof 1999).

Eine Studie mit dem auch von uns verwendeten MS-Patientensample bei 48-monatiger Beobachtungszeit stellte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der EDSS-Zunahme und der Änderung des Ventrikelvolumens, jedoch nicht des globalen Hirnvolumens fest (Turner et al. 2003). Die fehlende Parallelität zwischen globalem Hirnvolumen und EDSS über vier Jahre deckt sich mit unseren Vorhersageergebnissen, die ebenfalls negativ waren für die globale AR. Die Parallelität zwischen Ventrikelvolumen und EDSS hätte eher einen Prädiktionswert für WM erwarten lassen. Möglicherweise scheinen aber die Veränderungen der grauen Substanz besser für eine mittelfristige Prognose geeignet, ähnlich wie in einer Studie zur SP-MS anhand Diffusionsdaten demonstriert (Rovaris et al. 2006). Die Veränderungen der WM scheinen inkonstanter und nicht aus dem ersten Beobachtungsjahr ableitbar zu sein. Dennoch berichteten Ge et al. (2000) einen Zusammenhang zwischen der globalen Hirnatrophie und dem EDSS Score bei SP-MS an einer kleinen Fallzahl (N=9), nicht jedoch bei RR-MS.

In einigen Querschnittsstudien (Ukkonen et al. 2003, Ge et al. 2000) sowie Studien mit kurzer Beobachtungsdauer von ein bis zwei Jahren fand sich kein Zusammenhang zwischen der Hirnatrophie und dem EDSS zu Studienbeginn bzw. der Änderung des EDSS (Fox et al. 2000, Ge et al. 2000 – keine Korrelation für Patienten mit SR-MS, Stevenson et al. 2002, Stevenson et al. 2004 – Studien an Patienten mit primär-progredienter MS, Kalkers et al. 2002).

Bei Studien mit längerer Beobachtungsdauer bestand jedoch ähnlich wie in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen EDSS-Verlauf und Hirnatrophierate. So zeigte eine Studie mit sechs Jahren Beobachtungsdauer eine gut mit der EDSS-Zunahme korrelierende Abnahme des supratentoriellen Hirnvolumens im Mittel um 2.7% (Paolillo et al. 2002). Auch eine Studie mit acht Jahren Beobachtungsdauer (Fisher et al. 2002) zeigte bei MS-Patienten eine signifikante Korrelation zwischen Hirnvolumen und EDSS zu Studienanfang sowie jeweils Jahr 1, Jahr 2 und Jahr 8 der Studie. Weiterhin korrelierte die Hirnvolumenänderung nach sechs Jahren mit der EDSS-Änderung über diese Zeit; die Hirnvolumenabnahme in den

ersten zwei Beobachtungsjahren war außerdem prädiktiv für die zukünftige Behinderung (EDSS nach weiteren sechs Jahren).

In der MRT-Querschnittsstudie mit klinischer Nachbeobachtung von Sastre-Garriga et al. (2005) wurde gezeigt, dass bei der PP-MS ein größeres normalisiertes Hirnvolumen zu Studienanfang mit einem langsameren Erkrankungsprogress, gemessen am EDSS, assoziiert ist.

#### 4.4.3.2 Einschränkungen und alternative MRT-Marker bei MS

In dieser Arbeit wurde vorrangig die globale Hirnatrophierate untersucht. Die Unterscheidung in eine Atrophierate der grauen und weißen Substanz mittels SIENAX war methodisch dadurch limitiert, dass die Läsionen nicht speziell segmentiert (und volumetriert) wurden und daher keine Unterscheidung zwischen makroskopisch betroffener/nicht betroffener weißer Substanz getroffen werden konnte. In die Gesamt-AR gingen also Volumenveränderungen der grauen Substanz, der Läsionen und der nicht direkt erkennbar betroffenen weißen Substanz ein. Dem ist entgegenzuhalten, dass die Läsionslast jedoch die Segmentierung nicht wesentlich beeinflusst (O'Sullivan et al. 2008), obwohl die meistens verwendeten Softwareprogramme SPM oder FSL die Läsionen nicht extra bestimmen.

Neben der T2-Läsionslast ist auch die T1-Läsionslast – also Läsionen mit schwerer Matrixschädigung und bleibender Demyelinisierung und axonalem Schaden – von Bedeutung für die Entwicklung der Hirnatrophie, besonders der zentralen Hirnatrophie (Sailer et al. 2001; Kalkers et al. 2002). Der Zusammenhang zwischen T2-Läsionslast und Hirnatrophie im Querschnitt ist erwiesenermaßen gering (Guttmann et al. 2006). Vor allem häufige oder zahlreiche floride Läsionen scheinen relativ schnell eine Hirnatrophie nach sich zu ziehen (Richert et al. 2006). Insgesamt wird davon ausgegangen, dass der axonale Schaden die radiologisch messbare Ausprägung der Hirnatrophie bestimmt, und dass die Überschreitung eines bestimmten axonalen Schadens die sekundäre Krankheitsprogression auslöst (Trapp et al. 1999).

Störungen der Diffusivität (MR-Diffusionsbildgebung oder Magnetisation-Transfer-Ratio Technik) bilden mitunter axonale Schädigungen gut ab (Rovaris et al., 2005; Sämann et al., 2008) und korrelieren gut mit der momentanen Krankheitsschwere, z. B. gemessen am MSFC-Wert. Letztere Studie zeigte jedoch auch, dass die Messung der Hirnatrophie im Querschnitt (normiert auf das Schädelvolumen, *brain parenchyma fraction*) mit einer klinischen Verschlechterung bzw. Instabilität im folgenden Jahr verbunden ist, unabhängig von klinischen Schüben. Eine etwas weniger starke Vorhersagekraft fand sich für die Diffusionsmarker. Diese bilden jedoch auch anderen Faktoren (z. B. Demyelinisierung, Ödem) ab, die zwar weniger prädiktiv sind, aber zur Behinderung im Querschnitt auch beitragen. Ein ebenfalls für den axonalen Schaden relevanter Marker, der in dieser Studie nicht zur Anwendung kam, ist das protonenspektroskopisch messbare N-Azetyl-Aspartats, das ebenfalls für den klinischen Behinderungsgrad prädiktiv ist (De Stefano et al. 2001).

## 4.5 Schlussfolgerung

Die methodischen Vorarbeiten zeigten, dass bei der retrospektiven Analyse morphologischer MRT-Aufnahmen zur Bestimmung von Atrophieraten auf eine optimale Kongruenz des Datenmaterials innerhalb und zwischen den Subjekten geachtet werden sollte. Insgesamt erwies sich die publizierte SIENA-Methode als geeignet, um klinische Fragestellung zu beantworten. Für kleine Studiengruppen und geringe erwartete Effektgrößen wie beispielsweise bei den Fragestellungen zu Major Depression ist eine hohe Reliabilität für die AR-Messungen notwendig. Diese konnte im Falle dieser Arbeit durch das Einfügen eines Zwischenschritts bei der Extraktion des Hirnparenchyms aus dem Gesamtbild (sog. *brain extraction*) verbessert werden. Die mehrfache Akquisition der gleichen Sequenz bei beiden Messzeitpunkten und permutationsbasierte Bestimmung der Atrophierate stellen eine weitere Möglichkeit dar, die Messpräzision zu erhöhen.

In Bezug auf die krankheitsbezogene Fragestellung zeigten Patienten mit Major Depression eine nicht-signifikant höhere globale oder regionale auf ein Jahr umgerechnete jährliche AR als Kontrollpersonen (etwa 0.7% vs. 0.4%). Die Plausibilität des Ergebnisses ist gegeben durch vorbeschriebene jährliche Hirnatrophieraten für gesunde Erwachsene zwischen 0.2% und 0.5 % (Fox, Schott 2004), die in dieser Studiengruppe reproduzierte Zunahme der AR mit dem Alter, und durch die *proof-of-concept* Untersuchung von Patienten mit Alzheimerdemenz, die eine deutlich beschleunigte jährliche AR zeigten (global um 1.9%). Dieses Ergebnis spricht gegen das pauschale Auftreten von atrophischen Prozessen in der Größenordnung von primär neurodegenerativen Erkrankungen bei auch rezidivierenden Depressionen im Allgemeinen. Bei größerer Gesamtvarianz in der Patientengruppen zeigte sich in der Analyse klinischer Subgruppen und ausgewählter Regionen, dass bei schweren Formen der Depression, gemessen in dieser Studie an Suizidversuchen oder psychotischem Erleben, oder bei eindeutig bipolaren Verläufen, messbar erhöhte AR vorliegen könnten. Suizidversuche zeigten in hier in zwei Analyseansätzen eine Assoziation mit der globalen AR. Für rechts-temporomesiale beschleunigte AR bei der psychotischen Depression oder in Verbindung mit Suizidversuchen lassen sich biologische Erklärungsmodelle in beide kausale Richtungen finden, die weiter überprüft werden sollten: zum einen sind toxische Einwirkungen denkbar; umgekehrt ergibt sich aus zahlreichen neuen Studien, dass bestimmte Konfigurationen des limbischen Systems unter Extrembedingungen zur Dekompensation von Stresskontrolle und damit Psychopathologie führen. Die Ausreißercharakteristika eines Teils der bipolaren Patienten, intrinsisch überlappend mit zahlreichen Episoden, könnte ein zusätzlicher Hinweis auf eine biologische Sonderrolle dieses Subtyps sein.

Dies ist eine der ersten Untersuchungen von im Längsschnitt gemessenen Hirnatrophieraten, and einer retrospektiv zusammengestellten Studiengruppe. Sie können auf Grund der unterschiedlichen Rahmenbedingungen – Beobachtungszeitraum, Definition der Regionen, Patientenkollektiv und Messmethoden – nur eingeschränkt mit Querschnittsstudien verglichen werden und müssen durch prospektiv angelegte Studien mit einem detailliert charakterisierten Patientenkollektiv repliziert werden.

