

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

München

Direktor:

Professor Dr. Dr. Florian Holsboer

Der Zusammenhang zwischen Hirnmorphologie, Therapieantwort

und HPA-Achsen-Aktivität bei der Depression:

Eine MRT-Untersuchung mittels voxelbasierter Morphometrie und automatisierter

Regionalvolumetrie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

David Florian Höhn

aus

Seattle

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Thomas Wetter

Mitberichterstatter: PD Dr. Eva Maria Meisenzahl-Lechner
PD Dr. Armin Huber

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Philipp Sämann

Dekan: Prof. Dr. med D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2008

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Glossar	VII
0 Zusammenfassung	1
1 Einleitung	3
1.1 Die unipolare Depression	3
1.1.1 Epidemiologie und klinische Bedeutung	3
1.1.2 Klinisches Erscheinungsbild	4
1.1.3 Aktuelle Therapieansätze	5
1.2 Pathogenetische Aspekte der Depression	6
1.2.1 Monoaminmangelhypothese	6
1.2.2 Störung des Stress-Hormon-Systems	7
1.2.2.1 Physiologische Stress Antwort und HPA-Achsen-Regulation	7
1.2.2.2 Rezeptorsystem	8
1.2.2.3 HPA-Dysregulation und Depression	9
1.2.2.4 Dexamethason/CRH-Suppressions-Test	10
1.2.2.5 Kortikale Regulation der Stressantwort	12
1.2.3 Einfluss neurotropher Faktoren und der Neurogenese	15
1.3 Funktionelle Neuroanatomie der Depression	15
1.3.1 Hirnmorphologische Befunde bei der Depression	16
1.3.1.1 Histopathologische Befunde	16
1.3.1.2 In-vivo Strukturuntersuchungen bei der Depression durch bildgebende Verfahren	17
1.3.1.3 Funktionelle Bildgebung	20
1.3.1.4 Bildgebung und Prädiktion der Therapieantwort	22
1.3.2 Modell der kortiko- limbischen Dysregulation	22
1.4 HPA-Achsen-Regulation und Kortexstruktur	23
1.4.1 Glukortikoid-Kaskaden-Hypothese	23
1.4.2 Strukturelle Bildgebung und HPA-Achse: Hippocampus in gesunden Populationen	24
1.4.3 Bildgebung und HPA-Achse: Frontaler Kortex/ACC	25
1.4.4 Kortexstruktur und HPA-Achsen Dysregulation bei depressiven Patienten	25
1.4.5 Funktionelle Bildgebung: HPA-Achse und Gehirnaktivität	26
1.5 Zusammenfassung und Fragestellung	27

2 Patienten und Methoden

2.1	Erhebung der klinischen und kernspintomographischen Daten	29
2.2	Parametrisierung der klinischen Therapie-Antwort	30
2.3	Dexamethason/CRH-Suppressionstest	34
2.4	Kernspintomographie: Datenakquisition und Bildnachverarbeitung	36
2.4.1	Physikalische Grundlagen und Aufnahme der T1-Datensätze	36
2.4.2	Bildnachverarbeitung (<i>Image Postprocessing</i>)	39
2.4.2.1	Konzeptionelle Vorbemerkung	39
2.4.2.2	Räumliche Normalisierung und Segmentierung	40
2.4.2.3	Berechnung der absoluten Hirnvolumina	42
2.4.2.4	Zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten	42
2.4.2.5	Landmarkenbasierte Überprüfung der Koregistrierungsqualität in der infralimbischen Region	44
2.5	Statistische Auswertung	46
2.5.1	Statistische Auswertung der HPA-Ergebnisse	46
2.5.2	Statistische Auswertung der automatischen regionalen Volumetrie	48
2.5.3	Voxelbasierte Morphometrie (VBM)	48

3 Ergebnisse

3.1	Demographische und klinische Charakterisierung	52
3.2	Therapie und klinische Therapieantwort	53
3.3	Untersuchung der HPA-Achsen-Aktivität	55
3.3.1	Dexamethason/CRH-Suppressions-Tests bei Aufnahme und Entlassung	55
3.3.2	Einfluss des Suppressorstatus auf die klinische Therapieantwort und den Verlauf der HPA-Achsen Dysregulation	60
3.3.3	Zusammenhang zwischen endokrinologischer und klinischer Therapieantwort	61
3.3.4	Autokorrelation zwischen HPA-Parametern	63
3.4	Zusammenhang zwischen klinischer Therapieantwort und Hirnmorphologie	65
3.5	Zusammenhang zwischen Hirnmorphologie und dem Dex/CRH-Test bei Aufnahme	68
3.6	Zusammenhang zwischen und entlassungsnahem Dex/CRH-Test und Hirnmorphologie	74

3.7	Zusammenhang zwischen Dex/CRH-Basiswerten und CRH-stimulierten Werten aus beiden Tests und Hirnmorphologie	75
3.8	Ergebnisse der automatischen regionalen Volumetrie	80
4	Diskussion	
4.1	Kortexstruktur und Therapieantwort	86
4.2	Ergebnisse der Dex/CRH-Tests	86
4.2.1	Veränderungen der Hormonantworten im Verlauf der psychopharmakologischen Behandlung	88
4.2.2	Geschlechtsunterschiede	90
4.2.3	Einfluss des Suppressorstatus auf die Therapieantwort	91
4.2.4	Zusammenhang zwischen klinischer und endokrinologischer Therapieantwort	93
4.3	Bildgebung und HPA-Achsen-Aktivität	94
4.3.1	Dex/CRH-Test bei Aufnahme	94
4.3.2	Dex/CRH Test bei Entlassung und kumulative Hormonantworten	97
4.3.3	Ergebnisse der Regionanalyse zum Verlauf der endokrinologischen Antwort	100
4.3.4	Interpretation der unterschiedlichen Befunde bei Aufnahme und bei Entlassung	100
4.3.5	Kausalitätsrichtung	100
4.4	Vergleichende Betrachtung der Befunde zur Therapieantwort und zur HPA-Achsen- Dysregulation	104
4.5	Methodische Aspekte	105
4.5.1	Merkmale der untersuchten Stichprobe und Studiendesignaspekte	105
4.5.2	Methodische Aspekte der Bildverarbeitung, der Neuroradiologie und der Statistik	107
4.5.3	Neurobiologischer Korrelate der grauen Substanz Veränderungen	109
4.6	Schlussfolgerungen	110
5	Literaturverzeichnis	112
6	Anhang	133
	Lebenslauf	
	Danksagung	

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 2.1 Polynomzerlegung der Hamilton-Verläufe über 5 Wochen durch die MMATRIX-Funktion
- Abb. 2.2 Beispiele für Psychopathologieverläufe dreier Patienten und Umrechnung in unabhängige Polynomkoeffizienten
- Abb. 2.3 Aufteilung der Patienten nach hohem und niedrigem Wert der linearen und kubischen Komponente
- Abb. 2.4 Parameterisierung der Hormonantworten (gezeigt ist CORT, analog für ACTH) nach CRH-Stimulation
- Abb. 2.5 Typische Spin-Echo-Sequenzen mit Protonendichte (PD)-, T2- und T1-Gewichtung
- Abb. 2.6 Beispielbild eines in der Studie verwendeten T1-Datensatzes
- Abb. 2.7 Normalisierte Wahrscheinlichkeits-Karten für GM, WM und CSF
- Abb. 2.8 Übersicht über die manuell definierten Landmarken und Streuung der Landmarkenposition der 167 untersuchten Patienten
- Abb. 2.9 Semiautomatische Volumetrie des anterioren und posterioren subgenualen ACC
- Abb. 2.10 Beispiel einer Designmatrix aus einer Analyse zum Aufnahme Dex/CRH-Test
- Abb. 3.1 Hormonantworten nach Dex/CRH-Suppressionstest für Cortisol (links) und ACTH (rechts) bei Aufnahme und bei Entlassung in der Subgruppe B (n=94).
- Abb. 3.2 Kortisolantwort (obere Reihe) und ACTH-Antwort (untere Reihe) auf den Dex/CRH-Test bei Aufnahme (links) und bei Entlassung (rechts) in der Subgruppe B nach Geschlecht
beschreibung (zwei Untersuchungszeitpunkte)
- Abb. 3.3 $CORT_{AUC}$ (links) und $ACTH_{AUC}$ (rechts) getrennt nach Geschlecht bei Aufnahme und Entlassung
- Abb. 3.4 Anteil von Patienten in der Subgruppe A, die nach 5 Wochen die Remission erreichten, in den Gruppen der Non-Suppressoren und Suppressoren
- Abb. 3.5 Quotient $Cortisol_{AUC}/ACTH_{AUC}$ bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit vom Responsestatus nach 5 Woche
- Abb. 3.6 F-Kontrast über die lineare, quadratische und kubische Therapieantwort-Komponente.
- Abb. 3.7 Statistisch parametrische Karten (t-Kontraste) der Korrelation zwischen GM und den einzelnen Therapieantwort-Komponenten

- Abb. 3.8 Negative Korrelationen zwischen GM-Volumen und der Hormonantwort auf den Dex/CRH-Test (AUC) für Cortisol (links) und ACTH (rechts).
- Abb. 3.9 Negative Korrelationen zwischen GM-Volumen und der CRH-stimulierten Hormonantwort bei Aufnahme.
- Abb. 3.10 Negative Korrelation zwischen GM und CRH-stimuliertem Cortisol ($CORT_{NET}$) und ACTH ($ACTH_{NET}$).
- Abb. 3.11 Kovariation zwischen lokalem GM Volumen und CRH-induzierter ACTH-Antwort im Dex/CRH-Test nach Aufnahme
- Abb. 3.12 Cluster grauer Substanz mit negativer Korrelation mit $ACTH_{NET}$ bei $p < 0.05$ (a, links) und $CORT_{NET}$ bei $p < 0.01$ (b, rechts) im Dex/CRH-Test bei Entlassung
- Abb. 3.13 Regionen negativer Korrelation zwischen kumulativen $ACTH_{SUPP}$ -Antworten und grauer Substanz (n=94)
- Abb. 3.14 Positive Korrelationen zwischen GM und $ACTH_{NET}$ im Bereich des PCC und bitemporaler Areale
- Abb. 6.1 Visualisierung der Konjunktionsanalysen zwischen der linearen und kubischen Therapieantwortkomponente in räumlicher Relation zu den manuell gesetzten Landmarken.

ABKÜRZUNGEN UND GLOSSAR

ACC	Anteriorer Cingulärer Kortex
ACTH	Adrenokortikotrophes Hormon
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i> , Kovarianzanalyse
CSF	<i>Cerebrospinal fluid</i> , Liquor cerebrospinalis
CRH	<i>Corticotrophin-Releasing Hormone</i>
GM	<i>grey matter</i> , graue Substanz
HAMD	<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
HPA	<i>Hypothalamic-Pituitary-Adrenal</i>
HV	Hippocampusvolumen
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i> (Koordinaten)
MPFC	Medialer präfrontaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
NNR	Nebennierenrinde
NSPP	Dexamethason-Non-Suppressor
OFC	Orbitofrontaler Kortex
OMPFC	Orbitaler und medialer präfrontaler Kortex
PFC	Präfrontaler Kortex
PTSD	<i>Post traumatic stress disorder</i> , Posttraumatische Belastungsstörung
sgPFC/sgACC	Subgenualer präfrontaler Kortex/subgenualer anteriorer cingulärer Kortex
SPP	Dexamethason-Suppressor
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WM	<i>white matter</i> , weiße Substanz

0. Zusammenfassung

Magnetresonanztomographie (MRT-)basierte Studien zu hirnmorphologischen Veränderungen bei Depression beschränken sich bisher meist auf Querschnittsvergleiche gegenüber Kontrollgruppen. Die bei depressiven Störungen vorhandenen Veränderungen der Stresshormonachse als pathogenetische Variable und das Therapieanspracheverhalten der Patienten ist bisher jedoch kaum mit Hilfe moderner Bildverarbeitungsmethoden in Relation zur Kortextmorphologie gesetzt worden. Die Verknüpfung einer Dysregulation des physiologischen Gleichgewichts zwischen Aktivierung und reaktiver Hemmung der Stresshormonachse kann hierbei als Ergebnis einer individuellen Fehlverarbeitung von Belastungssituationen verstanden werden, auf die kognitive und emotionale Verarbeitungsstrategien des Gehirn eine enorme Auswirkung haben. Hinweise sowohl aus Tierexperimenten als auch aus Bildgebungsstudien am Menschen belegen, dass der präfrontale Kortex (PFC) und das limbische System einen regulativen Einfluss auf die Stresshormonachse nehmen. Umgekehrt gibt es Hinweise, dass neurotrophe Schutzmechanismen durch wiederholten oder anhaltenden Stress gestört werden können und somit depressive Episoden zur kortikalen Volumenreduktion i. S. einer Neurodegeneration beitragen.

In diesem Kontext wurde im ersten Studienteil das Ansprechverhalten von 167 stationären Patienten des MPIP auf eine mehrwöchige, naturalistische multimodale Therapie mit Hilfe der voxelbasierten Morphometrie (VBM) in Bezug zur Kortext-Struktur gesetzt. Manuelle Landmarken-basierte Verfahren und eine semiautomatische Volumetrie hippocampaler Subregionen, der Amygdala sowie des anterioren und posterioren subgenualen cingulären Kortex (sgACC) wurden ergänzend angewandt. Es wurden retrospektiv alle Patienten der „Munich Antidepressant Response Signature“-Studie eingeschlossen, zu denen bis Februar 2004 ein hochaufgelöster T1-gewichteter Datensatz vorlag. Der psychopathologische Verlauf wurde basierend auf „Hamilton Depression Rating“-Werten in unabhängige Polynome umgerechnet, die unmittelbar mit Bilddaten fusioniert werden konnten. In einem zweiten Studienteil wurden die basalen, Dexamethason-supprimierten und CRH-stimulierten Hormonantworten bei Aufnahme und Entlassung mit den Kortext-Karten (VBM) und durch die Regionalvolumetrie in Beziehung gesetzt.

Geringere Volumina im infralimbischen Cortex, dem linksseitigen Hippocampus-Amygdala-Komplex, dem lateralen orbitalen und inferioren frontalen sowie dorsolateralen PFC waren hierbei mit einer langsameren Therapieantwort assoziiert. Die Gesamtschwere der Episode

korrelierte negativ mit links-präfrontalen Cortexvolumina, während das frühe Ansprechverhalten mit hippocampalen Subregionen und dem infralimbischen Cortex, überlappend mit dem Brodmann Areal (BA) 25, in Zusammenhang stand. Insbesondere das infralimbische Kortextvolumen besaß einen unabhängigen Vorhersagewert.

Die Analyse der Dex/CRH-Stimulationstests (N=126 bei Aufnahme, N=103 bei Entlassung, N=94 zu beiden Zeitpunkten) zeigte weitgehend mit der Literatur konvergente Reduktion unter Therapie, deutlicher bei männlichen Patienten, und eine Assoziation zwischen Non-Suppression bei Aufnahme und klinischer Remission nach 5 Wochen. Mittels VBM konnte gezeigt werden, dass die CRH-stimulierten Anteile lokalspezifisch negativ mit dem GM-Volumen einer links hippocampalen-amygdalären Region korrelierten. Dieser Zusammenhang wurde durch die Regionalvolumetrie gestützt und war bei Entlassung nicht mehr nachweisbar. Die Regionalvolumetrie ergab darüberhinaus unerwartete positive Korrelationen mit basalen sowie mit CRH-stimulierten Hormonantworten für den Hippocampus, vorrangig das Subiculum, und den posterioren sgACC. Bei Entlassung zeigten sich mediale und laterale orbitofrontale sowie temporolaterale, kaum jedoch temporomesiale Anteile negativ mit den basalen und stimulierten Hormonantworten korreliert. Ähnlich wie die Amygdala-Effekte waren die Assoziationen zwischen Subiculum und basalen Hormonantworten nur bei der Messung in der akuten Depression vorhanden, jedoch nicht mehr bei Entlassung. Da bei einer noch stark dysregulierten endokrinologischen Antwort bei Entlassung eher ein mittelfristiger oder langfristiger neurotoxischer Effekt vermutet werden kann, sprechen die fehlenden Korrelationen mit dem hippocampalen-amygdaloiden Areal eher gegen eine derartige Schädigung dieser Struktur. Möglicherweise sind orbitofrontale und temporolaterale Regionen hier eher vulnerabel. Eine Überlappung zwischen Arealen, die sowohl mit dem Dex/CRH-Test bei Entlassung korrelierten als auch mit der Therapieansprache assoziiert waren, war insbesondere für mediale orbitofrontale Regionen gegeben. Die Unterschiede der Muster mit lateralen PFC Anteilen in Assoziation mit der klinischen Therapieantwort und lateralen orbitalen und temporolateralen in Assoziation mit dem Entlassungs-Dex/CRH sprechen auch für eine präfrontale Vermittlung von Therapieeffekten, die nicht im Zusammenhang mit der endokrinologischen Regulation stehen.

1. Einleitung

1.1 Die unipolare Depression

1.1.1 Epidemiologie und klinische Bedeutung

Bei der unipolaren Depression (sogenannte *Major Depressive Disorder*, MDD) handelt sich um die häufigste aller psychiatrischen Erkrankungen. Frauen sind nahezu doppelt so häufig betroffen wie Männer. In epidemiologischen Untersuchungen aus den USA betrug die Lebenszeitprävalenz für eine depressive Episode 17.1 % (21 % bei Frauen und 13 % bei Männern). (Blazer et al 1994; Kessler 2003). Ähnliche Lebenszeitprävalenzen wurden für andere Länder berichtet (Andrade et al 2003). Das Durchschnittsalter bei Ersterkrankung fällt seit einigen Jahren von 40-50 Jahren auf 25-35 Jahre ab (Klerman 1985; Nemeroff and Owens 2002). Prinzipiell kann die Erkrankung jedoch in jedem Alter auftreten. Zwischen 30-40 % des Risikos für die Entwicklung einer Depression sind offenbar auf genetische Faktoren zurückzuführen, während die restliche Variabilität durch äußere Faktoren bedingt erscheint (Shih et al 2004; Sullivan et al 2000). Bisherige genetische Studien suggerieren eine Vielzahl von unterschiedlichen Genen, deren Variation zu Entstehung der Erkrankung beitragen können (Sullivan et al 2000). Es handelt sich also um eine multifaktorielle Erkrankung, bei der neben einer Vielzahl von genetischen- und Umweltfaktoren, wahrscheinlich auch epigenetische Mechanismen eine Rolle spielen (Tsankova et al 2007).

Depressionen gehen mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher. Das relative Todesrisiko beträgt zwischen 1.58 und 2.07 im Vergleich zu nicht-depressiven Personen (Cuijpers and Smit 2002). Depressive Patienten haben im Vergleich zu Gesunden ein 11-fach erhöhtes Risiko, einen Suizidversuch zu unternehmen. Nach der koronaren Herzerkrankung stehen depressive Störungen weltweit an zweiter Stelle der zur Erwerbsunfähigkeit führenden Erkrankungen. (Murray and Lopez 1997; Ustun et al 2004). Es ist damit offensichtlich, dass neben dem durch die Erkrankung bewirkten subjektiven Leid und der Gefährdung der individuellen Gesundheit die Auswirkungen der Erkrankung im gesellschaftlichen, sozialen und ökonomischen Kontext enorm sind.

Zudem ist die Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen hoch. Dabei stehen insbesondere Angststörungen im Vordergrund, jedoch auch Suchterkrankungen, Zwangsstörungen und psychosomatische Störungen (Kessler et al 2005). Zudem scheinen depressive

Erkrankungen einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. für eine Verschlechterung der Prognose bei vorliegender kardiovaskulärer Erkrankung darzustellen (Musselman et al 1998; Nemeroff et al 1998). Umgekehrt geht man davon aus, dass insbesondere bei der Altersdepression neurovaskuläre Faktoren eine ätiopathogenetische Rolle spielen (Alexopoulos et al 1997).

1.1.2 Klinisches Erscheinungsbild

Klinisch sind depressive Episoden typischerweise gekennzeichnet durch Beeinträchtigungen der Affektlage in Form trauriger Verstimmung, Niedergeschlagenheit, Lustlosigkeit (sogenannte Anhedonie), Verlust der affektiven Schwingungsfähigkeit oder einer inneren Leere, die sich bis zum sogenannten Gefühl der Gefühllosigkeit ausweiten kann. Konzentration und Aufmerksamkeit sind reduziert, das formale Denken zeigt Beeinträchtigungen in Form von Grübelneigung und Gedankenkreisen. Im inhaltlichen Denken manifestieren sich typischerweise Insuffizienzerleben und Schuldgefühle, in schweren Fällen tritt wahnhaftes Erleben (Schuldwahn, Verarmungswahn, hypochondrischer Wahn, bis hin zum nihilistischen Wahn) auf. Psychovegetativ typisch sind Ein- und Durchschlafstörungen sowie morgendliches Früherwachen, wenngleich auch ein vermehrtes Schlafbedürfnis auftreten kann. Nicht selten führt ein Appetitmangel zu deutlichem Gewichtsverlust. Typischerweise besteht eine Verminderung des zielgerichteten Antriebs, der aber auch ziellos gesteigert sein kann. Die Symptomatik weist nicht selten einen zirkadianen Verlauf auf (sogenanntes Morgentief). Bei 40-80 % depressiver Patienten bestehen Suizidgedanken. Die diagnostische Einteilung erfolgt an Hand international standardisierter Diagnose- Kriterien (ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation, DSM-IV der *American Psychiatric Association*). Ein rezidivierender Verlauf der Erkrankung ist eher die Norm als die Ausnahme. So kam es in einer naturalistischen Längsschnittstudie an 380 Patienten über 15 Jahre hinweg bei 73 % der Patienten zu einem Erkrankungsrezidiv (Mueller et al 1999). In der großangelegten STAR*D Untersuchung an über 1500 Patienten mit unipolarer Depression bestand bei 74 % der Patienten mehr als eine depressive Episode (Hollon et al 2006).

1.1.3 Aktuelle Therapieansätze

Wie im Verlauf der medizinischen Forschung oftmals zu beobachten, verlief die Entdeckung antidepressiv wirksamer Substanzen eher zufällig. In den 1950er Jahren stellte man fest, dass das ursprünglich als Antituberkulotikum entwickelte Iproniazid stimmungsaufhellende Eigenschaften besaß. Damit war die erste Klasse antidepressiver Medikamente, die sogenannten Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren entdeckt. Es folgten verwandte Substanzen aus der Klasse der Trizyklischen Antidepressiva (TCA). Einen klinisch bedeutsamen Schritt in der Behandlung der Depression markierte die Einführung der sogenannten selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) Ende der 80er Jahre, welche über ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil verfügten. Im weiteren Verlauf wurden auch die Substanzklassen der SNRI (Selektive Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer), der Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (NARI), sowie der selektiven NDRI (Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer) entwickelt. Allerdings sprechen nur 60-70 % der Patienten auf die erstmalige Behandlung mit einem Antidepressivum an, und nur knapp die Hälfte der Patienten erreicht unter dieser Medikation die Remission, d. h. den vollständigen Rückgang von Erkrankungssymptomen. Eine Umstellung der pharmakologischen Strategie wird daher oftmals notwendig (Thase 2003). Bei der Behandlung therapieresistenter bzw. therapierefraktärer Depressionen kommt zusätzlich die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) zum Einsatz, die jedoch in Deutschland nur eingeschränkt und vornehmlich an spezialisierten Zentren erfolgt. Für die Behandlung leichter bis mittelschwerer depressiver Episoden stehen zudem psychotherapeutische Behandlungsverfahren wie die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) oder die interpersonelle Psychotherapie (IPT) zur Verfügung.

Noch im experimentellen Stadium befinden sich die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) (Marangell et al 2007), die anteriore Cingulotomie (Steele et al 2007a), sowie die Tiefenhirnstimulation (Mayberg et al 2005) deren jeweiliger Einsatz schweren therapieresistenten Formen der Erkrankung vorbehalten bleibt, wobei die Verfahren in kleinen Pilotuntersuchungen durchaus beeindruckende Ergebnisse zeigen.

1.2 Pathogenetische Aspekte der Depression

1.2.1 Monomaminmangelhypothese

Auf Grund der antidepressiven Wirksamkeit von Pharmaka, die in den Stoffwechsel monoaminerg Neurotransmittersysteme, wie Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) und Noradrenalin (NA), eingreifen, und aufbauend auf der Beobachtung, dass gewisse antihypertensive Medikamente (z. B. Reserpin), die zu einer Entleerung zentraler Monoaminspeicher führen, depressiogen wirken, wurde gegen Ende der 1960er Jahre erstmals die Monoaminmangel-Hypothese der Depression formuliert (Schildkraut et al 1967). Diese Theorie geht davon aus, dass einem Ungleichgewicht monoaminerg Neurotransmitter eine ätiopathogenetische Rolle bei der Entstehung der Depression zukommt¹. Der Blickpunkt der zunächst auf Noradrenalin fokussierten Hypothese verschob sich im weiteren Verlauf in Richtung des Serotonins (Coppen 1967). In jüngerer Zeit wird zudem zunehmend eine Rolle des monoaminergen Überträgerstoffs Dopamin in der Pathogenese depressiver Störungen diskutiert (Dunlop and Nemeroff 2007).

Unterstützung erhielt die Monoaminmangelhypothese durch Versuche mit diätärer Depletion des Serotonin Vorläufermoleküls Tryptophan, auf die sowohl remittierte depressive Patienten als auch gesunde Versuchspersonen mit depressiven Symptomen reagierten (Delgado et al 1989). Auch rezeptorliganden-gestützte post-mortem Studien weisen auf Veränderungen insbesondere im serotonergen System bei Depression hin (Drevets et al 2007). Allerdings ist die klinisch zu beobachtende Latenzzeit von sieben bis 14 Tagen, die in den monoaminergen Stoffwechsel eingreifende Pharmaka bis zur Entfaltung einer antidepressiven Wirkung benötigen, schwer mit der Monoaminmangel-Hypothese vereinbar, da der Anstieg der jeweiligen Neurotransmitterkonzentrationen innerhalb weniger Stunden nachweisbar ist (Quitkin et al 1996). Vom klinischen Standpunkt konnte zudem demonstriert werden, dass auch ein Serotonin-Wiederaufnahme-Verstärker (Tianeptin) eine antidepressive Wirksamkeit besitzt, obwohl die Substanz zu einer verstärkten Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt führt und somit der ursprünglichen Hypothese zu widersprechen scheint (Nickel et al 2003).

Viele Autoren halten deswegen die Monoaminmangel-Hypothese als alleiniges Erklärungsmodell für die Entstehung der Depression für überholt.²

¹ So formulierte Schildkraut bereits 1966: „Manche, falls nicht alle Depressionen sind mit einer absoluten oder relativen Verminderung der Verfügbarkeit von Katecholaminen, insbesondere von Noradrenalin, an zentralen adrenergen Rezeptoren assoziiert.“ (Schildkraut 1966, Übersetzung durch den Referenten).

² So formulierte beispielsweise Heninger 1996: „Die neue Hypothese, die am besten mit den neuen Daten vereinbar ist, besagt, dass monoaminerge Systeme nur einen modulatorischen Einfluss auf „andere“ neurobiologi-

Da inzwischen umfangreiche Daten aus der klinischen und präklinischen Untersuchung die Hypothese stützen, dass einer veränderten Sekretion von Stresshormonen im Sinne einer Störung der Hypothalamisch-Hypophysären-Nebennieren-Achse (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis*: HPA-Achse) eine ursächliche Rolle in der Pathophysiologie der Depression zukommt (Holsboer 2000; Pariante 2003) soll im folgenden zunächst näher auf die Rolle der HPA-Achse eingegangen werden.

1.2.2 Störung des Stress-Hormon-Systems

1.2.2.1 Physiologische Stress Antwort und HPA-Achsenregulation

Als physiologische Reaktion auf Stress kommt es beim Menschen zu einer Aktivierung der HPA-Achse. Dabei setzen neuroendokrine Nervenzellen im Nucleus Paraventricularis des Hypothalamus (*Paraventricular Nucleus*, PVN) die Neuropeptide *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH, auch *Corticotropin Releasing Factor*, CRF, oder Corticoliberin) sowie Vasopressin (AVP) frei. Diese erreichen über das Portalvenensystem des Hypophysenstiels die Adenohypophyse, wo sie die Synthese von Pro-Opiomelanocortin bewirken, aus welchem wiederum das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH), Melatonin und Opioide gebildet werden. ACTH führt in der Nebennierenrinde zur Bildung von Cortisol (beim Menschen) bzw. Kortikosteron (beim Menschen, Ratten und Mäusen). Über den Blutkreislauf erreichen Kortikosteroide jedes Organ, wodurch eine Koordination von Gehirn- und Körperfunktionen ermöglicht wird, deren Zielsetzung ein adäquater Umgang mit Stress, Erholung und Adaptation ist.

Die Endeffekte der Glukokortikoid-Wirkung beinhalten dabei vor allem die Mobilisierung von Energieressourcen über den Weg der Glykogenolyse in der Leber, die Unterdrückung bzw. Kontrolle des Immunsystems und der Entzündungsreaktion (beispielsweise durch Unterdrückung der T-Zell-Proliferation), die Verstärkung der über das sympathische Nervensystem vermittelten Vasokonstriktion, die Proteolyse und Lipolyse sowie die Unterdrückung von reproduktiven Funktionen über die Hypothalamisch-hypophysäre-gonadale Achse (Munck et al 1984).

sche System im Gehirn ausüben, denen eine fundamentalere Rolle bei der (der Entstehung) der Depression zukommt.“ (Heninger, 1996, *Pharmacopsychiatry*, Übersetzung durch den Referenten).

Insgesamt spielen Glukokortikoide also eine entscheidende Rolle bei der Wiederherstellung der Homeostase nach einer Störung derselben und stoßen hierzu vornehmlich katabole Prozesse an. Bei gesunden Menschen unterliegt die Cortisolausschüttung einer diurnalen Rhythmik, wobei die höchsten Cortisolwerte in den frühen Morgenstunden gemessen werden.

1.2.2.2 Rezeptorsystem

Das Rezeptorsystem, welches die langsame genomische Wirkung von Kortikosteroiden vermittelt, besteht aus zwei verwandten Molekülen, dem sogenannten *Mineralcorticoid Receptor* (MR) sowie dem *Glucocorticoid Receptor* (GR) (in Tierstudien auch als Rezeptoren vom Typ I bzw. Typ II bezeichnet) (Arriza et al 1988; Ratka et al 1989; Reul and de Kloet 1985).

MRs zeigen regionalspezifische Expressionsmuster im Gehirn (Reul and de Kloet 1986) und haben eine große Affinität zu Cortisol, weswegen diese Rezeptoren auch in Phasen nur basaler Cortisolsekretion besetzt sind (Reul and de Kloet 1985). Daneben spielen MR eine Rolle bei der Bewertung neuer Situationen und der Einleitung der Stressantwort. GRs dagegen zeigen ein umfassenderes Verteilungsmuster in verschiedenen (Reul and de Kloet 1986), haben eine ca. 10-fach geringere Affinität zu Cortisol und sind somit nur in Phasen mittlerer bis hoher Glukokortikoid-Sekretion gebunden (Reul and de Kloet 1985). GR beenden die Stressreaktion, mobilisieren erforderliche Energie-Ressourcen und fördern die Gedächtnisbildung in Vorbereitung auf zukünftige Ereignisse. Es wird davon ausgegangen, dass beide Systeme während der Stressantwort dynamisch interagieren (de Kloet et al 2005).

Nach der Bindung von Cortisol an den MR- bzw. GR- Rezeptor interagieren die Rezeptoren entweder in monomerer oder dimerer Form auf Ebene der DNA mit dem sogenannten *Glucocorticoid Response Element* (GRE) und verändern hierüber die Expression spezifischer Gene (de Kloet et al 2005).

Neben der über die MR- und GR- Rezeptoren vermittelte genomische Wirkung von Glukokortikoiden gibt es Hinweise für eine schnellere membranvermittelte Wirkung. Zum einen konnten Untersuchungen in nicht-Säugetieren einen Glukokortikoid-Rezeptor in Nervenzellmembranen nachweisen (Orchinik et al 1991), zum anderen besitzen Glukokortikoide eindeutig schnelle Effekte auf die Glutamat-Signalübertragung im PVN (Di et al 2003). Der zugehörige Rezeptor für diese Wirkungen muss allerdings noch isoliert und charakterisiert werden.

1.2.2.3 HPA-Dysregulation und Depression

Bereits vor über 40 Jahren wurde gezeigt, dass depressive Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte Cortisolwerte im Blutplasma aufweisen (Gibbons and Mc 1962). Die Beobachtung, dass an einem Cushing-Syndrom erkrankte Menschen zu Depression und Angst neigen, sowie die einer erhöhten Sekretion von Cortisol in gesunden Personen, die Stress ausgesetzt waren, und die Beobachtungen, dass es während einer depressiven Krankheitsepisode zu einer Vergrößerung der Nebennierenrinde (Nemeroff et al 1992; Rubin et al 1995) und vermehrter Cortisolausscheidung im Urin kommt, trugen zudem zur Formulierung der sogenannten Stress-Diathese-Hypothese der Depression bei (Gillespie and Nemeroff 2005).

Inzwischen stützen zahlreiche präklinische und klinische Daten die Hypothese, dass einer veränderten Sekretion von Stresshormonen im Sinne einer Störung der HPA-Achse eine ursächliche Rolle in der Pathophysiologie der Depression zukommt (Holsboer 2000; Pariante 2003). Das Hauptkennzeichen der HPA-Achsen-Störung ist dabei eine Beeinträchtigung der durch Cortisol bedingten negativen Rückkopplungsschleife auf der zentralen, hypothalamischen und hypophysären Ebene, welche unter physiologischen Umständen die Reaktion des Organismus auf einen stressvollen Stimulus reguliert (de Kloet et al 2005).

Bezüglich des zu Grunde liegenden Pathomechanismus weist die präklinische Datenlage auf ein Ungleichgewicht zwischen der Funktion des MR und des GR als Ursache für eine Dysregulation des HPA-Achsen-Systems in depressiven Patienten hin, wobei von einer Verminderung der limbischen GR-Funktion (Modell et al 1997), (Pariante and Miller 2001), (Mizoguchi et al 2003) und einer Zunahme in der funktionellen Aktivität des MR-Systems ausgegangen wird (Young et al 2003). Klinische Studien haben zudem gezeigt, dass die Sekretion von CRH im Liquor depressiver Patienten erhöht ist (Nemeroff et al 1984), (Holsboer et al 1986).

Zusammengefasst kann davon ausgegangen werden, dass sowohl erhöhte Spiegel hypothalamischer Neuropeptide einschließlich CRH und Vasopressin, wie auch eine verminderte Suppression auf der Ebene der Hypophyse zu einer vermehrten ACTH- und Cortisol-Antwort im kombinierten Dexamethason/CRH-Suppressions-Test (s. unten) bei depressiven Patienten führen (Ising et al 2006) (de Kloet et al 2005).

1.2.2.4 Dexamethason/CRH-Suppressions-Test

Carroll und Mitarbeiter vermochten erstmals zu zeigen, dass sich bei depressiven Patienten nach Gabe von Dexamethason eine insuffiziente Abnahme peripherer Cortisolspiegel im Sinne einer ausbleibenden Suppression bzw. eines gestörten negativen Rückkopplungssystems findet (Carroll et al 1981). Höhere Sensitivität für den Nachweis einer solchen Störung besitzt dabei der kombinierte Dexamethason/CRH-Suppressionstest (Dex/CRH-Test), bei welchem die HPA-Achse zusätzlich durch eine intravenöse Applikation von CRH stimuliert wird (Heuser et al 1994a). Sowohl die kumulativen ACTH- und Cortisol-Antworten als auch die jeweiligen maximalen Spiegel geben Information über das Antwortverhalten des Systems. Eine überschießende Antwort auf CRH kann als zusätzlicher Hinweis auf eine Beeinträchtigung supprimierender Mechanismen angesehen werden. Die Sensitivität des Tests für die unipolare Depression liegt bei 80 %, (Heuser et al 1994a). Allerdings sind Veränderungen der Antwort auf den Test nicht spezifisch für die Depression, da sich eine HPA-Axis-Dysregulation auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie der Panikstörung (Schreiber et al 1996), Manie (Schmider et al 1995) sowie bei neurologischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose (Grasser et al 1996; Then Bergh et al 1999) finden. Abnormale Cortisol-Antworten in Probanden mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer *Major Depression* bleiben über die Zeit konstant (Modell et al 1998). Akuter Stress scheint dabei die Antwort im Dex/CRH-Test bei gesunden Personen nicht nennenswert zu beeinflussen (Oshima et al 2001). Die Ergebnisse des Dex/CRH-Test sind auch gegenüber anderen Störfaktoren relativ robust und werden beispielsweise nicht durch Koffein- oder Nikotinkonsum, Gewicht, Alter oder die Art der medikamentösen Behandlung verändert, wobei stimmungsstabilisierende Medikation in Form von Carbamazepin und Lithium eine Ausnahme darstellt und weibliches Geschlecht eine schwache Korrelation mit der Test-Antwort zeigt (Kunzel et al 2003; Zobel et al 2001). Allerdings scheint die Aussagekraft des Tests bei chronischer Depression eingeschränkt zu sein (Watson et al 2002).

Untersuchungen an gesunden Personen mit einem hohem familiären Risiko für die Entwicklung einer Depression weisen auf eine familiäre Aggregation hin (Holsboer et al 1995). Allerdings ließen sich in einer Längsschnittstudie an Hochrisiko-Personen (Familienanamnese positiv für Depression) die Entwicklung einer Depression im Verlauf nicht anhand der prämorbidem Dex/CRH-Werte vorhersagen (Ising et al 2005b).

Da die Behandlung mit verschiedensten antidepressiven Pharmaka, darunter trizyklischen Antidepressiva, SSRIs und Mirtazapin, sowohl bei der unipolaren (Deuschle et al 1997; Frie-

boes et al 2003; Heuser et al 1996; Holsboer 1987; Ising et al 2005a; Nickel et al 2003; Rinne et al 2003) wie auch bei der bipolaren Depression (Rybakowski and Twardowska 1999; Schmider et al 1995) zu einer Normalisierung einer gestörten HPA-Achsen-Funktion führt und diese Normalisierung der klinischen Besserung vorausgeht (Holsboer et al 1987), (Heuser et al 1996), wird eine Normalisierung der HPA-Achse als gemeinsame Endstrecke der Wirkung verschiedener Antidepressiva angesehen (Ising et al 2006). Aber auch andere Behandlungsformen, wie die EKT tragen zu einer Verbesserung der HPA-Achsen-Funktion bei (Yuuki et al 2005).

Obwohl umstritten ist, inwiefern ein einzelner Dex/CRH-Test einen prädiktiven Wert bezüglich der psychopathologischen Entwicklung besitzt (Nickel et al 2003) (Deuschle et al 1997; Schuele et al 2003), kann eine Wiederholung des Dex/CRH Test nach zwei Wochen antidepressiver Behandlung Aufschluss über die klinische Response im weiteren Verlauf der Behandlung geben (Ising et al 2006). Interessanterweise konnte auch gezeigt werden, dass eine starke HPA-Achsen-Dysregulation in Form einer Non-Suppression auf den Dexamethason-Anteil des Tests hin mit einem positiven Behandlungsverlauf unter Pharmakotherapie assoziiert ist (Ising et al 2006). Dagegen ist die Persistenz hoher Cortisol-Werte nach klinischer Behandlung der Depression mit einem höheren Rückfallrisiko innerhalb der folgenden sechs Monate korreliert (Zobel et al 2001; Zobel et al 1999). Diese Befunde konnten teilweise in Gruppen ambulanter Patienten repliziert werden (Gervasoni et al 2004), (Appelhof et al 2006), (Ising et al 2006).

In diesem Kontext wird der Dex/CRH Suppressionstest insbesondere in seiner wiederholten Anwendungsform als potentieller Biomarker der Depression betrachtet (Ising et al 2005a), (Ising et al 2006).

1.2.2.5 Kortikale Regulation der Stressantwort

Die HPA-Achse wird sowohl durch interne als auch durch externe Stimuli aktiviert. So führt beispielsweise ein Schmerzreiz zu einer direkten Aktivierung des Nukleus paraventricularis (PVN) über nozizeptive Afferenzen (Palkovits 1999). Auch die Wahrnehmung von Veränderungen der internen Homöostase, wie sie durch kardiovaskuläre, respiratorische oder viszerale Stimuli ausgelöst werden, aktiviert den PVN, wahrscheinlich über adrenerge und noradrenerge Projektionen aus Neuronen des Hirnstamms (Swanson and Sawchenko 1983).

Eine engmaschige Regulation des HPA-Achsen-Systems ist in Anbetracht der durch Glukokortioide initiierten katabolen Prozesse und der daraus resultierenden Veränderungen im Organismus essentiell (Sapolsky et al 1986). Eine zentrale Bedeutung erhalten deshalb negative Rückkopplungsprozesse, wie die Hemmung der ACTH-Ausschüttung durch zirkulierende Glukokortikoide (Keller-Wood and Dallman 1984).

Während auf neuronaler Ebene der PVN als das Kontrollzentrum der HPA-Achsen Aktivierung gilt, sind einige Strukturen außerhalb des Hypothalamus sowohl an der Bahnung dieser Aktivierung als auch an der homeöostatischen Rückkopplungskontrolle der HPA-Achse beteiligt (Herman et al 2003; Herman et al 2005; Sullivan and Gratton 2002). Dabei handelt es sich in erster Linie um Regionen des limbischen Systems und präfrontalen Cortex, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass der Hippocampus der Ratte eine sehr hohe Dichte sowohl an Glukokortikoid- wie auch Mineralkortikoid-Rezeptoren aufweist (Arriza et al 1988; Reul and de Kloet 1985; Reul and de Kloet 1986). Somit wird der Struktur eine zentrale Rolle bei der Regulation der HPA-Achse über negatives Feedback zugeschrieben (Herman and Cullinan 1997; Jacobson and Sapolsky 1991; Sapolsky et al 1986). Eine Stimulation des Hippocampus bewirkt sowohl bei der Ratte als auch beim Menschen eine Abnahme der Glukokortikoidausschüttung (Dunn and Orr 1984), während hippocampale Läsionen im Tiermodell die Glukokortikoidausschüttung erhöhen. Zahlreiche Studien weisen zudem darauf hin, dass hippocampale Läsionen die basalen Sekretionsmuster der endogenen Glukokortikoide verändern und zu einer Verflachung der Kurve der zirkadianen Glukokortikoidausschüttung knapp unterhalb des zirkadianen Maximums führen (Herman et al 2003; Herman et al 2005).

Innerhalb des Hippocampus spielt die Subregion des Subiculus die zentrale Rolle bei der HPA-Achsen-Regulation, insbesondere der ventrale Anteil dieser Struktur, während das dorsale Subiculum an kognitiven Prozessen beteiligt ist, die im Zusammenhang mit Gedächtnis und räumlicher Orientierung stehen (Herman and Mueller 2006). Das Subiculum weist starke Projektionen zu prälimbischen und infralimbischen Cortexarealen, sowie zum medialen präfrontalen Cortex auf (Herman and Mueller 2006). Bemerkenswert ist zudem, dass der über das Subiculum vermittelte Einfluss des Hippocampus auf die HPA-Achse auch abhängig von der Stressmodalität ist. So verstärken hippocampale Läsionen im Tiermodell die HPA-Achsen-Reagibilität vor allem dann, wenn Stressoren eine antizipatorische Antwort auf einen Stimulus erfordern (z. B. in einer neuen Umgebung, bei behinderter Bewegung) oder konditi-

oniert sind (Angstkonditionierung), während der Effekt von Stimuli wie Äther oder Hypoxie, die Reflexreaktionen erfordern, entweder unverändert bleibt oder sogar vermindert wird (Herman and Mueller 2006), (Mueller et al 2004).