In Bezug auf die Fragestellungen zur Multiplen Sklerose, die durch sekundäre und primäre neurodegenerative Teilprozesse charakterisiert ist, konnten wir eine im oberen Normbereich liegende AR (um 0.6%) feststellen, die sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschied. Eine besondere Rolle der grauen Substanz mit deutlich erhöhter AR von 3% pro Jahr kann – eingeschränkt durch die geringere methodische Reliabilität von segmentierungsbasierten Verfahren – bestätigt werden. Die Atrophierate der grauen Substanz war bereits in der Gruppe mit kurzer Krankheitsdauer erhöht. Es zeigte sich weiterhin, dass in der Gesamtgruppe möglicherweise eine Beschleunigung der AR nach einigen Jahren (Median 6.5 Jahre) auftritt, am ehesten durch Hinzutreten einer höheren Atrophierate der weißen Substanz. Es konnten kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Hirnatrophierung und MS-Verlaufstyp, Schubzahl oder Schubrate aufgezeigt werden. In Verbindung mit auf Trendniveau niedrigeren AR bei den behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten, könnte die wahrscheinlich im oberen Normbereich liegende gesamte AR auf eine therapeutisch günstig beeinflusste Situation hinweisen.

## 5 Zusammenfassung

Neurodegenerative Prozesse sind Teil der Pathophysiologie von Demenzerkrankungen, werden jedoch auch begleitend bei entzündlichen Hirnerkrankungen und möglicherweise bei sogenannten Stresserkrankungen, zu denen im weiteren Sinne depressive Störungen zählen, beobachtet. Radiologisches Hauptmerkmal sind Volumenveränderungen, die bei subtiler Ausprägung nur durch Gruppenvergleich und automatische Bildauswertung erfasst werden.

In dieser klinisch-radiologischen Arbeit wurden hochaufgelöste morphologische kernspintomographischen Aufnahmen des Gehirns herangezogen, um Volumenveränderungen im Längsschnitt beispielhaft an drei ätiologisch verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen analysiert, die sich durch gesicherte oder hypothesierte degenerative Prozesse auszeichnen.

Retrospektiv wurden am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Abteilung für Magnetresonanztomographie (MRT) aus dem umfangreichen Archiv Patienten mit Mehrfachuntersuchungen und der gesicherten Diagnosen einer Alzheimerdemenz (AD, N=10) und einer rezidivierenden Major Depression im Rahmen einer unipolaren oder bipolaren affektiven Störung (MD, N=35) identifiziert und mit einer Kontrollgruppe (N=18) verglichen. Zusätzlich wurden Längsschnitt-MRT-Daten von 30 Patienten mit gesicherter Multipler Sklerose (MS, Nottingham, GB) untersucht. Nach Pilotanalysen und Adaptation an lokale Datencharakteristika wurden durch das SIENA- (für Längsschnittatrophiemessung) und SIENAX- (für Querschnittsvolumetrie) Algorithmus des FRMIB (Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain, Oxford, GB) Softwarepakets globale und hypothesengesteuerte regionale jährliche Atrophieraten ermittelt und in Kovarianzanalysen mit geeigneten Korrekturvariablen mit der Kontrollgruppe verglichen. Das SIENA-Verfahren ermittelt Hirnvolumenänderung aus einer gemeinsamen Analyse der Aufnahmen beider Zeitpunkte anhand von Randverschiebungen. Darüber hinaus wurden bei den MD-Patienten und den MS-Patienten klinische Subgruppen und Assoziationen mit klinischen Charakteristika untersucht.

Für die AD-Patienten zeigten sich global und regional erwartungsgemäß überhöhte jährliche Atrophieraten (global um 1.9%), die vor allem als Methodvalidierung gewertet werden. Im voxelweisen Vergleich zeigte sich eine links-temporomesiale Betonung der Randverschiebung, ebenfalls in Übereinstimmung mit der fokalen Betonung der Neuropathologie bei AD passt. Für die Gruppe der MD-Patienten konnte eine leicht erhöhte (0.7% vs. 0.4% bei der Kontrollgruppe) und in der Varianz verbreiterte globale Atrophierate nachgewiesen werden, die sich für die Gesamtgruppe im Mittel nicht von der Kontrollgruppe unterschied. Dieses Hauptergebnis spricht gegen das Auftreten schwerer, globaler neurodegenerativer Veränderungen in Verbindung mit mindestens zweimal aufgetretener MD. Die Subgruppenanalyse zeigte darüber hinaus erstmals einen Hinweis, dass klinische schwere Formen der MD, gemessen an der Suizidalität und psychotischen Merkmalen, mit erhöhter

Atrophierate einhergehen können. Höhere globale Atrophierate bei Patienten mit früheren Suizidversuchen zeigten sich auch nach Ausschluss der Patienten mit bipolarer Störung (N=5), die Ausreißerwerte lieferten, jedoch nicht unmittelbar mit rein unipolaren Krankheitsverläufen verglichen werden konnten. Eine temporomesiale Betonung konnte für Patienten mit Psychoseerleben oder Suizidversuchen in der Vergangenheit, je nach Details des Analyseansatzes, ermittelt werden. Im retrospektiven Ansatz, bei zusätzlich wechselnden Therapieschemata und teilweise unbehandelten Episoden ließ sich der Effekt eines möglichen neuroprotektiven Schutzes durch Medikamente in unserer Analyse nicht abtrennen.

Die Methode war auch geeignet, um deutlich morphologische auffällige MRT-Aufnahmen von MS-Patienten im Längsschnitt zu analysieren. Es wurde eine Atrophie (um 0.6%) ermittelt, die sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe (um 0.4%) unterschied. Eine besondere Rolle der grauen Substanz mit deutlich erhöhter Atrophierate von 3% pro Jahr kann – eingeschränkt durch die geringere Reliabilität von segmentierungsbasierten Verfahren – bestätigt werden. Die Atrophierate der grauen Substanz war bereits in der Gruppe mit kurzer Krankheitsdauer ( $\leq 6.5$  Jahre) erhöht. Es zeigte sich weiterhin, dass in der Gesamtgruppe möglicherweise eine Beschleunigung der Atrophierate nach einigen Jahren auftritt, am ehesten durch Hinzutreten einer höheren Atrophierate der weißen Substanz. Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Hirnatrophierung und MS-Verlaufstyp, Schubzahl oder Schubrate aufgezeigt werden. In Verbindung mit auf Trendlevel niedrigerer Atrophierate bei den behandelten Patienten im Vergleich zu unbehandelten Patienten, weist die im oberen Normbereich liegende gesamte Atrophierate auf eine therapeutisch günstig beeinflusste Situation hin.

Insgesamt konnten wir durch die Anwendung halbautomatischen Verfahrens zur Berechnung von Längsschnittatrophieraten auf drei neuropsychiatrische Krankheitsgruppen eine der ersten quantitativen Abschätzungen zum Ausmaß globaler und grobregionaler degenerativer Vorgänge bei rezidivierender depressiver Störung vornehmen. Für die multiple Sklerose ergaben sich Werte in vorbeschriebenen Größenordnung, mit früher ( $\leq 6.5$  Jahre Erkrankungsdauer) Beschleunigung der Atrophierate, möglicherweise zeitlich früher die graue Substanz, später im Progress dann die weiße Substanz betreffend. Als prädiktiv für die Langzeitentwicklung über vier Jahre gemessen am EDDS-Score stellten sich Veränderungen der grauen Substanz im ersten Jahr dar. Dies unterstreicht die Wichtigkeit quantitativer radiologischer Marker und das Vorhandensein früher, neurodegenerativer Veränderungen zumindest in Subgruppen von Patienten. Im Vergleich zu Kontrollpersonen konnte die Gesamtgruppe der MD-Patienten für die globale Änderung des Hirnvolumens etwas in den oberen Normbereich positioniert werden. Es ergaben sich Hinweise, dass bipolare Patienten sowie Patienten mit schweren Verläufen gemessen an Suizidalität und psychotischem Erleben, möglicherweise erhöhte globale oder temporomesiale Atrophieraten aufweisen. Ob diese Veränderungen im Rahmen schwerer Episoden mit protrahierter Stresshormondysregulation auftreten oder ob eine vorher oder parallel ablaufende Umbauvorgänge diese Krankheitsverläufe begünstigen, sollte durch prospektive Studien untersucht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

Akiyama H., Meyer J. S., Mortel K. F., Terayama Y., Thornby J. I., Konno S.: Normal human aging: factors contributing to cerebral atrophy. *J Neurol Sci* 1997; 152(1): 39-49.

Allison S. P., Lobo D. N.: Fluid and electrolytes in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(1): 27-33.

Altshuler L. L., Conrad A., Hauser P., Li X. M., Guze B. H., Denikoff K., Tourtellotte W., Post R.: Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(5): 482-483.

Anderson V. M., Bartlett J. W., Fox N. C., Fisniku L., Miller D. H.: Detecting treatment effects on brain atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: Sample size estimates. *J Neurol* 2007; 254(11): 1588-1594.

Angelucci F., Mathe A. A., Aloe L.: Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog Brain Res* 2004; 146: 151-165.

Ashburner J., Friston K. J.: Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000; 11(6 Pt 1): 805-821.

Ashburner J., Hutton C., Frackowiak R., Johnsrude I., Price C., Friston K.: Identifying global anatomical differences: deformation-based morphometry. *Hum Brain Mapp* 1998; 6(5-6): 348-357.

Aylward E. H., Schwartz J., Machlin S., Pearlson G.: Bicaudate ratio as a measure of caudate volume on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12(6): 1217-1222.

Ballmaier M., Sowell E. R., Thompson P. M., Kumar A., Narr K. L., Lavretsky H., Welcome S. E., De Luca H., Toga A. W.: Mapping brain size and cortical gray matter changes in elderly depression. *Biol Psychiatry* 2004a; 55(4): 382-389.

Ballmaier M., Toga A. W., Blanton R. E., Sowell E. R., 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* 2004b; 161(1): 99-108.

Barkhof F.: MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* 1999; 5(4): 283-286.

Bell-McGinty S., Butters M. A., Meltzer C. C., Greer P. J., Reynolds C. F., 3rd, Becker J. T.: Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry* 2002; 159(8): 1424-1427.

Benedetti B., Charil A., Rovaris M., Judica E., Valsasina P., Sormani M. P., Filippi M.: Influence of aging on brain gray and white matter changes assessed by conventional, MT, and DT MRI. *Neurology* 2006; 66(4): 535-539.

Bermel R. A., Sharma J., Tjoa C. W., Puli S. R., Bakshi R.: A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 208(1-2): 57-65.

Blatter D. D., Bigler E. D., Gale S. D., Johnson S. C., Anderson C. V., Burnett B. M., Parker N., Kurth S., Horn S. D.: Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(2): 241-251.

Botteron K. N., Raichle M. E., Drevets W. C., Heath A. C., Todd R. D.: Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51(4): 342-344.

Bowley M. P., Drevets W. C., Ongur D., and Price J. L.: Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52(5): 404-412.

Bremner J. D., Narayan M., Anderson E. R., Staib L. H., Miller H. L., Charney D. S.: Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157(1): 115-118.

Bremner J. D., Vythilingam M., Vermetten E., Nazeer A., Adil J., Khan S., Staib L. H., Charney D. S.: Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51(4): 273-279.

Bryan R. N., Manolio T. A., Schertz L. D., Jungreis C., Poirier V. C., Elster A. D., Kronmal R. A.: A method for using MR to evaluate the effects of cardiovascular disease on the brain: the cardiovascular health study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15(9): 1625-1633.

Bunney W. E., Davis J. M.: Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13(6): 483-494.

Campbell S., MacQueen G.: The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29(6): 417-426.

Caon C., Zvartau-Hind M., Ching W., Lisak R. P., Tselis A. C., Khan O. A.: Intercaudate nucleus ratio as a linear measure of brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60(2): 323-325.

Chard D. T., Brex P. A., Ciccarelli O., Griffin C. M., Parker G. J., Dalton C., Altmann D. R., Thompson A. J., Miller D. H.: The longitudinal relation between brain lesion load and atrophy in multiple sclerosis: a 14 year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(11): 1551-1554.

Chard D. T., Griffin C. M., Parker G. J., Kapoor R., Thompson A. J., Miller D. H.: Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125(Pt 2): 327-337.

Cifelli A., Arridge M., Jezzard P., Esiri M. M., Palace J., Matthews P. M.: Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52(5): 650-653.

Coffey C. E., Wilkinson W. E., Weiner R. D., Parashos I. A., Djang W. T., Webb M. C., Figiel G. S., Spritzer C. E.: Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(1): 7-16.

Coffman J. A., Bornstein R. A., Olson S. C., Schwarzkopf S. B., Nasrallah H. A.: Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27(11): 1188-1196.

Contreras F., Menchon J. M., Urretavizcaya M., Navarro M. A., Vallejo J., Parker G.: Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. *J Affect Disord* 2007; 100(1-3): 65-73.

Coryell W., Nopoulos P., Drevets W., Wilson T., Andreasen N. C.: Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9): 1706-1712.

Coryell W., Schlessler M.: The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiatry* 2001; 158(5): 748-753.

Cotter D., Mackay D., Landau S., Kerwin R., Everall I.: Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(6): 545-553.

Cottrell D. A., Kremenutzky M., Rice G. P., Koopman W. J., Hader W., Baskerville J., Ebers G. C.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122 (4): 625-639.

Courchesne E., Chisum H. J., Townsend J., Cowles A., Covington J., Egaas B., Harwood M., Hinds S., Press G. A.: Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology* 2000; 216(3): 672-682.

Dannlowski U., Ohrmann P., Bauer J., Kugel H., Arolt V., Heindel W., Kersting A., Baune B. T., Suslow T.: Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32(6): 423-429.

Davatzikos C., Genc A., Xu D., Resnick S. M.: Voxel-based morphometry using the RAVENS maps: methods and validation using simulated longitudinal atrophy. *Neuroimage* 2001; 14(6): 1361-1369.

de Groot J. C., de Leeuw F. E., Oudkerk M., Hofman A., Jolles J., Breteler M. M.: Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(11): 1071-1076.

De Stefano N., Bartolozzi M. L., Nacmias B., Zipoli V., Mortilla M., Guidi L., Siracusa G., Sorbi S., Federico A., Amato M. P.: Influence of apolipoprotein E epsilon4 genotype on brain tissue integrity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004; 61(4): 536-540.

De Stefano N., Matthews P. M., Filippi M., Agosta F., De Luca M., Bartolozzi M. L., Guidi L., Ghezzi A., Montanari E., Cifelli A., Federico A., Smith S. M.: Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology* 2003; 60(7): 1157-1162.

De Stefano N., Narayanan S., Francis G. S., Arnautelis R., Tartaglia M. C., Antel J. P., Matthews P. M., Arnold D. L.: Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability. *Arch Neurol* 2001; 58(1): 65-70.

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

Drevets W. C., Price J. L., Simpson J. R., Jr., Todd R. D., Reich T., Vannier M., Raichle M. E.: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386(6627): 824-827.

Drevets W. C., Videen T. O., Price J. L., Preskorn S. H., Carmichael S. T., Raichle M. E.: A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci* 1992; 12(9): 3628-3641.

Duman R. S.: Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002; 17 Suppl 3: 306-310.

Duning T., Kloska S., Steinstrater O., Kugel H., Heindel W., Knecht S.: Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology* 2005; 64(3): 548-550.

Dupont R. M., Jernigan T. L., Heindel W., Butters N., Shafer K., Wilson T., Hesselink J., Gillin J. C.: Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(9): 747-755.

Enzinger C., Fazekas F., Matthews P. M., Ropele S., Schmidt H., Smith S., Schmidt R.: Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology* 2005; 64(10): 1704-1711.

Enzinger C., Ropele S., Smith S., Strasser-Fuchs S., Poltrum B., Schmidt H., Matthews P. M., Fazekas F.: Accelerated evolution of brain atrophy and "black holes" in MS patients with APOE-epsilon 4. *Ann Neurol* 2004; 55(4): 563-569.

Fischer J. S., Rudick R. A., Cutter G. R., Reingold S. C.: The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999; 5(4): 244-250.

Fisher E., Rudick R. A., Simon J. H., Cutter G., Baier M., Lee J. C., Miller D., Weinstock-Guttman B., Mass M. K., Dougherty D. S., Simonian N. A.: Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59(9): 1412-1420.

Fox N. C., Freeborough P. A.: Brain atrophy progression measured from registered serial MRI: validation and application to Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7(6): 1069-1075.

Fox N. C., Jenkins R., Leary S. M., Stevenson V. L., Losseff N. A., Crum W. R., Harvey R. J., Rossor M. N., Miller D. H., Thompson A. J.: Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. *Neurology* 2000; 54(4): 807-812.

Fox N. C., Schott J. M.: Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet* 2004; 363(9406): 392-394.

Freeborough P. A., Fox N. C.: The boundary shift integral: an accurate and robust measure of cerebral volume changes from registered repeat MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 1997; 16(5): 623-629.

Friedlinger M.: Automatisierte Segmentierung und Volumetrie bispektraler Magnetresonanz-Bilddaten des Gehirns. Fakultät für Elektrotechnik der Universität Karlsruhe; 1999.

Fritz D. A., Dwyer M. G., Bagnato F., Watts K. L., Bratina A., Zorzon M., Durastanti V., Locatelli L., Millefiorini E., Zivadinov R.: Effect of MRI coregistration on serial short-term brain volume changes in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006; 28(3): 275-279.

Frodl, T., Scheuerecker, J., Albrecht, J., Kleemann, A. M., Muller-Schunk, S., Koutsouleris, N., Moller, H. J., Bruckmann, H., Wiesmann, M., and Meisenzahl, E., Neuronal correlates of emotional processing in patients with major depression. *World J Biol Psychiatry*, 2007: 1-7.

Frodl T., Meisenzahl E., Zetzsche T., Bottlender R., Born C., Groll C., Jager M., Leinsinger G., Hahn K., Moller H. J.: Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry* 2002a; 51(9): 708-714.

Frodl T., Meisenzahl E. M., Zetzsche T., Born C., Groll C., Jager M., Leinsinger G., Bottlender R., Hahn K., Moller H. J.: Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002b; 159(7): 1112-1118.

Frodl T., Meisenzahl E. M., Zetzsche T., Hohne T., Banac S., Schorr C., Jager M., Leinsinger G., Bottlender R., Reiser M., Moller H. J.: Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2004a; 65(4): 492-499.

Frodl T., Meisenzahl E. M., Zill P., Baghai T., Rujescu D., Leinsinger G., Bottlender R., Schule C., Zwanzger P., Engel R. R., Rupprecht R., Bondy B., Reiser M., Moller H. J.: Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004b; 61(2): 177-183.

Frye M. A., Salloum I. M.: Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disord* 2006; 8(6): 677-685.

Gaser C.: Morphometrie. In: Walter H., Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen., Stuttgart: Schattauer Verlag, 2005; 89-104.

Gaser C., Nenadic I., Buchsbaum B. R., Hazlett E. A., Buchsbaum M. S.: Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex. *Am J Psychiatry* 2004; 161(1): 154-156.

Ge Y., Grossman R. I., Babb J. S., Rabin M. L., Mannon L. J., Kolson D. L.: Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23(8): 1327-1333.