Die Amygdala ist ebenfalls eine Zielstruktur von Glukokortikoiden, sowohl der zentrale wie auch der mediale Kern dieser Struktur exprimieren GR wie auch MR (Arizza et al 1988). Auch wenn die Expression von MR insbesondere im medialen Kerngebiet im Vergleich zur GR-Expression deutlich geringer ausfällt, ist davon auszugehen, dass die Amygdala sowohl bei basalen wie auch bei stressbedingten Raten von Glukokortikoid-Sekretion aktiv wird. Der Amygdala scheint bei der Regulation der HPA-Achse im Gegensatz zum Hippocampus eine primär stimulierende Funktion zuzukommen. In Untersuchungen an Ratten, Hasen und Affen führte eine Stimulation der Amygdala zu einer Zunahme der Biosynthese und Sekretion von Kortikosteroiden (Kawakami et al 1968; Saito et al 1989). Wenn also auch die Datenlage darauf hinweist, dass der Amygdala im Gegensatz zum Hippocampus bei der HPA-Achsen Regulation primär eine aktivierende Rolle zukommt, kann ihr Einfluss, analog zu anderen limbischen Regionen, je nach Art des Stressors und betrachteter Subregion variieren.

Ähnlich dem Hippocampus und der Amygdala ist die Rolle des präfrontalen Cortex (PFC) in der Regulation der HPA-Achse komplex. Auf Rezeptorebene weisen sowohl der PFC und Teile des anterior cingulären Cortex (ACC) ein hohes Maß an GR-exprimierenden Neuronen auf. Dabei beträgt das Verhältnis zwischen GR- und MR-exprimierenden Nervenzellen im PFC der Ratte ca. vier bis fünf zu eins, wohingegen das Verhältnis im Hippocampus ungefähr gleich ist (Diorio et al 1993). Daten aus Makakken weisen sogar darauf hin, dass bei Primaten das Verhältnis von GR und MR im Gegensatz zu Nagetieren im PFC deutlich höher ist als im Hippocampus (Sanchez et al 2000).

Läsionsstudien in Nagetieren zeigen, dass bilaterale Läsionen im ACC und in prälimbischen Komponenten des medialen präfrontalen Cortex (MPFC) die ACTH- und Kortikosteron-Antworten auf psychogene Stressoren wie Immobilisation, nicht aber auf systemische Stressoren wie z. B. Äther oder Hypoxie, verstärken (Diorio et al 1993; Figueiredo et al 2003). In diesen Unterschieden je nach Stressmodalität zeigt der PFC also ähnliches Verhalten wie der Hippocampus. Interessanterweise bestehen starke Projektionen vom Subiculum zum MPFC (Canteras and Swanson 1992; Jay and Witter 1991), ohne dass reziproke Verbindungen vorhanden wären (O'Mara et al 2001), sodass davon auszugehen ist, dass auch vom Subiculum vermittelte Information im PFC verarbeitet wird. Allerdings gibt es auch Hinweise auf spezi-

fische Einflüsse der Lateralität. So führen große Läsionen des rechtsseitigen infralimbischen Cortex im Tierversuch nicht zu einer Zu-, sondern vielmehr zu einer Abnahme der Kortikosteroid-Antwort auf Stress, während linksseitige Läsionen wenig Effekt auf die HPA-Achsen-Aktivität zeigen (Sullivan and Gratton 1999). Zudem gibt es aus Tierversuchen deutliche Hinweise, dass dorsalere Anteile des MPFC einen inhibierenden Einfluss auf die HPA-Achse ausüben (Diorio et al 1993; Figueiredo et al 2003) während ventrale und infralimbische Anteile des PFC eine aktivierende Rolle spielen (Sullivan and Gratton 1999; Sullivan and Gratton 2002) vor allem, wenn es um eine adäquate Antwort auf einen vorausgegangenen Stressor geht.

Die oben erwähnten, vor allem in Studien an Nagetieren aufgezeigten Zusammenhänge erhalten weitere Unterstützung durch histomorphologische Arbeiten am Gehirn von Makkaken, die starke Projektionen des ventromedialen präfrontalen und subgenualen cingulären Cortex, vor allem der Regionen BA 32 und BA 25, zum Hypothalamus aufzeigen (Ongur et al 1998a), (Freedman et al 2000). Obwohl diese Projektionen den PVN indirekt erreichen, weisen sie dennoch auf eine wichtige Rolle insbesondere subgenualer Anteile des PFC in der kortikalen Regulation des Hypothalamus hin, weswegen der subgenuale PFC auch als viszeromotorisches Regulationszentrum angesehen wird (Ongur and Price 2000).

1.2.3 Einfluss neurotropher Faktoren und der Neurogenese

Nachdem bereits im Jahre 1965 gezeigt worden war, dass es entgegen vorbestehender Überzeugungen bei der Ratte zur Bildung neuer Nervenzellen, der sogenannten Neurogenese im adulten Gehirn kommt (Altman and Das 1965) wurde dies im Jahre 1998 auch für den Hippocampus des Menschen nachgewiesen (Eriksson et al 1998).

In Anbetracht von morphologischen Auffälligkeiten in Bildgebungsuntersuchungen, insbesondere des Hippocampus bei der depressiven Störung, der unzureichenden Erklärungskraft der Monoaminmangel-Hypothese sowie der Tatsache, dass dem serotonergen System eine fundamentale Rolle bei der Regulation der Neurogenese zukommt (Brezun and Daszuta 1999) werden deswegen von einigen Autoren Veränderungen der Neurogenese als pathogenetisches Korrelat der depressiven Störung postuliert (Kempermann 2002). Unterstützung erhält diese Hypothese durch verschiedene Beobachtungen: Zum einen verringert Stress die Neurogenese-Rate sowohl in Nagetieren (Tanapat et al 1998) als auch bei Primaten (Gould and Tanapat 1999). Desweiteren konnte ein stimulierender Effekt antidepressiver Behandlung, einschließ-

lich medikamentöser Therapie mit Antidepressiva (Malberg et al 2000), atypischen Neuroleptika (Luo et al 2005) und Elektrokonvulsionstherapie (EKT) (Madsen et al 2000) auf die Neurogenese nachgewiesen werden. Santarelli und Kollegen vermochten dabei zu zeigen, dass Antidepressiva-induzierte Verhaltensänderungen bei Ratten auf eine funktionierende hippocampale Neurogenese angewiesen sind (Santarelli et al 2003).

Allerdings gelang es bisher nicht, in post-mortem Untersuchungen Beweise für das Vorliegen einer reduzierten Neurogenese bei der Depression zu erbringen. So konnten Reif und Kollegen in post-mortem Gewebe depressiver Patienten keinen Anhalt für eine Reduktion der Stammzellbildung finden im Gegensatz zu schizophrenen Patienten (Reif et al 2006).

Neben einer direkten Beteiligung der Neurogenese bei der Depression wird auch eine Rolle neurotropher Faktoren, insbesondere des *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) diskutiert, der eine zentrale Rolle bei der Regulation neuronaler Struktur und Plastizität im menschlichen Gehirn spielt. Zum einen weisen depressive Patienten niedrige BDNF-Spiegel auf (Karege et al 2002; Shimizu et al 2003). Zudem zeigt BDNF in manchen Tiermodellen antidepressive Eigenschaften (Shirayama et al 2002; Siuciak et al 1997). Im Tiermodell erhöhen zudem sowohl antidepressive Pharmaka (Altar et al 2003; Duman and Vaidya 1998; Nibuya et al 1995), körperliche Bewegung (Oloff et al 1998) und repetitive Transkranielle Magnetstimulation (rTMS) (Muller et al 2000) die Expression von BDNF. Auf der anderen Seite führt die Infusion von BDNF in das ventrale Tegmentum bei Mäusen zu depressionsartigem Verhalten (Eisch et al 2003) und auch in einer weiteren Studie fanden sich Hinweise für eine Rolle von BDNF bei der Entstehung depressionsartigen Verhaltens in Mäusen (Berton et al 2006) Zudem zeigen *knock-out* Mäuse, denen der BDNF-Rezeptor TrkB fehlt, keine Hinweise für depressives oder ängstliches Verhalten (Zorner et al 2003).

Die Frage, inwiefern eine gestörte Neurogenese oder eine Störung neurotropher Systeme einen pathogenetischen Faktor der Depression darstellt oder deren Behandlung zwingend über neurotrophe Effekte vermittelt wird, bleibt gegenwärtig offen.

1.3 Funktionelle Neuroanatomie der Depression

Neben verfeinerten Methoden der Forschung auf biochemischer, endokrinologischer und genetischer Ebene kamen in den letzten 20 Jahrzehnt in der psychiatrischen Forschung zunehmend bildgebende Verfahren in Form der strukturellen (MRT) und funktionellen Magnetre-

sonanztomographie (fMRT), der Protonenspektroskopie (^1H -MRS) und der Positonen-Emissions-Tomographie (PET) zum Einsatz, um Veränderungen der Gehirnstruktur und Gehirnfunktion bei affektiven Erkrankungen zu erfassen.

Im Folgenden soll ein Überblick über die Befundlage gegeben werden, mit einem Fokus auf die limbischen und präfrontalen Areale, für die, wie oben erwähnt, eine wichtige Rolle bei der Regulation der HPA-Achse postuliert wird. Dabei sollte vorausgeschickt werden, dass es in der Bildgebungsliteratur zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen bei der vergleichenden Untersuchung von depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen kommt. Diese sind neben Unterschieden in der angewandten Methodik (z. B. größere Schichtdicken in älteren Studien, volumetrische Verfahren vs. automatisierte Verfahren bei strukturellen Untersuchungen, unterschiedliche Paradigmen bei funktionellen Untersuchungen) in erster Linie auf die Komplexität des untersuchten Phänotyps zurückzuführen, da die untersuchten Gruppen eine große Heterogenität bezüglich verschiedener Variablen wie Alter, Geschlecht, Behandlungsstatus, Zahl der Vorepisoden, Dauer der Index-Episode, Ersterkrankungsalter, Familienanamnese bzw. Ausmaß der genetischen Belastung etc., aufweisen.

1.3.1 Hirnmorphologische Befunde bei der Depression

1.3.1.1 Histopathologische Befunde bei der Depression

In post-mortem Untersuchungen wurden Reduktionen in der absoluten Zahl bzw. Dichte von Gliazellen bzw. glialer Marker und der Gliazellen/Nervenzellen Ratio bei unipolaren und bipolaren Depressiven in der Amygdala, dem OFC, subgenualen ACC, pregenualen ACC, frontalen polaren Cortex (BA 10) und dorsomedialen/dorsoanterolateralen PFC nachgewiesen (Bowley et al 2002; Ongur et al 1998b; Rajkowska et al 1999; Rajkowska et al 2007). Zudem konnte eine verminderte Neuronengröße im dorsolateralen PFC (Cotter et al 2002; Rajkowska et al 1999) und orbitofrontalen PFC (Rajkowska et al 1999) beschrieben werden.

1.3.1.2 In-vivo Strukturuntersuchungen bei der Depression durch bildgebende

Verfahren

Die ersten volumetrischen Studien mit Hilfe bildgebender Methoden zeigten nicht-spezifische Veränderungen der Gehirnstruktur bei depressiven Patienten, so zum Beispiel eine Vergrößerung der lateralen Ventrikel, eine vergrößerter Ventrikel-Gehirn-Ratio oder eine Zunahme des Volumens an Liquor und Atrophie der Sulci (zusammengefasst in Steffens et al. 1998). Diese Befunde bezogen sich allerdings vor allem auf die Altersdepression. Erst mit dem vermehrten Einsatz hochauflösenderer bildgebender Verfahren und neuer Methoden der Datenauswertung wie z. B. der voxelbasierten Morphometrie (VBM) wurde es möglich, auch regionale Volumeneffekte zu detektieren.

Gemessen an der Zahl der Veröffentlichungen kann der Hippocampus als die mit Methoden der strukturellen Bildgebung bei affektiven Störungen bestuntersuchtete Gehirnregion gelten. Zahlreiche volumetrische Studien mittels MRT weisen auf das Vorliegen einer Verminderung des Hippocampus-Volumens (HV) bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen hin, mit berichteten Volumenunterschiede auf der linken (Bremner et al 2000; Mervaala et al 2000), (Shah et al 1998), und rechten Seite (Steffens et al 2000) sowie bilateral (Sheline et al 1996) (MacQueen et al 2003). Kontrastierend existieren allerdings mehrere negative Befunde (Posener et al 2003), (Rusch et al 2001; Vakili et al 2000). Auf Grund der nicht eindeutigen Datenlage wurden diesbezüglich zwei Meta-Analysen durchgeführt. In einer von Videbech und Mitarbeitern durchgeführten Metaanalyse zeigte der Hippocampus eine über die ausgewerteten Studien gewichtete mittlere Volumenreduktion von 8 % auf der linken und 10 % auf der rechten Seite (Videbech and Ravnkilde 2004). Auch eine von Campbell durchgeführte Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass bei der Depression eine Volumenminderung des Hippocampus vorliegt (Campbell et al 2004). Inwiefern diese Veränderungen allerdings im Laufe der Erkrankung erworben sind oder stattdessen einen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung der Erkrankung darstellen, bleibt unklar. So fanden Sheline und Kollegen eine Korrelation zwischen der Zeitdauer unbehandelter depressiver Episoden und einer Volumenminderung des Hippocampus, ein Befund, der als Evidenz in Richtung einer erworbenen Schädigung interpretiert wurde (Sheline et al 1999) und der in der Metaanalyse von Videbech (Videbech and Ravnkilde 2004) und in weiteren Studien (MacQueen et al 2003) (Colla et al 2007), aber nicht in allen (Bremner et al 2000; Frodl et al 2002b) Bestätigung fand.

Auf der anderen Seite zeigten Frodl und Kollegen auf, dass das HV in einer Längsschnitt-Untersuchung an depressiven Patienten nach einem Jahr unverändert blieb (Frodl et al 2004a). Auch genetische Daten sprechen dafür, dass Unterschiede im HV zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen nicht ausschließlich auf während der Erkrankung erworbene Veränderungen zurückzuführen sind, da der genetische Anteil am HV ca. 54 % bei nicht-menschlichen Primaten und ca. 40 % bei Menschen beträgt (Lyons et al 2001; Sullivan et al 2001). Zudem gibt es Hinweise auf Korrelationen zwischen genetischen Polymorphismen und dem HV sowohl in depressiven Patienten als auch in gesunden Kontrollen, beispielsweise im Fall des Serotonin-Transporter-Polymorphismus (5-HTTLPR) (Frodl et al 2004b) bzw. des BDNF-Gens (Frodl et al 2007). Aufsehen erregte zudem eine Untersuchung an monozygoten Zwillingen, deren einer allerdings nicht an einer Depression, sondern an einer durch Kriegseinsatz bedingten Posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) litt, einer Erkrankung mit Störung der HPA-Achse und pathophysiologischer Beteiligung des Hippocampus. Hier wies der gesunde monozygote Zwilling ein ebenso in Vergleich zu einer Kontrollgruppe verkleinertes Hippocampusvolumen auf wie der an der PTSD erkrankte Zwilling (Gilbertson et al 2002). Lupien und Kollegen gelang schließlich in einer großen Gruppe gesunder Personen der Nachweis einer gleichen Variabilität des HV bei jungen und älteren Personen, was von den Autoren als Evidenz für eine vorliegende Prädisposition gewertet wurde (Lupien et al 2007).

Man geht davon aus, dass die Amygdala einen modulierenden Einfluss auf das hippocampale deklarative Gedächtnissystem ausübt, indem sie das deklarative Gedächtnis von emotionalen bzw. aktivierenden Reizen verstärkt (Cahill et al 1994; Cahill and McGaugh 1998). Auch bezüglich des Amygdala-Volumens sind die bei depressiven Patienten mit der strukturellen Bildgebung gewonnenen Befunde nicht durchgehend konsistent. Während in älteren Arbeiten keine Volumenveränderungen mittels MRT bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden aufgezeigt werden konnten (Strakowski et al 2002), wurde in mehreren neueren Studien von einer Volumenzunahme der Amygdala sowohl bei unipolarer wie auch bei bipolarer Depression berichtet (Frodl et al 2002a) (Altshuler et al 1998), (Frodl et al 2003), (Strakowski et al 1999), zugleich berichteten einige Untersuchungen von Volumenreduktionen der Amygdala bei uni- und bipolaren Patienten (Rosso et al 2005).

Die teilweise Widersprüchlichkeit der Befunde lässt sich neben den erwähnten Unterschieden in den untersuchten Patientenstichproben zum einen dadurch erklären, dass die Volumetrie der Amygdala insgesamt ein großes Ausmaß an Übung und neuroanatomischem Fachwissen

voraussetzt, sodass die Messreliabilität leicht beeinträchtigt sein kann. In älteren Arbeiten wurde zudem keine einheitliche Trennung zwischen Amygdala und Hippocampus vorgenommen, sondern beide als einheitlich Struktur (sogenannter amygdaloider-hippocampaler Komplex) vermessen. Um die widersprüchlichen Befunde miteinander vereinbar zu machen, wurde von Lange et al die Hypothese vorgeschlagen, dass das Volumen der Amygdala in den ersten Jahren einer depressiven Störung vergrößert sei und sich im Verlauf der Erkrankung verkleinere. (Lange and Irle 2004).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass auch bezüglich des Amygdalavolumens bei der unipolaren wie auch der bipolaren Depression Auffälligkeiten in strukturellen Bildgebungsuntersuchungen nachgewiesen werden konnten. Allerdings sind die Ergebnisse nicht einheitlich, und auch bei positiven Befunden besteht insgesamt Unklarheit hinsichtlich der Richtung der Volumenveränderung.

Veränderungen im Volumen der grauen Substanz im PFC bei der unipolaren Depression wurden schon früh beschrieben: Coffey und Kollegen berichteten von einer 7 %-igen Reduktion des Frontallappenvolumens bei depressiven Patienten (Coffey et al 1993). Drevets et al stellte in einer einflussreichen Arbeit mittels Volumetrie eine 48 % Verminderung im Volumen des subgenualen PFC bei unipolaren und bipolaren Depressiven mit positiver Familienanamnese fest (Drevets et al 1997). Diese Befunde konnten von Botteron et al in einer Gruppe von Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn für den linken subgenualen PFC repliziert werden (Botteron et al 2002). Auch Coryell et al vermochten eine Volumenminderung im posterioren Anteil des linken subgenualen PFC nachzuweisen, hier wurden allerdings Patienten mit psychotischer Depression untersucht (Coryell et al 2005). Dagegen fanden Bremner und Kollegen zwar keine Veränderungen im Bereich des subgenualen und subcallosalen PFC, aber eine signifikante Volumenminderung im Gyrus rectus des orbitofrontalen Cortex (Bremner et al 2002). Auch Ballmaier et al konnten neben Volumenveränderungen im anterioren cingulären Cortex (ACC) eine Volumenminderung im orbitofrontalen Cortex einschließlich des Gyrus rectus nachweisen, allerdings bei älteren depressiven Patienten (Ballmaier et al 2004). Caetano et al zeigten dagegen eine bilaterale Volumenverminderung im ACC akut depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, während im Vergleich zu remittierten depressiven Patienten nur das Volumen des linken ACC vermindert war (Caetano et al 2006).

Zusammenfassend wurden in mehreren volumetrischen Untersuchungen Auffälligkeiten in verschiedenen Bereichen des PFC, hier insbesondere des orbitofrontalen und subgenualen Anteils, sowie des ACC bei depressiven Patienten nachgewiesen.

1.3.1.3 Funktionelle Bildgebung

Neben der strukturellen Bildgebung kommen in den letzten zwanzig Jahren verstärkt Methoden der funktionellen Bildgebung wie die Positronenemissionstomographie (PET) und die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) zur Untersuchung affektiver Störungen zum Einsatz. Verhältnismäßig konsistente Befunde bei depressiven Patienten sind dabei eine mittels PET nachgewiesene Verringerung des Glucosemetabolismus bzw. des zerebralen Blutflusses in bestimmten Regionen des frontalen Cortex, wie dem medialen PFC und ACC (Drevets et al 1997; Mayberg 1997) (Bench et al 1992; George et al 1997) Mayberg 1997, dem dorsolateralen PFC (Baxter et al 1989; Biver et al 1994; Martinot et al 1990) Brody et al 1999, Mayberg et al 1999, Drevets et al 2002b) und orbitofrontalen Cortex (Mayberg et al 1990, Mayberg et al 1992, Ring et al 1994) sowie eine Zunahme des Metabolismus bzw. Blutflusses im ventralen PFC und in limbischen Arealen (Drevets und Raichle 1992, Biver et al 1994, Brody et al 1999, Drevets et al 2002b). Bei entsprechender Korrektur um das subgenuale Cortexvolumen verwies auch die Arbeit von Drevets et al (Drevets et al 1997) auf eine metabolische Überaktivität des subgenualen ACC.

In einer Meta-Analyse von funktionellen Bildgebungsstudien, die mittels fMRT an depressiven Patienten durchgeführt worden waren, fanden Steele und Kollegen konsistent und über verschiedene Paradigmen hinweg (kognitive Aufgaben, Emotionsinduktionsaufgaben) Auffälligkeiten im medialen PFC bzw. subgenualen PFC (BA 32 und BA 25) sowie im lateralen orbitofrontalen Cortex (BA 47) und dorsolateralen PFC (BA 46 und 9). Interessanterweise entsprechen einige diese Regionen (orbitofrontaler Cortex, medialer und subgenualer PFC) denen, die auch konsistent bei gesunden Versuchspersonen im Rahmen von Paradigmen der Emotionsinduktion aktiviert werden. Analog spielt der dorsolaterale PFC eine zentrale Rolle im Rahmen kognitiven Paradigmen bei gesunden Versuchspersonen (Steele et al 2007b). Greicius et al konnten in einer Analyse des in Ruhe synchron fluktuierenden Ruhe-Netzwerks mittels fMRT-Zeitreihen eine Veränderung subgenualer und thalamischer Funktion nachweisen, die mit der Dauer der Indexepisode korrelierte, ein Befund, der insbesondere in Anbetracht der erwähnten strukturellen und funktionellen Auffälligkeiten in dieser Region eine besondere Relevanz erhält (Greicius et al 2007).

Zunehmend kommen funktionelle Bildgebungsmethoden auch zur Untersuchung von funktionellen Veränderungen im Verlauf einer pharmakologischen Behandlung zum Einsatz. Hier konnte weiter gezeigt werden, dass eine erfolgreichen antidepressiven Behandlung mit einer Metabolismus-Zunahme im lateralen PFC und einer Abnahme des Metabolismus im ventralen

ACC und in limbischen Regionen verbunden ist (Mayberg et al 2000), (Drevets et al 2002a; Kennedy et al 2001).

1.3.1.4 Bildgebung und Prädiktion der Therapieantwort

Neben den eher deskriptiven Befunden der oben zusammengefassten funktionellen Bildgebungsstudien ist zunehmend auch der Einsatz bildgebender Methoden zur Prädiktion der Therapieantwort in den Fokus der Forschung gerückt. So untersuchten Mayberg und Kollegen unipolar depressive Patienten mittels PET vor und nach stationärer antidepressiver Behandlung. Diese Autoren fanden eine signifikante Korrelation zwischen dem Baseline-Metabolismus im rostralen ACC (BA 24a/24b) und dem Ansprechverhalten auf pharmakologische Behandlung, wobei ein Hypermetabolismus mit einem besseren Ansprechen einherging (Mayberg et al 1997). Pizzagalli et al vermochten diese Befunde mittels einer EEG-basierten Methode zu replizieren (Pizzagalli et al 2001). Auch Brody und Kollegen konnten mittels PET aufzeigen, dass metabolische Veränderungen im linken ventralen cingulären Cortex mit dem Ansprechen auf eine antidepressive Pharmakotherapie mit Paroxetin korrelierten, allerdings war in dieser Untersuchung eine niedrigere metabolische Aktivität prädiktiv (Brody et al 1999). In einer weiteren Untersuchung aus derselben Arbeitsgruppe war allerdings in einer Gruppe depressiver Patienten, die mit Paroxetin behandelt wurden, höhere Aktivität im medialen präfrontalen Cortex und rostralen anterioren cingulären Cortex mit der Symptomverbesserung korreliert (Saxena et al 2003), (Saxena 2003). Auch für den antidepressiven Effekt des Schlafentzugs konnten Wu und Mitarbeiter in einer PET-Studie demonstrieren, dass sich die Ansprache auf die Behandlung ebenfalls durch höhere metabolische Raten im medialen PFC, ventralen ACC und posterioren subcallosalen Gyrus vorhersagen ließ (Wu et al 1999). Clark und Mitarbeiter zeigten mittels perfusions-gewichteter Kernspintomographie einen Zusammenhang zwischen einer höheren Ruheperfusion im linken ACC bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern auf partiellen Schlafentzug (Clark et al 2006).

Davidson und Mitarbeiter zeigten in einer fMRT-Untersuchung auf, dass depressive Patienten, die auf die Präsentation affektiv negativ besetzter Bilder hin eine stärkere Aktivierung im ACC zeigten, besser auf eine antidepressive Pharmakotherapie mit Venlafaxin ansprachen (Davidson et al 2003).

Zusammengefasst kann von funktioneller Seite die Ruhe-Aktivität im ACC, insbesondere dessen rostralem und pregenualen Anteil, als best-replizierter Prädiktor für das Ansprechen auf eine antidepressive pharmakologische Behandlung angesehen werden.

Nur wenige Studien haben sich bisher mit der Frage befasst, inwieweit auch die Cortexstruktur Information hinsichtlich des Ausgangs der antidepressiven Behandlung zur Verfügung stellen kann. So berichteten Shah und Kollegen von einer frontostriatalen und hippocampalen Volumenminderung bei chronisch therapieresistenten Patienten (Shah et al 1998; Shah et al 2002). Chen und Kollegen konnten kürzlich in einer Untersuchung an 17 Patienten, die mit Fluoxetin behandelt worden waren, zeigen, dass Volumina des ACC sowie weiterer Teile des PFC einen prädiktiven Wert für den Behandlungsverlauf besaßen. Dabei waren größere Volumina grauer Substanz im pregenualen ACC mit einem günstigeren Behandlungsverlauf korreliert (Chen et al 2007).

1.3.2 Modell der kortiko- limbischen Dysregulation

Vor dem Hintergrund der beschriebenen morphologischen und funktionellen Veränderungen in limbischen und präfrontalen Cortexarealen bei depressiven Patienten formulierte Helen Mayberg mit dem sogenannten Modell der kortiko- limbischen Dysregulation ein einflussreiche Hypothese zu einer funktionellen Neuroanatomie der Depression (Mayberg 1997; Mayberg 2003) Mayberg und Kollegen betrachten dabei die Depression als eine multidimensionale Erkrankung auf der Systemebene, die unterschiedliche, aber funktional integrierte Pfade betrifft und zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen der Aktivität limbischer und präfrontaler Cortexareale führt. Dabei spielen ursächlich für dysfunktionale Netzwerke sowohl potentiell ätiologische Veränderungen wie auch maladaptive, kompensatorische Prozesse eine wichtige Rolle. So kann in diesem Kontext frontale Hyperaktivität als ein übertriebener, maldaptiver-kompensatorischer Prozess betrachtet werden, der unter anderem in psychomotorischer Agitiertheit und Grübelneigung resultiert, eigentlich aber zum Ziel hat, auf eine persistierende negative Stimmung zu reagieren. Im Gegensatz dazu liegt dem mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung auftretenden frontalen Hypometabolismus das Versagen zu Grunde, einen solchen kompensatorischen Zustand einzuleiten oder aufrechtzuerhalten, woraus zunehmende Apathie, psychomotorische Verlangsamung und Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen resultieren (Mayberg 2003).

1.4 HPA-Achsen Regulation und Cortexstruktur

1.4.1 Glukokortikoid-Kaskaden-Hypothese

Nachdem bei der Depression sowohl morphologische Gehirnveränderungen und damit verbundene Beeinträchtigung von funktionalen Netzwerken wie auch eine Dysregulation der HPA-Achse nachgewiesen wurden, stellt sich die Frage nach dem kausalen Verhältnis dieser Befunde. Eine prominente Hypothese darüber, wie endokrinologischer Veränderungen einen Einfluss auf die Gehirnstruktur ausüben könnten, stellt die nun schon seit über 20 Jahren diskutierte Glukokortikoid-Kaskaden-Hypothese dar. Die ursprünglich von Richard Sapolsky formulierte Hypothese geht davon aus, dass prolongierte Phasen von Stress und die damit einhergehenden erhöhten Glukokortikoidspiegel im Blut neuronalem Gewebe Schaden zufügen, hier speziell dem Hippocampus, der wie bereits erwähnt in bestimmten Subregionen (CA3) eine hohe Dichte von GR- und MR-Rezeptoren aufweist. Da dem Hippocampus wie beschrieben gleichzeitig eine Rolle bei der Inhibition der HPA-Achse zukommt, führt, so die Hypothese, eine fortgesetzte Schädigung des Hippocampus zu einer zunehmenden Entgleisung der HPA-Achse, die über die neurotoxische Wirkung höherer Glukokortikoid-Spiegel im Sinne eines Circulus vitiosus eine weitere Schädigung des Hippocampus und potentiell anderer Gehirnregionen verursacht (Sapolsky et al 1986). Unterstützt wird diese Auffassung durch Daten aus tierexperimentellen Arbeiten, die zeigen, dass direkte Glukokortikoid-Exposition zu einer Veränderung der dendritischen Morphologie (Watanabe et al 1992; Woolley et al 1990), Veränderungen der synaptischen Terminalstruktur (Magarinos et al 1996), einem Verlust von Nervenzellen (Uno et al 1994) bzw. einer Hemmung der Neurogenese (Gould and Tanapat 1999) in der CA3-Region des Hippocampus führen. Auch für den MPFC der Ratte konnte ein Einfluss von Kortikosteroiden auf die Dendritenmorphologie aufgezeigt werden (Cerqueira et al 2007; Cerqueira et al 2005). Zudem belegen mittels struktureller MRT gewonnene Daten eine Volumenminderung des Hippocampus bei Patienten mit Morbus Cushing (Starkman et al 1992), die nach Rückgang der Hypercortisolämie auf Grund einer operativen Intervention wieder reversibel war (Starkman et al 1999), wobei die Volumenzunahme des Hippocampus mit der Abnahme von Cortisol im Urin korrelierte. Untersuchungen an Patienten, die auf Grund asthmatischer oder rheumatologischer Beschwerden über längere Zeit mit Kortikosteroiden behandelt wurden, konnten ebenfalls eine Volumenverminderung des Hippocampus (Brown et al 2004) sowie der rechten Amygdala (Brown et al 2007) im Vergleich zu Patienten ohne Kortikosteroidbehandlung und zu gesunden Kontrollen aufzeigen.

Allerdings vermochten post-mortem Studien sowohl an Patienten, die mit hohen Dosierungen von Kortikosteroiden behandelt wurden, als auch an chronisch depressiven Patienten keine Hinweise auf massiven Zellverlust, Verlust von neuronaler Plastizität oder signifikante strukturelle oder synaptische Neuropathologie im Hippocampus zu erbringen (Lucassen et al 2001; Muller et al 2001). Zusammengefasst sprechen die berichteten präklinischen Daten, die größtenteils an Nagetieren und nicht-menschlichen Primaten gewonnen wurden, für eine Beteiligung limbischer, infralimbischer und präfrontaler Cortexareale an der Regulation der HPA-Achse. Weiter weisen Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren auf morphologische und funktionelle Veränderungen in kortiko-limbischen Netzwerken hin. Eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der HPA-Achsen-Funktion und der Gehirnstruktur im Menschen mit Hilfe bildgebender Verfahren ist deshalb nahe liegend. Insbesondere in klinischen Populationen haben sich allerdings bisher nur eine überschaubare Anzahl an Untersuchungen explizit diesem Zusammenhang gewidmet. Im Weiteren soll deshalb zunächst spezifisch auf die Vorarbeiten eingegangen werden, die sich mit dem Zusammenhang zwischen Gehirnstruktur und HPA-Achsen-Regulation bei gesunden wie depressiven Menschen beschäftigt haben

Auf Grund der Prominenz der oben beschriebenen Glukokortikoid-Kaskaden-Hypothese haben sich bisherige Bildgebungsuntersuchungen zum Verhältnis zwischen Cortexstruktur und HPA-Achsen-Funktion schwerpunktmäßig auf den Hippocampus konzentriert.

1.4.2. Strukturelle Bildgebung und HPA-Achse: Hippocampus in gesunden

Populationen

In einer der wenigen Längsschnittuntersuchungen bestimmten Lupien et al Cortisolspiegel älterer Versuchspersonen über einen Zeitraum von fünf bis sechs Jahren hinweg. Hier hatten Personen, die über diesen Zeitraum erhöhte Cortisolwerte aufwiesen, kleinere Hippocampi im Vergleich zu Personen mit normalen Cortisolwerten (Lupien et al 1998).

Wolf und Kollegen untersuchten ein aus jüngeren und älteren gesunden Männern zusammengesetztes Kollektiv und fanden eine Assoziation zwischen einer Erhöhung des basalen ACTH-Werts sowie einer Erhöhung im 24-Stunden Urin-Cortisol und kleineren HV, ein Zusammenhang der auch nach Korrektur für das Alter signifikant blieb. Zudem waren basale

ACTH-Spiegel mit dem Volumen des Gyrus cinguli assoziiert, was allerdings nicht auf die 24-h Urin-Cortisol-Werte zutrif (Wolf et al 2002).

Buchanan und Kollegen bestimmten diurnale Sekretionsmuster von Cortisol bei Patienten mit uni- und bilateralen Hippocampusläsionen. Dabei zeigte sich in beiden Fällen ein verminderter Cortisolanstieg beim morgendlichen Erwachen bei ansonsten unauffälligem Sekretionsmuster im Tagesverlauf und fehlender Korrelation zwischen Hippocampus-Volumina und der Höhe der Cortisolspiegel (Buchanan et al 2004).

Die insgesamt nicht eindeutige Befundlage wird zusätzlich kompliziert durch aktuelle Daten von Pruessner und Kollegen, die bei jungen, gesunden Versuchspersonen eine positive Korrelation zwischen Hippocampus-Volumina und Cortisolwerten nach einem Stress-Paradigma (*Trier Social Stress Test*) fanden und auf potentiell unterschiedliche Verhältnisse in Abhängigkeit vom Alter hinweisen (Pruessner et al 2007b).

1.4.3 Bildgebung und HPA-Achse: Frontaler Cortex/ACC

Nur wenige Arbeiten widmeten sich bisher explizit dem Zusammenhang zwischen der HPA-Achsen-Funktion und der Struktur nicht-hippocampaler Gehirnregionen.

Tchiteya konnten in Patienten mit zerebralen Läsionen einen Zusammenhang zwischen frontalen Läsionen und einem stärkeren Anstieg des morgendlichen Cortisolwerts im Vergleich zu posterioren Läsionen aufzeigen (Tchiteya et al 2003). MacLulich und Kollegen fanden in teilweiser Konvergenz mit den erwähnten Befunden von Wolf et al (2002) veränderte Volumina des ACC bei älteren Männern, die Suppression bzw. Non-Suppression im Dex/CRH Test zeigten. Non-Suppressoren wiesen hierbei signifikant verringerte Volumina im linken ACC im Vergleich zu Suppressoren auf, ansonsten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (MacLulich et al 2006).

1.4.4 Cortexstruktur und HPA-Achsen Dysregulation bei depressiven Patienten

Axelson et al untersuchten erstmals das Verhältnis zwischen HV und an Hand des Dexamethason-Suppressions-Tests gemessenem Hypercortisolismus bei depressiven Patienten (Axelson et al 1993). Während sich hierbei Unterschiede im HV weder zwischen den depres-

siven Patienten und Kontrollpersonen noch innerhalb der Gruppe der Depressiven zwischen den Dexamethason-Suppressoren und Non-Suppressoren fanden, zeigte sich eine Korrelation zwischen dem 11 Uhr Post-Dexamethason Cortisol-Wert und dem Volumen des Hippocampus, wobei kleinere Volumina mit höheren Cortisolwerten assoziiert waren (Axelson et al 1993).

Dagegen vermochten O'Brien und Kollegen in einer Gruppe älterer Patienten mit Depression keinen Zusammenhang zwischen Cortisol im Speichel und HV aufzuzeigen, wenngleich im Vergleich zur Kontrollgruppe das HV bei den depressiven Patienten vermindert und die Cortisolspiegel erhöht waren (O'Brien et al 2004). Auch Vythilingam et al fanden keinen solchen Zusammenhang zwischen basalen Cortisolspiegeln und HV (Vythilingam et al 2004). Schließlich konnten auch Colla und Kollegen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen basalen Cortisolspiegeln und HV bei depressiven Patienten, die mit dem DEX/CRH-Test untersucht wurden, nachweisen. Allerdings bestand ein Trend für größere HV bei Patienten, bei denen es zu einer Verbesserung der HPA-Achsen-Funktion unter pharmakotherapeutischer Behandlung gekommen war (Colla et al 2007).

1.4.5 Funktionelle Bildgebung: HPA-Achse und Gehirnaktivität

Auch auf der funktionellen Ebene beschäftigten sich bislang wenige Untersuchungen mit dem Zusammenhang zwischen der Gehirnfunktion und der HPA-Achsen-Aktivität, die sich dabei naturgemäß sowohl in den eingesetzten Bildgebungsmethoden und Paradigmen wie auch im Verfahren zur Bestimmung der HPA-Aktivität deutlich voneinander unterschieden.

Drevets und Kollegen fanden in einer PET-Untersuchung eine positive Korrelation zwischen dem Glucosemetabolismus in der linken Amygdala und morgendlichen Cortisolwerten in Patienten die unter unipolarer- und bipolarer Depression litten (Drevets et al 2002b).

In einer SPECT-Untersuchung unter Verwendung eines Traurigkeits-Induzierenden Paradigmas an gesunden Frauen mit zeitgleicher Bestimmung des Verlaufs von Cortisol- und ACTH-Plasmospiegeln, konnten Ottowitz und Mitarbeiter demonstrieren, dass im Zustand der Traurigkeit die Spiegel von ACTH mit Aktivierung im ventromedialen PFC, ACC und insulären Cortex korreliert waren, während Cortisolspiegel nur mit einer Aktivitätsänderung im insulären Cortex in Zusammenhang standen (Ottowitz et al 2004).

Urry und Kollegen untersuchten mittels fMRT die willentliche Herabregulierung von negativem Affekt bei gesunden Versuchspersonen jüngeren Alters und konnten zeigen, dass dieje-

nigen Versuchspersonen, die während der Regulationsaufgabe eine höhere Aktivität im ventromedialen PFC und eine geringere Aktivität in der Amygdala zeigten, steilere und somit physiologischere Sekretionsmuster der diurnalen Cortisolsekretion im Urin aufwiesen (Urry et al 2006).

Pruessner et al konnten in einer eindrucksvollen Untersuchung mittels funktioneller Kernspintomographie bei gesunden Versuchspersonen während einer durch eine Kopfrechenaufgabe erzeugten Stresssituation eine Deaktivierung des limbischen Systems einschließlich des Hippocampus, Hypothalamus, MOPFC und ACC nachweisen. Zudem war der Grad an Deaktivierung im Hippocampus positiv mit dem Grad der Cortisol-Freisetzung nach dem Stressor korreliert (Pruessner et al 2007a). Schließlich widmeten sich Aihara und Kollegen dem Zusammenhang zwischen den Cortisol- und ACTH-Antworten auf den Dex/CRH-Test und des mittels PET gemessenen Gehirnmotabolismus in einer Gruppe unmedizierter depressiver Patienten. Sie fanden einen verringerten Metabolismus im rechten ventromedialen PFC (BA 10) bei Dex/CRH-Non-Suppressoren im Vergleich zu Suppressoren, sowie einen Hypermetabolismus im Hippocampus und Parahippocampus bei den depressiven Patienten im Vergleich zu Kontrollen. Nach erfolgreicher Behandlung normalisierte sich die Metabolismus-Auffälligkeiten in allen Regionen mit Ausnahme des ventromedialen PFC, wo ein Hypometabolismus bestehen blieb. Interessanterweise wiesen auch Suppressoren eine erhöhte metabolische Aktivität in hippocampalen und parahippocampalen Regionen auf, was von den Autoren als Hinweis auf einen kompensatorischen Prozess der Herunterregulierung einer bereits pathologisch verschobenen HPA-Achse gewertet wurde (Aihara et al 2007).

1.5 Zusammenfassung und Fragestellung

Die geschilderten Zusammenhänge lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1.5.1 Eine Dysregulation der HPA-Achse ist einer der prominentesten biologischen Befunde bei der Depression (vgl. 1.2.2.3).

1.5.2 Präklinische Daten weisen darauf hin, dass limbischen und prälimbischen Cortexareale eine entscheidende Rolle bei der suprahypothalamischen Regulation der HPA-Achse zukommt. Diese Befunde werden durch mittels funktioneller Bildgebung gewonnene Befunde gestützt (vgl. 1.2.2.5).

1.5.3 Untersuchungen depressiver Patienten zeigen strukturelle und funktionelle Abnormalitäten in limbischen und präfrontalen Arealen und damit verbundener Netzwerke auf (vgl. 1.3.1.2 und 1.3.1.3).

1.5.4 Bisherige Untersuchungen zum Zusammenhang HPA-Achsen-Funktion und Gehirnstruktur mittels struktureller Bildgebung benutzten größtenteils manuelle Volumetriemethoden mit einem *Region of Interest* (ROI)-Ansatz mit starker Fokussierung auf den Hippocampus. Hippocampale Subregionen wurden dabei selten berücksichtigt. (vgl. 1.4)

Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Arbeit auf folgende Fragen eingehen:

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen mittels VBM gemessenen regionalen Cortexvolumina und der HPA-Achsen-Dysregulation bei depressiven Patienten, die mit dem Dex/CRH-Test untersucht wurden?
2. Ist eine Unterscheidung zwischen regionaler Volumenveränderung durch neurotoxische Effekte der HPA-Achsenstörung und Einflussnahme der Cortex-Struktur auf die HPA-Achsen-Regulation, letzteres gemessen an der Veränderung der HPA-Achsen-Reagibilität nach antidepressiver Behandlung, möglich?
3. Zeigen sich Unterschiede in bestimmten hippocampalen Subregionen, insbesondere des Subiculum sowie der Amygdala, in Abhängigkeit von HPA-Achsen-Dysregulation und Reregulation?
4. Lässt sich in einer großen naturalistisch behandelten Stichprobe ein Zusammenhang zwischen der Cortexstruktur und dem Ansprechverhalten auf antidepressive Medikation aufzeigen?
5. Wie gestaltet sich das Verhältnis zwischen HPA-Achsen-Dysregulation und dem Ansprechverhalten auf antidepressive Therapie?

2. Patienten und Methoden

2.1 Erhebung der klinischen und kernspintomographischen Daten

Alle patientenbezogenen klinischen Daten und MRT-Daten wurde im Rahmen der *Munich-Antidepressant-Response-Signature* (MARS) (www.mars-depression.de) am Max-Planck-Institut für Psychiatrie (MPIP), München, erhoben. In dieser multimodalen Studie werden Patienten mit depressiven Störungen bzgl. ihres klinischen Verlaufs, ihrer Behandlung und Krankheitsvorgeschichte und verschiedener biologischer Parameter charakterisiert. Die Datenbank wird von einer eigenen Arbeitsgruppe am MPIP gepflegt und kontinuierlich erweitert (AG Genetik der Depression). Die erhobenen biologischen Parameter schließen v. a. einen standardisierten kombinierten Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormone (Dex/CRH) Stimulationstest mit ein, während andere Parameter wie genetische Daten, polysomnographische Daten und ausführlichere neuropsychologischen Testdaten nur zu Subgruppen vorliegen.

Die Kernspintomographie-Aufnahmen werden routinemäßig bei allen Patienten bis auf Ausnahmen durchgeführt. Solche Ausnahmen sind beispielsweise kürzlich extern angefertigte Aufnahmen, die eine kurzfristige Wiederholung der Messung überflüssig machen. Vor der systematischen Zusammenführung der MRT-Daten mit den klinischen Daten (Arbeitsgruppe Kernspintomographie; Vorarbeiten von Frau Dr. Auer, Eva Kupka und Elena Golgor) diente das MRT i. w. dem Ausschluss hirnorganischer Ursachen der Depression ohne weitere wissenschaftliche Nutzung. Bei den klinisch-radiologischen und endokrinologisch-radiologischen Korrelationen handelt es sich daher um eine retrospektive Studie.