Ge Y., Grossman R. I., Udupa J. K., Babb J. S., Nyul L. G., Kolson D. L.: Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: fractional volumetric analysis of gray matter and white matter. *Radiology* 2001; 220(3): 606-610.

Ge Y., Grossman R. I., Udupa J. K., Wei L., Mannon L. J., Polansky M., Kolson D. L.: Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000; 214(3): 665-670.

Glassman A. H., Platman S. R.: Potentiation of a monoamine oxidase inhibitor by tryptophan. *J Psychiatr Res* 1969; 7(2): 83-88.

Good C. D., Johnsrude I. S., Ashburner J., Henson R. N., Friston K. J., Frackowiak R. S.: A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; 14(1 Pt 1): 21-36.

Greenwald B. S., Kramer-Ginsberg E., Bogerts B., Ashtari M., Aupperle P., Wu H., Allen L., Zeman D., Patel M.: Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease? *Psychol Med* 1997; 27(2): 421-431.

Gronli O., Stensland G. O., Wynn R., Olstad R.: Neurotrophic factors in serum following ECT: A pilot study. *World J Biol Psychiatry* 2007; 1-7.

Guttmann C. R., Meier D. S., Holland C. M.: Can MRI reveal phenotypes of multiple sclerosis? *Magn Reson Imaging* 2006; 24(4): 475-481.

Hardmeier M., Wagenpfeil S., Freitag P., Fisher E., Rudick R. A., Kooijmans-Coutinho M., Clanet M., Radue E. W., Kappos L.: Atrophy is detectable within a 3-month period in untreated patients with active relapsing remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2003; 60(12): 1736-1739.

Hardmeier M., Wagenpfeil S., Freitag P., Fisher E., Rudick R. A., Kooijmans M., Clanet M., Radue E. W., Kappos L.: Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFNbeta-1a. *Neurology* 2005; 64(2): 236-240.

Harrison P. J.: The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 (Pt 4): 593-624.

Harvey I., Persaud R., Ron M. A., Baker G., Murray R. M.: Volumetric MRI measurements in bipolars compared with schizophrenics and healthy controls. *Psychol Med* 1994; 24(3): 689-699.

Hauser S. L.: An update on multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005; 228(2): 193-194.

Hauser P., Dauphinais I. D., Berrettini W., DeLisi L. E., Gelernter J., Post R. M.: Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1989; 26(7): 659-668.

Hein T., Hopfenmüller W.: Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 2000; 71(4): 288-294.

Hickie I., Scott E., Wilhelm K., Brodaty H.: Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with severe depression - a longitudinal evaluation. *Biol Psychiatry* 1997; 42(5): 367-374.

Holsboer F.: 22 häufig gestellte Fragen zur Depression. 2007; [http://holsboer.de/22\\_fragen.html](http://holsboer.de/22_fragen.html)

Holsboer F.: The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23(5): 477-501.

Hoogervorst E. L., Polman C. H., Barkhof F.: Cerebral volume changes in multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Mult Scler* 2002; 8(5): 415-419.

Hornak J. P.: The Basics of MRI. 1996-2004; <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>

Husain M. M., McDonald W. M., Doraiswamy P. M., Figiel G. S., Na C., Escalona P. R., Boyko O. B., Nemeroff C. B., Krishnan K. R.: A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res* 1991; 40(2): 95-99.

Ingle G. T., Stevenson V. L., Miller D. H., Thompson A. J.: Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. *Brain* 2003; 126(Pt 11): 2528-2536.

Jackson S. W. *Melancholia and Depression from Hippocratic Times to Modern Times.*, New Haven: Yale UP, 1986.

Jacobs B. L., Praag H., Gage F. H.: Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5(3): 262-269.

- Kalkers N. F., Ameziane N., Bot J. C., Minneboo A., Polman C. H., Barkhof F.: Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis: rate of brain atrophy is independent of the disease subtype. *Arch Neurol* 2002; 59(10): 1572-1576.
- Kanner A. M.: Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms? *Epilepsy Behav* 2004; 5(5): 636-644.
- Keller M. B., Boland R. J.: Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 44(5): 348-360.
- Kesselring J.: Multiple Sklerose. Psychiatrie, Neurologie, klinische Psychologie, Grundlagen-Methoden-Ergebnisse. 4. überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH, 2005.
- Kessler R. C., McGonagle K. A., Swartz M., Blazer D. G., Nelson C. B.: Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993; 29(2-3): 85-96.
- Kimbrell T. A., Ketter T. A., George M. S., Little J. T., Benson B. E., Willis M. W., Herscovitch P., Post R. M.: Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51(3): 237-252.
- Knopman D. S., Mosley T. H., Catellier D. J., Sharrett A. R.: Cardiovascular risk factors and cerebral atrophy in a middle-aged cohort. *Neurology* 2005; 65(6): 876-881.
- Korf J., van Praag H. M.: Retarded depression and the dopamine metabolism. *Psychopharmacologia* 1971; 19(2): 199-203.
- Krishnan K. R., McDonald W. M., Escalona P. R., Doraiswamy P. M., Na C., Husain M. M., Figiel G. S., Boyko O. B., Ellinwood E. H., Nemeroff C. B.: Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(7): 553-557.
- Kumar A., Bilker W., Jin Z., Udupa J.: Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22(3): 264-274.

Kumar A., Jin Z., Bilker W., Udupa J., Gottlieb G.: Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(13): 7654-7658.

Kurtzke J. F.: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-1452.

Kutzelnigg A., Lassmann H.: Cortical lesions and brain atrophy in MS. *J Neurol Sci* 2005; 233(1-2): 55-59.

Lampe I. K., Hulshoff Pol H. E., Janssen J., Schnack H. G., Kahn R. S., Heeren T. J.: Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter volume in female patients with recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160(11): 2052-2054.

Laubenberger T., Laubenberger J.: *Technik der medizinischen Radiologie: Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz; für Ärzte, Medizinstudenten und MTRA.* 7., überarbeitete Auflage, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 1999.

Leadbetter R. A., Shutty M. S., Jr., Elkashef A. M., Kirch D. G., Spraggins T., Cail W. S., Wu H., Bilder R. M., Lieberman J. A., Wyatt R. J.: MRI changes during water loading in patients with polydipsia and intermittent hyponatremia. *Am J Psychiatry* 1999; 156(6): 958-960.

Lenze E., Cross D., McKeel D., Neuman R. J., Sheline Y. I.: White matter hyperintensities and gray matter lesions in physically healthy depressed subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156(10): 1602-1607.

Lenze E. J., Sheline Y. I.: Absence of striatal volume differences between depressed subjects with no comorbid medical illness and matched comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1999; 156(12): 1989-1991.

Leow A. D., Klunder A. D., Jack C. R., Jr., Toga A. W., Dale A. M., Bernstein M. A., Britson P. J., Gunter J. L., Ward C. P., Whitwell J. L., Borowski B. J., Fleisher A. S., Fox N. C., Harvey D., Kornak J., Schuff N., Studholme C., Alexander G. E., Weiner M. W., Thompson P. M.: Longitudinal stability of MRI for mapping brain change using tensor-based morphometry. *Neuroimage* 2006; 31(2): 627-640.

Lim K. O., Rosenbloom M. J., Faustman W. O., Sullivan E. V., Pfefferbaum A.: Cortical gray matter deficit in patients with bipolar disorder. *Schizophr Res* 1999; 40(3): 219-227.

MacQueen G. M., Campbell S., McEwen B. S., Macdonald K., Amano S., Joffe R. T., Nahmias C., Young L. T.: Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(3): 1387-1392.

Maes M., de Ruyter M., Suy E.: Cortisol response to dexamethasone and noradrenergic function in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 75(2): 171-175.

Manji H. K., Moore G. J., Rajkowska G., Chen G.: Neuroplasticity and cellular resilience in mood disorders. *Mol Psychiatry* 2000; 5(6): 578-593.

Mayhew T. M., Olsen D. R.: Magnetic resonance imaging (MRI) and model-free estimates of brain volume determined using the Cavalieri principle. *J Anat* 1991; 178: 133-144.

Mazziotta J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Simpson, G., Woods, R., Paus, T., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Parsons, L., Narr, K., Kabani, N., LeGoualher, G., Boomsma, D., Cannon, T., Kawashima, R. & Mazoyer, B.: A probabilistic atlas and reference system for the human brain. *Philosophical Trans: Biological Sciences*. 2001; 356(1412): 1293-1322.

McDonald W. I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H. P., Lublin F. D., McFarland H. F., Paty D. W., Polman C. H., Reingold S. C., Sandberg-Wollheim M., Sibley W., Thompson A., van den Noort S., Weinshenker B. Y., Wolinsky J. S., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001; 50(1): 121-127.

Mervaala E., Fohr J., Kononen M., Valkonen-Korhonen M., Vainio P., Partanen K., Partanen J., Tiihonen J., Viinamaki H., Karjalainen A. K., Lehtonen J.: Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med* 2000; 30(1): 117-125.

Miller D. H.: Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis. *NeuroRx* 2004; 1(2): 284-294.

Miller D. H., Barkhof F., Frank J. A., Parker G. J., Thompson A. J.: Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125(Pt 8): 1676-1695.

Ministerium für Gesundheit, Soziales, Frauen und Familie des Landes Nordrhein-Westfalen: Gesundheitsziele NRW – 2005 bis 2010. Grundlagen für die nordrhein-westfälische Gesundheitspolitik. Iögd Bielefeld, 2005

Molyneux P. D., Kappos L., Polman C., Pozzilli C., Barkhof F., Filippi M., Yousry T., Hahn D., Wagner K., Ghazi M., Beckmann K., Dahlke F., Losseff N., Barker G. J., Thompson A. J., Miller D. H.: The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123 (Pt 11): 2256-2263.

Mueller E. A., Moore M. M., Kerr D. C., Sexton G., Camicioli R. M., Howieson D. B., Quinn J. F., Kaye J. A.: Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology* 1998; 51(6): 1555-1562.

Muller M. B., Lucassen P. J., Yassouridis A., Hoogendijk W. J., Holsboer F., Swaab D. F.: Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001; 14(10): 1603-1612.

Nebes R. D., Reynolds C. F., 3rd, Boada F., Meltzer C. C., Fukui M. B., Saxton J., Halligan E. M., DeKosky S. T.: Longitudinal increase in the volume of white matter hyperintensities in late-onset depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17(6): 526-530.

Neumeister A., Charney D. S., Drevets W. C.: Hippocampus, VI. Depression and the Hippocampus. *Am J Psychiatry* 2005; 162(6): 1057.

O'Brien J. T., Ames D., Schweitzer I., Desmond P., Coleman P., Tress B.: Clinical, magnetic resonance imaging and endocrinological differences between delusional and non-delusional depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12(2): 211-218.

O'Sullivan M, Jouvent E., Saemann P.G., Mangin J., Viswanathan A., Gschwendtner A., Pachai C., Chabriat H., Dichgans M.: Measurement of brain atrophy in subcortical vascular disease: a comparison of different approaches and the impact of ischaemic lesions. *Neuroimage*, eingereicht 2008

Oatridge A., Barnard M. L., Puri B. K., Taylor-Robinson S. D., Hajnal J. V., Saeed N., Bydder G. M.: Changes in brain size with treatment in patients with hyper- or hypothyroidism. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23(9): 1539-1544.

Ongur D., Drevets W. C., Price J. L.: Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(22): 13290-13295.

Pagani E., Rocca M. A., Gallo A., Rovaris M., Martinelli V., Comi G., Filippi M.: Regional brain atrophy evolves differently in patients with multiple sclerosis according to clinical phenotype. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(2): 341-346.

Paolillo A., Pozzilli C., Giugni E., Tomassini V., Gasperini C., Fiorelli M., Mainero C., Horsfield M., Galgani S., Bastianello S., Buttinelli C.: A 6-year clinical and MRI follow-up study of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with Interferon-beta. *Eur J Neurol* 2002; 9(6): 645-655.

Pearlson G. D., Marsh L.: Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol Psychiatry* 1999; 46(5): 627-649.

Pelletier D., Garrison K., Henry R.: Measurement of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14(3 Suppl): 11S-19S.

Peters N., Holtmannspotter M., Opherk C., Gschwendtner A., Herzog J., Samann P., Dichgans M.: Brain volume changes in CADASIL: a serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 2006; 66(10): 1517-1522.

Pfefferbaum A., Mathalon D. H., Sullivan E. V., Rawles J. M., Zipursky R. B., Lim K. O.: A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994; 51(9): 874-887.

Posener J. A., Wang L., Price J. L., Gado M. H., Province M. A., Miller M. I., Babb C. M., Csernansky J. G.: High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 83-89.

Prinster A., Quarantelli M., Orefice G., Lanzillo R., Brunetti A., Mollica C., Salvatore E., Morra V. B., Coppola G., Vacca G., Alfano B., Salvatore M.: Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage* 2006; 29(3): 859-867.

Quarantelli M., Ciarmiello A., Morra V. B., Orefice G., Larobina M., Lanzillo R., Schiavone V., Salvatore E., Alfano B., Brunetti A.: Brain tissue volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with lesion load. *Neuroimage* 2003; 18(2): 360-366.

Rajkowska G.: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 766-777.

Rajkowska G., Halaris A., Selemon L. D.: Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 49(9): 741-752.

Rajkowska G., Miguel-Hidalgo J. J., Wei J., Dilley G., Pittman S. D., Meltzer H. Y., Overholser J. C., Roth B. L., Stockmeier C. A.: Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45(9): 1085-1098.

Rao A. B., Richert N., Howard T., Lewis B. K., Bash C. N., McFarland H. F., Frank J. A.: Methylprednisolone effect on brain volume and enhancing lesions in MS before and during IFNbeta-1b. *Neurology* 2002; 59(5): 688-694.

Resnick S. M., Goldszal A. F., Davatzikos C., Golski S., Kraut M. A., Metter E. J., Bryan R. N., Zonderman A. B.: One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. *Cereb Cortex* 2000; 10(5): 464-472.

Resnick S. M., Pham D. L., Kraut M. A., Zonderman A. B., Davatzikos C.: Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci* 2003; 23(8): 3295-3301.

Ressler K. J., Nemeroff C. B.: Role of norepinephrine in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *CNS Spectr* 2001; 6(8): 663-666, 670.

Richert N. D., Howard T., Frank J. A., Stone R., Ostuni J., Ohayon J., Bash C., McFarland H. F.: Relationship between inflammatory lesions and cerebral atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66(4): 551-556.

Rovaris M., Judica E., Gallo A., Benedetti B., Sormani M. P., Caputo D., Ghezzi A., Montanari E., Bertolotto A., Mancardi G., Bergamaschi R., Martinelli V., Comi G., Filippi M.: Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years. *Brain* 2006; 129(10): 2628-2634.

Rovaris M., Gass A., Bammer R., Hickman S. J., Ciccarelli O., Miller D. H., Filippi M.: Diffusion MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(10): 1526-1532.

Rusinek H., De Santi S., Frid D., Tsui W. H., Tarshish C. Y., Convit A., de Leon M. J.: Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology* 2003; 229(3): 691-696.

Sämman P., Knop M., Golgor E., Heim, S., Czisch M., Weber F.: Brain diffusivity and atrophy predict the clinical evolution of multiple sclerosis over 12 months unrelated to acute relapse. *Archives of Neurology*, eingereicht 2008

Sailer M., Losseff N. A., Wang L., Gawne-Cain M. L., Thompson A. J., Miller D. H.: T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study. *Eur J Neurol* 2001; 8(1): 37-42.

Sanfilipo M. P., Benedict R. H., Sharma J., Weinstock-Guttman B., Bakshi R.: The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage* 2005; 26(4): 1068-1077.

Sapolsky R. M.: The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 755-765.

Sastre-Garriga J., Ingle G. T., Rovaris M., Tellez N., Jasperse B., Altmann D. R., Benedetti B., Stevenson V. L., Cercignani M., Leary S. M., Barkhof F., Brochet B., Dousset V., Filippi M., Montalban X., Kalkers N. F., Polman C. H., Rovira A., Miller D. H., Thompson A. J.: Long-term clinical outcome of primary progressive MS: predictive value of clinical and MRI data. *Neurology* 2005; 65(4): 633-635.

Scherk H., Reith W., Falkai P.: [Changes in brain structure in bipolar affective disorders]. *Nervenarzt* 2004; 75(9): 861-872.

Schildkraut J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122(5): 509-522.

Shah P. J., Ebmeier K. P., Glabus M. F., Goodwin G. M.: Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 527-532.

Sharma J., Sanfilipo M. P., Benedict R. H., Weinstock-Guttman B., Munschauer F. E., 3rd, Bakshi R.: Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by automated versus semiautomated MR imaging segmentation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(6): 985-996.

Sheline Y. I.: Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): 338-352.

Sheline Y. I., Gado M. H., Kraemer H. C.: Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160(8): 1516-1518.

Sheline Y. I., Mittler B. L., Mintun M. A.: The hippocampus and depression. *Eur Psychiatry* 2002; 17 Suppl 3: 300-305.

Sheline Y. I., Sanghavi M., Mintun M. A., Gado M. H.: Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999; 19(12): 5034-5043.

Sheline Y. I., Gado M. H., Price J. L.: Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998; 9(9): 2023-2028.

Sheline Y. I., Wang P. W., Gado M. H., Csernansky J. G., Vannier M. W.: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(9): 3908-3913.

Simpson S., Baldwin R. C., Jackson A., Burns A.: The differentiation of DSM-III-R psychotic depression in later life from nonpsychotic depression: comparisons of brain changes measured by multispectral analysis of magnetic resonance brain images, neuropsychological findings, and clinical features. *Biol Psychiatry* 1999; 45(2): 193-204.

Smith S. M., De Stefano N., Jenkinson M., Matthews P. M.: Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25(3): 466-475.

Smith S. M., Zhang Y., Jenkinson M., Chen J., Matthews P. M., Federico A., De Stefano N.: Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 2002; 17(1): 479-489.

Soares J. C., Mann J. J.: The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 1997; 41(1): 86-106.

Sokero T. P., Melartin T. K., Rytsala H. J., Leskela U. S., Lestela-Mielonen P. S., Isometsa E. T.: Suicidal ideation and attempts among psychiatric patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9): 1094-1100.

Sormani M. P., Rovaris M., Valsasina P., Wolinsky J. S., Comi G., Filippi M.: Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62(8): 1432-1434.

Steffens D. C., Byrum C. E., McQuoid D. R., Greenberg D. L., Payne M. E., Blitchington T. F., MacFall J. R., Krishnan K. R.: Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48(4): 301-309.

Steinman L.: Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat Immunol* 2001; 2(9): 762-764.

Stevenson V. L., Ingle G. T., Miller D. H., Thompson A. J.: Magnetic resonance imaging predictors of disability in primary progressive multiple sclerosis: a 5-year study. *Mult Scler* 2004; 10(4): 398-401.

Stevenson V. L., Smith S. M., Matthews P. M., Miller D. H., Thompson A. J.: Monitoring disease activity and progression in primary progressive multiple sclerosis using MRI: sub-voxel registration to identify lesion changes and to detect cerebral atrophy. *J Neurol* 2002; 249(2): 171-177.

Stockmeier C. A., Mahajan G. J., Konick L. C., Overholser J. C., Jurjus G. J., Meltzer H. Y., Uylings H. B., Friedman L., Rajkowska G.: Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 2004; 56(9): 640-650.

Strakowski S. M., DelBello M. P., Zimmerman M. E., Getz G. E., Mills N. P., Ret J., Shear P., Adler C. M.: Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11): 1841-1847.