Es wurden zunächst alle Patienten identifiziert, die an der MARS-Studie teilgenommen hatten und die einen hochauflösten T1-gewichteten Datensatz am MPIP eigenen MRT-Scanner (1.5 Tesla, General Electrics, Signa) erhalten hatten. Dieser Datensatz wurde bei jedem Studienpatienten seit 1999 mit unveränderten Sequenzparametern bis zur Aufrüstung des Systems Anfang 2004 durchgeführt. Diese Stichprobe umfasste 172 Patienten.

Die klinischen Einschlusskriterien umfassten eine depressive Episode auf Grund einer unipolaren oder bipolaren depressiven Störung. Der Einschluss in die Studie erfolgte möglichst in den ersten Tagen nach Aufnahme in die Klinik nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung sowie dem schriftlichen Einverständnis. Die diagnostische Einordnung der sog. Indexepisode und der Grunderkrankung (unipolare oder bipolare Störung, Erstmanifestation)

tion oder rezidivierende Störung) erfolgte durch den behandelnden Arzt auf der Basis der Anamnese und des klinischen Verlaufs an Hand der ICD-10-Kriterien unter Supervision durch Fachärzte der Psychiatrie. Ausschlusskriterien waren depressive Syndrome auf Grund einer internistischen oder neurologischen Erkrankung und depressive Syndrome im Rahmen von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis oder Persönlichkeitsstörungen. Weiterhin ausgeschlossen waren Patienten mit im Vordergrund stehenden Suchterkrankungen. Psychotische Symptome waren kein Ausschlusskriterium, soweit diese in den Verlauf der affektiven Störung eingegliedert werden konnten. Der klinische kernspintomographische Befund wurde nicht routinemäßig zur Feststellung der Einschluss- oder Ausschlusskriterien herangezogen. Ebenso waren internistische Erkrankungen einschließlich Gefäßerkrankungen keine kategorischen Ausschlusskriterien.

Von den 172 Patienten wurden im Verlauf 5 Patienten auf Grund MR-tomographischer morphologischer Auffälligkeiten (Ventrikomegalie, große Arachnoidalzyste), normalen anatomischen Varianten wie Asymmetrie der Ventrikel (zwei Patienten) oder Vorliegen exzessiver Bewegungsartefakte ausgeschlossen. Letztendlich lagen somit von 167 Patienten für automatische Morphometrie-Verfahren qualitativ ausreichende Bilddaten sowie klinische Daten vor.

Von diesen 167 Patienten litten 40.1 % an der erstmaligen Episode einer unipolaren Depression, 43.7 % an einer rezidivierenden depressiven Störung und 16.2 % an einer depressiven Episode bei bipolar affektiver Störung. Demographische und klinische Charakteristika finden sich in Tabelle 3.1 des Ergebnisteils. Die Gruppe von 167 Patienten wird im Weiteren als Gesamtgruppe bezeichnet. Von 126 Patienten lag ein Dex/CRH-Test im zeitlichen Umfeld der Aufnahme vor (Subgruppe A), bei 94 Patienten dieser Gruppe lag zusätzlich ein Dex/CRH-Test bei Entlassung vor (Subgruppe B). Von allen Patienten der Gesamtgruppe lag die klinische Verlaufsbeobachtung über mindestens 5 Wochen nach der Erstbeurteilung vor, die wie folgt parametrisiert wurde:

2.2 Parametrisierung der klinischen Therapie-Antwort

Der psychopathologische Verlauf wurde mit Hilfe des 21-Punkte umfassenden Hamilton-Depression- (HAMD) Fragebogens (Hamilton 1960) zum Aufnahmezeitpunkt und danach wöchentlich im Verlauf durch ein diagnostisches Interview erhoben. Die Interviews erfolgten durch Studienärzte, um eine Beeinflussung durch die therapeutische Beziehung zu vermeiden.

Fehlende HAMD-Werte zum Zeitpunkt Woche 4 (6.6 % der Patienten) und zum Zeitpunkt Woche 5 (15,6 % der Patienten) wurden mit Hilfe von Koeffizienten, die aus einer Regressionsanalyse gewonnenen wurden, aller vorhandenen Daten geschätzt. Dadurch standen insgesamt 167 Reihen von 6 HAMD-Werten zur Verfügung.

Als *2-Wochen-Response* wurde eine Abnahme des HAMD-Wertes um mindestens 25 % nach 2 Wochen Behandlung definiert. Analog wurde als *5-Wochen-Response* die Abnahme des ersten HAMD-Wertes auf mindestens 50 % festgelegt. Unabhängig von letzterem Wert wurde der Remissionsstatus nach 5 Wochen (im weiteren als *Remission* bezeichnet) beurteilt: Als Remission wurde ein HAMD-Wert unter 10 Punkte definiert. Soweit ein Wert nach 6 Wochen vorlag und dieser wieder über 10 Punkte lag, wurde die Remission als nicht stabil und damit nicht gültig gewertet (dieses Vorgehen wurde gewählt, da für 83.2 % der Patienten einen sechster HAMD-Wert vorlag und so die Beurteilung einer Remission konservativer ist. Auch das frühere Erreichen eines HAMD-Wertes unter 10 und ein Wiederanstieg bis zur Woche 5 wurde nicht als Remission gewertet).

Zusätzlich zu diesen drei binären Therapie-Antwort-Variablen wurde eine für Messwiederholungen geeignete Zerlegung in unabhängige Polynome verwendet, um für anschließende Korrelationsanalysen besser geeignete parametrische Werte zu erhalten, die die Dynamik der Therapieantwort charakterisieren. Dafür wurde die 17 x 6 Matrix mit der MMATRIX-Funktion von SPSS (Version 12.0.1) ausgewertet. Hieraus ergeben sich Gewichtungsfaktoren, die auf die individuellen HAMD-Werte angewendet werden können, um jeweils eine Maßzahl für das Niveau (N; entsprechend i. w. der *area under curve* des HAMD-Verlaufs), den linearen (L), quadratischen (Q) und kubischen (C) Trend zu gewinnen. Die Gewichtungsfaktoren, die der Berechnung der Polynome N, L, Q und C zugrunde liegen, ergaben sich wie folgt aus der MMATRIX-Funktion:

$$\begin{pmatrix} N \\ L \\ Q \\ C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.408 & 0.408 & 0.408 & 0.408 & 0.408 & 0.408 \\ -0.598 & -0.359 & -0.120 & 0.120 & 0.359 & 0.598 \\ 0.546 & -0.109 & -0.436 & -0.436 & -0.109 & 0.546 \\ -0.373 & 0.522 & 0.298 & -0.209 & -0.522 & 0.373 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} HAMD-0 \\ HAMD-1 \\ HAMD-2 \\ HAMD-3 \\ HAMD-4 \\ HAMD-5 \end{pmatrix}$$

Abbildung 2.1: Polynomzerlegung der Hamilton-Verläufe über 5 Wochen durch die MMATRIX-Funktion. N: Niveau-Wert. L: Linear trend. Q: Quadratischer Trend. C: Kubischer

Trend. HAMD-0: HAMD Wert bei Aufnahme. HAMD-1 bis HAMD-5: HAMD-Werte eine bis fünf Wochen nach Aufnahme.

Folgende Grafik verdeutlicht diese Parametrisierung und zeigt Beispiele für die Original-HAMD-Verläufe dreier Patienten und die sich daraus ergebenden Polynom-Koeffizienten:

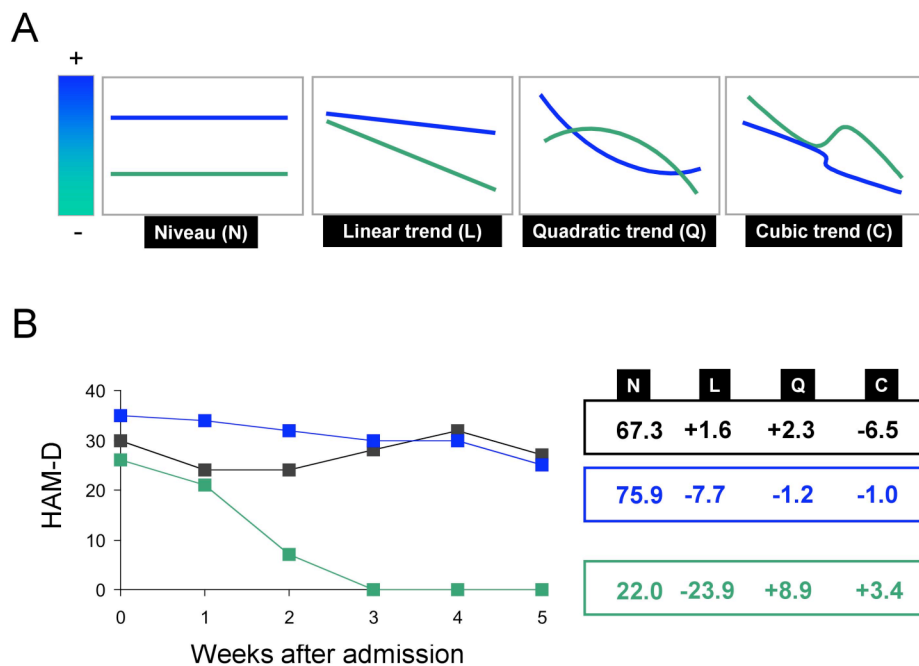


Abb. 2.2: Beispiele für Psychopathologieverläufe dreier Patienten und Umrechnung in unabhängige Polynomkoeffizienten. A. Abgebildete Kurvencharakteristika mit Vorzeichenbedeutung des jeweiligen Koeffizienten. B. Verläufe dreier Studienpatienten (schwarze, grüne und blaue Werte und Kurven) und resultierende Werte für N, L, Q und C.

Der N-Wert kann als Gesamtschweregrad der Episode interpretiert werden. Dieser Wert ist zwar beeinflusst vom initialen HAMD-Wert, jedoch wird im Gegensatz zu anderen Beispielen aus der Literatur die Schwere der Indexepisode nicht ausschließlich über den initialen HAMD-Wert definiert, sondern aus einer gleichgewichtigen Summe aller 5 Meßwerte. Der L-Wert gibt Auskunft über die durchschnittliche Abnahme der Gesamtbeschwerden im Beobachtungszeitraum, soweit durch den HAMD erfasst: Negative Werte sind daher üblich; je negativer der L-Wert ist, desto schneller erfolgt insgesamt die Therapieantwort. Im Beispiel-Patienten 2 der Grafik (schwarz) wurde jedoch keinerlei Besserung insgesamt erzielt, daher ergibt sich ein leicht positiver Wert für L.

Der Q- und C-Wert gibt Auskunft über die Form der Kurve (unabhängig vom L- und N-Wert). Ein negativer Q-Wert deutet an, dass eine typische "U-Form" der Kurve vorliegt. Ein negativer C-Wert deutet an, dass ein Abfall der Kurve am Anfang und Ende vorliegt. Ein positiver C-Wert dagegen deutet ein umgekehrtes Muster an, also eine relative Stagnation zu Beginn, dann ein Abfall der Kurve und wieder eine Stagnation oder gar Zunahme der Werte (etwa Patient 3 (grün) entsprechend). Während N und L intuitiv eingängige Werte sind, besteht die Schwierigkeit der Interpretation bei Q und C darin, dass diese unabhängig von den anderen beiden bestimmt werden. Folgende Grafik (Abb. 2.3) zeigt am Beispiel der Komponenten L und C, wie sich diese zu unterschiedlichen Mustern kombinieren können. Entscheidend für die klinische Besserung ist die Komponente L (günstig in den Teilgruppen A und C) - diese kann *zusätzlich* durch die kubische Komponente (C) charakterisiert werden. Aus dem Korrelationsplot ist zu erkennen, dass die Ausprägung von L und C im Gesamt-Sample nur schwach korreliert. Soweit noch Restkorrelationen vorliegen, liegt die Ursache dafür in der Art der Rohdaten. Statistisch gesehen bezeichnen jedoch die vier Komponenten im Einzelfall jeweils orthogonale, also voneinander unabhängige Eigenschaften der aus 6 Punkten bestehenden HAMD-Kurve. Die Methode wurde am MPIP auch für genetische Analysen (*whole genome search*) verwendet.

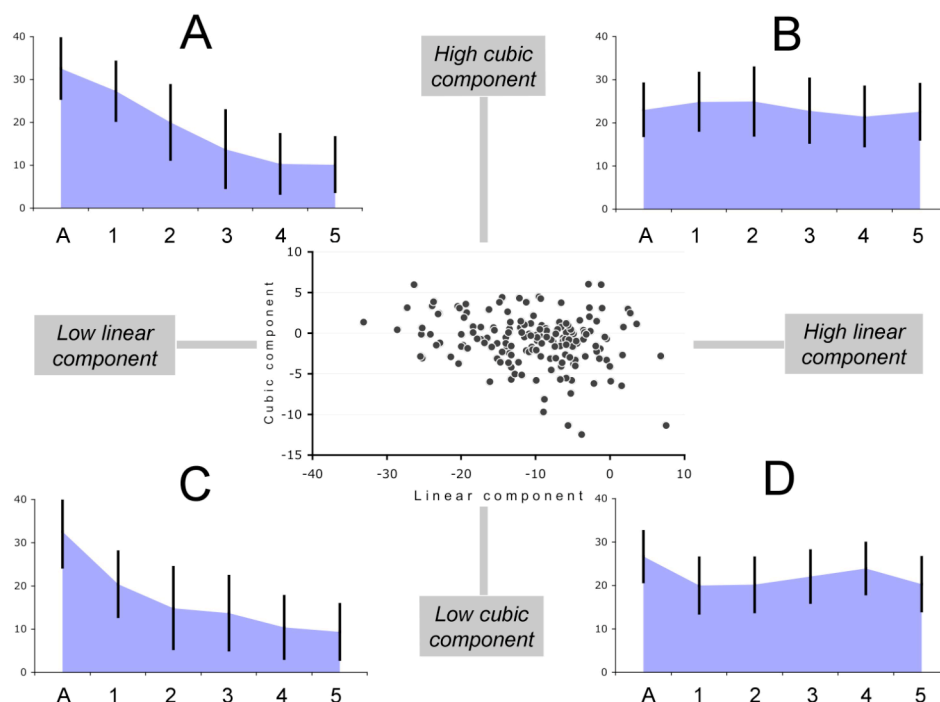


Abb. 2.3: Aufteilung der Patienten nach hohem und niedrigem Wert der linearen und kubischen Komponente. Als Split-Points wurden die 33. und 66. Per-

zentile verwendet. Der Korrelationsplot zeigt einen schwachen Zusammenhang zwischen den beiden Komponenten. Teilgrafiken A-D zeigen die Rückzuordnung zu den HAMD-Verläufen der durch den Split der Komponenten definierten Gruppen.

2.3 Dexamethason/CRH-Suppressionstest

Der Dexamethason-/CRH-Suppressionstest (Dex/CRH-Test) wurde nach der Methode von Holsboer (1995) bzw. Heuser (1994) durchgeführt. Die Patienten erhielten um 23:00 Uhr 1,5 mg Dexamethason in oraler Darreichungsform. Am darauf folgenden Tag wurde um 14:00 Uhr eine Venenverweilkanüle gelegt. Um 15:00 Uhr wurde eine erste Blutentnahme vorgenommen; unmittelbar darauf erhielten die Patienten 100 µg CRH innerhalb von 30 Sekunden intravenös verabreicht. Weitere Blutproben wurden um 15:30 Uhr, 15:45 Uhr, 16:00 Uhr und 16:15 Uhr entnommen. Während der Blutentnahmen ruhten die Patienten durchgehend in Rückenlage.

Die um 15:00 Uhr entnommene Blutprobe bildet den supprimierenden Effekt der Dexamethason-Gabe vom Vorabend ab, während die weiteren vier Proben die Antwort des Stresshormon-Regulationssystems auf die CRH-Injektion wiedergeben.

Parametrisierung der Dex/CRH-Antworten bei Aufnahme und Entlassung: Das neuroendokrine Antwortverhalten wurde für Cortisol (CORT) und für ACTH als *area under curve* (AUC) nach der Trapezoid-Regel berechnet (Gesamtmaße $CORT_{AUC}$ und $ACTH_{AUC}$). Zudem wurden ein $CORT_{NET}$ - und ein $ACTH_{NET}$ -Wert berechnet, die die Differenzen zwischen der AUC-Antwort abzüglich eines Baseline-Äquivalents darstellt (d. h. abzüglich des als konstant angenommenen und über die Beobachtungszeit extrapolierten 15:00 Uhr-Werts). Desweiteren wurden die Parameter $CORT_{MAX}$ bzw. $ACTH_{MAX}$ (höchster Wert der Cortisol- bzw. ACTH-Antwort) ermittelt. Die Werte $CORT_{DEL}$ bzw. $ACTH_{DEL}$ geben die Differenz zwischen dem Maximalwert und dem 15-Uhr-Startwert wieder. Diese Werte bilden ähnlich wie die NET-getrennt nach Geschlecht. Für alle der genannten Differenzwerte gilt generell, dass ein negativer Wert eine Verbesserung (also relative Abnahme der HPA-Dysregulation) anzeigt.

Ein Problem bei der Verwendung absolut gemessener Differenzen besteht darin, dass der Größenordnung stark vom Ausgangswert dominiert wird. Die Literatur bietet für die Operationalisierung einer Änderung des Dex/CRH-Tests keine einheitliche Lösung an: Ising et al (2007) verwenden in der Beurteilung eine binäre Variable je nach Abnahme oder Zunahme des maximalen Cortisol- (oder ACTH-) Werts nach Stimulation. Colla et al (2007) verwenden die absolute Differenz zweier aus der Speichelflüssigkeit gemessener Cortisolwerte. Wir führten für die hier berichtete SPM-Analyse den Quotienten zwischen Entlassungs- und Aufnahme-CORT_{AUC}- und ACTH_{AUC} Werten ein: Werte > 1 stehen für eine Zunahme der Gesamtantwort, Werte < 1 stehen für eine Abnahme der Gesamtantwort. Hierdurch wird der Term unabhängig von der absoluten Höhe der Ausgangswerte. Zwar wird hierdurch das Problem einer Überwertung von Änderungen bei sehr kleinen absoluten Ausgangswerten erzeugt; dies wurde jedoch in Kauf genommen, da die Quotienten besser an die Normalverteilung angenähert waren als die absoluten Differenzen.

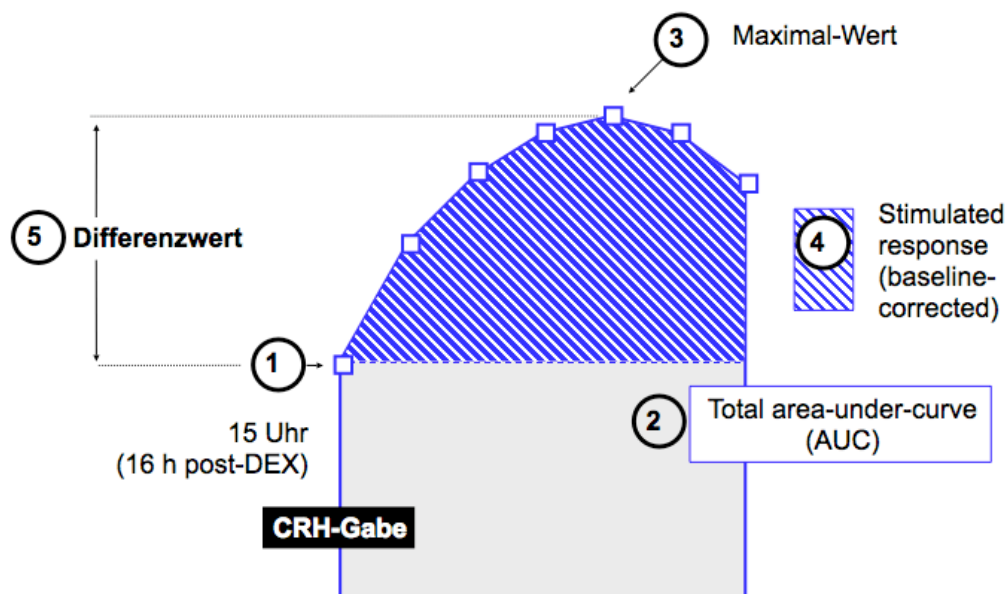


Abbildung 2.4: Parameterisierung der Hormonantworten (gezeigt ist CORT, analog für ACTH) nach CRH-Stimulation. Die abgebildeten sechs Werte dienen als Basis für Korrelationen mit klinischen und MRT-Daten. Explorativ wurden bei starker Schiefverteilung dieser Parameter auch die Variablen 1, 2, 5 und 6 nach Logarithmierung verwendet.

2.4 Kernspintomographie: Datenakquisition und Bildnachverarbeitung

2.4.1 Physikalische Grundlagen und Aufnahme der T1-Datensätze

Die physikalische Grundlage für die Magnetresonanztomographie bildet die sogenannte Kern-Spin-Resonanz (engl. *Nuclear Magnetic Resonance: NMR*), für deren Erstbeschreibung im Jahre 1946 Felix Bloch und Edward Purcell 1952 den Nobelpreis für Physik erhielten. Für die Übertragung dieses Effekts in die klinische Medizin, wo die Kernspintomographie einen unersetzlichen Stellenwert für die Diagnostik in nahezu allen klinischen Disziplinen erlangt hat, wurden außerdem Paul Lauterbur und Sir Peter Mansfield im Jahr 2003 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet. Grundlage der Kernspinresonanz ist der sogenannte Kernspin, der u.a. auch in Wasserstoffkernen beobachtet werden kann: Wasserstoffatome enthalten einen Kern aus einem einfach positiv geladenen Elementarteilchen (Protonen). Atomkerne ungerader Nukleonenzahl verfügen über eine Eigendrehung, den sogenannten Nettodrehimpuls (Spin= Eigenrotation eines Teilchens). Da bewegte Ladungen ein Magnetfeld induzieren, erzeugt auch der Spin des positiv geladenen Protons des Wasserstoffs ein Magnetfeld, das sogenannte magnetische Dipolmoment. Ohne Einwirkung eines äußeren Magnetfelds sind die magnetischen Dipolmomente aller Protonen einer Gewebeeinheit isotrop verteilt. Durch Anlegen eines starken äußeren Magnetfeldes können die Dipolmomente der Wasserstoffatome ausgerichtet werden; diese Auslenkung der magnetischen Dipolmomente kann parallel oder antiparallel zur Feldstärke sein. Da die parallele Ausrichtung energetisch geringfügig günstiger ist als die antiparallele und sich daher häufiger einstellt, weisen die Dipolmomente in der Summe eine Netto-Magnetisierung (M-Vektor) in paralleler Ausrichtung zum statischen Magnetfeld auf.

Diese quantenmechanische Eigenschaft von Wasserstoffkernen ermöglicht die moderne MR-Bildgebung, da der menschliche Körper zu mehr als 70 % aus Wasser besteht. Dieses Wasser (in freier Form, als Gewebeflüssigkeit oder auch intrazellulär) bildet die Quelle des in der MRT gemessenen Signals.

Um Atomkerne in einem Magnetfeld anzuregen, werden kurze Radioimpulse aus Radiofrequenzspulen ausgestrahlt. Durch den elektromagnetischen Impuls wird der M-Vektor unter Aufnahme von Energie aus seiner parallelen Vorzugsrichtung ausgelenkt. Nach Abschalten der Impulseinstrahlung kehrt der M-Vektor wieder in seine parallele Ausrichtung zurück. Diese Entspannung in Richtung der energetisch bevorzugten Ausrichtung bezeichnet man als

Relaxation. Dabei wird die zuvor zugeführte Energie wieder als Signal abgegeben, das von Radiofrequenzspulen des MR-Tomographen gemessen wird. Die Zeit, die vergeht, bis die Kernspins aus ihrer gestörten Lage wieder in den Gleichgewichtszustand zurückgekehrt sind, nennt man Relaxationszeit. Man unterscheidet die T1- (Spin-Gitter) - Relaxationszeit und T2- (Spin-Spin)-Relaxationszeit. Die T1-Relaxationszeit hängt von der Zeitdauer des Wiederaufbaus des Gesamtmagnetisierungsvektors in longitudinaler Richtung ab (verglichen zum Hauptmagnetfeld); die T2-Relaxationszeit beschreibt die Abnahme des Gesamtmagnetisierungsvektors in der transversalen Richtung. Zum einen verfügen die verschiedenen Gewebearten (z. B. Liquor, graue Substanz, weiße Substanz) aufgrund ihres verschiedenen Protonengehalts und der verschiedenartigen biochemischen Einbettung über verschiedene, typische T1- und T2- Zeiten. Zum anderen können durch die unterschiedliche Einstellung der Zeit zwischen zwei Auslenkimpulsen (= *time of repetition* [TR], Repetitionszeit) und der Zeit zwischen Auslenkimpuls und Signalmessung (= *time of echo* [TE], Echozeit) diese intrinsischen Gewebeeigenschaften (T1 und T2) verschieden stark gewichtet werden. Diese beiden Parameter bilden daher die Grundlage für verschiedene Bildkontraste der MRT.

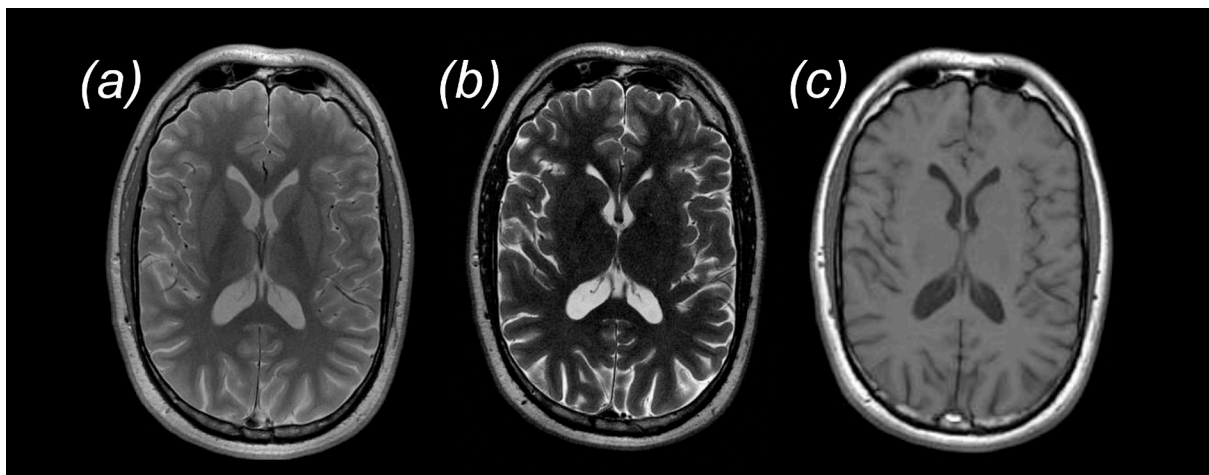


Abbildung 2.5: Typische Spin-Echo-Sequenzen mit Protonendichte (PD)-, T2- und T1-Gewichtung. Axiale Beispielschichten. (a) Protonendichtegewichtung mit etwa gleichen Kontrastunterschieden zwischen grauer Substanz (*grey matter*, GM), weisser Substanz (*white matter*, WM) und Liquor (*cerebrospinal fluid*, CSF) (b) T2-Gewichtung mit starkem Liquorkontrast (entsprechend freiem Wasser) und (c) T1-Gewichtung mit hypointenser Darstellung des Liquors.

Für diese Studie wurden dreidimensionale T1-gewichtete Datensätze in sagittaler Schichtführung ausgelesen (TR 10.3 s, TE 3.4 ms, 124 Schichten, Matrixgröße 256×256 , *field of view* $23.0 \times 23.0 \times [14.9-17.4]$ cm³, Voxelgröße $0.8975 \times 0.8975 \times [1.2-1.4]$ mm³, Anregungspuls 90°, *birdcage*-Empfangsspule, Aufnahmedauer: 10 Minuten). Die geometrischen Ausleuchtungsunterschiede in verschiedenen Abständen von der *birdcage*-Empfangsspule sind relativ gering und werden zusätzlich bei der weiteren Bildbearbeitung durch eine sogenannte Bias-Korrektur ausgeglichen. Aufgrund der kurzen Echozeit weist die Sequenz nur geringe Suszeptibilitätsartefakte und keine wesentlichen Signalauslöschungen auf, so dass die physiologische Geometrie der Hirnstrukturen weitgehend unverzerrt abgebildet wird. Das Hirnparenchym wird vollständig abgebildet (idealerweise immer einschließlich der Abdeckung der Schädelkalotte), so dass alle intrakraniellen cerebralen (bzw. intraduralen Strukturen) analysiert werden konnten. Bild 2.6 zeigt ein typisches in dieser Studie verwendetes T1-Rohbild in originaler sagittaler Schnittführung.

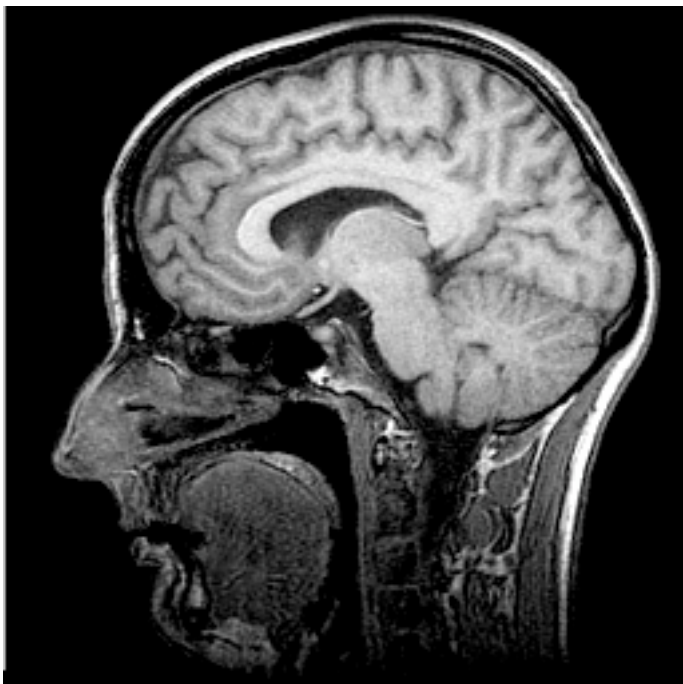


Abb. 2.6: Beispielbild eines in der Studie verwendeten T1-Datensatzes. Gute Kontrastierung von GM und WM einschließlich des subgenualen Bereichs.

2.4.2 Bildnachverarbeitung (*Image Postprocessing*)

2.4.2.1 Konzeptionelle Vorbemerkung

In dieser Studie wurden voxelbasierte Auswerteverfahren (voxelbasierte Morphometrie, VBM) und durch zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten gestützte, automatische regionale Volumetrie angewandt. In Abwandlung zur automatischen Volumetrie wurden zwei Regionen des subgenualen anterioren cingulären Cortex (engl. sgACC) manuell auf einem räumlichen normalisierten Template-Hirn definiert und diese Schablonen für eine automatische Volumetrie in der Art der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten verwendet.

Nicht zur Anwendung kam in dieser Studie die klassische manuelle Volumetrie, bei der von einem verblindeten Untersucher anatomische Regionen markiert werden. Zahlreiche neuropsychiatrische Studien ermittelten durch manuelle Volumetrie Volumenunterschiede der Amygdala, des Hippocampus oder cingulärer Teilregionen bei depressiven Patienten (Botteron et al 2002; Bremner et al 2002; Caetano et al 2006; Campbell et al 2004; Coryell et al 2005; Frodl et al 2004a; Videbech and Ravnkilde 2004). Diese Verfahren sind zeitintensiv und für eine Population von > 150 Fällen kaum mehr durchführbar. Weiterhin wurde durch hypothesenfreie morphologische Vergleichsstudien an klinischen Populationen und aus Entwicklungsstudien klar, dass kortikale Veränderungen größerflächig-diffus sind und makroskopische Landmarken überschreiten. Umgekehrt können durch eine manuelle Morphometrie subregionale Effekte (also Veränderungen in einem Teilgebiet der volumetrierten Region) übersehen werden. Hinzu kommt, dass sich Hirnfunktionen vornehmlich der Zytoarchitektur oder morphologisch nicht unmittelbar erkennbaren Chemoarchitektur folgen und nicht makroskopischen Landmarken, an denen sich die klassische systematische Anatomie orientierte (Amunts et al 2007).

In dieser Studie wurden daher morphologische Zusammenhänge auf drei Maßstabebenen untersucht: die globalen Hirnvolumina der grauen Substanz (*grey matter*, GM), weißen Substanz (*white matter*, WM) und Liquor cerebrospinalis (*cerebrospinal fluid*, CSF) unter Berücksichtigung des intrakraniellen Volumens (*total intracranial volume*, TIV); subregionale Veränderungen des Hippocampus-Amygdala-Komplexes, definiert durch zytoarchitektonische Karten oder landmarkenorientierte Masken für den sgACC; sowie die voxelbasierte Morphometrie.

2.4.2.2 Räumliche Normalisierung und Segmentierung

Die wesentlichen Bildverarbeitungsschritte wurden mithilfe der *Statistical Parametric Mapping* (SPM, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) Software, basierend auf Matlab 7.0.4 (MathWorks, Natick, USA) durchgeführt. In der aktuellen Version SPM5 wird die räumliche Normalisierung in einem einheitlichen statistischen Modell (sog. *Unified segmentation*, Ashburner et al 2005) mit der Segmentierung verbunden. Die wahrscheinlichkeitmäßige Zuordnung eines originalen Bildvoxels zu den drei Hauptkompartimenten erfolgt hierbei aufgrund zweier Hauptinformationen: der absoluten Intensität des Originalvoxels und der Lage des Voxels im Vergleich zu einem Atlassystem. Im Unterschied zu früheren SPM- Versionen werden jedoch alle drei Wahrscheinlichkeitskarten (sog. *prior probability maps, PPMs*), die in räumlich normalisierter Form (MNI-Koordinatensystem) vorliegen, gleichzeitig auf den im Nativraum (also in der originalen Geometrie) belassenen Scan hin verformt. Hierbei werden affine (Translation, Rotation, Scherung, Zoom) und nichtlineare Deformationen zugelassen. Sobald die Schablonen (*PPMs*) maximal an den Nativscan angenähert sind, erfolgt für jedes Voxel eine statistische Entscheidung über die Zugehörigkeit zu den drei Klassen. Die Ergebniskarten können prinzipiell dann im Nativraum (nicht angewendet in dieser Studie) oder in normalisierter Form (durch Rückbewegung der defomierten Karten in den Originalzustand) ausgegeben werden. Zuletzt liegen drei Wahrscheinlichkeitskarten (GM, WM, CSF) im normalisierten Raum vor. Im gleichen statistischen Schätzprozess erfolgt eine Bias-Korrektur, also der Ausgleich von spulenbedingten Ausleuchtungsunterschieden.

Modulierung (sog. Jacobian modulation, JM): Da idealerweise die *PPMs* vollständig auf den Nativscan abgebildet werden können, enthalten umgekehrt die in den Normalraum rückdefinierten Karten die gleiche geometrische Information, von Restabweichungen abgesehen. Früher auf diesen Karten durchgeführte Testungen (dieser sog. GM-, WM- und CSF-Konzentration) stellten sich als problematisch dar, da hierbei lediglich eine imperfekte räumliche Normalisierung in den Gruppentest einfließt. Um die geometrische Wahrscheinlichkeitskarte in einen interpretierbaren Volumenwert umzuwandeln, muss daher das Ausmaß der durchgeführten Deformation in die normalisierte Karte re-kodiert werden; dieser Schritt wird durch die voxelweise Multiplikation der Wahrscheinlichkeitskarten-Modulation mit der *Jacobian matrix* erreicht. Ausgehend von der Annahme "1" als höchste Wahrscheinlichkeit eines Voxels, einem Kompartiment anzugehören, wird bei erfolgter Kompression einer Umgebung auf ein Voxel dieser Wert erhöht (Werte > 1 ; ursprünglich also größeres Volumen) bzw.

erniedrigt (Werte < 1), wenn die ursprüngliche Region im Nativraum kleiner war. Da also bei einem absolut gesehen kleineren Gehirn *alle* Voxel geometrisch expandiert werden müssen, muss bei der statistischen Analyse zwingend das gesamte Volumen des jeweiligen Kompartiments (z. B. GM) als Kovariate mitgeführt werden.

Die Einstellungen für die räumliche Normalsierung/Segmentierung in SPM waren folgende (Standard-)Einstellungen:

1. *Prior probability maps*: MNI152-Raum, $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, Standard SPM5 Version), basierend auf Materialien des *International Consortium for Brain Mapping* (<http://www.loni.ucla.edu/ICBM>)
2. Affine Regularisierung: *ICBM space European brains template*
3. Anzahl der Gauß'sche Verteilungen zur Modellierung der Intensitätsverteilungen von GM, WM, CSF und Rest: [2, 2, 2, 4]
4. Regularisierungsstärke bei nichtlinearen Deformationen: 1
5. DCT Basisfunktionen (*cutoff*): 25 mm
6. Regularisierungsfaktor bei der Bias-Korrektur: 0.0001
7. Gauß-Kernel für Bias-Korrektur: 60 mm (FWHM)
8. Sample-Abstand: 3 mm. Zusätzlich *Hidden Markov random field* Methode eingeschaltet.

Die ermittelten Karten wurde durch räumliche Interpolation (5th degree B-spline interpolation) auf $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ umgerechnet (resultierendes isometrisches Voxelgitter $217 \times 181 \times 217$ Voxel). Durch die von Zhang et al vorgeschlagene Methode eines *Hidden Markov Random Field* (Zhang et al 2001) wird zusätzlich berücksichtigt, dass Voxel eines Kompartiments tendenziell benachbart liegen und Inseln innerhalb eines anderen Kompartiments unwahrscheinlich sind.

Abbildung 2.7 zeigt typische Segmentierungsergebnisse noch vor der Anwendung der *Jacobian Modulation*.

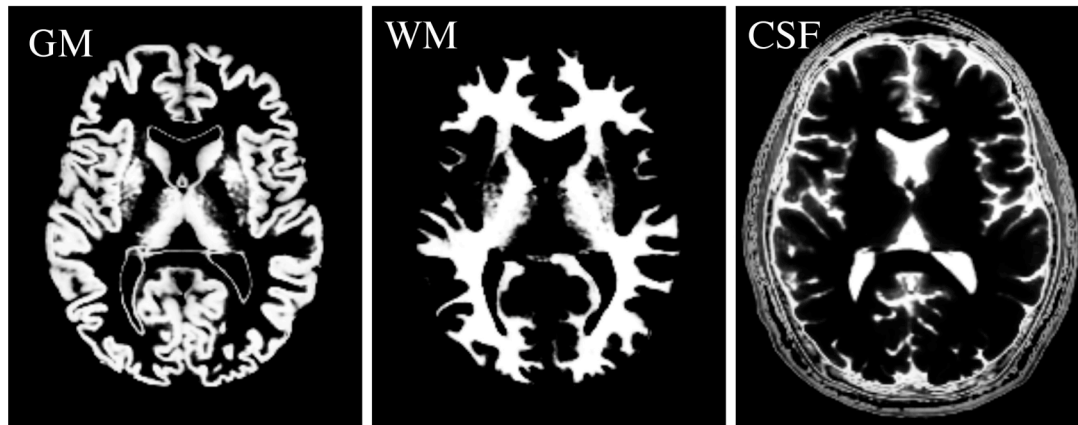


Abb. 2.7: Normalisierte Wahrscheinlichkeits-Karten für GM, WM und CSF. Die Karten zeigen die Wahrscheinlichkeitswerte in räumlich normalisierter Anordnung noch vor Einkodierung des lokalen Volumens durch die *Jacobian Modulation*. Die GM zeigt leichte Rand-Artefakte entlang der Ventrikel. Die CSF-Karte zeigt noch deutliche Reste extraduralen Gewebes (Schädelkalotte, Subkutangewebe), die durch eine Standardmaske entfernt werden.

2.4.2.3 Berechnung der absoluten Hirnvolumina

Aus einem Pool von > 500 Fällen wurde eine Standardmaske für den intraduralen Raum aus einem Mittelungsbild aus GM, WM und CSF abgeleitet, die scharf mit dem äußeren Rand des Subarachnoidalraums endet. Diese Maske ist von besonderer Bedeutung für die Korrektur der CSF-Karten (s. Abb. 2.7), da der Summenwert dieser Karten durch extradurale Gewebeteile falsch hoch berechnet wird und dann als Fehler z. B. in die Berechnung von TIV (= $GM_{total} + WM_{total} + CSF_{total}$) eingeht. Nach Multiplikation der individuellen GM-, WM- und CSF-Karten mit dieser Maske wurden die (modulierten) Karten aufsummiert und als GM_{total} , WM_{total} und CSF_{total} weiter statistisch verwendet.

2.4.2.4 Zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten

Für den Hippocampus-Amygdala-Komplex wurden von der Forschungsgruppe um Prof. Zil-

les (Forschungszentrum Jülich) Wahrscheinlichkeitskarten zu 8 Subregionen anhand von postmortem gefärbten Hirnschnitten entwickelt und in einer SPM-Toolbox verfügbar gemacht (Eickhoff et al 2005). Diese liegen im MNI-Raum vor und können durch einen Zwischenschritt in binäre Masken umgewandelt werden: hierbei wird jedem Voxel im MNI-Raum die Subregion zugeordnet, für die die größte statistische Wahrscheinlichkeit besteht. Durch eigens entwickelte IDL-Software (IDL 6.3, <http://www.creaso.com>) können diese binären Masken mit den normalisierten und modulierten GM-, WM- und CSF-Karten multipliziert werden, um absolute subregionale Volumina bereitzustellen.

Automatischen regionale Volumetrie: Folgende Subregionen wurden hierbei bilateral berechnet und zur Volumetrie herangezogen: 1. Cornu ammonis des Hippocampus (CA), 2. Subiculum des Hippocampus (SUB), 3. Entorhinaler Cortex (ERC), 4. Hippocampal-Amygdaloide Übergangsregion (*hippocampus-amygdala-transition-area*, HATA) 5. Amygdala (bestehend aus den aufsummierten Regionen dorsale, basolaterale und zentrale Amygdala). Für eine Hippocampus-Gesamtmaske wurden alle hippocampalen Subregionen (zusätzlich die Region Fascia dentata (FD)) unter Einbeziehung des ERC (6.) sowie ohne den ERC (7.) aufaddiert. Als 8.- und 9. Region (je bilateral) wurden manuell auf einem repräsentativen Einzelhirn (Colin-Holmes T1 Brain, MNI-Koordinatensystem) Masken für den anterioren und posterioren Teil des sgACC mit Hilfe der MRICro-Software (www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html) angefertigt (vgl. Abbildung 2.8). Dies erfolgte nach den unten beschriebenen Landmarkenregeln, die auch für die Überprüfung der infralimbischen Normalisierungsqualität verwendet wurden. Im Wesentlichen wurde auf allen konsekutiven coronaren Schichten der unmittelbar unter dem Genu des Corpus callosum lokalisierte Teil des ACC (subgenualer ACC, sgACC) markiert (gesamter Gyrus, einschließlich WM). Coronare Schicht (CS) #1 definierte den Beginn des anterioren Teils des sgACC, bis CS #2. Ab CS #2 wurde die Volumetrie bis zum Übergang des posterioren sgACC in den paraterminalen Gyrus weiterverfolgt.

Räumliche Glättung: Für die VBM-Auswertung wurden alle normalisierten und modulierten GM-Karten mit einem Gauß-Kernel (FWHM 12 mm) geglättet. 12 mm entsprechen dem üblichen Standard und sind ausreichend, um die für generalisierte lineare Modelle (GLM) notwendige annähernde Normalverteilung der Fehler zu erzielen. Dies beinhaltet die Korrektur von Abweichungen von dieser Annahme, die durch Ungenauigkeiten der räumlichen Norma-

lisierung entstehen. Ein Nachteil der Glättung ist die Verminderung der lokalisatorischen Genauigkeit (Rückzuordenbarkeit von statistischen Effekten).