Strakowski S. M., DelBello M. P., Sax K. W., Zimmerman M. E., Shear P. K., Hawkins J. M., Larson E. R.: Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(3): 254-260.

Talairach J T. P.: Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging., Stuttgart: Thieme, 1988.

Tang Y., Whitman G. T., Lopez I., Baloh R. W.: Brain volume changes on longitudinal magnetic resonance imaging in normal older people. *J Neuroimaging* 2001; 11(4): 393-400.

Tedeschi G., Lavorgna L., Russo P., Prinster A., Dinacci D., Savettieri G., Quattrone A., Livrea P., Messina C., Reggio A., Bresciamorra V., Orefice G., Paciello M., Brunetti A., Coniglio G., Bonavita S., Di Costanzo A., Bellacosa A., Valentino P., Quarantelli M., Patti F., Salemi G., Cammarata E., Simone I. L., Salvatore M., Bonavita V., Alfano B.: Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65(2): 280-285.

Thase M.E., Jindal R., Howland R.H.: Biological Aspects of Depression. In: Gotlib I. H. a. H. C., *Handbook of Depression*, New York: Guilford Publications, 2002; 192-218.

Thompson P. M., Giedd J. N., Woods R. P., MacDonald D., Evans A. C., Toga A. W.: Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 2000; 404(6774): 190-193.

Tiberio M., Chard D. T., Altmann D. R., Davies G., Griffin C. M., Rashid W., Sastre-Garriga J., Thompson A. J., Miller D. H.: Gray and white matter volume changes in early RRMS: a 2-year longitudinal study. *Neurology* 2005; 64(6): 1001-1007.

Tittgemeyer M., von Cramon D. Y.: MRT-basierte Morphometrie. Eine Bestandaufnahme. *Nervenarzt* 2004; 75(12): 1172-1178.

Tomassini V., Onesti E., Mainero C., Giugni E., Paolillo A., Salvetti M., Nicoletti F., Pozzilli C.: Sex hormones modulate brain damage in multiple sclerosis: MRI evidence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(2): 272-275.

Trapp B. D., Bo L., Mork S., Chang A.: Pathogenesis of tissue injury in MS lesions. *J Neuroimmunol* 1999; 98(1): 49-56.

Turner B., Lin X., Calmon G., Roberts N., Blumhardt L. D.: Cerebral atrophy and disability in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis over four years. *Mult Scler* 2003; 9(1): 21-27.

Ukkonen M., Dastidar P., Heinonen T., Laasonen E., Elovaara I.: Volumetric quantitation by MRI in primary progressive multiple sclerosis: volumes of plaques and atrophy correlated with neurological disability. *Eur J Neurol* 2003; 10(6): 663-669.

Vakili K., Pillay S. S., Lafer B., Fava M., Renshaw P. F., Bonello-Cintron C. M., Yurgelun-Todd D. A.: Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2000; 47(12): 1087-1090.

Valsasina P., Benedetti B., Rovaris M., Sormani M. P., Comi G., Filippi M.: Evidence for progressive gray matter loss in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2005; 65(7): 1126-1128.

Videbech, P. and Ravnkilde, B., Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, 2004. 161(11): p. 1957-1966.

Vrenken H., Geurts J. J., Knol D. L., van Dijk L. N., Dattola V., Jasperse B., van Schijndel R. A., Polman C. H., Castelijns J. A., Barkhof F., Pouwels P. J.: Whole-brain T1 mapping in multiple sclerosis: global changes of normal-appearing gray and white matter. *Radiology* 2006; 240(3): 811-820.

Weissman M. M., Bland R., Joyce P. R., Newman S., Wells J. E., Wittchen H. U.: Sex differences in rates of depression: cross-national perspectives. *J Affect Disord* 1993; 29(2-3): 77-84.

Whitwell J. L., Crum W. R., Watt H. C., Fox N. C.: Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(8): 1483-1489.

Willmore L. J.: Antiepileptic drugs and neuroprotection: current status and future roles. *Epilepsy Behav* 2005; 7 Suppl 3: S25-28.

Wylezinska M., Cifelli A., Jezard P., Palace J., Alecci M., Matthews P. M.: Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 60(12): 1949-1954.

Young L. T.: Neuroprotective effects of antidepressant and mood stabilizing drugs. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27(1): 8-9.

---

Zivadinov R.: Steroids and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005; 233(1-2): 73-81.

Zivadinov R., Bagnato F., Nasuelli D., Bastianello S., Bratina A., Locatelli L., Watts K., Finamore L., Grop A., Dwyer M., Catalan M., Clemenzi A., Millefiorini E., Bakshi R., Zorzon M.: Short-term brain atrophy changes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 223(2): 185-193.

Zivadinov R., Locatelli L., Stival B., Bratina A., Grop A., Nasuelli D., Brnabic-Razmilic O., Zorzon M.: Normalized regional brain atrophy measurements in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2003; 45(11): 793-798.

## 7 Anhang

*Tabelle 7.1 Definitionen der depressiven Störungen (Auszug aus ICD-10)*

### **F31 Bipolare affektive Störung**

Hierbei handelt es sich um eine Störung, die durch wenigstens zwei Episoden charakterisiert ist, in denen Stimmung und Aktivitätsniveau des Betroffenen deutlich gestört sind. Diese Störung besteht einmal in gehobener Stimmung, vermehrtem Antrieb und Aktivität (Hypomanie oder Manie), dann wieder in einer Stimmungssenkung und vermindertem Antrieb und Aktivität (Depression). Wiederholte hypomanische oder manische Episoden sind ebenfalls als bipolar zu klassifizieren. [...]

#### **F31.3 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode**

#### **F31.4 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome**

#### **F31.5 Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen**

### **F32 Depressive Episode**

Bei den typischen leichten (**F32.0**), mittelgradigen (**F32.1**) oder schweren (**F32.2** und **F32.3**) Episoden, leidet der betroffene Patient unter einer gedrückten Stimmung und einer Verminderung von Antrieb und Aktivität. Die Fähigkeit zu Freude, das Interesse und die Konzentration sind vermindert. Ausgeprägte Müdigkeit kann nach jeder kleinsten Anstrengung auftreten. Der Schlaf ist meist gestört, der Appetit vermindert.

Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind fast immer beeinträchtigt. Sogar bei der leichten Form kommen Schuldgefühle oder Gedanken über eigene Wertlosigkeit vor. Die gedrückte Stimmung verändert sich von Tag zu Tag wenig, reagiert nicht auf Lebensumstände und kann von sogenannten "somatischen" Symptomen begleitet werden, wie Interessenverlust oder Verlust der Freude, Früherwachen, Morgentief, deutliche psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Libidoverlust. [...]

#### **F32.0 Leichte depressive Episode**

Gewöhnlich sind mindestens zwei oder drei der oben angegebenen Symptome vorhanden. Der betroffene Patient ist im Allgemeinen davon beeinträchtigt, aber oft in der Lage, die meisten Aktivitäten fortzusetzen.

#### **F32.1 Mittelgradige depressive Episode**

Gewöhnlich sind vier oder mehr der oben angegebenen Symptome vorhanden und der betroffene Patient hat meist große Schwierigkeiten, alltägliche Aktivitäten fortzusetzen.

#### **F32.2 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome**

Eine depressive Episode mit mehreren oben angegebenen, quälenden Symptomen. Typischerweise bestehen ein Verlust des Selbstwertgefühls und Gefühle von Wertlosigkeit und Schuld. Suizidgedanken und -handlungen sind häufig, und meist liegen einige somatische Symptome vor.

Einzelne Episode einer majoren Depression [major depression] ohne psychotische Symptome [...]

#### **F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen**

Eine schwere depressive Episode, wie unter F32.2 beschrieben, bei der aber Halluzinationen, Wahnideen, psychomotorische Hemmung oder ein Stupor so schwer ausgeprägt sind, dass alltägliche soziale Aktivitäten unmöglich sind und Lebensgefahr durch Suizid und mangelhafte Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme bestehen kann. Halluzinationen und Wahn können, müssen aber nicht, synthym sein.

Einzelne Episoden:

- majore Depression [major depression] mit psychotischen Symptomen [...]

### **F33 Rezidivierende depressive Störung**

Hierbei handelt es sich um eine Störung, die durch wiederholte depressive Episoden (F32.-) charakterisiert ist. In der Anamnese finden sich dabei keine unabhängigen Episoden mit gehobener Stimmung und vermehrtem Antrieb (Manie). Kurze Episoden von leicht gehobener Stimmung und Überaktivität (Hypomanie) können allerdings unmittelbar nach einer depressiven Episode, manchmal durch eine antidepressive Behandlung mitbedingt, auftreten sein. [...]

#### **F33.0 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode**

#### **F33.1 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode**

#### **F33.2 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome**

#### **F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen**

**Tabelle 7.2 Skala des Schweregrads der Behinderung bei MS - Expanded Disability Status Scale (EDSS nach Kurtzke 1983)**

<b>0</b>	Normale neurologische Untersuchung
<b>1.0</b>	Keine Behinderung, minimale Abnormität in einem Funktionssystem
<b>1.5</b>	Keine Behinderung, minimale Abnormität in mehr als einem Funktionssystem
<b>2.0</b>	Minimale Behinderung in einem Funktionssystem
<b>2.5</b>	Minimale Behinderung in zwei Funktionssystem
<b>3.0</b>	Mäßiggradige Behinderung in einem Funktionssystem oder leichte Behinderung in drei oder vier Funktionssystemen
<b>3.5</b>	Voll gehfähig, aber mit deutlicher Behinderung in einem FS
<b>4.0</b>	Gehfähig ohne Rast und Hilfe für mindestens 500m; aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung
<b>4.5</b>	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 300m; ganztägig arbeitsfähig [...]
<b>5.0</b>	Gehfähig ohne Hilfe und Rast für ca. 200m; [...]
<b>5.5</b>	Gehfähig ohne Rast und Hilfe für ca. 100m; Behinderung schwer genug, um normale tägliche Aktivität nicht durchführen zu können
<b>6.0</b>	Bedarf intermittierend, oder auf einer Seite konstant der Unterstützung (Krücke, Stock, Schiene), um etwa 100m ohne Rast zu gehen
<b>6.5</b>	Benötigt konstant beidseits Hilfsmittel, um ca. 20m ohne Rast zu gehen
<b>7.0</b>	Unfähig, selbst mit Hilfe mehr als 5 Meter zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden; bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe
<b>7.5</b>	Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu tun, an den Rollstuhl gebunden. Benötigt Hilfe für Transfer [...]
<b>8.0</b>	Weitgehend an Bett oder Rollstuhl gebunden, pflegt sich weitgehend selbständig [...]
<b>8.5</b>	Weitgehend ans Bett gebunden, auch während des Tages; [...] einige Selbstpflege möglich
<b>9.0</b>	Hilfloser Patient im Bett; kann essen und kommunizieren.
<b>9.5</b>	Gänzlich hilfloser Patient; unfähig zu essen, zu schlucken oder zu kommunizieren
<b>10</b>	Tod durch MS

Tabelle 7.3 Überblick über die Methoden der automatischen Hirnvolumetrie; Studientyp: Q – Querschnitt-, L – Längsschnittsstudiendesign

Morphometrie Prinzip	Beispiele für die Software	Beschreibung	Studientyp	Beispiele	Anmerkungen
<b>Voxel-basiert (VBM)</b>	Statistical Parametric Mapping (SPM)	Alle Gehirne werden mittels linearer und nichtlinearer Normalisierung auf ein Referenzhirn transformiert. Durch das lokale Schwellenwert-basierte Verfahren in Kombination mit bekannter Vorinformation über die Verteilung von grauer und weißer Substanz sowie Liquor erfolgt die automatische Segmentierung in Gewebetypen (GM, WM, Liquor). Für jedes Voxel wird eine morphometrische Größe (Volumen oder Konzentration an GM) bestimmt, die dann mit dem Allgemeinen Linearen Modell analysiert werden kann. Das Zusammenfügen von Segmentierungsergebnissen in einer großen Anzahl von Gehirnen generiert Wahrscheinlichkeitskarten, die in jedem Voxel eine statistische Annahme über die aufgestellte Hypothese zulassen.	Q	Ashburner, Friston 2000	Neuroanatomische Unterschiede werden durch einen direkten Vergleich von einzelnen Voxel dargestellt. + Auf ein gesamtes Gehirn anwendbar + Untersuchung größerer Gruppen mit hohen Reliabilität möglich + Die Verwendung von Wahrscheinlichkeits-Karten ermöglicht einen Vergleich zwischen einzelnen Gehirnen und einer Kontrollgruppe + Verminderung der Partialvolumeneffekte – Bei der Anpassung auf einen Referenzatlas ist immer von einem systematischen Fehler (oder einer erhöhten Varianz) auszugehen, weil interindividuelle Strukturunterschiede nur begrenzt berücksichtigt werden können
	Regional Analysis of Volumes Examined in Normalized Space (RAVENS)	Registrierung mit dem hochdimensionalen räumlichen Transformationsalgorithmus, wobei globale Formunterschiede erhalten bleiben; sonst wie SPM.		Davatzikos 2001	– Verringerung der Sensitivität bei starken regionalen Varianzen in den Stichproben, weil die Varianz in einem Voxel deutlich größer ist als in einer Region
<b>Deformations-basiert (DBM)</b>	SPM	Analyse globaler Unterschieden bezüglich der Gehirnform durch vektoranalytische Betrachtung der Deformationsfelder; Lineare und nichtlineare Normalisierung wird durchgeführt, die dabei erfolgten Deformationen voxelweise mithilfe von der Jacobi-Determinante quantifiziert.		Ashburner et al. 1998, Gaser et al. 2004	+ Volumenänderungen sind nur von der Auflösung des Algorithmus zur Registrierung abhängig + Räumliche Auflösung größer als bei der VBM – Wenig erprobt, da relativ neues Verfahren – Hoher Rechenaufwand zur Bestimmung nichtlinearer Normalisierungsparameter

Tabelle 7.4 (Fortsetzung) Überblick über die Methoden der automatischen Hirnvolumetrie

Morphometrie Prinzip	Beispiele für die Software	Beschreibung	Studien- typ	Beispiele	Anmerkungen
<b>Tensor-basiert (TBM)</b>	SPM	Detektierung lokaler Unterschieden in der Form des Gehirns analog DBM; Das Ursprungsbild wird nichtlinear deformiert und an Folgebild angepasst. Nach der lokalen Analyse des angewandten Kompression und Vergrößerung werden Änderungsraten für bestimmte Hirnstrukturen abgeleitet bzw. in der Form einer Karte präsentiert.	Q	Thompson et al. 2000	– Sensitivität ist abhängig von Kontrastunterschieden und geometrischer Stabilität der Initial- und Folgebilder (Leow et al. 2006)
<b>Intensitäts-Kantensprünge im Bild</b>	Brain Boundary Shift Integral (BBSI)	Nach der rigiden Transformation (Registrierung) erfolgt die Subtraktion eines Folgebildes von einem Initialbild. Das Ergebnisbild kann Intensitätsverlust an den Gewebegrenzen infolge struktureller Veränderungen zeigen. Volumenverlust wird aus der Verlagerung dieser Grenze bestimmt.	L	Freeborough, Fox 1997	+ Die Methode wird durch geringfügige Positionierungs- und Formveränderung der Bilder nicht beeinflusst – Kontrastunterschiede zwischen Initial- und Folgebild führen zu Fehlern – Starrkörper-Registrierung ist nicht sensitiv für lokalisierte Hirnveränderungen
<b>Gradient Anpassung</b>	Structural Image Evaluation Using Normalization of Atrophy (SIENA)	Trennung von Hirn/Nichthirn-Voxeln, Abschätzen der äußeren Schädeloberfläche, nachfolgende Registrierung und linearer Normalisierung. An registrierten segmentierten Hirnbildern wird anhand der Verschiebung von Eckpunkten das Ausmaß der Hirnatrophie berechnet.	L	Smith et al. 2001 und Smith et al. 2002	+ hoher Automatisierungsgrad + gut reproduzierbar + robust gegenüber Änderungen der Schichtdicke und der Bildintensität – regionale Quantifizierung im Standardprogramm nicht möglich – keine Differenzierung zwischen Atrophie der WM bzw. GM bei SIENA – Fehlerhafte Hirnextraktion durch BET
	SIENA für Querschnittsmessungen (SIENAX)	Segmentierung (wie bei SIENA beschrieben), Normalisierung der Volumina auf die Schädelgröße.	Q		

## 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Typische MRT-Darstellung der MS-Läsionen in verschiedenen Sequenzen .....	10
Abbildung 1.2 Beispiele der in der Arbeit verwendeten Sequenzen .....	11
Abbildung 2.1 Schematische Darstellung der SIENA-Arbeitsweise (nach Smith et al. 2001) .....	21
Abbildung 2.2 Graphische Ausgabe des SIENA-Ergebnisses .....	21
Abbildung 2.3 Lokalisation der Hirnmasken für die regionale Analyse mit SIENA .....	22
Abbildung 2.4 SIENAr-Auswertung, Eingangsbilder .....	23
Abbildung 2.5 Schematische Darstellung der SIENAX-Arbeitsweise (nach Smith et al. 2001) .....	24
Abbildung 2.6 Beispiel der Hirnextraktion (Umrisslinie) bei BET-Standardereinstellungen .....	25
Abbildung 2.7 Hirnextraktion (blau) anhand verschiedener Methoden .....	26
Abbildung 2.8 Aufnahme von vier Datentypen in einem Repositionierungsexperiment an N=7 Individuen .....	29
Abbildung 3.1 Vergleich von unterschiedlichen Hirnmaskierungs-Techniken für T1-Daten (N=9): SIENA-Resultate und Korrelationen .....	35
Abbildung 3.2 Automatische (SIENA_SPM) vs. semiautomatische (SIENA_fg) Hirnmaskierungsmethode für hochaufgelöste T1-Daten (N=63) .....	36
Abbildung 3.3 Einfluss der durch den f-Parameter erzeugten Maskenunterschiede auf die SIENA- Ergebnisse bei zeitlichem Abstand von einem Tag (A) und vier Jahren (B) zwischen den MRT- Untersuchungen .....	38
Abbildung 3.4 Vergleich von vier automatischen Maskierungsverfahren für T2-Daten (N=33) .....	38
Abbildung 3.5 Vergleich unterschiedlicher Hirnmaskierungen für T2-Daten und T1 vs. T2-Daten .....	40
Abbildung 3.6 SIENA-Ergebnisse des Repositionierungs-Probandenkollektivs ( $N_{\max}=7$ ) .....	43
Abbildung 3.7 Verringerung der Abweichung von Null durch Mittelung aller durch Permutation möglichen Bildpaare .....	44
Abbildung 3.8 SIENA-Ergebnisse bei N=5 Bildpaaren der gleichen Person mit Repositionierung nach kurzer Unterbrechung .....	45
Abbildung 3.9 Zusammenhang zwischen globalen Atrophieraten und Schichtdickenunterschied (A) bzw. Voxelgrößendifferenz (B) in Bildpaaren .....	46
Abbildung 3.10 Korrelation der SIENA_SPM- und SIENAX-Ergebnisse der Repositionierungs- Probanden (N=7) .....	47
Abbildung 3.11 SIENA-SPM und SIENAX-Ergebnisse der Repositionierungs-Probanden (N=7) .....	48
Abbildung 3.12 Zusammenhang zwischen der SIENA_SPM- und SIENAX Hirnvolumenänderung (N=80, Probanden, AD- und MD-Patienten) .....	49