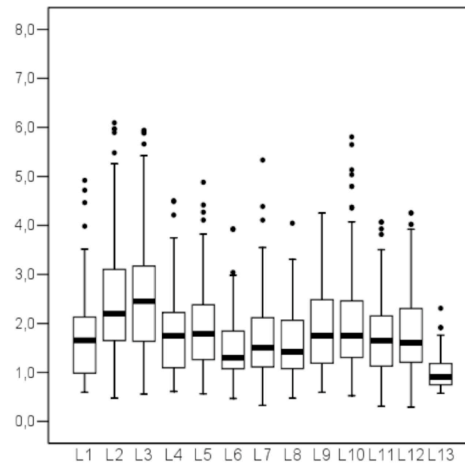
2.4.2.5 Landmarkenbasierte Überprüfung der Koregistrierungsqualität in der infralimbischen Region

Die infralimbische Region ist eine durch neuroanatomisch-funktionelle Vorüberlegungen (Ongur et al 1998a) und durch Bildgebungsstudien (Botteron et al 2002; Coryell et al 2005; Drevets et al 1997) hypothetisierte Region mit möglichem Einfluss auf die HPA-Achsenregulation und die Therapieantwort. Für diese Region wurden bisher kaum VBM-Ergebnisse im Detail berichtet. Da die Region gleichzeitig große interindividuelle Unterschiede in der Gyrierung aufweist (Fornito et al 2006) und bereits explorative Analysen und Korrelationen mit der Therapieantwort auf Effekte dieser Region hinwiesen, wurde die Qualität der räumlichen Koregistrierung durch das Definieren manueller Landmarken in den normalisierten Hirnen überprüft. Für die Normalisierung der unsegmentierten (nativen) Hirnbilder wurden die durch die bereits mittels Segmentierung/Normalisierung der Einzelkompartimente ermittelten Deformationsmatrizen verwendet (VBM Toolbox, SPM5). Hierbei wurde angenommen, dass durch die lediglich geringen nichtlinearen Deformationen die Geometrie der Landmarken grob erhalten bleibt und auch im normalisierten Hirn repräsentativ für den Einzelfall sind. Abbildung 2.8 führt die Definition der 13 Landmarken auf, angelehnt an die Empfehlungen zur manuellen Volumetrie von Coryell et al (Coryell et al 2005) sowie McCormick et al. (McCormick et al 2006). Alle Landmarken wurden in jedem Fall durch jeweils ein Voxel ($1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$) im normalisiertem Bild markiert (BRAINS2 Software), (Magnotta et al 2002). Für jede Landmarke wurde der euklidische Abstand zum *centre of gravity* (COG) berechnet. Die Abstände einer Region wurden als Boxplots mit Ausreißermarkierung dargestellt. Kurz zusammengefasst ergaben sich Gruppenmediane zwischen knapp 1 und 2.5 mm und Maximalwerte bis 6 mm in Einzelfällen. Über die Landmarken hinweg betrachtet, waren die Ausreißer nicht auf die gleichen Subjekte zurückzuführen (i. S. eines systematischen Fehlers) und wurde daher nicht weiter behandelt. Erwartungsgemäß zeigte sich eine etwas höhere Heterogenität innerhalb der Gruppe für die Gyrus cingulatus Markierungen (L2 und L3), die die heterogene Geometrie dieser Struktur im subgenualen Bereich widerspiegeln. Die antero-

re Kommissur zeigte den niedrigsten Gruppenfehler. Dies ist erwähnenswert, da sich alle Koordinatenangaben von Aktivierungen oder Clustern auf diesen Nullpunkt beziehen.

Übersicht über die manuell definierten Landmarken		
Coronare Schicht (CS) #1	L1	Unterkante des Corpus callosum, midsagittal
	L2	Cortexband gegenüber dem tiefsten Punkt des linken Sulcus cingulatus
	L3	Cortexband gegenüber dem tiefsten Punkt des rechten Sulcus cingulatus
	L4	Tiefster Punkt der Konvexität des linken Gyrus rectus
	L5	Tiefster Punkt der Konvexität des rechten Gyrus rectus
CS #2	L6	Unterkante des Corpus callosum, midsagittal
	L7	Cortexband gegenüber dem tiefsten Punkt des linken Sulcus olfactorius
	L8	Cortexband gegenüber dem tiefsten Punkt des rechten Sulcus olfactorius
	L9	Tiefste Ausbuchtung der weissen Substanz in den linken Gyrus rectus
	L10	Tiefste Ausbuchtung der weissen Substanz in den rechten Gyrus rectus
CS #3	L11	Letzte konvexe Ausbuchtung der weissen Substanz des linken Gyrus rectus
	L12	Letzte konvexe Ausbuchtung der weissen Substanz des rechten Gyrus rectus
CS #4	L13	Commissura anterior

Abstand zum COG** (mm)



*Definitionen der coronaren Schichten (CS) #1 bis #4: siehe Methodenteil

** COG: Centre of gravity: räumlicher Mittelpunkt aller Einzelfälle

Abb. 2.8: Übersicht über die manuell definierten Landmarken und Streuung der Landmarkenposition der 167 untersuchten Patienten. Die vier coronaren Schichten waren wie folgt definiert, Abfolge von anterior nach posterior: CS #1: Erste CS mit kompletter Abbildung des Corpus callosum. CS #2: Erste Schicht mit Erkennbarkeit des Striatum auf beiden Seiten. CS #3: Die dritte Schicht wurde definiert als diejenige Schicht, auf der das sich verzweigende gyrale Band weißer Substanz des Gyrus rectus nicht von der WM der Region unterscheiden ließ. CS #4: Durch die anteriore Kommissur verlaufend.

Außerdem wurden Landmarken auf dem Colin-T1-Template eingezeichnet, um zusätzlich *systematische* Abweichungen zwischen der untersuchten Gruppe und dem MNI-Raum objektivieren zu können. Über die Landmarken gemittelt betragen die Abweichungen der COGs von der Markierung auf dem Colin-Gehirn 1.98 mm (SD ± 0.56 mm). Eine Darstellung von Gruppenergebnissen auf diesem Template-Gehirn ist also gerechtfertigt.

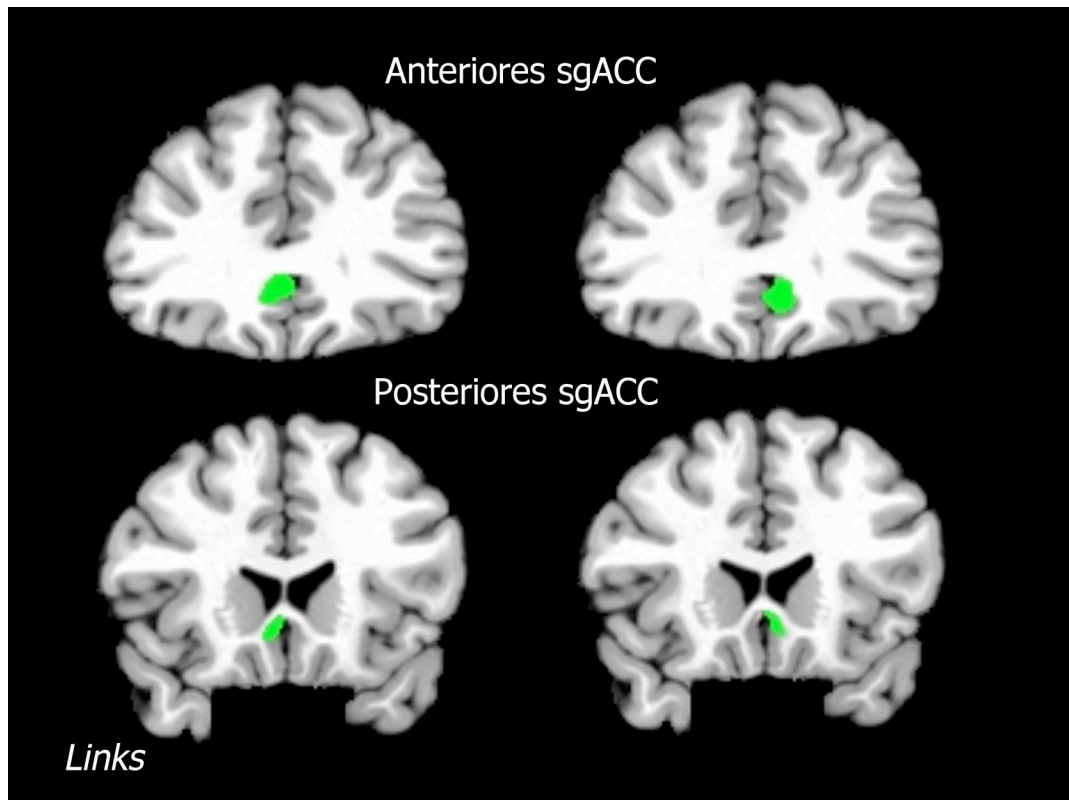


Abbildung 2.9: Semiautomatische Volumetrie des anterioren und posterioren subgenualen ACC. Gezeigt sind exemplarische Schichten des manuell auf dem Colin Holmes Template markieren anterioren und posterioren subgenualen ACC der linken und rechten Seite (vgl. 2.4.2.5 für Definition der Landmarken-basierten Methode).

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Statistische Auswertung der HPA-Ergebnisse

(i) Deskription demographischer, klinischer und endokrinologischer Daten

Zunächst wurden die demographischen Daten, klinischen Schlüsselvariablen einschließlich der Therapie-Antwort-Komponenten für die Gesamtgruppe (N=167) und die Subgruppen A bis C tabellarisch dargestellt. Die Dex/CRH-Ergebnisse wurden für die Subgruppen A bis C tabellarisch und für die Hormon-Antwortkurven oder wichtige Ergebnisse zusätzlich graphisch dargestellt.

(ii) Dex/CRH-Test bei Aufnahme und Entlassung

In Subgruppe B wurden die kontinuierlichen Variablen des Aufnahme- (Subgruppe A) und Entlassungs-DEX/CRH-Test (SUPP, NET und AUC-Wert) zunächst durch einen gepaarten t-Test verglichen. Aufgrund vorbeschriebener Geschlechtseffekte wurden die Analysen für Männer und Frauen getrennt wiederholt. Zur Einbringung des Abstands zwischen Klinikaufnahme und erstem Test (T1) sowie zwischen den beiden Tests (Δ time) wurde die Frage zusätzlich mit Hilfe einer Messwiederholungs-ANCOVA mit Geschlecht als Zwischensubjektfaktor und Alter sowie den Messzeitabständen als Kovariaten wiederholt.

(iii) Untersuchung des Non-Suppressor-Status und anderer Dex/CRH-Werte bei Aufnahme auf den Therapieverlauf

Zwischen Suppressoren und Non-Suppressoren (Grenzwert 27.5 ng/mL für $CORT_{SUPP}$) wurde insbesondere die lineare Therapieantwort-Komponente (ANCOVA, Kovariaten Alter und T1) und der Anteil der 2-Wochen-Responder, 5-Wochen-Responder und der Patienten mit Remission untersucht (Chi Square, Fisher's exakter Test). Im Weiteren wurden die Dex/CRH-Werte bei Aufnahme, bei Entlassung und alle klinischen und demographischen Basisvariablen verglichen.

(iv) Korrelation der endokrinologischen Änderung mit der Therapieansprache

Ansatz 1: Patienten mit und ohne Reduktion der gesamten CORT und ACTH-Antwort (AUC-Werte) wurden bzgl. der Therapieantwort-Variablen mittels t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen.

Ansatz 2: Patienten mit und ohne Response nach 5 Wochen wurden bzgl. der Änderung ihrer Hormonantwort (korrigiert um den über die Gruppe gesehen hochkorrelierten Basalwert) mittels t-Tests bei unabhängigen Stichproben verglichen. Die Analyse wurde wiederholt für das Remissionskriterium.

Ansatz 3: Es wurden Regressionsanalysen auf L durchgeführt mit Alter, Geschlecht, der Zeit zwischen Aufnahme und erstem Dex/CRH-Test (T1), dem bereits fix um Δ time korrigierten

Delta-Werten der Hormonantwort, und dem jeweiligen Basalwert der Hormonantwort. Δ time wurde nicht als eigener Regressor aufgenommen, da er sehr stark mit der Aufenthaltsdauer der Patienten und dadurch mit der Zielvariable L korrelierte ($r=0.385$, $p<0.001$).

Ansatz 4: Der Quotient $CORT_{AUC}/ACTH_{AUC}$ wird als Maß für die Reagibilität der Nebennierenrinde (NNR) auf Cortisol angesehen (Holsboer 1996). Deswegen wurde untersucht, inwiefern Responder und Non-Responder Unterschiede in der Veränderung dieses Quotienten im Therapieverlauf aufwiesen (Messwiederholungs-ANCOVA, Alter, T1 und Δ time als Kovariaten, 5-Wochen Response und Geschlecht als Zwischensubjektfaktor)

2.5.2 Statistische Auswertung der automatischen regionalen Volumetrie

Um die Vergleichbarkeit mit VBM möglichst zu erhalten, wurden lineare Regressionsmodelle mit den supprimierten und stimulierten Werten (NET-Werte) der Aufnahme und Entlassungs-Dex/CRH-Tests durchgeführt, wobei Alter, quadriertes Alter, Geschlecht, das Gesamt-GM-Volumen als Kovariaten sowie das jeweilige regionale Volumen (Cornu ammonis, Subiculum, HATA-Region, entorhinaler Cortex, Hippocampus gesamt, Hippocampus gesamt ohne entorhinalen Cortex, Amygdala, posteriores und anteriores sgACC) als Prädiktoren eingesetzt wurden. In den Ergebnistabellen ist der Wert für die t-Statistik angegeben; positive Werte stehen für eine positive Korrelation zwischen dem regionalen Volumen und der Stärke der Hormonantwort. Da die Regressionsanalyse keine kausale Richtung des Effekts erklären kann, können signifikante negative t-Werte auch als möglicher 'neurotoxischer' Effekt der Stresshormone mit Volumenreduktion aufgefasst werden.

2.5.3 Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

VBM wurde zur korrelativen Analyse zwischen GM-Karten und HPA-Daten verwendet. Hierfür wurden generalisierte lineare Modelle (Subtyp multiple lineare Regression innerhalb von SPM5) aufgestellt, mit der voxelweisen Analyse der geglätteten GM-Karten als abhängiger Variable und den Regressoren Alter, quadriertes Alter, Geschlecht (kodiert als 1 und 2) und Gesamt-GM (GM_{total}). Quadratische Alterseffekte wurden von Good et al. auf der Ebene der globalen Volumina beschrieben (Good et al 2001) und auf der Voxelebene in höherrangi-

gen VBM-Arbeiten mitmodelliert (Pezawas et al 2005). Alle Regressoren werden von der SPM-Software automatisch Mittelwert-zentriert bei unveränderter Varianz.

Gesamtstrategie der Morphologie/HPA-Korrelationsanalysen: Der Dex/CRH-Test bei Aufnahme kann am ehesten als Ausdruck einer Kombination aus einem basalen Regulationsstatus des HPA-Systems vor der Erkrankung und einer im Rahmen der depressiven Störung zusätzlich betonten HPA-Achsen Störung interpretiert werden, kurz zusammengefasst eher als *akute Regulationsstörung*. Im Gegensatz dazu kann der meist kurzfristig vor Entlassung aus der stationären Behandlung gemessene Dex/CRH-Test als *residuale HPA-Achsenstörung* nach adäquater, mehrwöchiger multimodaler Therapie aufgefasst werden. Die Varianz dieses Wertes innerhalb einer Gruppe ist bedingt durch die unterschiedliche Rück-Regulation der HPA-Achsenstörung zwischen Patienten und hat daher eine eigenständig Aussagekraft: Patienten, die bei Entlassung eine noch hohe Auslenkung der HPA-Achse (basal oder nach CRH-Stimulation) zeigen, können in gewisser Hinsicht als therapieresistent bzgl. der endokrinen Störung gewertet werden. Diese Meßwerte können daher als Marker der klinischen Therapieresistenz interpretiert werden. *Subtraktive Werte* aus beiden Tests bilden ebenfalls die Re-Regulierbarkeit des HPA-Achsensystems ab, jedoch mit Schwerpunkt der Re-regulation innerhalb der Index-Episode. Im Gegensatz hierzu bilden hohe Dex/CRH-Werte bei Entlassung möglicherweise bereits chronisch hohe Werte ab. *Addierten Werten* aus beiden Messungen kommt im Sinne einer 2-Punktmessung (*akut* und *nach Behandlung*) eine eigenständige Bedeutung zu, die für die Prüfung der Neurotoxizitätshypothese, also einer durch längerfristige Exposition gegenüber erhöhten Stresshormonen bei zentral hyperaktivierter HPA-Achse verursachten erworbenen Hirnschädigung, relevant ist. Daraus leiten sich folgende vier Modelltypen ab:

1. Analysen zum Aufnahme-Dex/CRH-Test: Hierfür wurde die Subgruppe A (n=126) herangezogen. Zur Überprüfung eines Zusammenhangs mit dem Suppressorstatus wurden als Hauptregressoren die Variablen $CORT_{SUPP}$ und $ACTH_{SUPP}$ verwendet. Zur Überprüfung eines Zusammenhangs mit dem durch CRH stimulierten Anteil wurden die Variablen $CORT_{NET}$ und $ACTH_{NET}$, alternativ auch $CORT_{DEL}$ und $ACTH_{DEL}$, betrachtet. Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen der GM-Morphologie und der Gesamtantwort wurden die Variablen $CORT_{AUC}$ und $ACTH_{AUC}$ herangezogen. Die Maximalwerte der Antwort ergaben bei den ersten Explorationen ähnliche SPM-Muster wie die AUC-Werte und wurden daher nicht weiter

verfolgt. Soweit eine Schiefverteilung der Variablen vorlag, wurde die Analyse mit logarithmierten Werten durchgeführt, um den Effekt von Extremwerte zu dämpfen.

2. Analysen zum Entlassungs-Dex/CRH-Test: Die Analysen zum Dex/CRH-Test bei Entlassung wurden in Analogie zu den Analysen zum Aufnahme Dex/CRH-Test an der Subgruppe B (n=94) durchgeführt.

3. Additive Betrachtung beider Dex/CRH-Tests in einem gemeinsamen Modell: Hierfür wurde die AUC-Werte und die Maximalwerte beider Hormonantworten der Subgruppe B aufaddiert und bei Schiefverteilung logarithmiert.

4. Subtraktive Betrachtung beider Dex/CRH-Tests in einem gemeinsamen Modell: Hierfür wurden die AUC-Werte, die Maximalwerte und die NET-Werte beider Hormone als Differenz (Entlassung minus Aufnahme) und als Quotient (Entlassung/Aufnahme) modelliert.

Abbildung 2.10 zeigt beispielhaft eine Designmatrix zur Analyse einer Korrelation zwischen GM-Volumen und Aufnahme LN CORT_{AUC}.

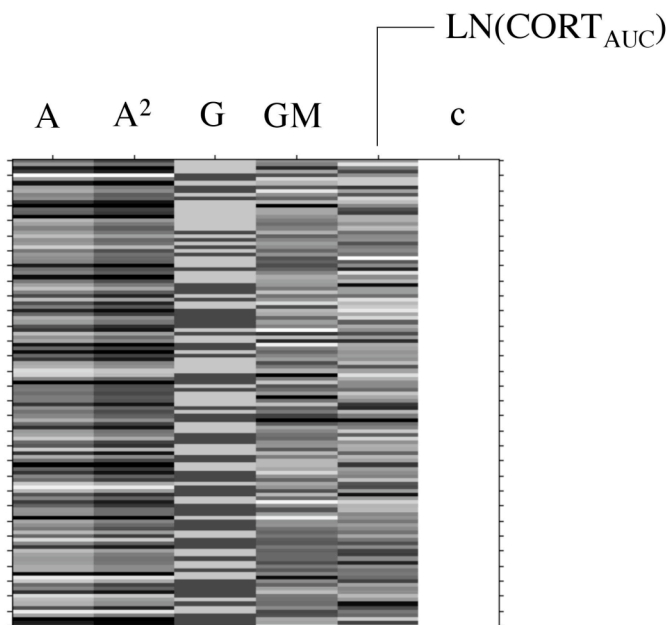


Abb. 2.10: Beispiel einer Designmatrix aus einer

Analyse zum Aufnahme Dex/CRH-Test. A: Alter;

A2: quadrierter Altersterm; G: Geschlecht; GM: Gesamtvolumen der GM.

Kontraste, Definition von Signifikanzen und Beschreibung der anatomischen Clusterlokalisierung: Es wurden jeweils negative und positive Kontraste auf die endokrinologische Variable bei einer Voxelschwelle von $p < 0.05$ abgefragt. Darauf aufbauend wurden für eine Testung des gesamten GM-Kompartments Cluster-p-Werte berechnet, die gegenüber multiplem Testen und unter der Berücksichtigung nicht-stationärer Glattheit des Datenfeldes korrigiert wurden (Hayasaka et al 2004). Solche Abweichungen von einer konstanten Glattheit des Datenfeldes können insbesondere bei VBM auftreten und zu Unterschätzungen bzw. Überschätzungen der Clustergröße führen; diese Abweichungen werden durch die in einer SPM-Toolbox verfügbare Methode berücksichtigt. Als Signifikanzschwelle für signifikante Cluster (nach Korrektur) wurde $p = 0.05$ festgelegt.

Die MNI-Koordinaten aller signifikanten Voxel wurden anschließend durch ein Skript in Talairach-Koordinaten umgerechnet (<http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging>) und anatomischen Regionen und Brodmann-Arealen (BA) (bzw. den tiefen Kerngebieten, die nicht Teil des BA-Systems sind) zugeordnet (<http://ric.uthscsa.edu/resources/talairachdaemon>). Nach der voxelweisen Zuordnung wurde durch ein weiteres Skript diese Information tabellarisch und pro Cluster re-aggregiert (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#MSU>). In die Ergebnistabellen dieser Arbeit wurde Regionen mit mehr als 5 % Überlappung mit einem Cluster sowie die MNI-Voxelkoordinate für das Voxel mit dem höchsten T-Wert aufgenommen. Signifikante Cluster wurden visuell gegen die PPMs, das Colin-Holmes-Template und einem anatomischen Atlas im MNI-Raum (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/micro.html>) verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Charakterisierung

Von den 167 Patienten, die in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen wurden, hatten 126 einen Dex/CRH-Test bei Aufnahme erhalten (Subgruppe A), 94 Patienten einen Dex/CRH-Test bei Aufnahme und Entlassung (Subgruppe B) sowie 103 Patienten einen Dex/CRH-Test bei Entlassung (Subgruppe C).

	Gesamtgruppe	Subgruppe A	Subgruppe B	Subgruppe C
Patientenzahl	167	126	94	103
% Frauen	55.1	50.8	49.9	51.5
Alter (a)	45.1 (\pm 15.5)	46.1 (\pm 14.0)	45.2 (\pm 14.0)	45.8 (\pm 14.3)
Alter Männer (a)	48.8 (\pm 13.6)	49.0 (\pm 13.2)	47.9 (\pm 12.9)	47.9 (\pm 13.2)
Alter Frauen (a)	45.1 (\pm 15.5)	43.2 (\pm 14.3)	42.3 (\pm 14.8)	43.9 (\pm 15.2)
Ersterkrankungsalter (a)	36.3 (\pm 15.1)	36.0 (\pm 14.8)	35.6 (\pm 14.7)	35.8 (\pm 14.7)
Erkrankungsdauer (a)	10.4 (\pm 11.2)	10.1 (\pm 11.0)	9.6 (\pm 10.2)	10.0 (\pm 10.2)
Dauer der Indexepisode bis Aufnahme (w)	49.8 (\pm 6.1) ^a <i>(n = 164)</i>	48.8 (\pm 6.8) ^a <i>(n = 123)</i>	52.1 (\pm 8.5) ^a <i>(n = 92)</i>	50.0 (\pm 7.8) <i>(n = 101)</i>
Zahl depressiver Vorepisoden	2.2 (\pm 0.4) ^a <i>(n = 148)</i>	2.3 (\pm 0.5) ^a <i>(n = 113)</i>	2.2 (\pm 0.7) ^a <i>(n = 83)</i>	2.4 (\pm 0.6) ^a <i>(n=91)</i>
Zahl pharmakologischer Behandlungsversuche	0.9 (\pm 1.3) <i>(n = 131)</i>	0.9 (\pm 1.2) <i>(n = 101)</i>	0.9 (\pm 1.2) <i>(n = 74)</i>	1.0 (\pm 1.4) <i>(n = 80)</i>
HAMD bei Einschluss	27.9 (\pm 7.1)	28.6 (\pm 7.2)	28.6 (\pm 7.2)	28.3 (\pm 7.0)
HAMD nach 5 Wochen	14.9 (\pm 7.2)	14.8 (\pm 7.4)	14.8 (\pm 7.4)	14.7 (\pm 7.1)
Zahl bipolarer Patienten (%)	27 (16.2%)	20 (15.9%)	13 (13.8)	16 (15.5)
Psychotische Symptome (%)	26 (15.6%)	18 (14.3%)	13 (12.8)	15 (14.6)
Familienanamnese positiv (%)	105 (62.9)	83 (65.9)	65 (69.1)	70 (68.0)
Chronischer Verlauf (%)	18 (10.8)	13 (10.3)	10 (10.6)	10 (9.7)

Tabelle 3.1: Klinische und demographische Charakterisierung der untersuchten Patientengruppen. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich Werte in Klammern auf Standardabweichungen. ^aWert in der Klammer entspricht dem Standardfehler. Falls Werte nicht vollständig verfügbar waren, sind in kursiven Klammern die Zahl der vorhandenen Werte angegeben.

3.2 Therapie und klinische Therapieantwort

Wie unter 2.2 beschrieben, erfolgte die psychopharmakologische Behandlung in einem naturalistischen Umfeld ohne prospektive Einschränkung. Patienten wurden von klinischen erfahrenen Psychiatern (Fachärzte für Psychiatrie oder Ärzte auf dem Weg zum Facharzt unter Supervision durch Fachärzte) behandelt, die nach der eigenen klinischen Einschätzung Medikation verschrieben, weswegen keine studienbedingte Einschränkung der Medikation bestand. In der Gesamtgruppe waren SSRI die am häufigsten eingesetzte Klasse antidepressiver Medikation (38.3 %), in den Subgruppen A und B der zentrale α_2 - und 5-HT₂-Antagonist Mirtazapin (39.7 % bzw. 41.5 %). Einen Überblick über die psychopharmakologische Behandlung in der jeweiligen Subgruppe gibt folgende Tabelle 3.2.

	Gesamtgruppe	Subgruppe A	Subgruppe B	Subgruppe C
Patientenzahl	167	126	94	103
SSRI (%)	64 (38.3)	46 (36.5)	37 (39.4)	43 (41.7)
Mirtazapin (%)	59 (35.3)	50 (39.7)	39 (41.5)	41 (39.8)
TCA (%)	34 (20.4)	22 (17.5)	16 (17.0)	21 (20.4)
SSNRI (%)	16 (9.6)	10 (7.9)	6 (6.4)	8 (7.8)
NARI (%)	6 (3.6)	5 (4.0)	3 (3.2)	4 (3.9)
SSRE (%)	3 (1.8)	3 (2.4)	0	0
Neuroleptika (%)	24 (14.4)	17 (13.5)	12 (12.8)	14 (13.6)
Lithium (%)	13 (7.8)	9 (7.1)	8 (8.5)	10 (9.7)
Mood Stabiliser (%)	12 (7.2)	5 (4.0)	4 (4.3)	8 (7.8)
Benzodiazepine (%)	53 (31.7)	39 (31.0)	34 (36.2)	38 (36.9)

Tabelle 3.2: Psychopharmakologische Behandlung während des Beobachtungszeitraums. In die Wertung gingen nur Medikamente ein, die mindestens für einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht wurden. Auf Grund der naturalistischen Behandlung sind auch Kombinationstherapien möglich.

Wie im Methodenteil unter 2.2.1 beschrieben, erfolgte zum Zeitpunkt der Aufnahme und wöchentlicher innerhalb der ersten fünf Wochen eine Beurteilung der Psychopathologie mittels des Hamilton-Depressions (HAMD)-Fragebogens durch erfahrene Untersucher, bei denen es sich nicht um die aktuell behandelnden Ärzte handelte.

Hinsichtlich des Verlaufs der Psychopathologie über die ersten fünf Wochen der stationären Behandlung wurde eine Einteilung der Patienten in die Kategorien *frühe Response* (HAMD-

Reduktion nach zwei Wochen Behandlung um mindestens 25% des Ausgangswerts), *Response nach 5 Wochen* (HAMD-Reduktion nach fünf Wochen von mindestens 50% des Ausgangswerts), sowie *Remission* (Reduktion des HAMD-Wertes auf <10 nach fünf Wochen) vorgenommen. Nach dieser Einteilung zeigten in der Subgruppe B 70.2% der Patienten eine frühe Response, 52.1% eine Response nach 5 Wochen und 27.7 % eine Remission.

Zudem wurde zur Charakterisierung des Verlaufs der Therapieantwort (vgl. 2.2) mit Hilfe der MMATRIX-Funktion in SPSS der HAMD über die ersten 5 Wochen in polynomiale Komponenten aufgegliedert, so dass für jeden HAMD-Verlauf ein Niveau (N), eine lineare (L), quadratische (Q) und kubische (C) Komponente verfügbar wurden (vgl. 2.2.1). Die jeweiligen Häufigkeiten der einzelnen Responsekategorien sowie Mittelwerte der Polynomialkomponenten sind der folgenden Tabelle 3.3 zu entnehmen.

	Gesamtgruppe	Subgruppe A	Subgruppe B	Subgruppe C
Patientenzahl	167	126	94	103
Frühe Response (%) (HAMD Reduktion \geq 25% nach 2 Wochen)	100 (59.9)	78 (61.9)	66 (70.2)	69 (67.0)
Response nach 5 Wochen (%) (HAMD Reduktion \geq 50%)	77 (46.1)	62 (49.2)	49 (52.1)	52 (50.5)
Remission nach 5 Wochen (%) (HAMD < 10)	46 (27.5)	36 (28.6)	26 (27.7)	28 (27.2)

Polynome der Therapieantwort				
Niveauekomponente (N)	47.7 (\pm 15.0)	48.0 (\pm 16.0)	47.0 (\pm 15.0)	47.1 (\pm 14.9)
Lineare Komponente (L)	-10.3 (\pm 7.5)	-10.8 (\pm 7.3)	-10.8 (\pm 7.0)	-10.4 (\pm 6.9)
Quadratische Komponente (Q)	3.3 (\pm 4.7)	3.8 (\pm 4.8)	4.2 (\pm 4.5)	4.0 (\pm 4.4)
Kubische Komponente (C)	0.9 (\pm 3.2)	-1.1 (\pm 3.1)	-1.6 (\pm 2.8)	-1.5 (\pm 2.9)

Tabelle 3.3: Therapieansprache-Verhalten in den einzelnen Subgruppen. Wenn nicht anders angegeben, stellen Werte in Klammern Standardabweichungen dar.

3.3 Untersuchung der HPA-Achsen Aktivität

3.3.1 Dexamethason/CRH-Suppressions-Tests bei Aufnahme und Entlassung

Für die Untersuchung der Ergebnisse des Dex/CRH-Tests wurden schwerpunktmäßig die Subgruppen A und B betrachtet, also Patienten, die bei Aufnahme bzw. bei Aufnahme und Entlassung einen Dex/CRH-Test erhalten hatten. Die folgende Tabelle 3.4 gibt einen Überblick über die verwendeten Parameter der Cortisol- und ACTH-Antwort (für eine Erläuterung der verwendeten Abkürzungen s. Kapitel 2.3).

Gruppe	A	B	C
Patientenzahl	126	94 (93)	103
Morgen-Cortisol vor Dex-Gabe (ng/mL)			
Aufnahme (n=86, n =69, n =74)	186.5 (±7.8)	189.1 (±9.2)	191.4 (±8.8)
Entlassung (n=65, n=61, n=64)	184.3 (±8.6)	186.4 (±8.9)	187.1 (±8.3)
CORT_{SUPP} (ng/mL)			
Aufnahme	20.8 (±2.2)	21.1 (±2.8)	-
Entlassung	-	16.7 (±1.5)	17.0 (±1.4)
ACTH_{SUPP} (pg/mL)			
Aufnahme	7.7 (±0.4)	7.8 (±0.5)	-
Entlassung	-	6.8 (±0.4)	6.9 (±0.37)
CORT_{AUC} (ng/mL*75 min)			
Aufnahme	3117.9 (±249.7)	3127.7 (±299.5)	-
Entlassung	-	2841.9 (±264.6)	2894.7 (±247.5)
CORT_{MAX} (ng/mL)			
Aufnahme	59.1 (±4.5)	58.6 (±5.3)	-
Entlassung	-	58.2 (±5.4)	58.6 (±5.0)
CORT_{NET} (ng/mL*75 min)			
Aufnahme	1554.3 (±178.1)	1547.1 (±207.0)	-
Entlassung	-	1590.2 (±217.1)	1616.4 (±205.4)
CORT_{DEL} (ng/mL)			
Aufnahme	38.2 (±3.5)	37.5 (±4.1)	-
Entlassung	-	41.5 (±4.8)	41.6 (±4.5)
ACTH_{AUC} (pg/mL*75 min)			
Aufnahme	1301.1(±90.0)	1283.8 (±98.4)	-
Entlassung	-	1190.4 (±95.0)	1163.6 (±87.4)
ACTH_{MAX} (pg/mL)			
Aufnahme	23.3 (±1.7)	23.0 (±1.8)	-
Entlassung	-	21.4 (±1.7)	20.9 (±1.6)
ACTH_{NET} (pg/mL*75 min)			
Aufnahme	711.5 (±69.7)	698.6 (±71.8)	-
Entlassung	-	675.5 (±76.4)	646.8 (±70.6)
ACTH_{DEL} (pg/mL)			
Aufnahme	15.4 (±1.4)	15.2 (±1.5)	-
Entlassung	-	14.5 (±1.5)	-
CORT_{AUC}/ACTH_{AUC}			
Aufnahme	2.5 (±0.18)	2.5 (±0.22)	-
Entlassung	-	2.4 (±0.17)	2.5 (±0.17)
<u>CORT-Non-Suppression-Status (Aufnahme)</u>			
Schwellenwert 27.5 ng/mL (%)	20 (15.9)	14 (14.9)	-
Schwellenwert 40.0 ng/mL (%)	15 (11.9)	11 (11.7)	-
Schwellenwert 50.0 ng/mL (%)	10 (7.9)	7 (7.4)	-
Intermediäre Suppression (%)	46 (36.5)	32 (34.0)	-
Reduktion von CORT_{AUC} (%)	-	48 (51.1)	-
Reduktion von ACTH_{AUC} (%)	-	51 (54.8)	-
Zeit zwischen Dex/CRH Tests (=Δtime) (d)	-	83.4 (±6.1)	-

Tabelle 3.4: Cortisol- und ACTH-Antworten im Dex/CRH-Test bei Aufnahme und Entlassung.

Werte in Klammern sind Standardfehler. Akronyme: S. Methodenteil oder Abkürzungsverzeichnis.

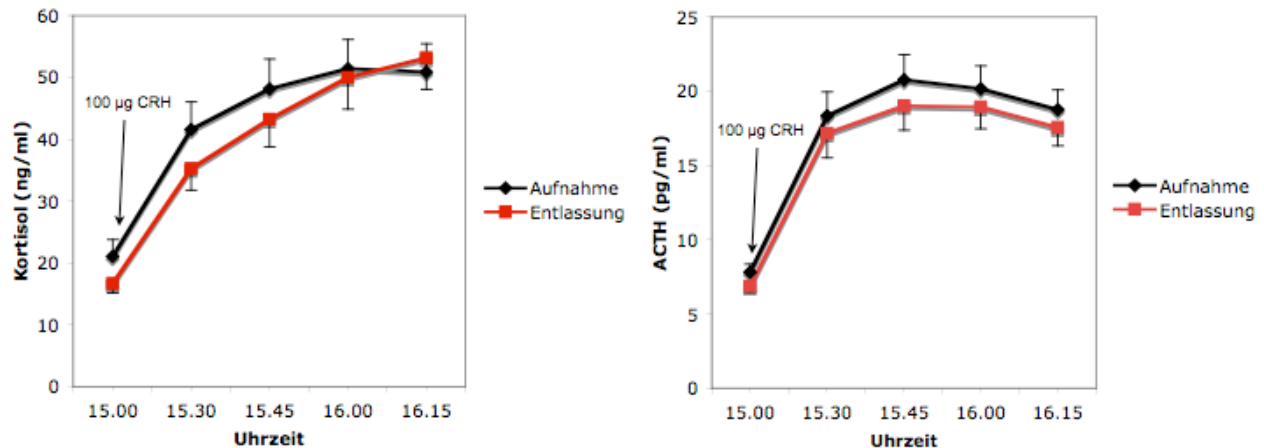


Abbildung 3.1: Hormonantwort nach Dex/CRH-Suppressionstest für Cortisol (links) und ACTH (rechts) bei Aufnahme und bei Entlassung in der Subgruppe B (n=94). Die dargestellten Fehlerbalken entsprechen Standardfehlern.

Wie der Tabelle 3.4 und der Abbildung 3.1 zu entnehmen, zeigten die gesamten (AUC, MAX), basalen (SUPP) und stimulierten Cortisol- und ACTH-Parameter (NET, DEL) am Mittelwert gemessen eine Abnahme im Untersuchungsintervall. Die Abnahme der basalen sowie stimulierten (NET) und Gesamtwerte (AUC) war im gepaarten t-Test für beide Hormone nicht signifikant. Dies traf für die gesamte Subgruppe B und die Frauen dieser Subgruppe zu. Die wegen vorbeschriebenen Geschlechtseffekten (Heuser et al 1994b; Kirschbaum et al 1999; Kunzel et al 2003) in Bezug auf den HPA-Achsen-Test getrennt für Männer und Frauen durchgeführten Analysen zeigten für die Männer eine signifikante Abnahme aller drei ACTH-Parameter, nicht jedoch der CORT-Parameter (vgl. die dargestellten Mittelwerte in Tabelle 3.4). In der Messwiederholungs-ANCOVA zeigte sich mit und ohne Korrektur für die Zeitabstände (Variablen T1 und Δ time) für $CORT_{NET}$ ein signifikanter Geschlechtseffekt (Abnahme bei den Männern, Zunahme bei den Frauen, $p=0.036$), nicht jedoch für $CORT_{SUPP}$ und $CORT_{AUC}$. Für $ACTH_{SUPP}$ zeigte sich ein Trend (deutliche Abnahme bei den Männern, keine Änderung bei den Frauen), ein gleichsinniger signifikanter Effekt für $ACTH_{NET}$ ($p=0.034$, $p=0.012$ nach Korrektur) und $ACTH_{AUC}$ ($p=0.021$, $p=0.008$ nach Korrektur). Bei Aufnahme zeigten die Männer etwas höhere $ACTH_{SUPP}$ -Werte ($p=0.023$), sonst zeigten sich im Quer-

schnitt keine Unterschiede. Die deutlichere Abnahme der Hormonantworten bei den Männern manifestierte sich dann in signifikant niedrigeren Werten gegenüber den Frauen für $CORT_{NET}$ und $CORT_{AUC}$ bei Entlassung (s. auch Abbildungen 3.2 mit vollständigen Hormonantwortkurven und Tabelle 3.5). Die Entlassungswerte für ACTH waren nicht unterschiedlich.

	Männer (n=48)	Frauen (n= 46)	p-Wert ¹
$CORT_{SUPP}$ (ng/mL)			
Aufnahme	18.6 (\pm 3.3)	23.6 (\pm 4.4)	0.367
Entlassung	14.5 (\pm 1.4)	19.0 (\pm 2.7)	0.146
$ACTH_{SUPP}$ (pg/mL)²			
Aufnahme	8.8 (\pm 0.9)	6.8 (\pm 0.5)	0.064
Entlassung	6.7 (\pm 0.4)	6.9 (\pm 0.7)	0.991
$CORT_{AUC}$ (ng/mL)			
Aufnahme	3010.0 (\pm 441.4)	3251.6 (\pm 407.2)	0.688
Entlassung	2317.2 (\pm 275.4)	3389.3 (\pm 447.1)	0.045*
$CORT_{MAX}$ (ng/mL)			
Aufnahme	54.4 (\pm 7.4)	63.0 (\pm 7.5)	0.421
Entlassung	46.8 (\pm 5.9)	70.0 (\pm 9.0)	0.033*
$CORT_{NET}$ (ng/mL)			
Aufnahme	1611.8 (\pm 292.5)	1479.6 (\pm 295.7)	0.751
Entlassung	1228.7 (\pm 263.4)	1967.5 (\pm 342.3)	0.089
$ACTH_{AUC}$ (pg/mL)			
Aufnahme	1392.9 (\pm 162.6)	1170.0 (\pm 107.4)	0.260
Entlassung	1071.4 (\pm 103.3)	1317.4 (\pm 161.5)	0.203
$ACTH_{MAX}$ (pg/mL)			
Aufnahme	24.5 (\pm 3.0)	21.5 (\pm 2.0)	0.415
Entlassung	19.1 (\pm 1.9)	23.9 (\pm 3.0)	0.181
$ACTH_{NET}$ (pg/mL)			
Aufnahme	734.0 (\pm 110.0)	661.8 (\pm 92.5)	0.618
Entlassung	556.2 (\pm 88.3)	802.8 (\pm 125.1)	0.107
CORT-Non-Suppression			
Grenzwert 27.5 ng/ml (%)	5 (10.4)	9 (19.6)	0.255
Grenzwert 40.0 ng/ ml (%)	3 (6.3)	8 (17.4)	0.116
Grenzwert 50.0 ng/ml (%)	3 (6.3)	4 (8.7)	0.711

Tabelle 3.5: Antworten auf den Dex/CRH-Test in der Subgruppe B, aufgetrennt nach Geschlecht. * $p < 0.05$. ¹T-Tests für unabhängige Stichproben. Fisher's exakter Test für Häufigkeitswerte.

²ACTH-Parameter waren nur bei 45 der 46 Frauen auswertbar.

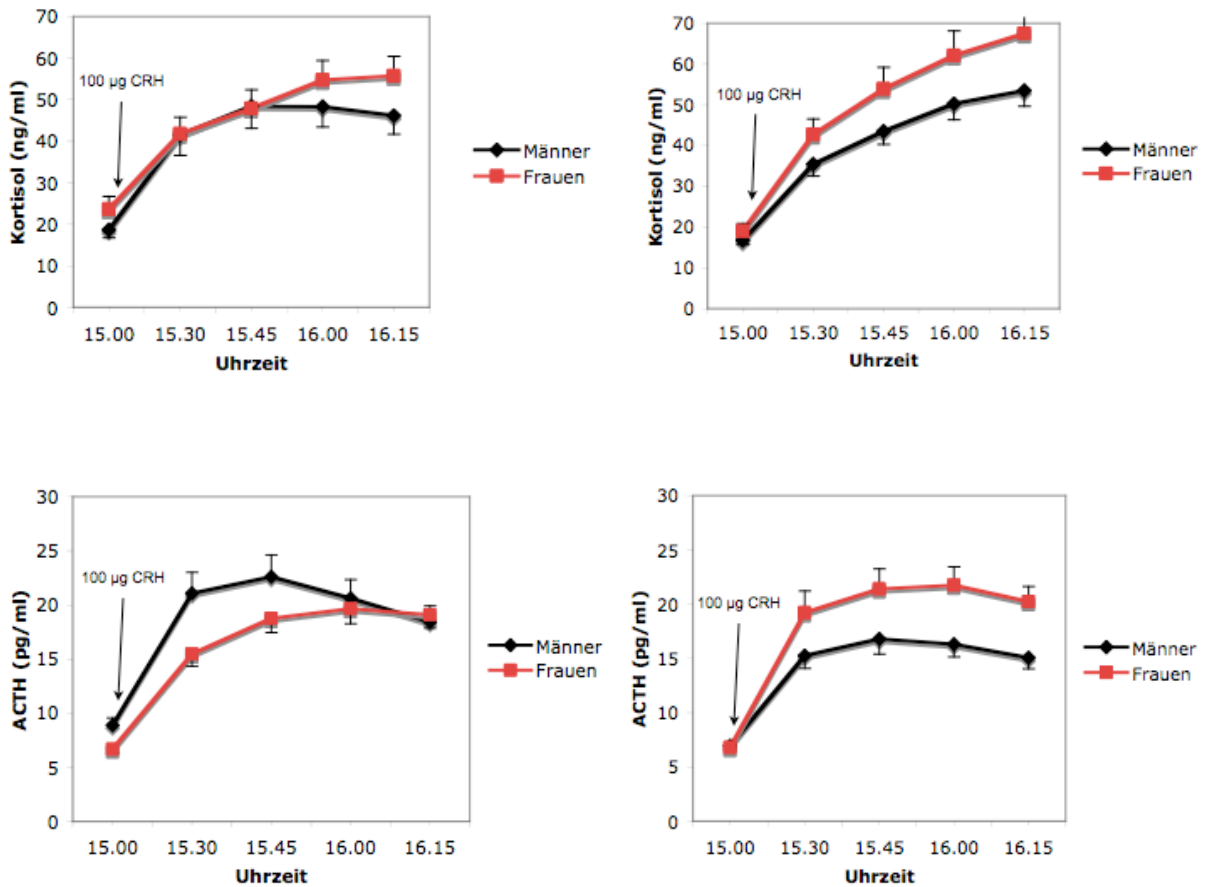


Abbildung 3.2: Cortisolantwort (obere Reihe) und ACTH-Antwort (untere Reihe) auf den Dex/CRH-Test bei Aufnahme (links) und bei Entlassung (rechts) in der Subgruppe B nach Geschlecht. Cortisol: n =94 (48 Männer, 46 Frauen), ACTH: n =93 (48 Männer, 45 Frauen).

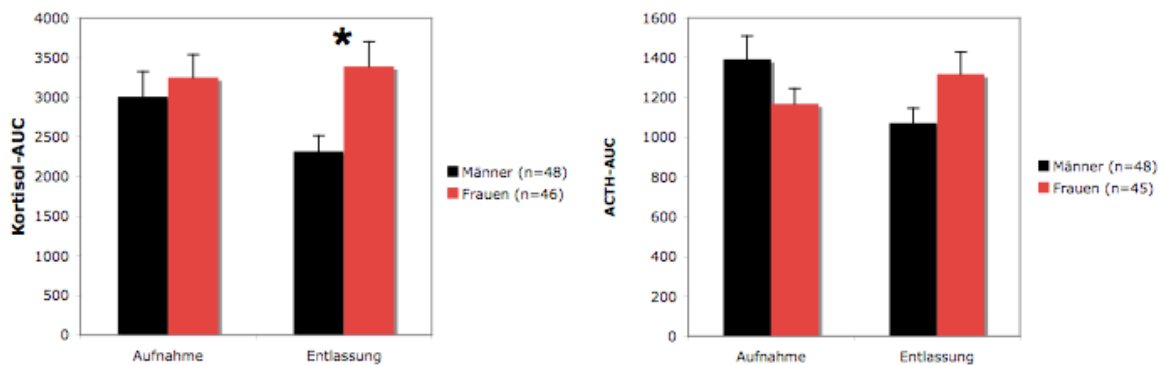


Abbildung 3.3: $CORT_{AUC}$ (links) und $ACTH_{AUC}$ (rechts) getrennt nach Geschlecht bei Aufnahme und Entlassung. Fehlerbalken entsprechen Standardfehlern. * Signifikant Unterschiede zeigten sich für den $CORT_{AUC}$ -Wert bei Entlassung ($p=0.045$).

3.3.2 Einfluss des Suppressorstatus auf die klinische Therapieantwort und den Verlauf der HPA-Achsen Dysregulation

In einem nächsten Schritt wurde untersucht, inwiefern die Antwort auf den Dex/CRH-Test bei Aufnahme Information in Bezug auf den weiteren Verlauf der Psychopathologie zur Verfügung zu stellen vermochte. Wie im Methodenteil unter 2.3 beschrieben wurde hierzu zunächst an Hand des Cortisolwerts um 15:00 Uhr, also nach Dexamethasongabe am Vorabend, aber noch vor CRH-Applikation, eine Einteilung der Patienten in Dexamethason-Suppressoren (SPP) und Dexamethason-Non-Suppressoren (NSPP) vorgenommen. Von den verschiedenen in der Literatur vorgeschlagenen Einteilungen (Heuser et al 1994, Kunugi et al 2004, Ising et al 2005, 2007) wurde der von Heuser et al (1994) ursprünglich vorgeschlagene Schwellenwert für Cortisol gewählt, der in der damaligen Publikation 40 ng/ml betragen hatte, auf Grund eines systematischen Fehlers der verwendeten RIA-Analyse allerdings einem Wert von 27,5 ng/ml entspricht (Heuser et al 1994a; Ising et al 2005a).

Von den 126 Patienten, die einen Dex/CRH-Test bei Aufnahme erhalten hatten, waren nach dieser Definition 20 Patienten (15.9 %) NSPP und 106 (84.1 %) SPP. Bei Aufnahme zeigten NSPP erwartungsgemäß höhere $CORT_{AUC}$ - ($p < 0.001$) und $ACTH_{AUC}$ -Werte ($p < 0.001$). Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestanden auch für den $Cort_{NET}$ -Wert ($p = 0.006$). Für den analogen $ACTH_{NET}$ -Wert zeigte sich ein Unterschied auf Trendniveau ($p = 0.077$).

Unter den NSPP zeigten 10 von 20 Patienten (50.0 %) eine Remission nach fünf Behandlungswochen, während dies in der SPP-Gruppe nur für 36 von 106 (28.6 %) Patienten zutraf ($p = 0.030$) (vgl. Abbildung 3.4). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich dagegen für die 2-Wochen-Response und die 5-Wochen-Response. Die lineare Therapieantwort-Komponente zeigte etwas günstigere Werte für die Non-Suppressoren ($p = 0.064$).

Bezüglich klinischer und demographischer Faktoren zeigten sich im Vergleich zwischen NSPP und SPP bei Aufnahme keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Ersterkrankungsalters, der Zahl der depressiven Vorepisoden, des HAMD-Werts bei Aufnahme und der Dauer der Index-Episode. Zudem unterschieden sich die beiden Gruppen nicht bezüglich des Anteils der Patienten mit chronischem Verlauf, bipolarem Verlauf oder psychotischen Symptomen sowie des Anteils der Lithium-behandelten Patienten (NSPP: 14.3 %, SPP: 7.4 %). Ein signifikanter Unterschied bestand in der Dauer seit Ersterkrankung (SPP:

Mittelwert 10.7 Jahre, NSPP: Mittelwert 6.1 Jahre, $p=0.006$, p -Wert angepasst für ungleiche Varianz).

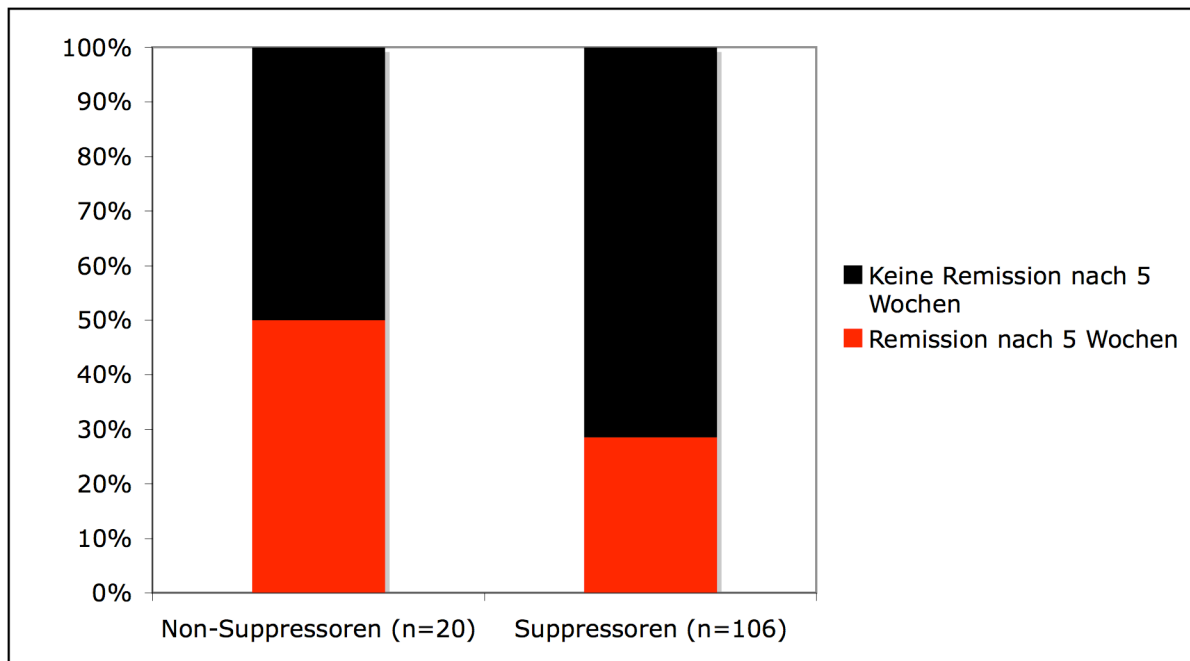


Abbildung 3.4: Anteil von Patienten in der Subgruppe A, die nach 5 Wochen die Remission erreichten, in den Gruppen der Non-Suppressoren und Suppressoren. Gesamt $n=126$. Grundlage für die Einteilung ist eine Schwelle des 15:00 Uhr Cortisolwerts ($CORT_{SUPP}$) von 27.5 ng/mL nach Dexamethason-, aber vor CRH-Gabe.

Von den 20 NSPP war bei 14, von den 106 SPP bei 80 Patienten ein Dex/CRH-Test zum Entlassungszeitpunkt verfügbar. Nicht unerwartet fand sich unter den NSPP im Vergleich zu den SPP ein höherer Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des $CORT_{AUC}$ -Werts ($p=0.021$) und des $ACTH_{AUC}$ -Werts. ($p=0.018$). Zusammengefasst zeigte die Gruppe der Patienten, die auf die Dexamethason-Gabe bei Aufnahme mit einer Non-Suppression reagierten, einen signifikant höheren Anteil an Patienten, die bereits nach fünf Wochen eine klinische Remission erreichten (Absinken des HAMD-Werts unter 10).

3.3.3 Zusammenhang zwischen endokrinologischer und klinischer Therapieantwort

Um einen vermuteten Zusammenhang zwischen Veränderung der HPA-Achsen-Dysregulation und klinischer Therapieantwort über den Therapieverlauf hinweg zu charakte-

risieren, wurden innerhalb der Subgruppe B (n = 94) wie unter 2.5.1 beschrieben, vier Untersuchungsansätze verfolgt:

Ansatz 1: 51.1 % der Patienten wiesen eine Verbesserung der $CORT_{AUC}$ -Antwort auf, 48.9% eine Verschlechterung. Die Patienten mit Verbesserung zeigten eine etwas höhere Rate an 5-Wochen-Respondern, ($p=0.073$ Fisher's exakter Test) jedoch keine Unterschiede bzgl. der Therapieantwort-Komponenten, dem Anteil der 2-Wochen-Responder oder dem Anteil der remittierten Patienten. Keine Unterschiede zeigten sich für $CORT_{MAX}$. 54.8% der Patienten zeigten eine verbesserte $ACTH_{AUC}$ -Antwort, 45.2% eine Verschlechterung. Für Abnahmen der ACTH-Antwort waren signifikant (MAX, $p=0.040$ Fisher's exakter Test) und auf Trendniveau (AUC, $p=0.091$, Fisher's exakter Test) mehr Responder zu verzeichnen, jedoch jeweils keine Unterschiede bzgl. der Therapieantwort-Komponenten, dem Anteil der 2-Wochen-Responder oder dem Anteil der remittierten Patienten.

Ansatz 2: Es zeigten sich zwischen 5-Wochen Respondern und Nichtrespondern für die Cortisol-Delta-Werte und ACTH-Delta-Werte keine signifikanten Unterschiede. Ohne Korrektur um $\Delta time$ zeigte sich ein Trend für $CORT_{AUC}$ ($p=0.063$). Für den Remissionsstatus ergaben sich keine signifikanten Effekte.

Ansatz 3: Für die lineare Therapieantwort-Komponente zeigte sich in den Regressionsanalysen unter den auf 5 Wochen normierten Werten für $\Delta CORT_{AUC}$ und $\Delta CORT_{MAX}$ ein signifikanter Zusammenhang ($p=0.015$, $p=0.028$). Dabei waren stärkere Abnahmen der Cortisolwerte mit einer besseren Therapieantwort verknüpft.

Ansatz 4: Die 5-Wochen-Responder zeigten einen Abfall des Quotienten $CORT_{AUC}/ACTH_{AUC}$ im Gegensatz zu den Non-Respondern ($p=0.026$, Messwiederholungs-ANCOVA). Eine Abnahme des Quotienten kann als eine Verbesserung der Responsivität der NNR gewertet werden. In Abbildung 3.5 sind Verläufe der Quotienten in Abhängigkeit von der 5-Wochen-Response dargestellt.

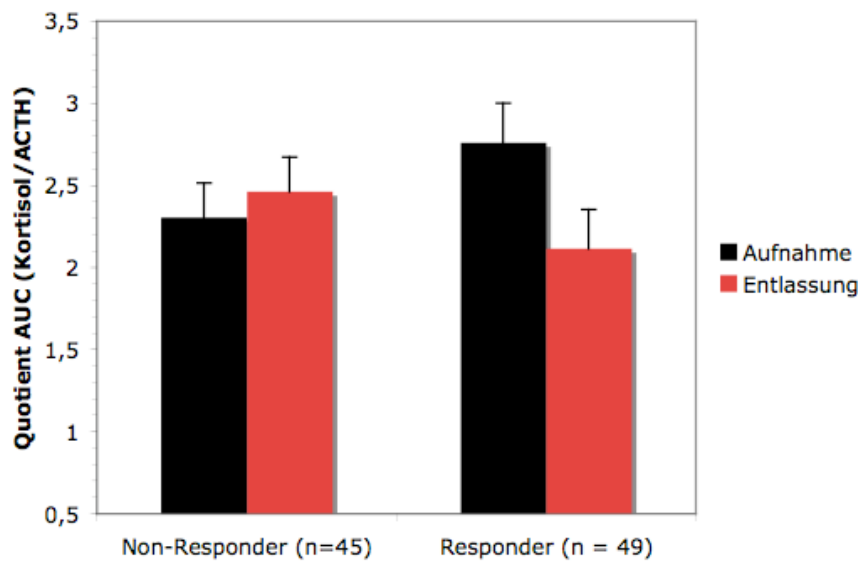


Abbildung 3.5: Quotient $\text{Cortisol}_{\text{AUC}}/\text{ACTH}_{\text{AUC}}$ bei Aufnahme und Entlassung in Abhängigkeit vom Responsestatus nach 5 Wochen. Links: Subgruppe B ($n_{\text{Gesamt}} = 93$). Rechts: Subgruppe der Frauen ($n_{\text{Gesamt}}=45$). Fehlerbalken entsprechen Standardfehlern.

3.3.4 Autokorrelationen zwischen HPA-Parametern

Um die Anzahl der notwendigen Tests in SPM zu reduzieren, wurden folgende Zusammenhänge innerhalb der Dex/CRH-Variablen am Beispiel der Aufnahmewerte untersucht:

- (i) Zusammenhang zwischen den Amplituden-basierten und Flächen-basierten Maßen: Für ACTH zeigten sich hier sehr hohe Korrelationen zwischen dem MAX- und dem AUC-Wert mit R^2 um 95.5 %. In der gleichen Größenordnung lagen die Korrelationen zwischen den beiden Maßen für Zunahme nach CRH-Stimulation (DEL- und NET-Wert, $R^2=93.3$ %). Noch höhere Übereinstimmungen zeigten sich für die korrespondierenden CORT-Werte (97.4 % und 96.9 % gegenseitig erklärter Varianz).
- (ii) Zusammenhang zwischen CORT und ACTH-Maßen: Bei Aufnahme zeigten sich starke Korrelationen zwischen den CORT- und ACTH-Messungen wie folgt:

Maß	Pearson Korrelationskoeffizient	R ²
AUC	0.774	0.599
MAX	0.788	0.621
NET	0.843	0.711
DEL	0.829	0.687
15 Uhr Basalwert	0.632	0.399

Es zeigt sich also ein mäßiger Zusammenhang zwischen den post-Dexamethason-Basalwerten (15 Uhr-Messungen) beider Hormone mit R² um 40 %, dagegen ein deutlicherer Zusammenhang zwischen den der CRH-Stimulation zuordenbaren Maßen (NET, DEL, R² um 70 %). Erwartungsgemäß war der Zusammenhang zwischen den Summenmaßen (AUC, MAX) dazwischen einstuftbar (R² um 60 %).

- (iii) Zusammenhang mit Dexamethason-supprimiertem Wert und stimulierter Hormonantwort: Die Korrelation zwischen dem 15 Uhr CORT-Wert und der Fläche der stimulierten CORT-Antwort (CORT_{NET}) waren bei Aufnahme nicht signifikant ($r=0.048$; für CORT_{DEL}: $r=0.160$), bei Entlassung dann für beide Parameter schwach signifikant (r um 2.2, $p<0.05$). Für ACTH zeigten sich mäßige Korrelationen bei Aufnahme und Entlassung für beide Parameter (r zwischen 0.482 und 0.539, $p<0.001$).

Schlussfolgerung für SPM-Analysen: Aus den beiden Voranalysen war abzulesen, dass aufgrund der intrinsischen Korrelation zwischen Amplituden und Flächenmaßen diese beiden Regressoren nahezu austauschbar sind. Da die letzteren auf mehr einzelnen Messpunkten beruhen, wurden die SPM-Analysen für die flächenbasierten Maße (AUC und NET) bei der Interpretation stärker gewichtet. Aufgrund der nur mäßigen gegenseitig erklärten Varianzanteile zwischen den Cortisol- und ACTH-Messungen schien es weiterhin sinnvoll, SPM-Analysen für beide Hormone getrennt durchzuführen. Aus (iii) konnte entnommen werden, dass die Cortisolwerte nach Suppression (15:00 Uhr-Messung) in keinem starken Zusammenhang mit dem Ausmaß der durch CRH stimulierten Antwort stehen und möglicherweise unabhängige Regulationssysteme abbilden. Für ACTH war die Trennung weniger scharf mit schwachen, jedoch formal signifikanten Korrelation (r um 0.4) Auf der Ebene von SPM wurden daher die Regressoren für die basale und stimulierte Antwort aufeinander orthogonalisiert.

3.4 Zusammenhang zwischen klinischer Therapieantwort und Hirnmorphologie

Keine der Therapie-Antwortkomponenten konnte durch das auf TIV normalisierte Gesamtvolumen an GM, WM oder CSF im Modell im Alter und Geschlecht signifikant vorhergesagt werden. Die Abfrage eines F-Kontrastes über alle dynamischen Therapieantwortkomponenten (L, Q, C) - bei intrinsischer Korrektur um die im GLM_1 mitgeschätzte Niveau-Komponente zeigte ein signifikantes infralimbisches lokalisiertes Cluster mit Ausdehnung in den linksseitigen hippocampal-amygdaloiden Komplex (23402 Voxel, $p_{cluster} = 0.023$, Abbildung 3.1; s. ergänzend auch Tabelle 6.1). Weitere, jedoch schwächere Effekte wurden rechts temporoparietal (8188 Voxel) und links präfrontal-lateral Region (4159 Voxel) beobachtet, wobei die nominell signifikanten Cluster p-Werte nach der Korrektur für multiples Testen über 0.05 lagen. Wurde die mitgeschätzte Niveau-Komponente mit abgefragt, zeigte sich eine Fragmentierung (damit statistische Schwächung) des infralimbischen Effekts und verstärkte links präfrontale Effekte (nicht im Detail dargestellt). Diese Beobachtung wurde als erster Hinweis auf unterschiedliche Korrelate der Gesamtschwere und der Antwortdynamik aufgefasst.

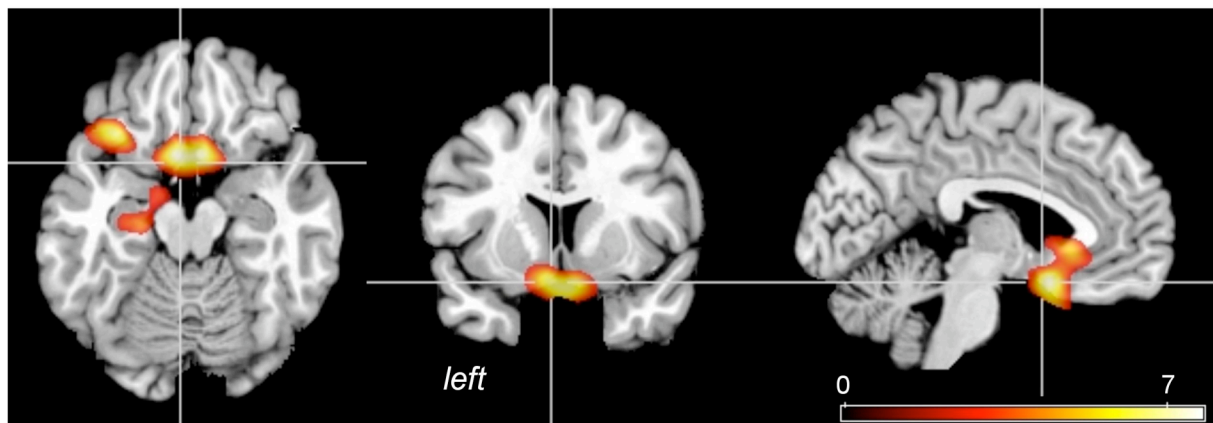


Abbildung 3.6: F-Kontrast über die lineare, quadratische und kubische Therapieantwort-Komponente. Es zeigt sich ein infralimbisches Cluster mit prominenter Beteiligung des subgenualen cingulären Cortex (BA 25, Peak voxel: MNI -5 12 -18) und lateralen orbitofrontalen Cortexteilen sowie nur nominell, nicht jedoch nach multipler Testkorrektur signifikanten Clustern links lateral präfrontal und rechts temporoparietal.

Darauf aufbauend wurden die in separaten Modellen geschätzten einzelnen Therapieantwort-Komponenten mit positiven und negativen T-Kontrasten abgefragt (GLM₂ bis GLM₅ für N, L, Q und C).

Für die Niveau-Komponente ergab sich im ALM₂ ein großflächiges Cluster im Bereich des superioren, mittleren und inferioren frontalen Gyrus (BA 46 mit Ausläufern nach BA 45), dessen Voxel negativ mit der Niveau-Komponente korrelierte (35280 Voxel, $p_{\text{cluster}}=0.016$). Der umgekehrte Kontrast (positive Korrelation zwischen GM Volumen und Niveau-Komponente) ergab keine signifikanten Cluster (s. Abb. 3.7A, ergänzend Tab. 6.2.I. im Anhang). Im ALM₃ zeigte sich ein negativ mit der linearen Komponente (L) korrelierender Bereich ($p_{\text{cluster}} < 0.001$) der die folgenden fünf anatomischen Subregionen umfasste: (I) Ein bilateral inferiores, präfrontales („infralimbisches“) Areal einschließlich des subgenualen und paraterminalen Gyrus, das sich bis in den rostralen ACC und medialen PFC erstreckte (linksseitig betont), (II) ein bilateraler hippocampal-amygdaloider Komplex (linksseitig betont), (III) ein bilateraler striataler Komplex (linksseitig betont), (IV) ein Areal im linksseitigen lateralen PFC, und (V) ein Areal im linksseitigen Gyrus temporalis superior (s. Abb. 3.7B, ergänzend Tab. 6.2.II. im Anhang). Die umgekehrten Kontraste und ALM₄ ergaben keine signifikanten Cluster. Bezüglich der kubischen Therapieantwort-Komponente im ALM₅ fand sich ein Trend für eine positive Korrelation im medialen PFC einschließlich des infralimbischen Areals, nicht unähnlich dem Areal (I) des ALM₂. Der entgegengesetzte Kontrast erbrachte keine signifikanten Korrelationen (s. Abb. 3.7C, ergänzend Tab. 6.3 im Anhang).

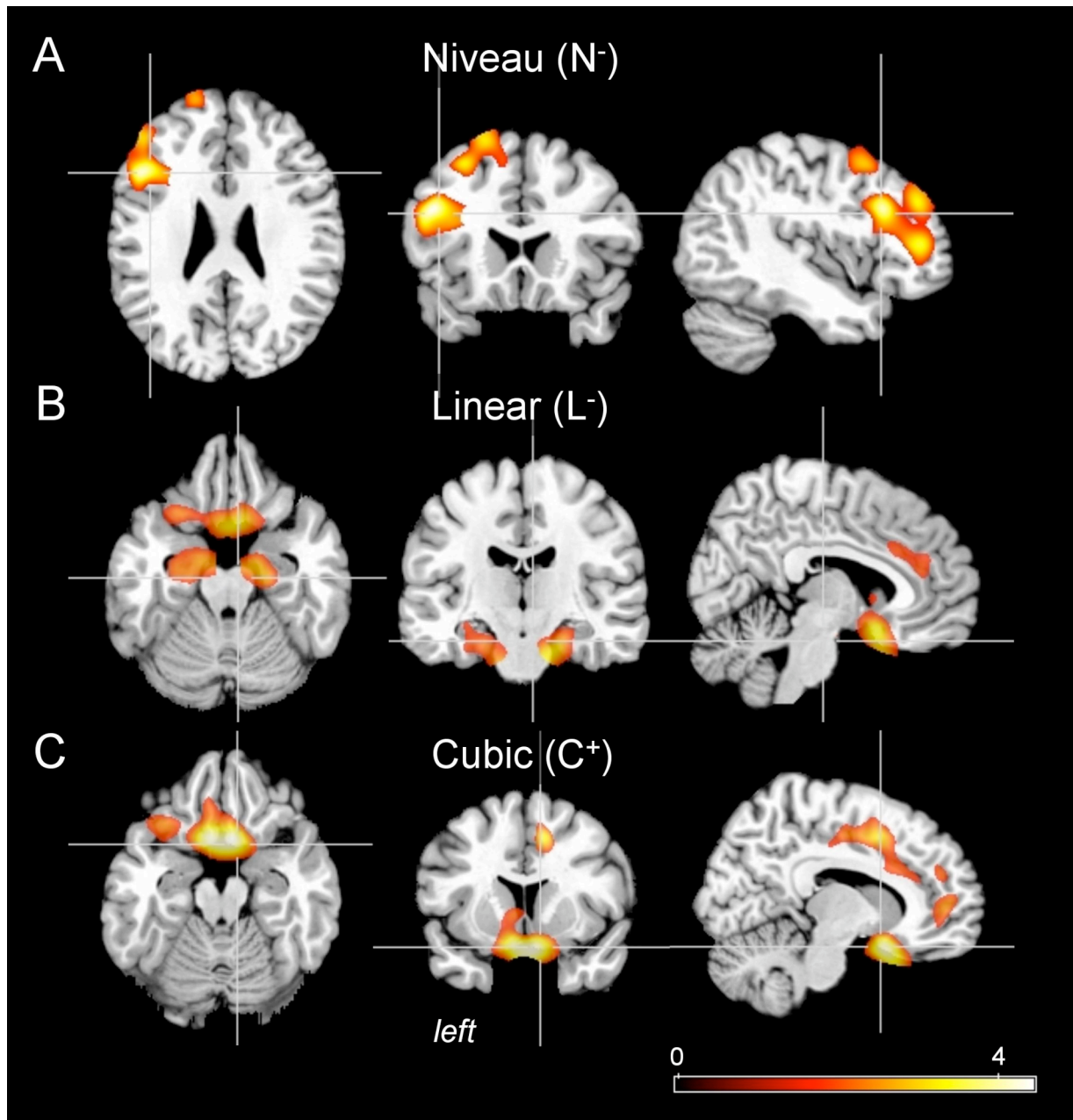


Abbildung 3.7: Statistisch parametrische Karten (t-Kontraste) der Korrelation zwischen GM und den einzelnen Therapieantwort-Komponenten. Dargestellt sind Ergebnisse der $ALM_{2.5}$ (A) Signifikante negative Korrelation mit der Niveauekomponente N (Schweregrad der Episode) im linken lateralen präfrontalen Cortex ($p=0.016$ Peak-Voxel: -46 20 26). (B) Negative Korrelation mit der linearen Therapieantwort L in infralimbischen, temporomesialen und Basalganglien-Regionen ($p<0.001$, Peakvoxel: -35 51 26). (C) Trend für eine positive Korrelation mit der kubischen Therapieantwort-Komponente in einem infralimbischen Cluster ($p=0.072$, Peakvoxel 6 12 -22). Die Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.

Ergebnisse der Konjunktionsanalysen:

Um herauszufinden, welche Anteile des mit der linearen Therapieantwort-Komponente assoziierten grauen Substanz-Komplexes mit der kubischen Therapieantwort-Komponente korrelierten, wurden separate Analysen für die Kombinationen der jeweiligen Komponenten durchgeführt., d. h. mit beschleunigter Verbesserung zu Beginn und am Ende der Behandlung (L-/ C- Konjunktion) genauso wie für die Kombination der linearen Komponenten mit einer positiven kubischen Komponente, d.h. mit der Abwesenheit solcher Beschleunigungen (L-/C+ Konjunktion). Die L-/C+ Konjunktionsanalyse ergab ein posterior orbitofrontales Cluster grauer Substanz ($p_{\text{voxel}} < 0.05$), in der BA 25 (Vgl. Anhang, Abbildung 6.1.D). Dagegen zeigte die L-/C- Konjunktion selektive Effekte im linken und rechten Hippocampus (Vgl. Abbildung 6.1.E). Ein Vergleich mit zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten machte eine Zuordnung der bilateralen hippocampalen Effekte zum Cornu Ammonis und Subiculum möglich.

3.5 Zusammenhang zwischen Hirnmorphologie und dem Dex/CRH-Test bei

Aufnahme

Um die Effektstärke von bisher nicht in morphologischen SPM-Karten beschriebenen Korrelationen zu explorieren, wurden zunächst CORT_{AUC} und ACTH_{AUC} als Zielregressoren mit jeweils negativen T-Kontrasten visualisiert. Hier ergaben sich bei $p=0.05$ (unkorrigiert) flächige Effekte in präfrontalen Gebieten (frontomesial bis frontopolar, orbitofrontal) und angedeutet beidseits temporomesial. Die Konsistenz der Befunde, ablesbar an weniger fragmentierten Clustern, war für ACTH etwas stärker (s. Abb. 3.8), auch zeichneten sich deutlicher temporomesiale Befunde, bereits hier mit Linksbetonung, ab. Erwartungsgemäß unterschieden sich für die SPM-Karten für beide Hormone nicht wesentlich, wenn statt der Flächen-summe AUC der Maximalwert verwendet wurde.

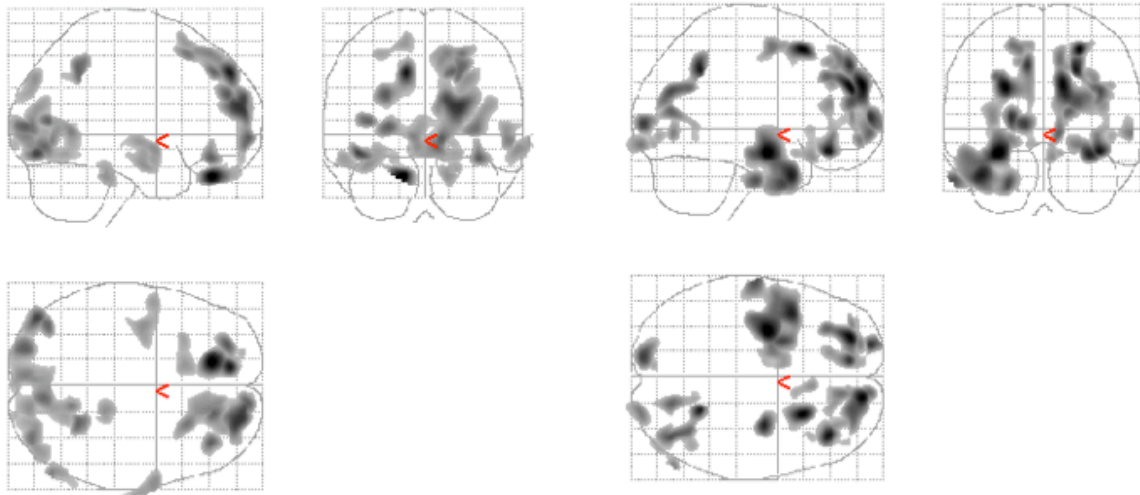


Abbildung 3.8: Negative Korrelationen zwischen GM-Volumen und der Hormonantwort auf den Dex/CRH-Test (AUC) für Cortisol (links) und ACTH (rechts). Erkennbar ist ein deutlicherer Hippocampus-Amygdala-Effekt für ACTH verglichen mit Cortisol und zusätzlich statistisch schwache Korrelationen in präfrontalen Arealen.

Da bei beiden Summenmaßen die basalen und CRH-stimulierten Anteile nicht getrennt werden können, wurden im zweiten Schritt die Karten zum supprimierten Basalwert (15:00 Uhr-Messung) beider Hormone mit den jeweiligen Karten zum stimulierten Effekt (NET-Werte) verglichen: Die SPM-Karten zu den Basalwerten blieben relativ schwach ausgeprägt mit präfrontalen einschließlich orbitofrontalen, randständigen Clustern.

Im Gegensatz hierzu zeigten sich starke, fokale Effekte bei der Analyse sowohl der stimulierten Cortisolantwort ($CORT_{NET}$) (Abb. 3.9a) als auch der stimulierten ACTH-Antwort ($ACTH_{NET}$) (Abb. 3.9b). Die untere Reihe zeigt die analogen Kontraste zu den DEL-Werten, also dem maximal erzielten Hormonwert abzüglich des Basalwertes (Abb. 3.9c-d). Die hierbei am stärksten betonten Areale lagen für die ACTH-Karten im Bereich des linken Hippocampus-Amygdala-Komplexes (Peak-Voxel MNI-Koordinaten für $ACTH_{NET}$: $x=-30$, $y=-9$, $z=-16$; für $ACTH_{DEL}$: $x=-31$, $y=-9$, $z=-16$). In Tabelle 3.7 sind die genauen anatomischen Clusterausdehnungen zu $p_{\text{voxel}} < 0.05$ der Cluster mit $p_{\text{cluster}} < 0.05$ (unkorrigiert) für die Kontraste zu $ACTH_{NET}$ und $ACTH_{DEL}$ aufgeführt. Für die CORT-Karten wurde der Hippocampus-Bereich ebenfalls sichtbar ($p_{\text{cluster}} = 0.082$ (unkorrigiert) für $CORT_{DEL}$), jedoch lagen die Peak-Voxel in frontalen Gebieten. Mit Ausnahme eines occipitalen Clusters wurden in den

CORT_{DEL}- und CORT_{NET}-Karten auch auf unkorrigierter Ebene keine signifikanten Cluster-p-Werte erreicht. Diese Karten sind daher nicht eigens tabelliert.

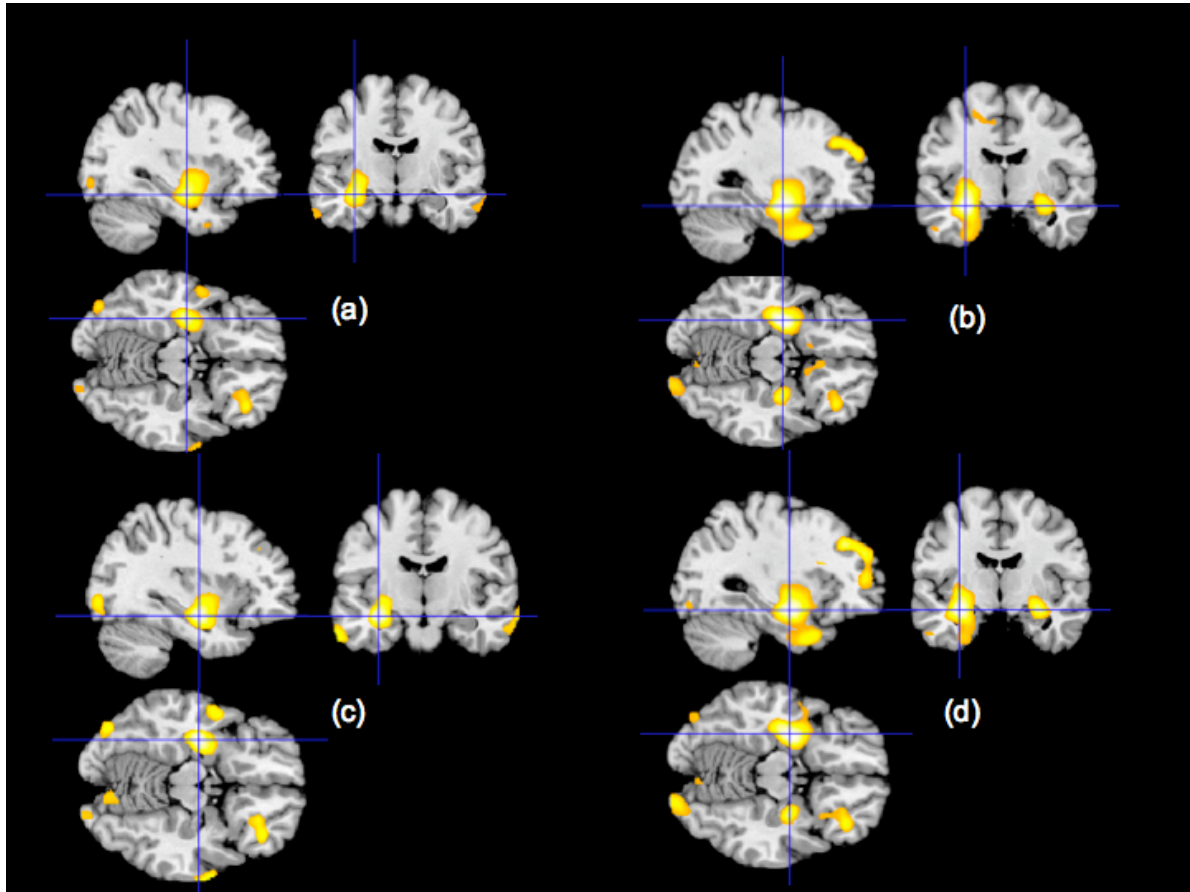


Abbildung 3.9: Negative Korrelationen zwischen GM-Volumen und der CRH-stimulierten Hormonantwort bei Aufnahme. Obere Reihe: (a) CORT_{NET}, (b) ACTH_{NET}. Untere Reihe: (c) CORT_{DEL}, (d) ACTH_{DEL}. Erkennbar ist ein deutlicherer Hippocampus-Amygdala-Effekt für ACTH verglichen mit Cortisol (rechts gegenüber links) und ähnliche Ergebnisse zwischen dem NET- und dem DEL-Werten als Zielregressor.

Negative Korrelation mit ACTH_{DEL}, p_{Voxel} <0.05				
Anatomische Regionen und Brodmann Areale (BA)	Voxel	P_{cluster} unkorrigiert (korrigiert)	Peak Voxel	
			Z	x y z
Amygdala L (70%), Uncus L (52%), Hippocampus L (49%), BA 28 L (33%)	27352	0.026 (0.500)	3.28	-31 -9 -16
Gyrus frontalis superior L (10%)	9069	0.049 (0.728)	3.03	-27 51 26
Gyrus frontalis superior R (15%) BA 9 L (11%), BA 10 L (14%)	12091	0.027 (0.513)	2.84	13 58 30
Negative Korrelation mit ACTH_{NET}, p_{Voxel} <0.05				
Anatomische Regionen und Brodmann Areale (BA)	Voxel	P_{cluster} unkorrigiert (korrigiert)	Peak Voxel	
			Z	x y z
Amygdala L (75%), Uncus L (60%), Hippocampus L (51%), BA 28 L (41%)	29591	0.022 (0.446)	3.37	-30 -9 -16
Gyrus frontalis superior R (10%)	7518	0.069 (0.841)	2.68	13 59 30

Tabelle 3.6: Clusterlokalisierung negativer Korrelationen zwischen GM und ACTH_{DEL} (oben) und ACTH_{NET} (unten) bei Aufnahme. Koordinaten beziehen sich auf den MNI-Raum.

Um den aus den einzelnen SPM-Karten vermuteten differenziellen Effekt zwischen dem Zusammenhang mit den Dexamethason-supprimierten Basalwerten im Vergleich zu den CRH-induzierten Veränderungen zu erhärten, wurden beide Regressoren (NET und BASAL) jeweils für CORT und ACTH nach Orthogonalisierung des BASAL-Regressors auf NET in einem gemeinsamen Modell geschätzt. Die Abfrage erfolgt dann mit einem negativen T-Kontrast auf den NET-Regressor. Abb. 3.10 zeigt das Ergebnis für das CORT-Modell (links) und das ACTH-Modell (rechts) mit signifikantem (unkorrigierten) p-cluster Wert lediglich bei der ACTH-Analyse. Für beide Modelle ergaben sich keine wesentlichen Änderungen bei der Modellierung des 15:00 Uhr-Basal-Wertes in nicht-orthogonalisierter Form und nach Aufnahme des zeitlichen Abstandes zwischen Klinikaufnahme und dem ersten Dex/CRH-Test.

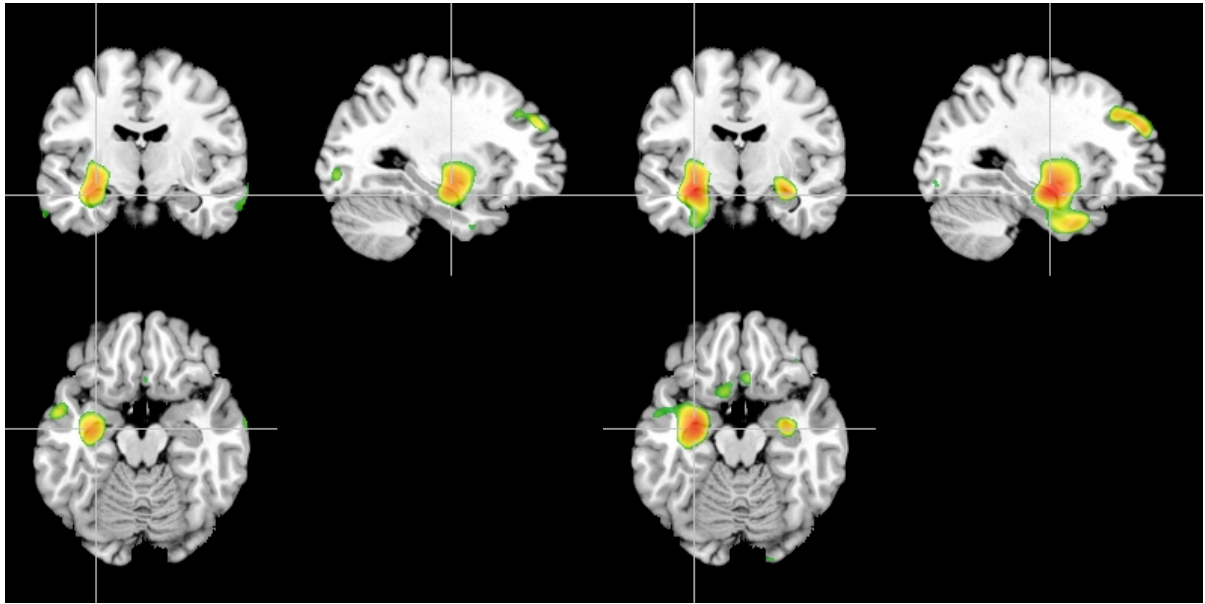


Abbildung 3.10: Negative Korrelation zwischen GM und CRH-stimuliertem Cortisol (CORT_{NET}) und ACTH (ACTH_{NET}). Im Gegensatz zu Abbildung 3.10 wurde hier der Effekt um den Einfluss des basalen Werts nach Dexamethason-Test korrigiert. Der hippocampale Effekt im CORT_{NET}-Modell war nicht signifikant (links), während im ACTH_{NET}-Modell ein signifikanter p-Wert erreicht wurde (rechts).