---

<b>Abbildung 3.13 Zusammenhang zwischen der SIENA_SPM- und SIENAX-Hirnvolumenänderung für das zusammengelegte Probanden- und MD-Patientensample (A, N=63) und MS-Patienten (B, N=29)...</b>	<b>50</b>
<b>Abbildung 3.14 Zunahme der globalen Atrophierate mit dem Alter der Probanden und MD-Patienten ..</b>	<b>53</b>
<b>Abbildung 3.15 Globale und regionale Atrophieraten (AR%) bei MD-Patienten und Probanden .....</b>	<b>54</b>
<b>Abbildung 3.16 Globale und regionale Atrophieraten der Patienten mit Alzheimer Demenz und Probanden .....</b>	<b>55</b>
<b>Abbildung 3.17 Regionale A-Verteilung (farblich markierte Regionen) bei AD-Patienten, im Vgl. zur Kontrollgruppe .....</b>	<b>56</b>
<b>Abbildung 3.18 Globale Hirnatrophieraten der Probanden (N=18) und MD-Patienten mit (N=7) und ohne Suizidversuche (N=28) .....</b>	<b>57</b>
<b>Abbildung 3.19 Globale Hirnatrophieraten der Probanden (N=18) sowie MD-Patienten mit (N=10) und ohne psychotische Symptome (N=19).....</b>	<b>58</b>
<b>Abbildung 3.20 Globale und regionale Atrophieraten der MS (QMC)-Patienten (N=30) und Probanden (N=18) .....</b>	<b>66</b>
<b>Abbildung 3.21 Globale Atrophieraten der MS-Patienten (QMC N=30 und MPIP N=33) und Probanden (N=18) .....</b>	<b>67</b>
<b>Abbildung 3.22 Zusammenhang zwischen den Volumina der grauen bzw. weißen Substanz zu Studienbeginn und Patientenalter .....</b>	<b>69</b>
<b>Abbildung 3.23 Korrelation der globalen Hirnatrophieraten mit dem Alter der MS-Patienten zum Studienbeginn .....</b>	<b>70</b>
<b>Abbildung 3.24 Globale Atrophieraten der MS-Patienten und Probanden: Median-Split nach der Krankheitsdauer .....</b>	<b>72</b>

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1 T1- und T2-Werte für Protonen in verschiedenen Gewebearten (nach Hornak 1996-2004)....	11
Tabelle 2.1 Protokoll der Datenaufbereitung am MPIP .....	18
Tabelle 2.2 Protokoll der Datenaufbereitung am QMC .....	18
Tabelle 2.3 Übersicht über weitere angewendetet Software-Tools .....	25
Tabelle 3.1 Mittelwertvergleich verschiedener Hirnmaskierungsmethoden für T1- und T2-Daten .....	39
Tabelle 3.2 SIENA-Ergebnisse des Repositionierungs-Probandenkollektivs; Vergleich mit dem Erwartungswert Null .....	42
Tabelle 3.3 Methodenvergleich für SIENA-Ergebnisse des Repositionierungs-Probandenkollektivs; ANOVA mit Wilks' Lambda Test.....	42
Tabelle 3.4 Vergleich der bei der Mehrfachmessung einer Testperson verwendeten Methoden mit dem Erwartungswert Null.....	44
Tabelle 3.5 SIENAX-Ergebnisse für das Kollektiv der Repositionierungs-Probanden (N=7) .....	47
Tabelle 3.6 Klinische Charakteristika der MD-, AD-Patienten und Probanden.....	51
Tabelle 3.7 Therapie der MD-Patienten .....	52
Tabelle 3.8 Globale und regionale Atrophieraten bei MD-Patienten und Probanden.....	53
Tabelle 3.9 Hirnvolumina der MD-Patienten und Probanden getrennt für beide Zeitpunkte .....	54
Tabelle 3.10 Globale und regionale Atrophieraten bei AD-Patienten und Probanden.....	56
Tabelle 3.11 Hirnvolumina der AD-Patienten und Probanden getrennt für beide Zeitpunkte .....	56
Tabelle 3.12 Globale Atrophieraten der MD-Patienten in Subgruppen und der Probanden .....	59
Tabelle 3.13 Korrelation zwischen Episodenzahl und Atrophieraten bei MD-Patienten .....	60
Tabelle 3.14 Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Atrophieraten bei MD-Patienten.....	61
Tabelle 3.15 a, b Lineare Regressionsanalyse der globalen und regionalen Atrophieraten bei MD-Patienten mit (N=35) (a) und ohne bipolare Störung (N=30) (b).....	62
Tabelle 3.16 Klinische Charakteristika der MS-Patienten und Probanden .....	64
Tabelle 3.17 Globale und regionale Atrophieraten (MW±SD) der MS-Patienten und Probanden .....	65
Tabelle 3.18 Vergleich der globalen und regionalen Atrophieraten der MS-QMC-Patienten (N=30) und Probanden (N=18) mit dem Erwartungswert Null .....	65
Tabelle 3.19 Korrelation zwischen Atrophieraten der MS-Patienten (N=28) bzw. Probanden (N=18) mit dem Alter.....	66
Tabelle 3.20 a, b Hirnvolumina der MS-Patienten (N=29) zum Zeitpunkt 1 und 2 und Mittelwertvergleich gesamt (a) und nach Geschlechtern getrennt (b) .....	68

---

<b>Tabelle 3.21 Atrophieraten verschiedener Hirnkompartimente der MS-Patienten und Probanden .....</b>	<b>69</b>
<b>Tabelle 3.22 Korrelationen zwischen der globalen Hirnatrophierate (N=30) bzw. den Hirnatrophieraten der grauen und weißen Substanz der MS Patienten (N=29) und Krankheitsdauer, Schubzahl bzw. Schubrate .....</b>	<b>71</b>
<b>Tabelle 3.23 Korrelation der globalen bzw. regionalen Atrophieraten der MS-Patienten mit EDSS .....</b>	<b>73</b>
<b>Tabelle 7.1 Definitionen der depressiven Störungen (Auszug aus ICD-10) .....</b>	<b>116</b>
<b>Tabelle 7.2 Skala des Schweregrads der Behinderung bei MS - Expanded Disability Status Scale (EDSS nach Kurtzke 1983) .....</b>	<b>117</b>
<b>Tabelle 7.3 Überblick über die Methoden der automatischen Hirnvolumetrie; Studientyp:Q –Querschnitt, L – Längsschnittsstudiendesign.....</b>	<b>118</b>

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis und Glossar

$\Delta$ –	Differenz
AD –	Alzheimer Demenz
AF –	Absoluter medianer Fehler
ANCOVA –	Kovarianzanalyse
ANOVA –	Varianzanalyse
AR–	Atrophierate
BD –	Bipolare Störung
BET–	Brain Extraction Tool
BVC –	Brain Volume Change
(N)BV–	(Normalisiertes) Hirnvolumen
DS –	Datensatz
EDSS –	Expanded Disability Status Scale
FLAIR –	Fluid Attenuated Inversion Recovery-MRT Sequenz
fMRT–	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FSL –	Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library
GM –	Graue Substanz
GMp –	Periphere graue Substanz (Kortex)
KM –	Kontrastmittel
M –	Median
MANOVA –	Multiple Varianzanalyse
MANCOVA –	Multiple Kovarianzanalyse
MMSE –	Mini–Mental–State–Examination
MRT –	Magnetresonanztomographie
MSFC –	MS Functional Composite Score

---

MPIP–	Max-Planck-Institut für Psychiatrie
MD –	Major Depression
MDE –	Major Depressive Episode
MS –	Multiple Sklerose
MW –	Mittelwert
N –	Anzahl
QMC –	Queens Medical Centre
PET –	Positronen-Emissions-Tomographie
PKK –	Korrelationskoeffizient nach Pearson
R Sq Linear –	$R^2$ –linearer Regressionskoeffizient
SD –	Standardabweichung
SIENA –	Structural Image Evaluation, using Normalisation, of Atrophy
SIENAX –	SIENA-Erweiterung für Querschnittsuntersuchungen
SIENA_SPM –	Die vollautomatische Methode
SIENA_fg –	Die halbautomatische Methode
SIENA_MRicro –	Die manuelle Methode
SPM –	Statistical Parametric Mapping
SPMS –	Sekundär progrediente MS
SRMS –	Schubförmig remittierende MS
TE –	Echozeit (zwischen einer Anregung und MRT-Signal)
TR –	Relaxationszeit (zwischen zwei Anregungen)
PPMS –	primär progrediente MS
VK –	Voxelklasse
VC –	Variationskoeffizient
Voxel –	das dreidimensionale Äquivalent eines Pixels (Bildelements)

## 8 Danksagung

Ich danke allen, die mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Besonders danke ich Herrn Dr. med. **Philipp G. Sämann**, der diese Arbeit allzeit begleitet hat. Er stand mir jederzeit mit seinem großen fachlichen Wissen und Rat zur Seite.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, der diese Arbeit ermöglicht hat.

Außerdem gilt mein Dank Frau Prof. Dr. med. Dorothee P. Auer und Herrn Prof. Dr. med. Michael Laniado für ihre Unterstützung.

Für ihre freundliche Aufnahme und Integration danke ich der gesamten Arbeitsgruppe für Kernspintomographie am Max-Planck-Institut für Psychiatrie. Die Mitarbeiter der Abteilungen für Akademische Radiologie und Neurologie am Queen's Medical Centre in Nottingham, GB danke ich für die Bereitstellung ihrer Daten und Geräten.

Nicht unerwähnt sollen meine Familie und alle diejenigen Geduldigen sein, die mir immer hilfreich zur Seite standen.