Zur Darstellung des Effekts des Volumens an der Peak-Koordinate des ACTH_{NET}-Kontrast ($x = -30, y = -9, z = -16$) wurde das Volumen zunächst unkorrigiert aus allen 125 Datensätzen extrahiert (SPM: VOI-Funktion). Kovariateneffekte (Alter, quadratischer Alterseffekt, Geschlechtseffekt, GM-Gesamtvolumen) wurden durch eine lineare Regressionsanalyse entfernt. Durch einen Mediansplit wurden Gruppen mit relativ gesehen niedrigeren und höheren Volumina gebildet. Abbildung 3.12 zeigt deutliche Unterschiede sowohl der ACTH- als auch der Cortisol-Antwort im ersten Dex-CRH-Test. Die statistische Überprüfung mit den Faktoren Volumen (2-stufig) und Geschlecht sowie Alter und Zeitabstand zwischen Aufnahme und Dex/CRH-Test als Kovariate ergab einen deutlichen Einfluss des Faktors Volumen auf den ACTH-Verlauf ($p=0.0001$) und den Cortisol-Verlauf ($p=0.0054$). Die Kovariateneffekte (Alter, Abstand zwischen stationärer Aufnahme und Test) und der Interaktionsterm Geschlecht \times Volumen waren hierbei nicht-signifikant.

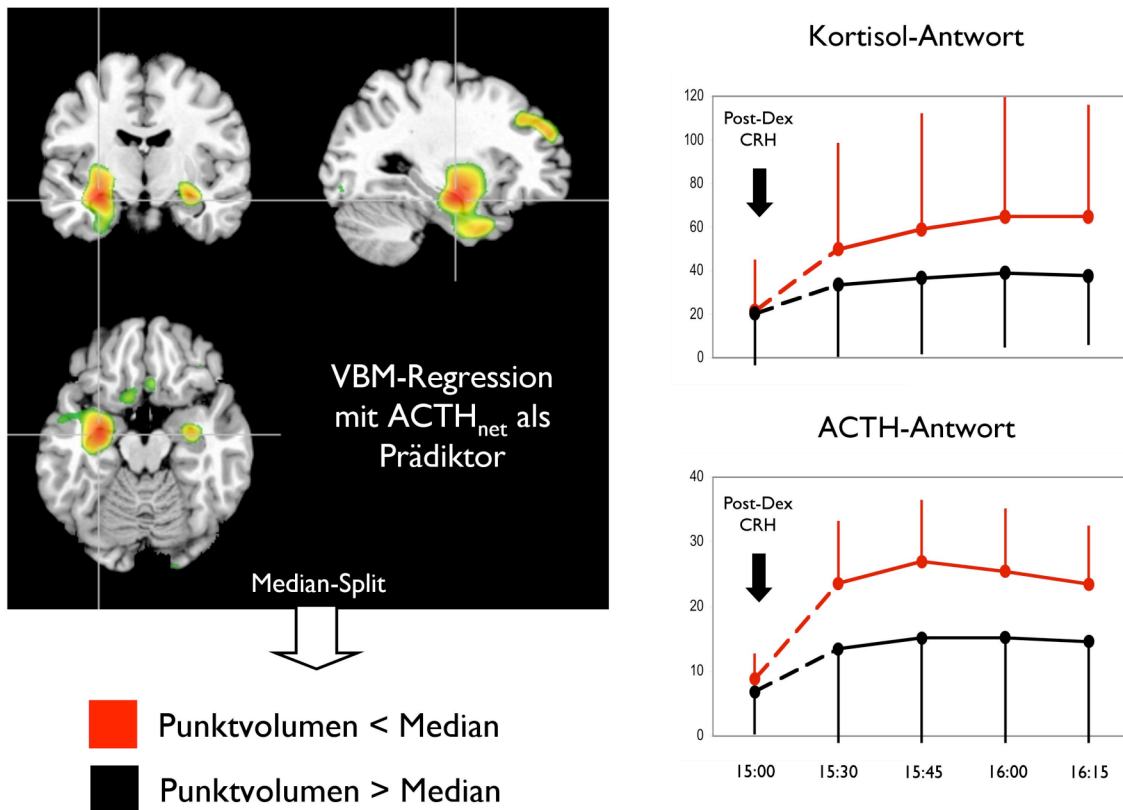


Abb 3.11: Kovariation zwischen lokalem GM Volumen und CRH-induzierter ACTH-Antwort im Dex/CRH-Test nach Aufnahme. Nach Detektion der Kandidatenregion durch VBM wurden die Volumina an der Peak-Koordinate des Effekts (Grenze G. parahippocampalis/Amygdala) extrahiert, gegen Kovariaten korrigiert und nach Mediansplit zur Gruppeneinteilung bzgl. der initialen ACTH- und Cortisol-Antwort) herangezogen. Hier zeigten sich stärkere Hormonantworten in der Gruppe mit kleineren Volumina (s. auch Text).

Gleichsinnige Ergebnisse zeigten sich nach Ausschluss aller Patienten, die älter als 65 Jahre waren und damit ein erhöhtes Risiko tragen, subklinische neurodegenerative Veränderungen aufzuweisen, und gleichzeitigem Ausschluss aller Patienten, deren erster Dex/CRH-Test mehr als 10 Tage nach stationärer Aufnahme erfolgte, sowie Ausschluss aller Patienten mit psychotischen Krankheitsmerkmalen. Die Spezifität dieses Zusammenhangs für den Dex/CRH-Test in der akuten Phase wurde dadurch erhöht, dass die Gruppenunterschiede bei Entlassung nicht mehr vorhanden waren ($p > 0.05$ für die Zwischengruppenfaktor "Volumen" bei beiden Hormonen). Insbesondere für Cortisol waren die Kurven nahezu deckungsgleich.

3.6 Zusammenhang zwischen entlassungsnahem Dex/CRH-Test und Hirnmorphologie

Die Korrelationen zum Entlassungs-Dex/CRH Test in der Subgruppe C (n =103) ergaben für den CORT-Basalwert ein inkonsistentes Korrelationsmuster, für ACTH_{SUPP} dagegen ein abgrenzbares orbitofrontales Verteilungsmuster. Für die stimulierten Werte ergab sich für CORT und ACTH ein vergleichbares Muster, das als temporobasales Netzwerk zusammengefasst werden kann. Für ACTH_{NET} ist dieses für eine Voxelschwelle von $p_{\text{voxel}} < 0.05$ tabelliert (Tabelle 3.10). Abbildung 3.12-links zeigt das gesamte Netzwerk für ACTH_{NET} (links) bei einer Schwelle von $p < 0.05$ sowie in 3.12-rechts den Kernbereich des vergleichbaren Netzwerks für CORT_{NET} bei $p < 0.01$.

Negative Korrelation mit ACTH _{NET} bei Entlassung, $p_{\text{voxel}} < 0.05$				
Anatomische Regionen und Brodmann Areale (BA)	Voxel	P _{cluster} unkorrigiert (korrigiert)	Peak Voxel	
			Z	x y z
Gyrus rectus L (80%) und R (57%), Gyrus temporalis inferior L (41%) und R (31.1%), BA 20 L (59%) und R (45%), BA 38 L (53%) und R (54.5%), BA 11 L (40%) und R (28%), BA 47 L (35%) und R (22%), BA 21 L (34%), BA 36 L (22%), BA 25 L (24%)	110397	<0.000 (0.001)	4.05	1 20 -22
BA 10 R (21%), BA 9 R (15%), Gyrus frontalis superior R (14%)	12575	0.023 (0.466)	2.77	26 57 23
BA 17 R (36%), Gyrus lingualis L (29%) und R (25%)	13984	0.052 (0.756)	3.41	-10 -86 -14

Tabelle 3.7: Lokalisatorische Zuordnung signifikant negativ korrelierter Voxel für den ACTH_{NET}-Wert bei Entlassung. Koordinaten entsprechen dem MNI-Raum.

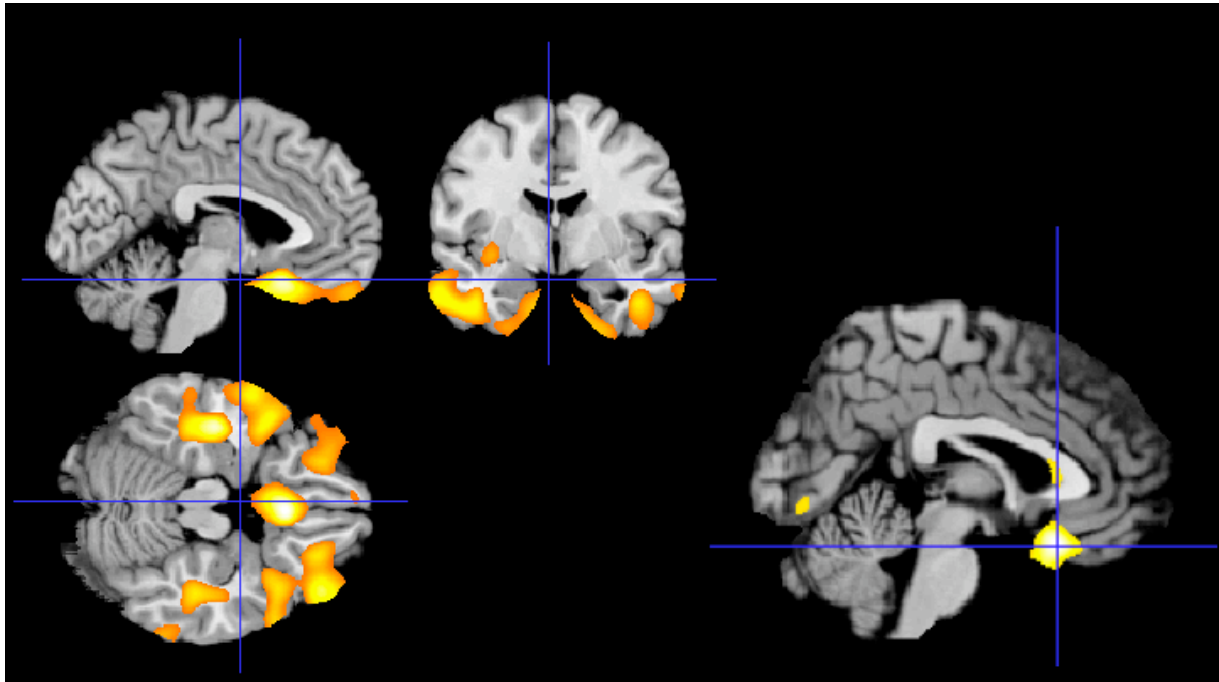


Abbildung 3.12: Cluster grauer Substanz mit negativer Korrelation mit $ACTH_{NET}$ bei $p < 0.05$ (a, links) und $CORT_{NET}$ bei $p < 0.01$ (b, rechts) im Dex/CRH-Test bei Entlassung. Zu sehen ist eine deutliche Beteiligung des orbitofrontalen Cortex in Korrelation im Falle von $ACTH_{NET}$ sowie eine bis in die infralimbische Region reichende Korrelation bei $CORT_{NET}$, die jedoch bei $p < 0.05$ ein ähnlich weitreichendes Netz bildet wie für ACTH beschrieben.

3.7 Zusammenhang zwischen Dex/CRH-Basiswerten und CRH-stimulierten Werten aus beiden Tests und Hirnmorphologie

Aufgrund der Vorergebnisse zum Dex/CRH-Test bei Aufnahme und Entlassung, die für die AUC-Gesamtwerte Mischbilder aus den Ergebnissen zu den Basalwerten und den stimulierten Werten ergaben, wurden lediglich die aus beiden Zeitpunkten aufaddierten basalen Werte ($CORT_{SUPP}$ und $ACTH_{SUPP}$) sowie die Fläche der stimulierten Antwort ($CORT_{NET}$ und $ACTH_{NET}$) analysiert, nicht jedoch die AUC-Variablen.

Für $CORT_{SUPP}$ und $ACTH_{SUPP}$ ergaben sich bezüglich des räumlichen Musters ähnliche Karten mit medialen und lateralen orbitofrontalen Schwerpunkten. Diese Effekte blieben bei CORT im nichtsignifikanten Bereich. Im Gegensatz dazu ergaben sich für ACTH sehr starke Effekte mit signifikanten Cluster p-Werten vor und nach multipler Testkorrektur (s. Tabelle

3.8). Kurz zusammengefasst, bildeten sich negative Korrelationen in einem Clusterverband ab, der den orbitofrontalen Cortex beidseitig einschließlich des Gyrus rectus sowie Anteile des linken inferioren temporalen Cortex umfasste (Abb. 3.12).

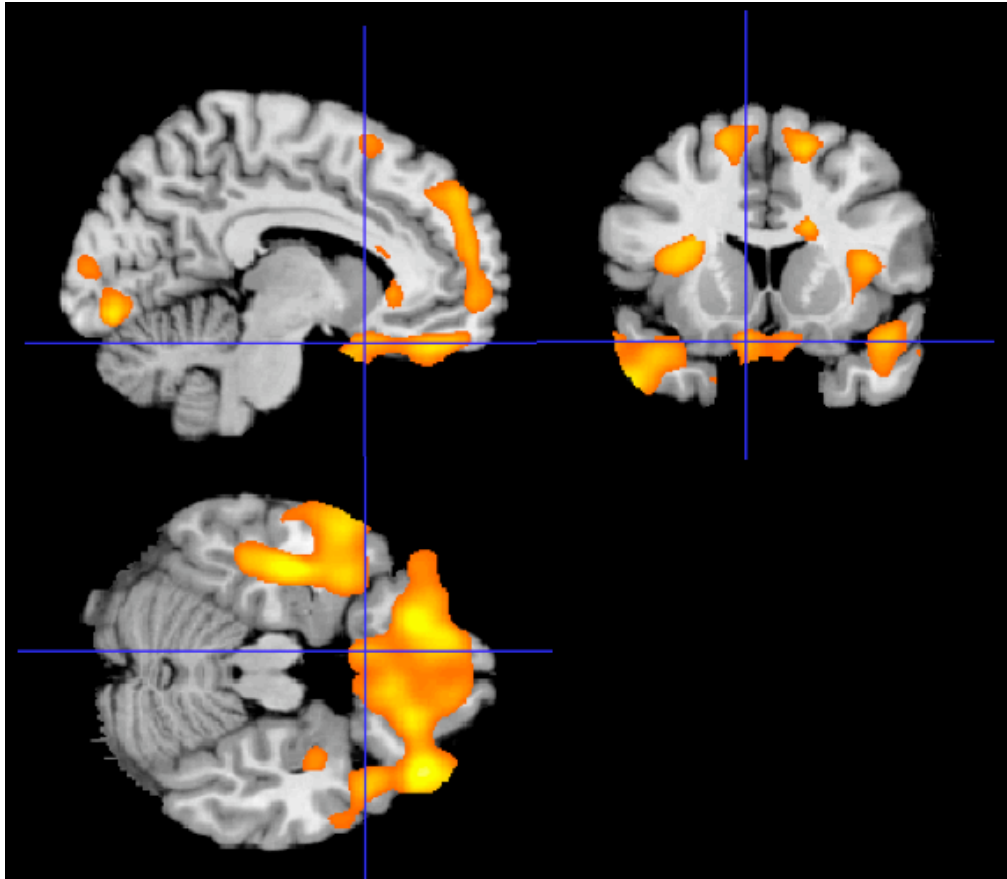


Abbildung 3.14: Regionen negativer Korrelation zwischen kumulativen $ACTH_{SUPP}$ -Antworten und grauer Substanz ($n=94$). Zu sehen ist bei einer Schwelle von $p_{\text{voxel}} < 0.05$ die starke beidseitige Beteiligung des orbitofrontalen Cortex einschließlich des Gyrus rectus mit Ausdehnung in randständige und WM Bezirke.

Negative Korrelation mit $ACTH_{SUPP-ADDIERT}$, $p_{Voxel} < 0.05$				
Anatomische Regionen und Brodmann Areale (BA)	Voxel	$P_{cluster}$ unkorrigiert (korrigiert)	Peak Voxel	
			Z	x y z
Gyrus rectus R (78%), Gyrus rectus L (68%), Gyrus orbitalis L (64%), Gyrus orbitalis R (47%), Gyrus temporalis inferior L (34%), Uncus L (32%)	143390	<0.001 (<0.001)	3.37	40 36 - 18

Tabelle 3.8: Lokalisatorische Zuordnung signifikant negativ korrelierter Voxel für die kumulativen $ACTH_{SUPP}$ -Werte bei Aufnahme und Entlassung. Koordinaten entsprechen dem MNI-Raum.

Für die kumulativen NET-Werte ergaben sich sehr starke Zusammenhänge für CORT und ACTH. Dabei lag der Schwerpunkt bei $CORT_{NET}$ eher im superioren frontalen Bereich, während sich für ACTH Effekte im orbitofrontalen und temporolateralen Cortex und weitgehender Aussparung temporomesialer Anteile boten. Aufgrund der großflächigen Effekte zeigt Tabelle 3.9 das Ergebnis für $CORT_{NET}$ und $ACTH_{NET}$ bei einer Schwelle von $p_{Voxel} < 0.01$. Auch Abbildung 3.13 zeigt das Ergebnis für $ACTH_{NET}$ bei einer Schwelle von $p_{Voxel} < 0.01$.

Negative Korrelation mit $CORT_{NET-ADDIERT}$, $p_{Voxel} < 0.01$					
Anatomische Regionen und Brodmann Areale (BA)	Voxel	$P_{cluster}$ unkorrigiert (korrigiert)	Peak Voxel		
			Z	x	y z
Gyrus frontalis superior L (9%)	4985	0.017 (0.272)	4.01	-10	52 41
Gyrus frontalis superior R (5%)	3431	0.038 (0.505)	3.20	16	62 24
Gyrus occipitalis medialis R (17%)	9648	0.004 (0.070)	3.72	34	-85 4
Nucleus caudatus R (10%)	2972	0.038 (0.506)	3.43	14	24 12
Clastrum L (13%)	6926	0.026 (0.387)	3.36	-39	-18 -16
Negative Korrelation mit $ACTH_{NET-ADDIERT}$, $p_{Voxel} < 0.01$					
Anatomische Regionen und Brodmann Areale (BA)	Voxel	$P_{cluster}$ unkorrigiert (korrigiert)	Peak Voxel		
			Z	x	y z
BA 20 L (29.5%), BA 21 L (28.3%), BA 38 L (26.7%)	30907	<0.001 (<0.001)	4.04	-61	1 -26
Gyrus rectus L (43.1%), Gyrus orbitalis L (41.6%)	10729	0.002 (0.061)	3.97	1	21 -23
BA 10 (11.3%), Gyrus frontalis superior R 10.32%	6647	0.012 (0.285)	3.97	12	59 31

Tabelle 3.9: Lokalisatorische Zuordnung signifikant negativ korrelierter Voxel für die kumulativen $ACTH_{NET}$ -Werte bei Aufnahme und Entlassung. Koordinaten entsprechen dem MNI-Raum.

Areale mit positiver Korrelation zwischen GM Volumen und Dex/CRH-Parametern

Bisher wurden ausschließlich negative Korrelationen zwischen GM Volumina und Dex/CRH-Parametern berichtet. Es fielen jedoch bereits zum Aufnahme Dex/CRH-Analyse Voxelareale mit positiver Korrelation im Bereich des posterioren cingulären Cortex (PCC) und dem angrenzenden Cuneus auf. Dieser Zusammenhang wurde deutlich prominenter im Zusammenhang mit dem entlassungsanahen (oder den addierten) Dex/CRH-Parametern. Hier trat der Effekt grundsätzlich bei Analysen zu beiden Hormonen auf. Weiterhin betraf er sowohl die basalen supprimierten Werte also auch die stimulieren Werte. In der Tabelle 3.10 sind exemplarisch die Zusammenhänge für den ACTH_{SUPP}-Wert bei $p < 0.05$ tabelliert (korrespondierend s. auch Abbildung 3.13). Bei stärkster Ausprägung traten auch beidseitige, meist rechtsbetonte Effekt im Bereich des hinteren Temporallappens auf.

Positive Korrelation mit ACTH_{SUPP-ADDIERT}, $p_{\text{Voxel}} < 0.01$					
Anatomische Regionen und Brodmann Areale (BA)	Voxel	P_{cluster} unkorrigiert (korrigiert)	Peak Voxel		
			Z	x	y z
Gyrus paracentralis R (49%), Gyrus paracentralis L (35%), BA 5 R (35%), BA 5 L (25%)	13980	<0.001 (0.272)	3.47	8	-16 9
BA 2 L (18.0%%), BA 2 R (19%)	3723	0.033 (0.461)	3.41	-59	-28 51
BA 1 R (20%)	6320	0.016 (0.254)	3.72	51	-39 49

Tabelle 3.10: Positive Korrelationen zwischen GM und ACTH_{NET}. Der nicht hypothetisierte Effekt mit positver Korrelation zeigte sich in mehreren Analysen am stärksten im Bereich des PCC mit Ausdehnung auf temporolaterale Cluster.

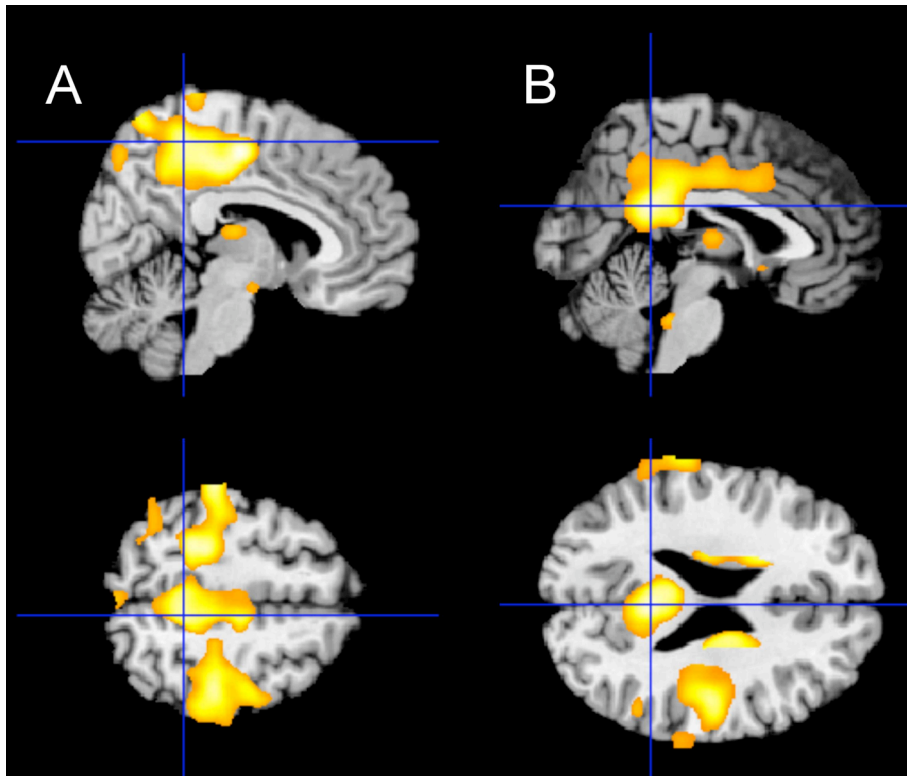


Abbildung 3.14: Positive Korrelationen zwischen GM und ACTH_{NET} im Bereich des PCC und bitemporaler Areale. Links: $p_{\text{voxel}} < 0.05$, addierte ACTH_{SUPP}-Werte; rechts $p_{\text{voxel}} < 0.05$, addierte ACTH_{NET}-Werte.

3.8 Ergebnisse der automatischen regionalen Volumetrie

Aufnahme Dex/CRH-Test: Hier zeigten sich für die Post-Dex CORT-Werte positive Korrelationen für hippocampale Subregionen auf Trendniveau (CA rechts, Subiculum links, HATA bds.) und eine signifikante positive Korrelation für den gesamten Hippocampus links. Eine negative Korrelation auf Trendniveau zeigte sich mit der linken Amygdala. Für den Zusammenhang mit den stimulierten Werten zeigte sich ein Muster ohne Effekte im Hippocampus, erneut ein Trend für eine negative Korrelation im Bereich der linken Amygdala. Neu hinzu traten Effekte des posterioren sgACC bds. mit positivem Vorzeichen (s. Tabelle). Die basalen und stimulierten Effekte addierten sich für die linke Amygdala auf (CORT_{AUC}).

Regionale GM Volumina	Post-Dex CORT _{SUPP}	CORT _{NET}	CORT _{AUC}
Links			
Subiculum h.			
Cornu ammonis h.	+1.679 [†]		
HATA	+1.789 [†]		
ERC			
Hippocampus			
Hippocampus ohne ERC	+2.195*		
Amygdala			
Posteriores sgACC		+2.258*	
Anteriores sgACC			
Rechts			
Subiculum h.	+1.834 [†]		
Cornu ammonis h.			
HATA	+1.822 [†]		
ERC			
Hippocampus			
Hippocampus ohne ERC			
Amygdala	-1.663 [†]	-1.876 [†]	-2.053*
Posteriores sgACC		+1.849 [†]	
Anteriores sgACC			

Tabelle 3.11: Prädiktion der Cortisolantwort bei Aufnahme aus regionalen GM-Volumina.

Lineare Regressionsanalyse mit Korrektur um Alter, quadriertes Alter, Geschlecht und Gesamt-GM. Angegeben sind die t-Werte mit Vorzeichen von Ergebnisse mit p-Werten < 0.10. **p<0.005, *p<0.05, [†]0.05<p<0.10. Die explorative WM-Untersuchung ergab außer einer positiven Korrelation der rechten Amygdala (t=+2.340, p=0.021) keine Effekte.

Für ACTH ließ sich die positive Korrelation zwischen dem linken Gesamt-Hippocampus-Volumen und ACTH_{SUPP} analog zu CORT zeigen. Eine deutliche positive Korrelation ergab sich auch für das rechte Subiculum (das für CORT einen Trendwert gezeigt hatte). Für die stimulierten Werte zeigten sich wieder negative Effekte für die Amygdala bds. und positive

Effekte für das linke posteriore sgACC. Effektaufaddierungen wurden erwartungsgemäß wieder für die Amygdala bei der Untersuchung der AUC-Werte festgestellt. Bemerkenswert ist noch eine negative Korrelation des ERC links mit den stimulierten ACTH-Werten, die für das Hippocampusvolumen (einschließlich des ERC) einen Trendwert erzeugt, der sich jedoch erwartungsgemäß nicht für das Hippocampusvolumen *ohne* den ERC zeigte.

Regionale GM Volumina	Post-Dex ACTH _{SUPP}	ACTH _{NET}	ACTH _{AUC}
Links			
Subiculum h.			
Cornu ammonis h.			
HATA			
ERC		-1.708 [†]	
Hippocampus		-1.871 [†]	
Hippocampus ohne ERC	+1.981*		
Amygdala		-2.588*	-2.209*
Posteriore sgACC		+2.058*	
Anteriore sgACC			
Rechts			
Subiculum h.	+2.883**		
Cornu ammonis h.			
HATA			
ERC			
Hippocampus			
Hippocampus ohne ERC			
Amygdala		-1.968 [†]	-2.150*
Posteriore sgACC			
Anteriore sgACC			

Tabelle 3.12: Prädiktion der ACTH-Antwort bei Aufnahme aus regionalen GM-Volumina. Lineare Regressionsanalyse mit Korrektur um Alter, quadriertes Alter, Geschlecht und Gesamt-GM. Angegeben sind die t-Werte mit Vorzeichen von Ergebnissen mit p-Werten < 0.10. **p<0.005, *p<0.05, [†]0.05<p<0.10.

Entlassungs Dex/CRH-Test: Bzgl. der Cortisol-Antwort zeigte sich noch ein positiver Effekt für den linken posterioren subgenualen ACC nach Stimulation und entsprechend in der AUC-Analyse. Für die linke Amygdala zeigte sich ein Trend für eine negative Korrelation mit dem basalen Wert. Bzgl. der ACTH-Antwort waren alle Amygdalaeffekte bei Entlassung nicht mehr nachweisbar. Für die basalen Werte zeigte sich ein leichter positiver Effekt des posterioren sgACC, der bei Aufnahme nicht nachweisbar war. Nach Stimulation zeigten sich Effekt ebenfalls für den linken posterioren sgACC, das rechte Subiculum und für das Gesamt-Hippocampusvolumen.

Regionale GM Volumina	Post-Dex CORT _{SUPP}	CORT _{NET}	CORT _{AUC}
Links			
Subiculum h.			
Cornu ammonis h.			
HATA			
ERC			
Hippocampus			
Hippocampus ohne ERC			
Amygdala			
Posteriore sgACC			
Anteriore sgACC			
Rechts			
Subiculum h.			
Cornu ammonis h.			
HATA	-1.948 [†]		
ERC			
Hippocampus			
Hippocampus ohne ERC			
Amygdala	-2.175*		
Posteriore sgACC		+1.719 [†]	+1.676 [†]
Anteriore sgACC			

Tabelle 3.13. Prädiktion der Cortisolantwort bei Entlassung aus regionalen GM-Volumina. Lineare Regressionsanalyse mit Korrektur um Alter, quadriertes

Alter, Geschlecht und Gesamt-GM. Angegeben sind die t-Werte mit Vorzeichen von Ergebnisse mit p-Werten < 0.10. **p<0.005, *p<0.05, ^T0.05<p<0.10.

Regionale GM Volumina	Post-Dex ACTH _{SUPP}	ACTH _{NET}	ACTH _{AUC}
Links			
Subiculum h.			
Cornu ammonis h.			
HATA			
ERC			
Hippocampus			
Hippocampus ohne ERC			
Amygdala			
Posteriores sgACC			+1.733 ^T
Anteriores sgACC			
Rechts			
Subiculum h.		+2.158*	+2.213*
Cornu ammonis h.			
HATA			
ERC			
Hippocampus			
Hippocampus ohne ERC		+2.072*	+1.837 ^T
Amygdala			
Posteriores sgACC	+1.818 ^T	+3.108**	+3.097**
Anteriores sgACC			

Tabelle 3.14: Prädiktion der ACTH-Antwort bei Entlassung aus regionalen GM-Volumina. Lineare Regressionsanalyse mit Korrektur um Alter, quadriertes Alter, Geschlecht und Gesamt-GM. Angegeben sind die t-Werte mit Vorzeichen von Ergebnisse mit p-Werten < 0.10. **p<0.005, *p<0.05, ^T0.05<p<0.10

Regionale Volumina und Verlauf der endokrinologischen Antwort

Die Analyse der Regionalvolumina in Bezug auf den endokrinologischen Verlauf ergab für die Abnahme des basalen Cortisolwertes ($CORT_{SUPP}$) einen Effekt für die rechte Amygdala (negative Korrelation, $p=0.030$). In Bezug auf ACTH zeigte sich für den rechten posterioren sgACC ein signifikanter positiv korrelierter Zusammenhang mit der Änderung von $ACTH_{NET}$ ($p=0.016$) und $ACTH_{AUC}$ (jeweils korrigiert um den Hormon-Ausgangswert, $p=0.019$). Ein Trend ergab sich bei $ACTH_{NET}$ auch für das rechte Subiculum ($p=0.083$) und den rechten gesamten Hippocampus ($p=0.055$), jeweils für eine positive Korrelation.

4. Diskussion

4.1 Cortexstruktur und Therapieansprache

Die Mehrzahl morphometrischer *in-vivo* Studien zur Depression beschäftigten sich mit Unterschieden zwischen Patienten- und Kontrollgruppen, um Merkmale zu identifizieren, die als Suszeptibilitätsmarker oder als Folgeerscheinung von Krankheit oder Therapie interpretiert werden können. Es besteht jedoch eine ausgesprochen hohe Variabilität der Cortex-Struktur innerhalb beider Gruppen, deren funktionelle Auswirkungen möglicherweise nicht ausreichend erfasst werden. Unter der Annahme, dass eine adäquate Beschreibung des Therapieansprechverhaltens zur kompletten Beschreibung des klinischen Phänotyps depressiver Störungen gehört (Souery et al 2006) und bisher zu wenig berücksichtigt wird, wurde in dieser Arbeit zunächst das Verhältnis zwischen Cortexstruktur und Ansprechdynamik auf eine naturalistische Therapie durch VBM untersucht. Dabei wurde ein kortiko-limbischer Komplex identifiziert, der prädiktiven Wert für den Grad der psychopathologischen Verbesserung über einen Zeitraum von 5 Wochen besaß. Dieser Komplex umfasste mit linkshemisphärischer Betonung inferior mediale (infralimbische) Anteile des präfrontalen und cingulären Cortex, überlappend mit dem subgenualen PFC einschließlich der Brodman-Area (BA) 25, jedoch auch den hippocampal-amygdaloiden Komplex, das Striatum, den Nucleus caudatus sowie rostrale und dorsale ACC Anteile und den lateralen PFC. Der Gesamtschweregrad der Episode, untersucht an 167 Patienten, korrelierte mit linkslateralen PFC Anteilen, während die linearen und höhergradigen dynamischen Komponenten mit infralimbischen und hippocampalen Subregionen in Zusammenhang standen. Dies deckt sich prinzipiell mit der in der einzig direkt vergleichbaren Untersuchung von Chen et al. gemachten Beobachtung, dass die Dynamik der Therapieansprache (etwas vergleichbar mit der HAMD-Abnahme pro Woche) und der Schweregrad der Erkrankung bzgl. des Cortexvolumens mit unterschiedlichen Hirnarealen in Zusammenhang stehen. So zeigten Chen et al. auch infralimbische und ACC Regionen im Zusammenhang mit der Dynamik, während der Schweregrad der Episode (gemessen am initialen HAMD) in dieser Vergleichsstudie eher mit Veränderungen des lateralen PFC korrelierte (Chen et al 2007).

Die gefundene Korrelation zwischen Therapieansprache und morphologischen Charakteristika ist insbesondere vor dem Hintergrund bestehender Modelle zur funktionellen Neuroanatomie depressiver Störungen bemerkenswert: Wie unter 1.4.2 ausgeführt, gehen gegenwärtige Modelle von einer gestörten kortiko-limbischen Kommunikation aus (Mayberg 1997; May-

berg 2003). Das anatomische Muster deckt sich in dieser Hinsicht mit funktionellen und strukturellen Untersuchungen zu depressiven Störungen. Wie unter 1.3.1.4 ausgeführt, zeigten sowohl die mittels PET gemessene metabolische Ruhe-Aktivität als auch durch Emotionsparadigmen induzierte Veränderungen in der fMRT, dass der subgenuale und rostrale ACC bereits ohne Berücksichtigung komplexer Verbindungen Vorhersagen zur Therapieansprache auf antidepressive Behandlung erlaubt (vgl. 1.3.1.4) (Brody et al 1999; Drevets et al 2002a). Auch durch EEG-Arbeiten wurde ein prädiktiver Wert dieser Region für die Therapieansprache gezeigt (Pizzagalli et al 2001).

Im Kontext der vorliegenden Untersuchung ist dabei von zentralem Interesse, dass der Schwerpunkt des in der infralimbischen Region identifizierten Clusters, wie unter 1.2.2.5 beschrieben, bei Nagetieren und nicht-menschlichen Primaten starke Projektionen zum Hypothalamus aufweist (Carmichael and Price 1995; Ongur et al 1998a) und damit zusammen mit Anteilen des OFC als Teil eines orbitofrontal-medialen PFC (OMPFC) Netzwerkes eine wichtige Funktionalität im Sinne eines viszeromotorischen Regulationszentrums besitzt.

Jüngere in-vivo durchgeführte Konnektivitätsanalysen belegen die Gültigkeit dieser Zusammenhänge auch beim Menschen (Johansen-Berg et al 2007; Margulies et al 2007) und demonstrieren funktionelle Konnektivität zwischen subgenualen präfrontalen Arealen und hypothalamischen Kerngebieten, dem Nucleus accumbens, der Amygdala und dem orbitofrontalen Cortex, somit also zu Strukturen, die ihrerseits wiederum einen zentralen Einfluss auf die Steuerung des PVN und damit auch die HPA-Achse nehmen. Zudem konnte eine stärkere Beteiligung des subgenualen PFC im sogenannten „Default Mode“-Ruhenetzwerk des Gehirns bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen im Sinne eines zusätzlichen transmodalen Beweises gezeigt werden (Greicius et al 2007).

Die Überschneidung dieser regionalen Zusammenhänge mit der Therapieansprache mit im Rahmen vergleichender Untersuchungen zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen berichteten Auffälligkeiten in infralimbischen (Botteron et al 2002; Drevets et al 1997) und hippocampalen (Campbell et al 2004; Videbech and Ravnkilde 2004), Regionen kann als indirekter Hinweis auf die Validität der Ergebnisse betrachtet werden. Ähnlich wie auf anderen biologischen Messebenen - beispielsweise der genetischen Dispositionen durch Variationen im serotonergen System - ist es plausibel, dass auch im Struktur-MR-Endophänotyp Überlappungen zwischen rein Krankheitsassoziierten und Therapieanspracheassoziierten funktionellen Arealen existieren.

Anzumerken ist weiterhin, dass sich die berichteten Effekte in der infralimbischen Region befinden, die ein starkes Maß an inter-individueller Variabilität hinsichtlich der Gyrierung

und des Vorhandenseins von Normvarianten (z. B. Vorhandensein eines G. paracingulatus) aufweist (Fornito et al 2006). Schon auf Ebene der manuellen Volumetrie stellt diese Region deswegen eine nicht zu unterschätzende Herausforderung dar (McCormick et al 2006). Dies gilt gewissermaßen besonders für eine automatisierte Methode wie die verwendete VBM, deren lokalisatorische Genauigkeit beschränkt ist (Bookstein 2001).

Um die infralimbischen Effekte besser einordnen zu können, wurden zusätzlich zur vollautomatischen VBM manuelle Landmarken im anterioren und posterioren subgenualen PFC sowie im paraterminalen Gyrus, die mit der BA 25 überlappen (Ongur et al 2003), definiert (Vgl. 2.4.2.5). Hier zeigten sich auf Gruppenmedian-Ebene Abweichungen von 1 bis 2.5 mm (Maximalwerte um 6 mm), womit unwahrscheinlich ist, dass die Ergebnisse durch mangelhafte Koregistrierung bedingt sind (s. auch Diskussion zur Methodik). Eine allzu detaillierte anatomische Rückzuordnung von Effektklustern ist jedoch wegen der räumlichen Glättung bei VBM (FWHM 12 mm bei VBM) trotzdem nicht möglich (s. auch methodische Diskussion).

4.2 Ergebnisse des Dex/CRH-Tests

4.2.1 Veränderung der Cortisol- und ACTH-Antwort auf den Dex/CRH-Suppressionstest unter psychopharmakologischer Behandlung

Wie unter 2.2.4 ausgeführt, ist eine Verbesserung der HPA-Achsen-Funktion unter antidepressiver Behandlung in zahlreichen Studien demonstriert worden (Deuschle et al 1997; Friboes et al 2003; Heuser et al 1996; Holsboer 1987; Nickel et al 2003; Rinne et al 2003; Schule et al 2006). Deswegen wird, wie bereits erwähnt, eine Normalisierung der HPA-Achse als gemeinsame Endstrecke der Wirkung verschiedener Antidepressiva betrachtet und der Dex/CRH-Test als potentieller Biomarker der Depression angesehen. Die Mechanismen, durch die Antidepressiva diesen Effekt erzielen, sind gegenwärtig unklar. Es gibt allerdings Hinweise, dass die durch Antidepressiva bewirkten Modulationen verschiedener, großteils monoaminerger Neurotransmittersysteme Einfluss auf die Veränderung der Expressionsmuster zerebraler GR- und MR-Rezeptoren im Sinne einer Hochregulierung in limbischen Arealen nehmen (Barden et al 1995; Reul et al 1993).

Auch in der vorliegenden Untersuchung der Subgruppe B, die sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung einen Dex/CRH-Test erhalten hatten, fand sich in der Gesamtgruppe eine Abnahme der Cortisol- wie ACTH-Antworten auf den Dex/CRH-Suppressionstest zum Zeitpunkt der Entlassung im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt. Dieser Abfall war in der Subgruppe der Männer und für die ACTH-Parameter klarer ausgeprägt. Bei den Cortisol-Werten war der Befund deutlicher für die basalen Parameter nach Dex-Suppression, weniger jedoch für die stimulierten Cortisolwerte. Zusammengefasst sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung also für eine Verbesserung einer bestehenden HPA-Achsen-Dysregulation unter antidepressiver Behandlung im Sinne eines relativen Abfalls der Cortisol- und ACTH-Antworten auf den Dex/CRH-Test bei Entlassung im Vergleich zur Aufnahme, mit jedoch relevanten, möglicherweise auch sample-spezifischen Geschlechtsunterschieden, Unterschieden zwischen Cortisol und ACTH und zwischen basalen und stimulierten Werten.

Einschränkend muss diskutiert werden, dass in der vorliegenden Untersuchung keine Kontrollgruppe, z. B. von unbehandelten depressiven Patienten eingesetzt wurde, was aus ethischen Gründen nicht zu vertreten ist. Inwiefern die festgestellten Veränderungen der Antworten auf den Dex/CRH-Test im Verlauf also tatsächlich durch die psychopharmakologische Medikation bedingt waren oder nicht auf andere Faktoren, wie z. B. auf das klinische Behandlungsumfeld einschließlich supportiver psychotherapeutischer Maßnahmen, oder sogar auf den Spontanverlauf der Erkrankung zurückzuführen sind, kann an Hand der vorliegenden Untersuchung nicht eindeutig entschieden werden. Zudem waren ein Großteil der Patienten bereits mit einer antidepressiven Medikation vorbehandelt, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einigen Patienten bereits vor Aufnahme in die Klinik eine Normalisierung der HPA-Achsen-Funktion eingesetzt hatte bzw. dieser Normalisierungsprozess bereits eingeleitet war.

Schließlich erfolgte die Behandlung naturalistisch, d. h. nicht in Form einer einheitlichen Therapie, sondern nach Maßgabe des behandelnden Psychiaters in Anbetracht des klinischen Gesamtkontextes. Wenngleich auf Grund dieser Tatsache davon auszugehen ist, dass damit die erfolgte psychopharmakologische Behandlung der in der allgemeinen klinischen Praxis üblichen vergleichbar ist, können Aussagen zu spezifischen bzw. differentiellen Effekten einzelner Pharmaka auf den Verlauf der Hormonantwort im Dex/CRH-Test, wie sie beispielsweise von Schule et al im Vergleich zwischen Reboxetin und Mirtazapin berichtet werden (Schule et al 2006), aus der vorliegenden Untersuchung nicht abgeleitet werden.

4.2.2 Geschlechtsunterschiede

Geschlechtsunterschiede in der Aktivität der HPA-Achse wurden in Tierversuchen schon früh beschrieben (Critchlow et al 1963; Kitay 1961; Kitay 1963). So sind in weiblichen Ratten sowohl die basale als auch die stimulierte HPA-Achsen-Aktivität höher als in männlichen Tieren (Handa et al 1994; Rivier 1993; Spinedi et al 1994).

Die Verhältnisse beim Menschen dagegen sind nicht so eindeutig. Roelfsma et al berichten, dass gesunde Männer unter basalen Bedingungen bei vergleichbaren Cortisolwerten mehr ACTH ausschütten als Frauen, was von den Autoren im Sinne einer erhöhten Sensitivität der weiblichen Nebennierenrinde gegenüber Cortisol interpretiert wird (Roelfsma et al 1993).

Diese würde sowohl für ACTH als auch Cortisol mit den Ergebnissen der ersten Dex/CRH-Messung dieser Studie korrespondieren. Höhere Cortisol-Antworten auf den Dex/CRH-Test bei Frauen wurde für Gruppen gesunder Personen (Heuser et al 1994b) wie auch depressiver Patienten (Kuenzel et al 2003; Zobel et al 2001) berichtet. Diesbezüglich gibt es Hinweise, dass weibliche Geschlechtshormone wie Östradiol einen stimulierenden Einfluss auf die HPA-Achsen-Aktivität nehmen (Norman et al 1992, Kudielka et al 2005) und die HPA-Aktivität bei Frauen von der Zyklusphase abhängig ist (Kirschbaum et al 1999). Zusätzlich besteht ein gewichtiger Einfluss der Art des Stressors: So wurden bei Anwendung verschiedene Stress-Paradigmen verstärkte Cortisolantworten bei gesunden Männern, gemessen am freien Cortisol im Speichel, gezeigt, sowie Unterschiede je nach Modalität des Stressors (Kirschbaum et al 1999). Eine aktuelle Studie schließlich fand Hinweise dafür, dass Variationen im Glukokortikoid-Rezeptor-Gen mit erhöhten geschlechtsspezifischen Cortisol- und ACTH-Antworten auf psychosoziale Stressoren korrelieren (Kumsta et al 2007).

In Übereinstimmung mit den Berichten von Heuser et al an gesunden Frauen (Heuser et al 1994b) und in Bestätigung der Ergebnisse von Kuenzel et al (Kunzel et al 2003) und Zobel et al. (Zobel et al 2001) (wobei letztere nur einen Trend für eine höhere Cortisolantwort bei Frauen fanden) zeigten sich auch in der vorliegenden Studie signifikant höhere Cortisolwerte bei Frauen als Antwort auf den Dex/Suppressionstest bei Entlassung, allerdings nicht bei Aufnahme. Die Tatsache, dass sich Frauen und Männer zum Aufnahmezeitpunkt nicht signifikant bezüglich der Cortisolwerte unterschieden, ist möglicherweise auf die zu diesem Zeitpunkt ausgeprägtere Psychopathologie in beiden Gruppen zurückzuführen.

Daten zur Einnahme von Kontrazeptiva bzw. zur Zyklusphase am jeweiligen Testzeitpunkt waren unvollständig bzw. lagen nicht vor, sodass hierüber keine Aussage getroffen werden kann.

Von Bardeleben und Holsboer zeigten eine altersabhängige Zunahme der Antworten auf den Dex/CRH-Test (von Bardeleben and Holsboer 1991), zudem gibt es Hinweise darauf, dass diese Altersabhängigkeit besonders bei Frauen ausgeprägt ist (Heuser et al 1994b). Aufgrund der Alterskorrektur in den Varianzanalysen ist diese bekannte Korrelation jedoch ausreichend abgefangen worden und als Erklärung nicht hinreichend, zudem waren die Männer im Schnitt in dieser Stichprobe etwa 5 Jahre älter. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich auch in der vorliegenden Untersuchung Geschlechtsunterschiede in der Antwort auf den Dex/CRH-Suppressionstest fanden, die mit in der Literatur berichteten Unterschieden weitgehend konvergieren, wobei sich höhere Cortisolantworten bei Frauen nur zum Entlassungszeitpunkt fanden.

4.2.3 Zusammenhang zwischen Dex/CRH-Test bei Aufnahme und klinischer Therapieantwort

Da wiederholt gezeigt werden konnte, dass eine Normalisierung des Dex/CRH-Tests einer klinischen Besserung vorausgeht (Holsboer et al 1987; Heuser et al 1996; Nickel et al 2003) und eine bestehende Hyperaktivität der HPA-Achse im Dex-CRH-Test bei remittierten Patienten einen Rückfall voraus sagt (Zobel et al 2001; Zobel et al 1999) wurde auch in der vorliegenden Untersuchung der Zusammenhang zwischen klinischer Therapieantwort und endokrinologischer Antwort auf den Dex/CRH-Test betrachtet.

Diesbezüglich wurde zunächst eine Einteilung an Hand des Suppressorstatus bei Aufnahme an Hand eines Schwellenwerts von 27.5 ng/ml Cortisol um 15:00 Uhr (nach Dexamethason, vor CRH-Gabe) vorgenommen. Hier fand sich ein Zusammenhang zwischen Suppressorstatus bei Aufnahme und dem weiteren Therapieverlauf. So waren es in der Gruppe der Non-Suppressoren bei Aufnahme signifikant mehr Patienten, die bereits nach fünf Wochen eine klinische Remission ($HAMD < 10$) zeigten als in der Gruppe der Suppressoren (50 % vs. 26.6 %, vgl. 3.3.1). Konkordant hierzu fand sich ein günstigerer Wert für die lineare Therapie-Response-Komponente bei Non-Suppressoren, jedoch keine Gruppenunterschiede bzgl. der 2-Wochen Response und der 5-Wochen Response.

Dieser bereits von Ising et al (Ising et al 2005a) beschriebene Zusammenhang zwischen Non-Suppression und besserer Therapieantwort mutet auf den ersten Blick paradox an, gilt doch die Non-Suppression auf Dexamethason hin ja gerade als pathologisches Merkmal einer gestörten HPA-Achsen-Aktivität bei der Depression, und gehen doch insbesondere schwere Ausprägungen der Erkrankung, wie z. B. Verläufe mit psychotischen Merkmalen, mit einer ausgeprägten Dysregulation im Dex/CRH-Test im Vergleich zu nicht-psychotischen depressiven Patienten einher (Contreras et al 2007). Auf einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Cortisol-suppression bei Aufnahme und biologischen Subgruppen von Patienten ist hingewiesen worden (Gitlin and Gerner 1986; Holsboer and Barden 1996; Ribeiro et al 1993), ohne dass in diesen Arbeiten jedoch ein hirnfunktionelles Korrelat für diese Unterschiede diskutiert wird. Die in der vorliegenden Untersuchung betrachteten Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich demographischer und klinischer Variablen wie Alter, Geschlecht, der Dauer der Indexepisode, der Zahl depressiver Vorepisoden, und dem Anteil an bipolaren und psychotischen Patienten. Die Gruppe der Non-Suppressoren wies ein späteres Ersterkrankungsalter auf, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Hierzu komplementär fand sich ein signifikanter Unterschied in der Zeitdauer zwischen Ersterkrankung und Indexepisode, die in der Gruppe der Non-Suppressoren kürzer war. Diese Beobachtung konvergiert mit der Tatsache, dass Patienten, die unter chronischen Depressionen leiden, im Dex/CRH-Test eine geringere oder keine signifikante Dysregulation aufweisen (Watson et al 2002) und Chronizität mit schlechterem Ansprechen auf eine antidepressive Behandlung verknüpft ist (Fawcett 1994).

Somit kann die Hypothese formuliert werden, dass der Zusammenhang zwischen einem stärkerem Ausmaß der HPA-Achsen-Dysregulation und dem vorliegenden besseren Ansprechen auf Pharmakotherapie möglicherweise dadurch mitbedingt ist, dass die stärkere Dysregulation der HPA-Achse gleichzeitig einen Hinweis für eine noch bestehende Flexibilität des Stresshormon-Systems darstellt, die sich durch pharmakotherapeutische antidepressive Behandlung besser auslenken lässt, als dies in chronifizierteren Verläufen der Fall ist, die ein gleichermaßen „unflexibleres“ Verhalten in der Interaktion mit Pharmakotherapie aufweisen.

4.2.4 Zusammenhang zwischen klinischer und endokrinologischer Therapieantwort im Verlauf

Der Zusammenhang zwischen klinischer und endokrinologischer Therapieantwort über den Verlauf der Behandlung wurde durch vier komplementäre Ansätze untersucht (vgl. 3.3.3).

Während die ersten beiden Ansätze mit Bildung schwellenwert-basierter Subgruppen keine konsistenten Zusammenhänge erbrachten, zeigte sich eine Korrelation zwischen der linearen Therapie-Antwortkomponente und den zeitkorrigierten Deltawerten der Cortisol-Antworten um 15:00 Uhr vor CRH-Gabe ($\Delta\text{CORT}_{\text{SUPP}}$) sowie den analog korrigierten Werte $\Delta\text{CORT}_{\text{AUC}}$ - und $\Delta\text{CORT}_{\text{MAX}}$ -Werten in die erwartete Richtung. Keine solche Korrelation wurde für die $\Delta\text{ACTH}_{\text{AUC}}$ und die Parameter $\Delta\text{CORT}_{\text{NET}}$ sowie $\Delta\text{CORT}_{\text{DEL}}$ gefunden. Ebenfalls keine Korrelation mit der linearen Therapieantwortkomponente zeigten die CRH-stimulierten ACTH-Parameter. Ising et al. (2006) et al. zeigten, dass bereits eine frühe Abnahme der HPA-Dysregulation, gemessen am $\Delta\text{CORT}_{\text{MAX}}$ -Wert nach 2 Wochen, mit einer günstigen klinischen Entwicklung und auch der weiteren Abnahme der HPA-Achsen-Dysregulation verknüpft ist. Während die hier vorliegenden Daten ebenfalls den Hinweis für einen Zusammenhang zwischen der klinischen und endokrinologischen Therapieantwort liefern, stellt sich dieser weniger direkt dar, als man vermuten könnte. Vergleich man dagegen die Gruppen der 5 Wochen-Responder und 5 Wochen Non-Responder, zeigte sich ein Trend für eine stärkere Abnahme der Cortisol-AUC in der Gruppe der Responder, sonst bestanden keine Unterschiede.

Auffällig war, dass sich in keinem der Untersuchungsansätze eine Veränderung bezüglich der NET bzw. DEL-Werte der Hormonantworten, d. h. also um die Werte nach CRH-Stimulation nach Korrektur um den Basalwert finden ließ, d. h. dass der Zusammenhang zwischen klinischer und endokrinologischer Therapieantwort stärker durch den Anteil der durch Dexamethason-Suppression geprägten Werte beeinflusst scheint.

Dieser Unterschied in Korrelationen zwischen klinischer Therapieantwort und den jeweiligen Hormonantworten im kombinierten Dex/CRH-Suppressionstests ist interessant vor dem Hintergrund aktueller tierexperimenteller Daten von Steimer et al (2007). Auf Grund von Untersuchungen mittels des Dex/CRH-Tests an zwei Rattenarten, die sich im Stressantwortverhalten und in der Neigung zur Entwicklung depressions-ähnlicher Symptome unterschieden, stellten die Autoren die Hypothese auf, dass die Dexamethason-induzierte Non-Suppression bei der Depression möglicherweise einen *state-marker*, d. h. eine Zustandsabhängige Eigenschaft darstellt. Die Dysregulation im CRH-induzierten Anteil des Antwortverhaltens reprä-

sentiert dagegen möglicherweise eher einen *trait marker*, d. h. eine Zustands-unabhängige Eigenschaft der Grunderkrankung (Steimer et al 2007).

4.3 Bildgebung und HPA-Achsen Aktivität

Eine Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Antwortverhalten auf den kombinierten Dex/CRH-Test in depressiven Patienten und der Hirnmorphologie wurde bisher nach dem Wissen des Autors nicht durchgeführt.

Ausgehend von der Vorstellung, dass strukturelle Cortexunterschiede auch ein funktionelles Korrelat haben, wurde analysiert, ob sich interindividuelle Unterschiede der Cortexstruktur in Unterschiede der HPA-Achsen-Reaktionen in der akuten Phase einer Depression oder nach ausreichender Therapie übertragen. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, dass sich die Cortexstruktur krankheitsbedingt ("sekundär") verändert - beispielsweise bedingt durch frühere Phasen einer Depression.

4.3.1 Dex/CRH-Test bei Aufnahme

Ergebnisse der SPM-Analyse:

Wie unter 1.2.2.5 dargelegt, sprechen tierexperimentelle Daten für eine entscheidende Rolle sowohl des Hippocampus wie auch der Amygdala in der supra-hypothalamischen Regulation der HPA-Achsen Funktion. Wie weiter unter 1.4.4 berichtet, gelang es bisher allerdings nur in wenigen Untersuchungen an depressiven Patienten, direkte Korrelationen zwischen Cortexvolumen und der HPA-Achsen-Aktivität nachzuweisen. Coffey und Kollegen fanden in einer Gruppe schwer depressiver Patienten zwar eine Assoziation zwischen dem Volumen des Frontallappens und Post-Dexamethason Cortisol-Spiegeln, diese war allerdings nach Korrektur für Alter und Geschlecht sowie Schädelvolumen nicht mehr signifikant (Coffey et al 1993). Axelson und Mitarbeiter konnten dagegen bei Anwendung des Dexamethason-Suppressionstest eine negative Korrelation zwischen post-Dexamethason Cortisolwerten und dem HV bei depressiven Patienten aufzeigen. (Axelson et al 1993). Ähnlich wie O'Brien im

Jahre 2004 (O'Brien et al 2004) fanden Colla und Kollegen dagegen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Cortisolwerten im Speichel und dem HV depressiver Patienten, allerdings wurden hier Werte ohne vorherige Suppression betrachtet. Dagegen zeigte sich ein Trend für einen Zusammenhang zwischen einer schnelleren Normalisierung der HPA-Achse unter antidepressiver Behandlung und größerem HV (Colla et al 2007).

Die durchgeführte SPM-Analyse zum Dex/CRH-Test bei Aufnahme zeigte eine Korrelation zwischen den CRH-stimulierten ACTH-Antworten $ACTH_{NET}$ bzw. $ACTH_{DEL}$ und der grauen Substanz vor allem in einem linksseitigen hippocampal-amygdaloiden Komplex, sowie schwächer ausgeprägte Korrelationen im rechten und linken Gyrus frontalis superior. Die analogen Kontraste für die Cortisol-Antworten wiesen ein ähnliches Muster auf, allerdings mit stärkerer frontaler Betonung, erreichten aber nicht die Signifikanz-Schwelle. Auch die Kontraste für die jeweiligen basalen Werte um 15:00 Uhr, welche nur die Dexamethason-Suppression ausdrücken, waren nur relativ schwach ausgeprägt und nicht signifikant.

Bildete man Subgruppen an Hand des aus dem zugehörigen Peakvoxel extrahierten Volumens mittels eines Mediansplits, zeigten sich signifikant unterschiedliche Verläufe der Cortisol- und ACTH- Antwort auf den Dex/CRH-Test in Abhängigkeit vom Volumen an grauer Substanz in diesem Cluster (vgl. Kapitel 3.4). Interessanterweise wiesen die aus dem Mediansplit entstehenden Subgruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen und demographischen Variablen Alter, Geschlecht, Ersterkrankungsalter, Zahl der depressiven Vorepisoden, Dauer der Indexepisode und Zahl voraus gegangener antidepressiver Behandlungsversuche auf. Dies erscheint insbesondere wichtig, da prinzipiell nicht ausgeschlossen werden kann, dass die gefundene Korrelation durch Ausreißerbedingte Erhöhung der Varianz mit beeinflusst wurde.

Ergebnisse der regionalen Volumenanalyse:

In näherer Untersuchung des hippocampal-amygdaloiden Komplexes mit Hilfe des Vergleichs automatisch extrahierter regionaler Volumina ließ sich die negative Korrelation zwischen grauer Substanz in der linken Amygdala und der ACTH-Antwort auf den CRH-Test auch in einer Regressionsanalyse mit dem Volumen der linken Amygdala als Prädiktor für die ACTH-Sekretion bestätigen. Über die im voxelbasierten Ansatz dargestellten Korrelationen hinausgehend fand sich hier auch ein signifikanter Einfluss der grauen Substanz der rechten und linken Amygdala auf die $ACTH_{AUC}$, der für die rechte Amygdala auch für die Cortisol-

AUC-Werte nachweisbar war. Daneben fand sich in der regionalen Volumenanalyse eine positive Korrelation zwischen dem Volumen des posterioren sgACC und den CRH-stimulierten Anteil der Hormonantwort im Dex/CRH-Test.

Wie teilweise unter 1.3.1 dargestellt bestehen Hinweise aus histopathologischen Untersuchungen (Bowley et al 2002) sowie in-vivo Untersuchungen mittels struktureller Bildgebung für morphologische Veränderungen der Amygdala bei depressiven Patienten (Yang et al 2007), wenngleich die Befundlage bzgl. der Richtung der Volumenänderung nicht einheitlich ist (MacMaster et al 2007), (Campbell and MacQueen 2006). Wie weiter unter 1.2.2.5 beschrieben, wird von einem grundsätzlich stimulierenden Einfluss der Amygdala auf die HPA-Achse ausgegangen (Herman et al 2005), wobei die Amygdalafunktion bereits aufgrund der funktionell heterogenen Kerngebiete diesbezüglich nicht eindeutig zu klassifizieren ist (Prewitt 1997).

Bezüglich des hippocampalen Anteils des in der SPM-Analyse gefundenen Clusters zeigte die Analyse der regionalen Volumina eine interessante Differenzierung des Befundes hinsichtlich einzelner hippocampaler Subregionen. Während nämlich der gesamte Hippocampus linksseitig (ohne ERC) sowie die rechtsseitige Subiculum-Subregion positiv mit der supprimierten ACTH-Antwort vor CRH-Gabe korrelierten, bestand für die ACTH_{NET}-Antwort, also den durch CRH-Gabe stimulierten Anteil der HPA-Achsen-Dysregulation, ein Trend für eine negative Korrelation zwischen dem Volumen des entorhinalen Cortex sowie des linksseitigen gesamten Hippocampus, ein Effekt, der wiederum mit den in der SPM-Analyse erzielten Ergebnissen konvergierte.

Dies könnte auf einen unterschiedlichen Einfluss hippocampaler Subregionen in Hinblick auf die Regulation der HPA-Achse in Abhängigkeit vom Kontext (in diesem Fall Dexamethason-induzierte Suppression vs. CRH-induzierter Anteil der Stressantwort) hindeuten, wie er prinzipiell in der Literatur diskutiert wird (Herman 2005). Bisher wurden solche Dissoziationen zwischen Subregionen und der HPA-Achsenaktivität nicht berichtet. Möglicherweise deutet die negative Korrelation mit der ERC-Region eher auf eine Folgeschädigung im Sinne der Neurotoxizitätshypothese hin, während die positiven Korrelationen (beispielsweise mit dem Subiculum) auf eine Steuerungsfunktion des Hippocampus hinweist. Positive HV/Stressantwort-Korrelationen werden von Pruessner et al für gesunde Männer, die sich einem sozialen Stress-Test unterzogen (Pruessner et al 2007b) berichtet, ohne dass hier jedoch Subregionen analysiert wurden. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass die Funktion des

Hippocampus in Bezug auf die HPA-Achse durchaus eine Funktion zur *Permission* einer akuten Stressreaktion beinhaltet, also keineswegs durchgehend HPA-Stimulationen dämpft (Herman and Mueller 2006). Vor diesem Hintergrund sind positive Korrelationen zwischen HV und akuten Stressreaktionen, wie sie experimentell induziert werden können, physiologisch und im Zustand der Depression bereits im Ruhezustand (ohne experimentellen Stressor) nachzuweisen. Diese Interpretation würde sich am ehesten in das Bild der HPA-Dysregulation als pathologisch anhaltende, also prolongierte akute Stressreaktion einfügen.

4.3.2 Kumulative Dex/CRH-Test-Antworten und Dex/CRH-Test-Antworten bei Entlassung

Ergebnisse der SPM-Analyse:

Sowohl bei den analysierten kumulativen Hormonantworten auf den Dex/CRH-Test als auch bei den Hormonantworten bei Entlassung zeigte sich für den Zusammenhang zwischen den Cortisol- und ACTH-Antworten eine negative Korrelation mit temporolateralen und insbesondere orbitofrontalen Regionen, einschließlich des Gyrus rectus beidseitig. Auch diese Effekte waren für ACTH_{NET} prägnanter als für Cortisol. Insbesondere der Effekt bei Entlassung zeigte sich stark ausgeprägt und umfasste ein breites orbitofrontales und temporobasales Areal, das auch Teile der BA 25 linksseitig mit einschloss.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei Aufnahme und Entlassung ergaben sich für die kumulativen Antworten des ACTH_{SUPP}-Wertes ein den ACTH_{NET}-Werten vergleichbare deutliche Korrelation mit ähnlicher orbitofrontaler und inferiortemporaler Ausprägung; die analogen Cortisol-Kontraste blieben allerdings nicht signifikant.

Wie unter 4.1 erwähnt, bilden Anteile des medialen orbitofrontalen und medialen präfrontalen Cortex zusammen mit Anteilen des sgACC eine als orbitomedialer präfrontaler Cortex (engl. OMPFC) zusammengefasste Region, die sich über verschiedene Säugetierspezies hinweg, vor allem zwischen Primaten und dem Menschen, in Bezug auf ihre Lokalisation und Verbindungen wenig unterscheidet (Ongur and Price 2000). Ihre vielfältigen Funktionen können am ehesten als viszeromotorisches Regulationszentrum zusammengefasst werden.

Bezüglich ihrer anatomischen Konnektivität weist der mediale Anteil des OFC Verbindungen zum Hippocampus, zu ventrolateralen Anteilen des basalen Kerns der Amygdala, zum dorso-

lateralen PFC (DLPFC), zu dorsomedialen Anteilen mediodorsaler Thalamuskern sowie zum ACC auf. Dagegen bestehen vom lateralen OFC Verbindungen zu ventromedialen Anteilen des basalen Amygdalakerns, zum prämotorischen und parietalen Cortex sowie zum posterioren cingulären Cortex (PCC), (Carmichael and Price 1996). Diese Verbindungen verweisen darauf, dass funktionelle Veränderungen dieser Region weitreichende Auswirkungen auf Funktionen der Amygdala oder der Basalganglien haben kann. Die weitreichende Bedeutung des OFC für die Pathophysiologie der Depression ist ausführlich zusammengefasst worden (Drevets 2007). Einige MRT-Studien, wie unter 1.3.1.2 berichtet, konnten Volumenreduktionen des OFC bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen aufzeigen (Bremner et al 2002, Ballmaier et al 2004, Drevets et al 2007), mit einer größeren Bedeutung bei älteren Patienten. Die in Korrelation mit der kumulativen Hormonantwort sowie der Hormonantwort bei Entlassung identifizierten kortikalen Regionen sind also Teil eines Netzwerks, dem, vergleichbar dem hippocampal-amygdaloiden Komplex, eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Depression zugeschrieben wird. Speziell die medialen Teile des OMPFC einschliesslich BA 32 und BA 25 projizieren auf hypothalamische Kerngebiete und beeinflussen damit auch die Regulation der HPA-Achse.

Positive Korrelationen der SPM-Analysen:

Sowohl in der SPM-Analyse der Dex/CRH-Hormonantworten bei Aufnahme wie auch bei Entlassung sowie bei den kumulativen Werten fand sich für die supprimierten Cortisol- und ACTH-Antworten und auch für die CRH-induzierten Anteile durchgängig positive Korrelationen mit einem Areal, das am stärksten im posterioren cingulären Cortex (PCC) und Lobus paracentralis ausgeprägt war. Diese positiven Korrelationen zwischen HPA-Achsen-Aktivität und PCC Volumen sind - anders als im Fall des Hippocampus - bisher nicht beschrieben worden. Für die Interpretation ist zunächst hilfreich, dass auch mit dem posterioren sgACC zunächst positive Korrelationen gefunden wurden und diese beiden Areale wie in-vivo erneut belegt (Johansen-Berg et al 2007; Margulies et al 2007) durch zahlreiche Faserverbindungen trotz der räumlichen Distanz funktionell eng verknüpft sind. Auch wurden in mehreren PET Arbeiten ohne direkten Bezug zur HPA-Achsenaktivität Akuteffekte im PCC beschrieben.

Ergebnisse der regionalen Volumenanalysen:

Die Regionalanalyse bestätigte, dass in Relation zu den Entlassungs-Dex/CRH Volumina keine negativen Korrelationen der Amygdala in Bezug auf die CRH-stimulierten Hormonantworten vorhanden waren. Dagegen bestand ähnlich wie bei Entlassung eine signifikante negative Korrelation mit $CORT_{SUPP}$. Die negativen Korrelationen zwischen dem Amygdala-Bereich mit beiden Anteilen bei Aufnahme und nur mit dem basalen Anteil bei Entlassung verweist darauf, dass evtl. in der Extremsituation einer akuten Depression eine Regulationsstörung erst demaskiert wird. Es bleibt dabei offen, ob die negativen Korrelationen, die bei Entlassung beobachtet wurden, auch für Kontrollpersonen zutreffen, oder ob diese ein Merkmal depressiver Patienten darstellen.

Zudem fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem rechtem Subiculum sowie dem gesamten HV und den $ACTH_{NET}$ wie auch $ACTH_{AUC}$ -Werten. Etwas anders als im Fall der Amygdala verschob sich hier die Korrelation von den basalen ACTH-Werten zu den stimulierten ACTH-Werten. Möglicherweise wurde ebenfalls die physiologische Situation von akuten Effekten überdeckt und es besteht normalerweise eine positive Korrelation. Dies kann nur durch eine Studie an remittierten Patienten oder Kontrollen getestet werden. Aufgrund eines regionalen Effekts des Subiculus in Bezug auf die Therapieansprache (Saemann et al, submitted), erfordert der Befund zu dieser hochplausiblen Region bezüglich HPA-Achsen Regulation (Herman et al 2003, Herman et al 2005) und Therapieansprache weitere Analysen. Eine interessante Verbindung bleibt, dass basale hohe Hormonspiegel nach Dexamethason durchaus mit einer günstigen Prognose einhergehen.

Auch in der regionalen Volumenanalyse war eine Korrelation mit infralimbischen Cortexarealen, spezifisch dem posterioren Anteil des einen Anteil der BA 25 darstellenden rechten sgACC auffällig, allerdings handelte es sich bei diesem Zusammenhang um eine positive Korrelation. Da allerdings auch auf der linken Seite, wo die SPM-Analyse schwerpunktmäßig negative Korrelationen auch der BA 25 aufgezeigt hatte, der Trend für eine positive Korrelation bestand, könnte dieser Befund zunächst als Widerspruch zwischen SPM- und Regionalvolumetrie gewertet werden. Allerdings entspricht der volumetrisch markierte Bereich am ehesten dem Gyrus subcallosus, der nicht mit den bei $p_{\text{voxel}} < 0.05$ angefragten SPM-Karten überlappte. Zudem ist bekannt, dass Subregionen innerhalb des PFC und ACC mitunter gegensätzliche Einflüsse auf die HPA-Achse ausüben (Herman et al 2003, Sullivan und Gratton 2002).

4.3.3 Ergebnisse der Regionalanalyse zum Verlauf der endokrinologischen Antwort

Die Verbesserung der eingeschränkten HPA-Regulation wird als ein wichtiges Ziel der antidepressiven Therapie erachtet (Ising et al 2005a). Bezüglich des Verlaufs der endokrinologischen Antwort zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen rechtem Amygdalavolumen und der Abnahme der Cortisol-Antwort um 15:00 Uhr vor CRH-Gabe. Der Befund ist komplementär zur negativen Korrelation zwischen Entlassungs $CORT_{SUPP}$ -Werten, die bei kleinerem Amygdala-Ausgangsvolumen weniger wahrscheinlich erreicht werden. Beide Befunde konvergieren mit funktionellen Daten von Drevets et al (Drevets et al 2002b), der mittels PET einen Zusammenhang zwischen einer Abnahme einer metabolischen Überaktivität der Amygdala und einer Verringerung der Cortisol-Antwort im Verlauf einer antidepressiven Behandlung nachwies. Schwieriger einzuordnen sind die weniger ausgeprägten Abnahmen der stimulierten ACTH-Antwort bei höherem Volumen des rechten sgACC. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der Befund deutlicher durch die stark positiven Korrelation bei Entlassung zustande kommt (t -Werte > 3), also nach mehrwöchiger Therapie. Zur endgültigen Interpretation fehlt zum einen die Information, ob dieser Zusammenhang auch bei Gesunden in diese Richtung besteht oder durch die Erkrankung oder Therapie erst hergestellt wird. Im Weiteren ist unklar, welche klinischen Charakteristika Patienten mit noch hoher $ACTH_{NET}$ Antwort bei Entlassung tragen. Coryell et al beobachteten die volumetrische Zunahme dieser Hirnregion im günstigen Langzeitverlauf, was auf die Möglichkeit adaptiver Umbauvorgänge dieser Region verweist (Coryell et al 2005).

4.3.4 Interpretation der unterschiedlichen Befunde bei Aufnahme und bei Entlassung

Da die Patienten bei Aufnahme im Durchschnitt eine ausgeprägtere depressive Psychopathologie sowie höhere Cortisol- bzw. ACTH-Antworten auf den Dex/CRH-Test hin aufwiesen, können die vorliegenden Daten zum Aufnahmezeitpunkt zunächst so interpretiert werden, dass dem hippocampal-amygdaloiden Netzwerk eine entscheidende Rolle bei der Regulation der HPA-Achse in der akuten Depression mit deutlicherer psychopathologischer Beeinträchtigung zukommt, bzw. dass Patienten mit strukturellen Veränderungen in dieser Region eher zu einer verstärkten HPA-Achsen Dysregulation neigen. Grundsätzlich kann vom Korrelationsmuster bei Aufnahme nicht direkt abgeleitet werden, dass eine Schädigung durch wieder-

holte HPA-Achsen-Dysregulationen eingetreten ist. Dagegen spricht, dass dies Patienten mit niedrigeren Volumina (s. Abbildung 3.11) keine wesentlichen Unterschiede im Krankheitsverlauf aufwiesen.

Die neuronalen Systeme, die für das Antwortverhalten auf den Dex/CRH-Test (und hier speziell für den CRH-vermittelten Teil der Antwort) in der akuten Phase der Depression zuständig sind unterscheiden sich offensichtlich von denen, die zur Vermittlung des antidepressiven Effekts einschließlich der Herstellung der endokrinologischen Regulation notwendig sind.

Die Frage, ob das MRT über den Behandlungszeitraum gültig ist, sich also die makroskopische Hirnstruktur im Verlauf von ca. 83 Tagen (mittlerer Abstand zwischen den beiden Dex/CRH-Tests) nicht signifikant ändert, kann diskutiert werden. Zum einen weisen präklinische Arbeiten auf Stimulationen der Neurogenese durch Antidepressiva hin (Malberg et al 2000) zum anderen wurden Volumenzunahmen der grauen Substanz bei der PTSD, einer ebenfalls mit einer HPA-Achsen Dysregulation einhergehenden psychiatrischen Erkrankung, unter Behandlung mit Paroxetin gezeigt, wenngleich hier ebenfalls keine Kontrollgruppe bestand (Bremner and Vermetten 2004). Moore et al wiesen bei bipolaren Patienten, die mit Lithium behandelt wurden, eine verhältnismäßig globale Volumenzunahme der grauen Substanz nach (Moore et al 2000). Schließlich zeigten in-vivo Untersuchungen mittels VBM übungsbedingte lokale Cortexveränderung in einem Zeitfenster von drei Monaten (Draganski et al 2004).

4.3.5 Kausalitätsrichtung

In Anbetracht der im Kapitel 1 dargelegten Rolle limbischer Areale und des präfrontalen Cortex für die Regulation der HPA-Achse sowie aufgrund der tierexperimentell nachgewiesenen Veränderungen neuronaler, glialer und dendritischer Strukturen durch Kortikosteroide, müssen für die gefundenen Korrelationen unterschiedliche Richtungen des kausalen Zusammenhangs diskutiert werden:

1. Die gefundenen negativen Korrelationen zwischen HPA-Achsen Dysregulationsstärke und GM sind das Resultat von neurotoxischen Effekten, beispielsweise durch erhöhte Glukokortikoidspiegel. Folgende Beobachtungen unterstützen eine solche Möglichkeit:

- (a) Tierexperimentelle Daten sprechen für einen toxischen Einfluss von Glukokortikoiden bzw. Kortikosteroiden auf Neuronen, dendritische bzw. synaptischer Terminalstruktur und Neurogenese im Hippocampus (Uno et al 1994; Watanabe et al 1992; Wellman 2001; Woolley et al 1990) und auf die dendritische Struktur im präfrontalen Cortex (Cerqueira et al 2005).
- (b) Untersuchungen von unter Morbus Cushing leidenden Patienten zeigen eine mit dem Grad des Hypercortisolismus korrelierte Reduktion im HV, die nach Therapie rückgängig war (Starkmann et al 1992, 1999).
- (c) Untersuchungen an Patienten, die langjährig auf Grund asthmatischer und rheumatischer Erkrankungen mit Kortikosteroiden behandelt worden waren, zeigen Volumenminderungen der grauen Substanz im Bereich des Hippocampus (Brown et al 2004) und der Amygdala (Brown et al 2007).

2. Die gefundenen Korrelationen bilden den regulativen Einfluss limbischer sowie präfrontaler Netzwerke an der HPA-Achsen-Dysregulation und Re-Regulation ab. Unterschiede der kortikalen Struktur werden je nach psychopathologischem Zustand der Patienten und damit einhergehender HPA-Achsen-Dysregulation demaskiert.

- (a) Tierexperimentell ist ein regulatorischer Einfluss limbischer Strukturen einschließlich der Amygdala und des Hippocampus sowie präfrontaler Strukturen auf die HPA-Achse gut belegt (vgl. 1.2.2.5).
- (b) Einige Untersuchungen deuten hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen hirmorphologischen Veränderungen wie z. B. einem verringertem HV und psychiatrischer Erkrankung eher auf einen prädisponierenden Einfluss des HV hin (vgl. 1.3.1.2) (Gilbertson et al 2002; Lupien et al 2007).

3. Sowohl vorbestehende strukturelle Variationen als auch sekundäre Schädigungen neuronaler, glialer oder dendritischer Strukturen tragen zu den gefundenen Korrelationen zwischen Cortexstruktur und HPA-Achsen-Dysregulation bei.

Hierzu ist im Kontext der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung folgendes anzumerken:

Ad 1. Wie unter 1.4.1 geschildert, ist für die zum Aufnahmezeitpunkt festgestellte negative Korrelation zwischen Hippocampusvolumen und ACTH-Antwort eine Glukokortikoidbedingte Schädigung des Hippocampus zu diskutieren, wenngleich die Kausalitätsrichtung aus der vorliegenden Untersuchung nicht eindeutig zu klären ist.

Wie unter 1.2.2.5 diskutiert, sprechen tierexperimentelle Daten für eine zentrale Rolle der Amygdala in der HPA-Achsen-Regulation mit insgesamt primär stimulierendem Einfluss auf die HPA-Achse (Herman 2005; Dallman et al 2003), wenngleich auch abweichende Befunde existieren (Prewitt and Herman 1997). Vor diesem Hintergrund kann die Hypothese diskutiert werden, dass sowohl die in der SPM-Analyse als auch in der Analyse der lokalen Volumina detektierten negativen Korrelationen zwischen Amygdalavolumen und sowohl der Cortisol- wie auch der ACTH-Antwort eher für eine kausale Schädigung der Amygdala durch Glukokortikoide sprechen, da physiologischerseits bei Gesunden eine positive Korrelation zwischen Amygdala-Volumen und HPA-Achsen-Hormonantwort zu erwarten wäre.

Gestützt würde diese Interpretation durch eine jüngere Untersuchung von Brown et al, die in einem Kollektiv langjährig mit exogenen Kortikosteroiden behandelter Patienten ein vermindertes Amygdalavolumen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachweisen konnten (Brown et al 2007). Einschränkend muss festgestellt werden, dass solche erwartbaren positiven Korrelationen bei Gesunden nicht berichtet wurden, und dass kontinuierlich exogen zugeführte Kortikosteroide nicht mit der zentralen HPA-Dysregulation bei Depression vergleichbar sind (Gold et al 2002).

Zudem bestand in der vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang zwischen der Zahl depressiver Vorepisoden oder der Dauer der Indexepisode und dem Amygdalavolumen, wie das unter Annahme einer kumulativen, Glukokortikoid-bedingten Schädigung zu erwarten wäre. Auch eine Einteilung der Patienten in Ersterkrankungen und rezidivierende Verläufe erbrachte keine Unterschiede.

Zudem wurde in der automatischen Regionalvolumetrie keine Unterscheidung der einzelnen Amygdalakerne vorgenommen, sodass möglicherweise differentielle Effekte, wie diese zum Teil für die hippocampalen Subregionen gezeigt werden konnten, bezüglich der Amygdala nicht erfasst würden.

Ad 2. Auf der anderen Seite scheinen die mittels der regionalen Volumenanalyse gefundene positive Korrelation zwischen dem Volumen des Hippocampus und dem einzelner hippocam-

paler Subregionen wie dem Subiculum und der Hormonantwort im Dex/CRH-Test eher gegen eine neurotoxisch bedingte Schädigung zu sprechen. Ähnlich kann für den posterioren subgenualen Cortex argumentiert werden. Insgesamt sollte festgestellt werden, dass die funktionelle Relevanz von Volumenzunahmen der grauen Substanz einzelner Gehirnstrukturen, wie sie im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen immer wieder berichtet werden, gegenwärtig nicht eindeutig zu bestimmen ist.

Ad 3. Eine Kombination beider Aspekte erscheint insbesondere für die gefundenen negativen Korrelationen zwischen linksseitigem Hippocampusvolumen und ACTH-Antwort denkbar (vgl. 1.4.1). Auch für die negativen Korrelationen im Fall der Amygdala ist ein solcher Circulus vitiosus zu diskutieren. So könnte eine Glukokortikoidbedingte Schädigung der Struktur zu einer pathologischen Entgleisung des Feedback-Mechanismus führen. Allerdings sprechen wie erwähnt die meisten (Herman 2005), aber nicht alle (Prewitt and Herman 1997) tierexperimentellen Daten für einen Abfall der HPA-Achsen Aktivität nach Läsionen der Amygdala.

4.4 Vergleichende Betrachtung der Befunde zur Therapieantwort und zur HPA-Achsen-Dysregulation

Die mit der Therapieantwort korrelierenden Cortexareale umfassten den infralimbischen Cortex, Hippocampus-Amygdala linksbetont und große Anteile des lateralen PFC ebenfalls linksbetont. Grundsätzlich fanden sich mit den HPA-Korrelationen bei Aufnahme und Entlassung hierbei Überschneidungen: Niedrigere Volumina im vorderen Bereich des HA-Komplexes zeigten in den unabhängigen Analysen einen Zusammenhang zwischen dem Ausmass der akuten HPA-Dysregulation und der Therapieantwort. Wenn die unabhängige Vorhersagekraft der endokrinologischen Dysregulation auf die Therapieansprache mit in Betracht gezogen wird, die sich eher auf die die basale Non-Suppression und nicht auf die CRH-stimulierten Antworten bezieht (Ising et al 2006), kann die negative Korrelation des HA-Komplexes bei Aufnahme weitgehend integriert werden. Insbesondere zeigten sich auch keine negativen Korrelationen mit den basalen CORT- und ACTH-Werten bei Aufnahme, die diesen wiederholt gezeigten Zusammenhang gestört hätten.

Bei beiden Beobachtungsebenen (Therapie-Antwort: Conjunction-Analyse, HPA-Achse: Regionalanalyse) fiel das Subiculum als funktionell wichtige Teilregion des Hippocampus auf. In der Therapieresponse-Analyse mittels Konjunktion war dieses Areal mit einer günstigen

linearen und kubischen Antwort assoziiert (s. Abbildung 6.1), also einer früh einsetzenden und insgesamt günstigen klinischen Response. Die entscheidende Beobachtung bzgl. der HPA/Subiculum-Interaktion ist, dass nur in der akuten Situation eine positive Korrelation zwischen Subiculum-Volumen und basalen Hormonwerten bestand, die bei Entlassung nicht mehr nachweisbar war. Dies begünstigt ein Modell, in dem die strukturelle Integrität des Subiculum für die Regulation des Dex-reagiblen Anteils in der akuten Depression eine Rolle spielt, und die vorbeschriebene günstige Ausgangssituation für ein Ansprechen auf eine HPA-regulierende antidepressive Therapie schafft (Dex-Non-Suppression). Ein Einbruch dieser Funktion würde daher auch die ungünstige Prognose kleinerer Volumina des Subiculus oder des gesamten Hippocampus für die Therapieansprache über die HPA-Regulation erklären.

Bezüglich des Entlassungs-Dex/CRH-Tests zeigten sich ebenfalls Überlappungen mit Therapie-Response-relevanten Arealen, vor allem im orbitofrontalen und temporolateren, weniger jedoch in dem bei Aufnahme prominenten temporomesialen Bereich. Die Ausdehnung der HPA-Korrelationen inkorporierte hier die fokal beschränkteren OMPFC Effekt bei der Therapieresponse-Korrelation. Diese Dissoziation ist entscheidend und spiegelt - da für Analyse die gleichen Bilder verwendet wurden - die Dissoziation zwischen HPA-Reregulation und klinischer Response wider: nicht alle mit der HPA-Reregulation negativ korrelierten Areale sind auch gleichsinnig mit der klinischen Therapieresponse verknüpft. Der posteriore OMPFC und in der umgekehrten Richtung der posteriore sgACC (Regionalvolumenanalyse) überlappten sich zwischen beiden Analysen, während der temporolaterale Cortex jeweils nur bei der HPA-Analyse und der linkslaterale PFC nur bei der Therapieresponse-Analyse in Erscheinung trat. Ebenso war keine Überlappung zwischen dem positiv mit der HPA-Antwort korreliertem PCC und eventuellen paradoxen Korrelationen mit der klinischen Therapieantwort zu finden. Diese traten in flüchtiger Form nur rechtstemporalateral in Form von flüchtigen positiven Korrelationen mit dem initialen HAMD Score auf.

4.5 Methodische Aspekte

4.5.1 Merkmale der klinischen Stichprobe

Bei der untersuchten Stichprobe handelte es sich um Patienten, die in einer spezialisierten klinischen Einrichtung (Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München) von niedergelassenen

Nervenärzten bzw. Psychiatern zur stationären Behandlung eines depressiven Syndroms zuverwiesen wurden. Insofern ist eine gewisse Selektion der Patienten hin zu komplizierten, chronischen bzw. therapieresistenteren Verläufen wahrscheinlich. Es kann daher nicht zwingend davon ausgegangen werden, dass die untersuchte Stichprobe repräsentativ für die Gesamtpopulation und speziell für ambulant behandelte depressive Patienten ist.

In die vorliegende Untersuchung wurden neben unipolar depressiven Patienten auch Patienten mit einer depressiven Episode auf der Grundlage einer bipolaren affektiven Störung eingeschlossen.

Da einige Autoren bei der bipolaren und der unipolaren Depression von Unterschieden in der zu Grunde liegenden Neurobiologie ausgehen, wird die gemeinsame Analyse solcher Patienten als kritisch gesehen.

Hier gilt es jedoch festzuhalten, dass von den ursprünglich als unipolar diagnostizierten Patienten ca. 1.2 % jährlich zur Diagnose einer bipolaren affektiven Störung konvertieren (Angst et al 2005). Goldberg und Kollegen konnten in einer Längsschnitt-Untersuchung aufzeigen, dass 46 % einer Kohorte stationär wegen einer depressiven Episode behandelter Patienten im Laufe von 15 Jahren eine hypomanische oder manische Episode entwickelten (Goldberg et al 2001). Dies bedeutet auch, dass die Untersuchung einer zunächst als unipolar deklarierten Stichprobe immer bipolare Verläufe enthält. In der vorliegenden Untersuchung unterschieden sich bipolare Patienten nicht signifikant von unipolaren Patienten hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht, und Ersterkrankungsalter. Bipolare Patienten wiesen signifikant mehr depressive Vorepisoden sowie signifikant mehr vorausgegangene Behandlungsversuche auf. Bezüglich der einzelnen Komponenten der Therapieantwort bestand dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen bipolaren und unipolaren Patienten. Dagegen erhielten mehr bipolare Patienten eine Behandlung mit Lithium. Dies erhält besondere Relevanz vor dem Hintergrund, dass unter Lithium-Therapie erhöhte Cortisol- und ACTH-Antworten im Dex/CRH-Test gezeigt wurden (Bschor et al 2002). Da sich die Cortisol- und ACTH-Antworten allerdings nicht zwischen bipolaren und unipolaren Patienten unterschieden, kann davon ausgegangen werden, dass der Einfluss der Lithium-Medikation in der vorliegenden Untersuchung zu keinen signifikanten Verzerrungen der Hormonantworten führte.

Auch Patienten mit psychotischen Merkmalen wurden in die Untersuchung eingeschlossen, allerdings nur, wenn die psychotischen Symptome im Rahmen der depressiven Grunderkrankung

kung auftraten, nicht aber wenn Hinweise für das Vorliegen einer schizophrenen oder wahnhaften Grunderkrankung bestanden.

Die Gruppe der psychotischen Patienten zeigten keine signifikanten Unterschied bezüglich des Alters oder Geschlecht. Signifikante Unterschiede bestanden erwartungsgemäß im Hamilton-Wert bei Aufnahme sowie in allen weiteren Hamilton-Werten sowie in der Therapieantwortkomponente N, die stark durch den Hamilton-Wert bei Aufnahme beeinflusst wird. Obwohl ein Zusammenhang zwischen psychotischer Depression und stärkerer Dysregulation der HPA-Achse berichtet wird (Contreras et al 2007), bestanden bezüglich der Cortisol- und ACTH-Antworten in dieser Stichprobe keine signifikanten Unterschiede zwischen psychotischen und non-psychotischen Patienten.

Wie bereits erwähnt stellt die naturalistische Behandlung in der vorliegenden Untersuchung bei Fehlen einer Kontrollgruppe eine Einschränkung dar, wenn es darum geht, Veränderungen der Psychopathologie oder endokrinologischer Parameter auf die psychopharmakologische Behandlung zurückzuführen, da für den Einfluss anderer Variablen, wie den stationären Behandlung oder auch den Spontanverlauf der Erkrankung nicht kontrolliert werden kann.

4.5.2 Methodische Aspekte der Bildverarbeitung, der Neuroradiologie und der

Statistik

VBM-Ansatz: Bisherige Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen HPA-Achsen-Regulation und der Gehirnstruktur setzten nach dem Stand des Wissens des Autors wie unter 1.4.2 ausführlich dargelegt ausschließlich volumetrische Methoden ein. Dagegen wurde in der vorliegenden Untersuchung erstmals ein voxelbasierter und somit ein von regionalen a-priori Hypothesen freier Ansatz verfolgt. Hierdurch können auch größere und diffus begrenzte Netzwerke detektiert werden. Die Rückzuordenbarkeit der Effekt-Cluster ist dabei aufgrund der Vorverarbeitungsschritte auf ca. 10-12 mm intrinsisch begrenzt. Ergänzend wurde daher auch automatische regionale Volumetrie verwendet, die Landmarken-basiert durch zytoarchitektonische, validierte Volumetriemasken (Amunts et al 2007; Eickhoff et al 2005) gesteuert wird. Dieser der manuellen Volumetrie ähnliche Ansatz ist für die spätere Extraktion von Biomarkern oder genetische Analysen geeignet, da er automatisierbar ist. Ein weiterer Vorteil Landmarkenbasierter Verfahren ist, dass hierdurch eine gemeinsame Diskussionsgrundlage

für den Vergleich mit anderen Arbeiten besteht. Der VBM-Ansatz kann die Spezifität regionaler Ergebnisse erhöhen, in dem negative Resultate in angrenzenden Arealen mit interpretiert werden: dies wurde beispielsweise bei der Detektion des Zusammenhangs zwischen infralimbischem Cortex und Therapieresponse deutlich. Bei der multiplen Testkorrektur fehlen bisher für VBM elegante Methoden, um die Effekte je nach biologischer Antizipation statistisch zu gewichten. Im konservativen Ansatz, zum Beispiel bei der *Whole-Brain-Testkorrektur*, besteht so die Gefahr, dass Effekte übersehen werden. Die Koregistrierungsqualität wurde für den bisher kaum in VBM berichteten infralimbischen Cortex eigens überprüft (s. Abbildung 2.8 im Methodenteil sowie Abbildung 6.1 im Anhang). Da Verletzungen der Normalitätsannahme auch nach räumlicher Glättung bestehen bleiben können, bleibt ein unbekanntes Risiko dafür, dass falsch positive Cluster erzeugt werden. Eine Überschätzung der Clustergröße wurde durch die Art der multiplen Testkorrektur etwas gedämpft (Hayasaka et al 2004). Eine Alternative, die nicht zum Einsatz kam, ist die direkte Prüfung der Karten gegenüber Verletzungen der Normalitätsannahme für die Fehler. Die übergenaue Beschreibung von anatomischen Mustern auf der Basis von signifikanten Cluster und nicht Voxeln ist nicht unumstritten; streng genommen dürfen voxelweise Beschreibungen nur für voxelweise testkorrigierte Ergebnisse vorgenommen werden.

In der Untersuchung psychiatrischer Erkrankungen widmeten sich bisher wenige Studien dem direkten Vergleich volumetrischer und voxelbasierter Methoden. Eine Arbeit von Corbo et al (2005), die in diesem Zusammenhang erwähnenswert ist, fand in einer Untersuchung der PTSD divergierende Ergebnisse. Beim Vergleich von unter einer PTSD-leidender Patienten mit gesunden Kontrollpersonen mittels manueller Volumetrie zeigte sich, dass mittels Volumetrie keine Unterschiede im ACC, mittels VBM dagegen signifikante Unterschiede in der Dichte der grauen Substanz detektiert wurden, die von den Autoren durch Einsatz probabilistischer Karten als Formveränderungen eingeordnet werden konnten (Corbo et al 2005). In den hier beschriebenen Arbeiten konvergierten Regionalergebnisse und VBM Ergebnisse weitgehend, insbesondere für die wichtigen HA Befunde. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die positiven Korrelationen zwischen dem sgACC und HPA-Parametern in VBM nicht detektiert wurden. Die Ursache ist vermutlich vor allem darin zu sehen, dass für eine Clustersignifikanz relativ große Clustergrößen notwendig sind. Es ist daher für diese Frage gerechtfertigt, mit einer Regionalmaske die VBM-Analyse zu wiederholen.

Läsionen der weißen Substanz: Läsionen der weißen Substanz können zu Fehlsegmentierungen führen, die jedoch in SPM die Endresultate wenig beeinflussten (O'Sullivan et al 2007). Da solche Läsionen, wie sie gehäuft bei vaskulären Risikofaktoren vorkommen, auch in diesem Sample vorhanden waren, hätte idealerweise eine statistische Korrektur um das Läsionvolumen erfolgen können. Dem ist entgegenzuhalten, dass nur wenige Fälle kleinere lakunäre Infarkte aufwiesen, die tatsächlich zu sekundärer Cortexdegeneration führen könnten. Es ist jedoch diskutabel, ob bei Korrelationen mit der Therapieansprache nicht Läsionen der weißen Substanz als in manchen Studien beschriebener, unabhängiger Einflussfaktor mit integriert werden sollten (Alexopoulos et al 2002).

Regionalvolumen-Statistik: Hier wurde wegen der Neuartigkeit der Methode und der unbekannt Sensitivität der regionalen Volumetrie trotz des explorativen Charakters keine multiple Testkorrektur durchgeführt. Ausgleichend dafür wurden jedoch Trendeffekte und nicht in beiden Hormonen (CORT und ACTH) sichtbare Effekte nicht in der Diskussion belastet.

4.5.3 Neurobiologisches Korrelate der grauen Substanz Veränderungen

Bezüglich der in der vorliegenden Untersuchung mittels VBM nachgewiesenen Alterationen der Gehirnstruktur stellt sich die grundsätzliche Frage nach dem zugrunde liegenden Korrelat auf der zellulären Ebene (May et al 2006). Dies trifft speziell für Untersuchungen zu, die Kollektive gesunder und erkrankter Patienten vergleichen. Im vorliegenden Fall erfolgte dagegen eine Untersuchung innerhalb eines Kollektivs depressiver Patienten. Dies bedeutet, dass bereits innerhalb der Patientengruppe, also "relativ", Strukturvariationen eine Auswirkung direkt auf der Verhaltensebene (Therapieansprache) oder auf endokrinologische Funktionen nach sich ziehen, ohne dass diese Veränderungen im Vergleich zu Probanden offensichtlich wären. Unverändert bleibt die Frage nach dem zellulären Substrat makroskopischer Volumenunterschiede des Cortex. Zunächst erscheint es nahe liegend, Veränderungen im Volumen grauer Substanz mit neuronaler Pathologie in Verbindung zu bringen. So ist bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise der Alzheimer Demenz (AD), für die eine neurogenerative Ätiopathogenese angenommen wird, davon auszugehen, dass die kernspintomographisch messbare Volumenabnahme des Hippocampus auf einen Untergang von Nervenzellen zurückzuführen ist. Dabei liegt die in post-mortem Untersuchungen ermittelte Korrelation zwischen dem kernspintomographisch determinierten hippocampalen Volumen und der Zahl hippocampaler Neuronen bei $r=0.9$ (de Leon, unveröffentlichte Daten, zitiert in

(Starkman et al 1999)). Theoretisch wären die relativen Verminderungen im Volumen der grauen Substanz also auf einen Verlust von Nervenzellen zurückzuführen. Allerdings konnten, wie unter 1.4.1. geschildert, post-mortem Analysen von Lucassen et al (2001) keine Hinweise für eine der AD vergleichbare Neuropathologie oder eine gesteigerte Apoptose in Neuronen bei depressiven Patienten finden (Lucassen et al 2001; Muller et al 2001), während Rajkowska von einer deutlichen Verminderung in der Dichte pyramidalen Nervenzellen im orbitofrontalen Cortex älterer depressiver Patienten berichtete (Rajkowska et al 2005). Mehrere post-mortem-Studien verweisen auf eine Pathologie im glialen Zellkompartiment in frontalen und limbischen Gehirnregionen depressiver Patienten hin (zusammengefasst in Rajkowska 2007). Diesen Befunden wird zunehmend Beachtung geschenkt auf Grund der unterstützenden Funktion, die Astrozyten für den Stoffwechsel bestimmter Neurotransmitter wie Glutamat und GABA in Nervenzellen spielen, sowie auf Grund der Wichtigkeit, die Oligodendrozyten für die Integrität von Bahnen der weißen Substanz einnehmen, da sich sowohl Veränderungen des Glutamat-Stoffwechsels (Auer et al 2000) als auch pathologische Veränderungen der weißen Substanz (Alexopoulos et al 2002) bei der Depression finden lassen. Stockmeier et al. fanden zudem post-mortem Hinweise für eine signifikante Reduktion des Neuropils, also unmyelinierter axonaler und dendritischer Fortsätze von Nervenzellen, im Hippocampus depressiver Patienten (Stockmeier et al 2004). Schließlich werden von einigen Autoren Veränderungen des Wasserhaushalts, so z. B. im Falle des Hippocampus, mit beobachteten Volumenveränderungen in Verbindung gebracht (Krishnan et al 1991; Lucassen et al 2001; Muller et al 2001).

4.6 Schlussfolgerungen

In einem Kollektiv depressiver Patienten konnten erstmals Zusammenhänge zwischen Cortextmorphologie und Therapieansprache sowie zwischen Cortextmorphologie und endokrinen Parametern aus dem Dex/CRH-Test bei Aufnahme und entlassungsnah hergestellt werden. Die Therapieansprache-relevanten Areale umfassten den infralimbischen Bereich, temporomesiale Cortices linksbetont einschliesslich des hippocampal-amygdaloiden Komplexes und ebenfalls linksbetont laterale präfrontale Areale. Infralimbische und hippocampale Substrukturen zeigten hier mitunter im Detail unterschiedliche Assoziationen mit langsamen und schnellen Therapieantwort-Komponenten. Die HPA-Achsenregulation, vor allem der stimulierte Anteil der Hormonantworten in der akuten Depression stand relativ selektiv in

Zusammenhang mit temporomesialen Cortices einschließlich der Amygdala. Eine besondere Rolle für die Dysregulation während der akuten Phase scheint das Subiculum mit einer Assoziation zu den basalen, Dexamethason-beeinflussten Hormonwerten bei Aufnahme zu haben. Dieser Einfluss war ebenso wie der für die Amygdala beschriebene Einfluss auf die CRH-induzierten Hormonwerte bei Entlassung nicht mehr sichtbar. Schlussfolgernd scheint der regulatorische Einfluss auf die HPA-Achse anhand struktureller Daten erst unter starker Belastung (hier akute Depression) erkennbar. Ein mit einer unvollständigen Re-Regulation der HPA-Achse korrelierendes orbitofrontales und temporolaterales anatomisches Muster zeigte Überlappungen mit Therapieansprache-assoziierten Arealen. In der ergänzend durchgeführten automatischen Regionalvolumetrie, die soweit möglich, auf der Basis zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten durchgeführt wurde, fiel das posteriore sgACC mit positiv korrelierten, stimulierten Hormonantworten bei Aufnahme und Entlassung auf. Aufgrund der funktionellen Relevanz dieses Areals, wie in zahlreichen funktionellen und anatomischen Vorstudien belegt, sollte dieser Zusammenhang weiter aufgeklärt werden.

5. Literaturverzeichnis

- Aihara M, Ida I, Yuuki N, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, et al (2007): HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Res* 155:245-256.
- Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, Murphy CF, Lim KO (2002): Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 159:1929-1932.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M (1997): 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 54:915-922.
- Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, Madsen TM (2003): Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 54:703-709.
- Altman J, Das GD (1965): Post-natal origin of microneurons in the rat brain. *Nature* 207:953-956.
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J (1998): Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 55:663-664.
- Amunts K, Schleicher A, Zilles K (2007): Cytoarchitecture of the cerebral cortex--more than localization. *Neuroimage* 37:1061-1065; discussion 1066-1068.
- Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, et al (2003): The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 12:3-21.
- Appelhof BC, Huyser J, Verweij M, Brouwer JP, van Dyck R, Fliers E, et al (2006): Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression). *Biol Psychiatry* 59:696-701.
- Arriza JL, Simerly RB, Swanson LW, Evans RM (1988): The neuronal mineralocorticoid receptor as a mediator of glucocorticoid response. *Neuron* 1:887-900.
- Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F (2000): Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 47:305-313.

- Axelson DA, Doraiswamy PM, McDonald WM, Boyko OB, Tupler LA, Patterson LJ, et al (1993): Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Res* 47:163-173.
- Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, et al (2004): Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 161:99-108.
- Barden N, Reul JM, Holsboer F (1995): Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci* 18:6-11.
- Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al (1989): Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 46:243-250.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ (1992): The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med* 22:607-615.
- Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, et al (2006): Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science* 311:864-868.
- Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, et al (1994): Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 36:381-388.
- Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS (1994): The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 151:979-986.
- Bookstein FL (2001): "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage* 14:1454-1462.
- Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD (2002): Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* 51:342-344.
- Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL (2002): Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 52:404-412.
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000): Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157:115-118.

- Bremner JD, Vermetten E (2004): Neuroanatomical changes associated with pharmacotherapy in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1032:154-157.
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, et al (2002): Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 51:273-279.
- Brezun JM, Daszuta A (1999): Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience* 89:999-1002.
- Brody AL, Saxena S, Silverman DH, Alborzian S, Fairbanks LA, Phelps ME, et al (1999): Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Res* 91:127-139.
- Brown ES, D JW, Frol A, Bobadilla L, Khan DA, Hanczyc M, et al (2004): Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry* 55:538-545.
- Brown ES, Woolston DJ, Frol AB (2007): Amygdala Volume in Patients Receiving Chronic Corticosteroid Therapy. *Biol Psychiatry*.
- Bschor T, Adli M, Baethge C, Eichmann U, Ising M, Uhr M, et al (2002): Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology* 27:470-478.
- Buchanan TW, Kern S, Allen JS, Tranel D, Kirschbaum C (2004): Circadian regulation of cortisol after hippocampal damage in humans. *Biol Psychiatry* 56:651-656.
- Caetano SC, Kaur S, Brambilla P, Nicoletti M, Hatch JP, Sassi RB, et al (2006): Smaller cingulate volumes in unipolar depressed patients. *Biol Psychiatry* 59:702-706.
- Campbell S, MacQueen G (2006): An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19:25-33.
- Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM (2004): Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 161:598-607.
- Canteras NS, Swanson LW (1992): Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: a PHAL anterograde tract-tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 324:180-194.
- Carmichael ST, Price JL (1995): Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363:615-641.
- Carmichael ST, Price JL (1996): Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol* 371:179-207.

- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, et al (1981): A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 38:15-22.
- Cerqueira JJ, Mailliet F, Almeida OF, Jay TM, Sousa N (2007): The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *J Neurosci* 27:2781-2787.
- Cerqueira JJ, Pego JM, Taipa R, Bessa JM, Almeida OF, Sousa N (2005): Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *J Neurosci* 25:7792-7800.
- Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, Bullmore E (2007): Brain Imaging Correlates of Depressive Symptom Severity and Predictors of Symptom Improvement After Antidepressant Treatment. *Biol Psychiatry*.
- Clark CP, Brown GG, Frank L, Thomas L, Sutherland AN, Gillin JC (2006): Improved anatomic delineation of the antidepressant response to partial sleep deprivation in medial frontal cortex using perfusion-weighted functional MRI. *Psychiatry Res* 146:213-222.
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Ritchie JC, Aque M (1993): The dexamethasone suppression test and quantitative cerebral anatomy in depression. *Biol Psychiatry* 33:442-449.
- Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, Meichel K, Hagen T, Bohrer M, Heuser I (2007): Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res* 41:553-560.
- Contreras F, Menchon JM, Urretavizcaya M, Navarro MA, Vallejo J, Parker G (2007): Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. *J Affect Disord* 100:65-73.
- Coppen A (1967): The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113:1237-1264.
- Corbo V, Clement MH, Armony JL, Pruessner JC, Brunet A (2005): Size versus shape differences: contrasting voxel-based and volumetric analyses of the anterior cingulate cortex in individuals with acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 58:119-124.
- Coryell W, Nopoulos P, Drevets W, Wilson T, Andreasen NC (2005): Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *Am J Psychiatry* 162:1706-1712.
- Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP (2002): Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex* 12:386-394.

- Critchlow V, Liebelt RA, Bar-Sela M, Mountcastle W, Lipscomb HS (1963): Sex difference in resting pituitary-adrenal function in the rat. *Am J Physiol* 205:807-815.
- Cuijpers P, Smit F (2002): Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 72:227-236.
- Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH (2003): The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry* 160:64-75.
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F (2005): Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 6:463-475.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, Landis H, Heninger GR (1989): Neuroendocrine and behavioral effects of dietary tryptophan restriction in healthy subjects. *Life Sci* 45:2323-2332.
- Deuschle M, Schmider J, Weber B, Standhardt H, Korner A, Lammers CH, et al (1997): Pulse-dosing and conventional application of doxepin: effects on psychopathology and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system. *J Clin Psychopharmacol* 17:156-160.
- Di S, Malcher-Lopes R, Halmos KC, Tasker JG (2003): Nongenomic glucocorticoid inhibition via endocannabinoid release in the hypothalamus: a fast feedback mechanism. *J Neurosci* 23:4850-4857.
- Diorio D, Viau V, Meaney MJ (1993): The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci* 13:3839-3847.
- Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A (2004): Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427:311-312.
- Drevets WC, Bogers W, Raichle ME (2002a): Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:527-544.
- Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME (2002b): Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* 71:431-447.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Jr., Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME (1997): Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386:824-827.
- Drevets WC, Thase ME, Moses-Kolko EL, Price J, Frank E, Kupfer DJ, Mathis C (2007): Serotonin-1A receptor imaging in recurrent depression: replication and literature review. *Nucl Med Biol* 34:865-877.

- Duman RS, Vaidya VA (1998): Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures. *J Ect* 14:181-193.
- Dunlop BW, Nemeroff CB (2007): The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 64:327-337.
- Dunn JD, Orr SE (1984): Differential plasma corticosterone responses to hippocampal stimulation. *Exp Brain Res* 54:1-6.
- Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K (2005): A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25:1325-1335.
- Eisch AJ, Bolanos CA, de Wit J, Simonak RD, Pudiak CM, Barrot M, et al (2003): Brain-derived neurotrophic factor in the ventral midbrain-nucleus accumbens pathway: a role in depression. *Biol Psychiatry* 54:994-1005.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH (1998): Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4:1313-1317.
- Fawcett J (1994): Antidepressants: partial response in chronic depression. *Br J Psychiatry Suppl*:37-41.
- Figueiredo HF, Bruestle A, Bodie B, Dolgas CM, Herman JP (2003): The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor. *Eur J Neurosci* 18:2357-2364.
- Fornito A, Whittle S, Wood SJ, Velakoulis D, Pantelis C, Yucel M (2006): The influence of sulcal variability on morphometry of the human anterior cingulate and paracingulate cortex. *Neuroimage* 33:843-854.
- Freedman LJ, Insel TR, Smith Y (2000): Subcortical projections of area 25 (subgenual cortex) of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 421:172-188.
- Frieboes RM, Sonntag A, Yassouridis A, Eap CB, Baumann P, Steiger A (2003): Clinical outcome after trimipramine in patients with delusional depression - a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 36:12-17.
- Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, et al (2002a): Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry* 51:708-714.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Groll C, Jager M, et al (2002b): Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 159:1112-1118.

- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, et al (2004a): Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 65:492-499.
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, Baghai T, Rujescu D, Leinsinger G, et al (2004b): Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61:177-183.
- Frodl T, Schule C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, et al (2007): Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 64:410-416.
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Rosinsky N, Ring HA, Pazzaglia PJ, et al (1997): Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:55-63.
- Gervasoni N, Bertschy G, Osiek C, Perret G, Denis R, Golaz J, et al (2004): Cortisol responses to combined dexamethasone/CRH test in outpatients with a major depressive episode. *J Psychiatr Res* 38:553-557.
- Gibbons JL, Mc HP (1962): Plasma cortisol in depressive illness. *J Psychiatr Res* 1:162-171.
- Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK (2002): Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 5:1242-1247.
- Gillespie CF, Nemeroff CB (2005): Hypercortisolemia and depression. *Psychosom Med* 67 Suppl 1:S26-28.
- Gitlin MJ, Gerner RH (1986): The dexamethasone suppression test and response to somatic treatment: a review. *J Clin Psychiatry* 47:16-21.
- Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE (2001): Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 158:1265-1270.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14:21-36.
- Gould E, Tanapat P (1999): Stress and hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 46:1472-1479.
- Grasser A, Moller A, Backmund H, Yassouridis A, Holsboer F (1996): Heterogeneity of hypothalamic-pituitary-adrenal system response to a combined dexamethasone-CRH test in multiple sclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104:31-37.

- Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al (2007): Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biol Psychiatry*.
- Hamilton M (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62.
- Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, O'Keefe JA (1994): Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Horm Behav* 28:464-476.
- Hayasaka S, Phan KL, Liberzon I, Worsley KJ, Nichols TE (2004): Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *Neuroimage* 22:676-687.
- Herman JP, Cullinan WE (1997): Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20:78-84.
- Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE (2003): Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 24:151-180.
- Herman JP, Mueller NK (2006): Role of the ventral subiculum in stress integration. *Behav Brain Res* 174:215-224.
- Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H (2005): Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:1201-1213.
- Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F (1994a): The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 28:341-356.
- Heuser IJ, Gotthardt U, Schweiger U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, Holsboer F (1994b): Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiol Aging* 15:227-231.
- Heuser IJ, Schweiger U, Gotthardt U, Schmider J, Lammers CH, Dettling M, et al (1996): Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 153:93-99.
- Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, et al (2006): Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res* 40:59-69.
- Holsboer F (1987): Psychoneuroendocrine strategies. *Adv Psychosom Med* 17:185-233.
- Holsboer F (2000): The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23:477-501.

- Holsboer F, Barden N (1996): Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev* 17:187-205.
- Holsboer F, Gerken A, von Bardeleben U, Grimm W, Beyer H, Muller OA, Stalla GK (1986): Human corticotropin-releasing hormone in depression--correlation with thyrotropin secretion following thyrotropin-releasing hormone. *Biol Psychiatry* 21:601-611.
- Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC (1995): Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 62:340-347.
- Ising M, Horstmann S, Kloiber S, Lucae S, Binder EB, Kern N, et al (2006): Combined Dexamethasone/Corticotropin Releasing Hormone Test Predicts Treatment Response in Major Depression-A potential Biomarker? *Biol Psychiatry*.
- Ising M, Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Modell S, Holsboer F (2005a): The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29:1085-1093.
- Ising M, Lauer CJ, Holsboer F, Modell S (2005b): The Munich vulnerability study on affective disorders: premorbid neuroendocrine profile of affected high-risk probands. *J Psychiatr Res* 39:21-28.
- Jacobson L, Sapolsky R (1991): The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 12:118-134.
- Jay TM, Witter MP (1991): Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 313:574-586.
- Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TE, Matthews PM, Rushworth MF, Katz E, et al (2007): Anatomical Connectivity of the Subgenual Cingulate Region Targeted with Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Cereb Cortex*.
- Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM (2002): Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 109:143-148.
- Kawakami M, Seto K, Terasawa E, Yoshida K, Miyamoto T, Sekiguchi M, Hattori Y (1968): Influence of electrical stimulation and lesion in limbic structure upon biosynthesis of adrenocorticoid in the rabbit. *Neuroendocrinology* 3:337-348.
- Keller-Wood ME, Dallman MF (1984): Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev* 5:1-24.

- Kempermann G (2002): Regulation of adult hippocampal neurogenesis - implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disord* 4:17-33.
- Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, et al (2001): Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 158:899-905.
- Kessler RC (2003): Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord* 74:5-13.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005): Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62:617-627.
- Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH (1999): Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med* 61:154-162.
- Kitay JI (1961): Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinology* 68:818-824.
- Kitay JI (1963): Effects Of Testosterone On Pituitary Corticotrophin And Adrenal Steroid Secretion In Male And Female Rats. *Acta Endocrinol (Copenh)* 43:601-608.
- Klerman GL (1985): Diagnosis of psychiatric disorders in epidemiologic field studies. *Arch Gen Psychiatry* 42:723-724.
- Krishnan KR, Doraiswamy PM, Figiel GS, Husain MM, Shah SA, Na C, et al (1991): Hippocampal abnormalities in depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 3:387-391.
- Kumsta R, Entringer S, Koper JW, van Rossum EF, Hellhammer DH, Wust S (2007): Sex specific associations between common glucocorticoid receptor gene variants and hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry* 62:863-869.
- Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Ising M, Fuchs B, Majer M, et al (2003): Pharmacological and nonpharmacological factors influencing hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis reactivity in acutely depressed psychiatric in-patients, measured by the Dex-CRH test. *Neuropsychopharmacology* 28:2169-2178.
- Lange C, Irle E (2004): Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med* 34:1059-1064.
- Lucassen PJ, Muller MB, Holsboer F, Bauer J, Holtrop A, Wouda J, et al (2001): Hippocampal apoptosis in major depression is a minor event and absent from subareas at risk for glucocorticoid overexposure. *Am J Pathol* 158:453-468.

- Luo C, Xu H, Li XM (2005): Quetiapine reverses the suppression of hippocampal neurogenesis caused by repeated restraint stress. *Brain Res* 1063:32-39.
- Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, et al (1998): Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1:69-73.
- Lupien SJ, Evans A, Lord C, Miles J, Pruessner M, Pike B, Pruessner JC (2007): Hippocampal volume is as variable in young as in older adults: implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage* 34:479-485.
- Lyons DM, Yang C, Sawyer-Glover AM, Moseley ME, Schatzberg AF (2001): Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry* 58:1145-1151.
- MacLulich AM, Ferguson KJ, Wardlaw JM, Starr JM, Deary IJ, Seckl JR (2006): Smaller left anterior cingulate cortex volumes are associated with impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1591-1594.
- MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al (2003): Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:1387-1392.
- Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingstrom A (2000): Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 47:1043-1049.
- Magarinos AM, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E (1996): Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci* 16:3534-3540.
- Magnotta VA, Harris G, Andreasen NC, O'Leary DS, Yuh WT, Heckel D (2002): Structural MR image processing using the BRAINS2 toolbox. *Comput Med Imaging Graph* 26:251-264.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS (2000): Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 20:9104-9110.
- Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H (2007): Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand* 116:174-181.
- Margulies DS, Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP (2007): Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex. *Neuroimage* 37:579-588.

- Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, et al (1990): Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am J Psychiatry* 147:1313-1317.
- May A, Gaser C, Langenecker SA, Kennedy SE, Guidotti LM, Briceno EM, et al (2006): Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain
- Mayberg HS (1997): Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:471-481.
- Mayberg HS (2003): Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 65:193-207.
- Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al (1997): Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 8:1057-1061.
- Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA (2000): Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 48:830-843.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, et al (2005): Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651-660.
- McCormick LM, Ziebell S, Nopoulos P, Cassell M, Andreasen NC, Brumm M (2006): Anterior cingulate cortex: an MRI-based parcellation method. *Neuroimage* 32:1167-1175.
- Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, et al (2000): Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med* 30:117-125.
- Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M, Tabira T (2003): Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 119:887-897.
- Modell S, Lauer CJ, Schreiber W, Huber J, Krieg JC, Holsboer F (1998): Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 18:253-262.
- Modell S, Yassouridis A, Huber J, Holsboer F (1997): Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology* 65:216-222.
- Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK (2000): Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 356:1241-1242.

- Mueller NK, Dolgas CM, Herman JP (2004): Stressor-selective role of the ventral subiculum in regulation of neuroendocrine stress responses. *Endocrinology* 145:3763-3768.
- Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al (1999): Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 156:1000-1006.
- Muller MB, Lucassen PJ, Yassouridis A, Hoogendijk WJ, Holsboer F, Swaab DF (2001): Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *Eur J Neurosci* 14:1603-1612.
- Muller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME (2000): Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 23:205-215.
- Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ (1984): Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 5:25-44.
- Murray CJ, Lopez AD (1997): Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1436-1442.
- Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB (1998): The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 55:580-592.
- Nemeroff CB, Krishnan KR, Reed D, Leder R, Beam C, Dunnick NR (1992): Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study. *Arch Gen Psychiatry* 49:384-387.
- Nemeroff CB, Musselman DL, Evans DL (1998): Depression and cardiac disease. *Depress Anxiety* 8 Suppl 1:71-79.
- Nemeroff CB, Owens MJ (2002): Treatment of mood disorders. *Nat Neurosci* 5 Suppl:1068-1070.
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, et al (1984): Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226:1342-1344.
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS (1995): Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 15:7539-7547.

- Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunbauer A, et al (2003): Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 23:155-168.
- O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N (2004): A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry* 161:2081-2090.
- O'Mara SM, Commins S, Anderson M, Gigg J (2001): The subiculum: a review of form, physiology and function. *Prog Neurobiol* 64:129-155.
- O'Sullivan M, Ngo E, Viswanathan A, Jouvent E, Gschwendtner A, Saemann PG, et al (2007): Hippocampal volume is an independent predictor of cognitive performance in CADASIL. *Neurobiol Aging*.
- Oliff HS, Berchtold NC, Isackson P, Cotman CW (1998): Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res* 61:147-153.
- Ongur D, An X, Price JL (1998a): Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 401:480-505.
- Ongur D, Drevets WC, Price JL (1998b): Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:13290-13295.
- Ongur D, Ferry AT, Price JL (2003): Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 460:425-449.
- Ongur D, Price JL (2000): The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10:206-219.
- Orchinik M, Murray TF, Moore FL (1991): A corticosteroid receptor in neuronal membranes. *Science* 252:1848-1851.
- Oshima A, Miyano H, Yamashita S, Owashi T, Suzuki S, Sakano Y, Higuchi T (2001): Psychological, autonomic and neuroendocrine responses to acute stressors in the combined dexamethasone/CRH test: a study in healthy subjects. *J Psychiatr Res* 35:95-104.
- Ottowitz WE, Dougherty DD, Sirota A, Niaura R, Rauch SL, Brown WA (2004): Neural and endocrine correlates of sadness in women: implications for neural network regulation of HPA activity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16:446-455.
- Palkovits M (1999): Interconnections between the neuroendocrine hypothalamus and the central autonomic system. Geoffrey Harris Memorial Lecture, Kitakyushu, Japan, October 1998. *Front Neuroendocrinol* 20:270-295.

- Pariante CM (2003): Depression, stress and the adrenal axis. *J Neuroendocrinol* 15:811-812.
- Pariante CM, Miller AH (2001): Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 49:391-404.
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, et al (2005): 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 8:828-834.
- Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, et al (2001): Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 158:405-415.
- Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI, et al (2003): High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 160:83-89.
- Prewitt CM, Herman JP (1997): Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Regulation Following Lesions of the Central Nucleus of the Amygdala. *Stress* 1:263-280.
- Pruessner JC, Dedovic K, Khalili-Mahani N, Engert V, Pruessner M, Buss C, et al (2007a): Deactivation of the Limbic System during Acute Psychosocial Stress: Evidence from Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol Psychiatry*.
- Pruessner M, Pruessner JC, Hellhammer DH, Bruce Pike G, Lupien SJ (2007b): The associations among hippocampal volume, cortisol reactivity, and memory performance in healthy young men. *Psychiatry Res* 155:1-10.
- Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Taylor BP, Klein DF (1996): Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology* 15:390-394.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Dubey P, Stockmeier CA, Krishnan KR (2005): Prominent reduction in pyramidal neurons density in the orbitofrontal cortex of elderly depressed patients. *Biol Psychiatry* 58:297-306.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al (1999): Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 45:1085-1098.
- Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ (2007): GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology* 32:471-482.

- Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, de Kloet ER (1989): On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 50:117-123.
- Reif A, Fritzen S, Finger M, Strobel A, Lauer M, Schmitt A, Lesch KP (2006): Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry* 11:514-522.
- Reul JM, de Kloet ER (1985): Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117:2505-2511.
- Reul JM, de Kloet ER (1986): Anatomical resolution of two types of corticosterone receptor sites in rat brain with in vitro autoradiography and computerized image analysis. *J Steroid Biochem* 24:269-272.
- Reul JM, Stec I, Soder M, Holsboer F (1993): Chronic treatment of rats with the antidepressant amitriptyline attenuates the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Endocrinology* 133:312-320.
- Ribeiro SC, Tandon R, Grunhaus L, Greden JF (1993): The DST as a predictor of outcome in depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 150:1618-1629.
- Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, de Rijk RH, van den Brink W (2003): Fluvoxamine reduces responsiveness of HPA axis in adult female BPD patients with a history of sustained childhood abuse. *Neuropsychopharmacology* 28:126-132.
- Rivier C (1993): Female rats release more corticosterone than males in response to alcohol: influence of circulating sex steroids and possible consequences for blood alcohol levels. *Alcohol Clin Exp Res* 17:854-859.
- Roelfsema F, van den Berg G, Frolich M, Veldhuis JD, van Eijk A, Buurman MM, Etman BH (1993): Sex-dependent alteration in cortisol response to endogenous adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 77:234-240.
- Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA (2005): Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry* 57:21-26.
- Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, McCracken JT (1995): Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch Gen Psychiatry* 52:213-218.
- Rusch BD, Abercrombie HC, Oakes TR, Schaefer SM, Davidson RJ (2001): Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: relations to anxiety symptoms. *Biol Psychiatry* 50:960-964.

- Rybakowski JK, Twardowska K (1999): The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 33:363-370.
- Saito H, Kaba H, Sato T, Honmura A, Kawakami T, Seto K, et al (1989): Influence of electrical stimulation of the limbic structure on adrenocortical steroidogenesis in hypophysectomized rats. *Exp Clin Endocrinol* 94:387-390.
- Sanchez MM, Young LJ, Plotsky PM, Insel TR (2000): Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *J Neurosci* 20:4657-4668.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al (2003): Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301:805-809.
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1986): The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 7:284-301.
- Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR, Jr. (2003): Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry* 160:522-532.
- Schildkraut JJ, Schanberg SM, Breese GR, Kopin IJ (1967): Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders: a possible mechanism of action. *Am J Psychiatry* 124:600-608.
- Schmider J, Lammers CH, Gotthardt U, Dettling M, Holsboer F, Heuser IJ (1995): Combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in acute and remitted manic patients, in acute depression, and in normal controls: I. *Biol Psychiatry* 38:797-802.
- Schreiber W, Lauer CJ, Krumrey K, Holsboer F, Krieg JC (1996): Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 15:7-15.
- Schule C, Baghai TC, Eser D, Zwanzger P, Jordan M, Buechs R, Rupprecht R (2006): Time course of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity during treatment with reboxetine and mirtazapine in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 186:601-611.
- Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM (1998): Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 172:527-532.
- Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM, Ebmeier KP (2002): Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry* 180:434-440.

- Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999): Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19:5034-5043.
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW (1996): Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:3908-3913.
- Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP (2004): A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 16:260-283.
- Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, et al (2003): Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 54:70-75.
- Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS (2002): Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 22:3251-3261.
- Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM (1997): Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 56:131-137.
- Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH (2006): Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 67 Suppl 6:16-22.
- Spinedi E, Salas M, Chisari A, Perone M, Carino M, Gaillard RC (1994): Sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to inflammatory and neuroendocrine stressors. Evidence for a pituitary defect in the autoimmune disease-susceptible female Lewis rat. *Neuroendocrinology* 60:609-617.
- Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE (1992): Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 32:756-765.
- Starkman MN, Giordani B, Gebarski SS, Berent S, Schork MA, Schteingart DE (1999): Decrease in cortisol reverses human hippocampal atrophy following treatment of Cushing's disease. *Biol Psychiatry* 46:1595-1602.
- Steele JD, Christmas D, Eljamel MS, Matthews K (2007a): Anterior Cingulotomy for Major Depression: Clinical Outcome and Relationship to Lesion Characteristics. *Biol Psychiatry*.
- Steele JD, Currie J, Lawrie SM, Reid I (2007b): Prefrontal cortical functional abnormality in major depressive disorder: a stereotactic meta-analysis. *J Affect Disord* 101:1-11.

- Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, et al (2000): Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 48:301-309.
- Steimer T, Python A, Schulz PE, Aubry JM (2007): Plasma corticosterone, dexamethasone (DEX) suppression and DEX/CRH tests in a rat model of genetic vulnerability to depression. *Psychoneuroendocrinology* 32:575-579.
- Stockmeier CA, Mahajan GJ, Konick LC, Overholser JC, Jurjus GJ, Meltzer HY, et al (2004): Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. *Biol Psychiatry* 56:640-650.
- Sullivan EV, Pfefferbaum A, Swan GE, Carmelli D (2001): Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus* 11:754-762.
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000): Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157:1552-1562.
- Sullivan RM, Gratton A (1999): Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *J Neurosci* 19:2834-2840.
- Sullivan RM, Gratton A (2002): Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: side matters. *Psychoneuroendocrinology* 27:99-114.
- Swanson LW, Sawchenko PE (1983): Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu Rev Neurosci* 6:269-324.
- Tanapat P, Galea LA, Gould E (1998): Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. *Int J Dev Neurosci* 16:235-239.
- Tchiteya BM, Lecours AR, Elie R, Lupien SJ (2003): Impact of a unilateral brain lesion on cortisol secretion and emotional state: anterior/posterior dissociation in humans. *Psychoneuroendocrinology* 28:674-686.
- Thase ME (2003): Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry* 64 Suppl 18:3-7.
- Then Bergh F, Kumpfel T, Trenkwalder C, Rupprecht R, Holsboer F (1999): Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is related to the clinical course of MS. *Neurology* 53:772-777.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ (2007): Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 8:355-367.
- Uno H, Eisele S, Sakai A, Shelton S, Baker E, DeJesus O, Holden J (1994): Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav* 28:336-348.

- Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ (2004): Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 184:386-392.
- Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2000): Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 47:1087-1090.
- Videbech P, Ravnkilde B (2004): Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 161:1957-1966.
- von Bardeleben U, Holsboer F (1991): Effect of age on the cortisol response to human corticotropin-releasing hormone in depressed patients pretreated with dexamethasone. *Biol Psychiatry* 29:1042-1050.
- Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, et al (2004): Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 56:101-112.
- Watanabe Y, Gould E, McEwen BS (1992): Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res* 588:341-345.
- Watson S, Gallagher P, Del-Estal D, Hearn A, Ferrier IN, Young AH (2002): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with chronic depression. *Psychol Med* 32:1021-1028.
- Wellman CL (2001): Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *J Neurobiol* 49:245-253.
- Wolf OT, Convit A, de Leon MJ, Caraos C, Qadri SF (2002): Basal hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity and corticotropin feedback in young and older men: relationships to magnetic resonance imaging-derived hippocampus and cingulate gyrus volumes. *Neuroendocrinology* 75:241-249.
- Woolley CS, Gould E, McEwen BS (1990): Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 531:225-231.
- Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, et al (1999): Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 156:1149-1158.
- Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H (2003): Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 60:24-28.
- Yuuki N, Ida I, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, Fukuda M, et al (2005): HPA axis normalization, estimated by DEX/CRH test, but less alteration on cerebral glucose me-

- tabolism in depressed patients receiving ECT after medication treatment failures. *Acta Psychiatr Scand* 112:257-265.
- Zhang Y, Brady M, Smith S (2001): Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 20:45-57.
- Zobel AW, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M (2001): Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse in patients with remitted depression. a prospective study. *J Psychiatr Res* 35:83-94.
- Zobel AW, Yassouridis A, Frieboes RM, Holsboer F (1999): Prediction of medium-term outcome by cortisol response to the combined dexamethasone-CRH test in patients with remitted depression. *Am J Psychiatry* 156:949-951.
- Zorner B, Wolfer DP, Brandis D, Kretz O, Zacher C, Madani R, et al (2003): Forebrain-specific trkB-receptor knockout mice: behaviorally more hyperactive than "depressive". *Biol Psychiatry* 54:972-982.

6. Anhang

F-test across the linear, quadratic and cubic therapy response components (GLM ₁), $p_{\text{Voxel}} < 0.05$					
Anatomical regions	Brodmann's area, deep nuclei	Voxels	P _{cluster}	Peak voxel	
			Uncorrected (corrected) ¹	Z	x y z ²
<i>L</i> ³ Anterior cingulate, <i>L/R</i> Subcallosal gyrus, <i>L/R</i> Gyrus rectus <i>L</i> Hippocampus-amygdala-formation, <i>L</i> Parahippocampal gyrus <i>L</i> Inferior frontal gyrus <i>L</i> Basal ganglia	<i>L</i> BA 25 (60%), <i>R</i> BA 25 (39%) Hippocampus (44%), Amygdala, BA 28, BA 34 (34%), BA 35 BA 47 Caudate head, Caudate tail (78%)	23402	<0.001 (0.023)	3.79	-5 12 -18

Tabelle 6.1: Anatomische Lokalisation von Clustern grauer Substanz mit signifikanter Korrelation über die dynamischen Therapieresponsekomponenten (L,Q,C) hinweg (F-test). Prominent ist die Beteiligung des linken subgenualen ACC einschließlich der BA 25.

I. Negative correlation with episode severity (niveau value, GLM ₂), $p_{\text{voxel}} < 0.05$					
Anatomical regions	Brodmann's area (BA) deep nuclei	Voxels	P_{cluster}	Peak voxel	
			Uncorrected (corrected) ¹	Z	x y z ²
L ³ Superior, middle and inferior frontal gyrus	BA 46 (42%), BA 45, BA 44, BA 6, BA 8 (34%), BA 9	35280	0.001 (0.016)	4.14	-46 20 26
II. Negative correlation with linear therapy response component (GLM ₄), $p_{\text{voxel}} < 0.05$					
Whole cluster		94021	<0.001 (<0.001)	4.04	-35 51 26
Anatomical regions		Brodmann's area (BA) deep nuclei			
Complex I: Cingulofrontal region (L>R) L Medial frontal gyrus, L/R Anterior cingulate gyrus, L/R Subcallosal gyrus, L/R Gyrus rectus		L BA 25 (78%), BA 24, BA 32, BA 33 (61%), BA 9, BA 10, R BA 25 (60%), BA 32			
Complex II: Temporomesial region (L>R) L Hippocampo-amygdalar complex, Parahippocampal gyrus R Parahippocampal gyrus		Hippocampus (32%), Amygdala (60%), BA 34 (67%), BA 35 (33%), BA 28 (29%) Hippocampus, Amygdala (27%), BA 34 (41%), BA 35 (31%), BA 28			
Complex III: Striate complex (L>R) L Lentiform nucleus R Basal ganglia		Caudate body (61%), Caudate head (81%), Medial globus pallidus (36%), Lateral globus pallidus (31%), Putamen Medial globus pallidus			
Complex IV: Prefrontal cortex (L>R) L Superior, middle and inferior gyrus R Superior frontal gyrus		BA 46, BA 47, BA 6, BA 8 (32%) BA 8			
Complex V: Temporolateral cortex (L) L Superior temporal gyrus		BA 38			

Tabelle 6.2. Anatomische Lokalisation von Clustern mit signifikanter negativer Korrelation mit I. der Niveau-Komponente der Therapie Antwort (N) und II. der linearen Komponente der Therapieantwort (L).

III. Positive correlation with cubic therapy response component (GLM ₅), $p_{\text{voxel}} < 0.05$				
Whole cluster	37637	0.003 (0.073)	4.03	6 12 -22
Complex I: Cingulofrontal region (L>R) <i>L/R</i> ⁹ Anterior cingulate, <i>L/R</i> Subcallosal gyrus, <i>L/R</i> Gyrus rectus, <i>L/R</i> Medial frontal gyrus, <i>L/R</i> Orbital gyrus	<i>L</i> BA 25 (77%), BA 11, BA 32, <i>R</i> BA 24 (27%), BA 25 (64%), BA 34, BA 32 (37%)			
Complex II : Striate complex (L>R) <i>L</i> Lentiform and caudate nucleus <i>R</i> Lentiform nucleus	<i>L</i> Caudate head (33%), Lateral globus pallidus <i>R</i> Caudate head			
Complex III: Left inferior prefrontal cortex <i>L</i> Inferior frontal gyrus	<i>L</i> BA 47			

Tabelle 6.3. Mit der kubischen Komponente (Q) der Therapieantwort positiv korrelierte graue Substanz-Cluster. Im Vordergrund steht ein infralimbischer Komplex unter Einbeziehung der BA 25.

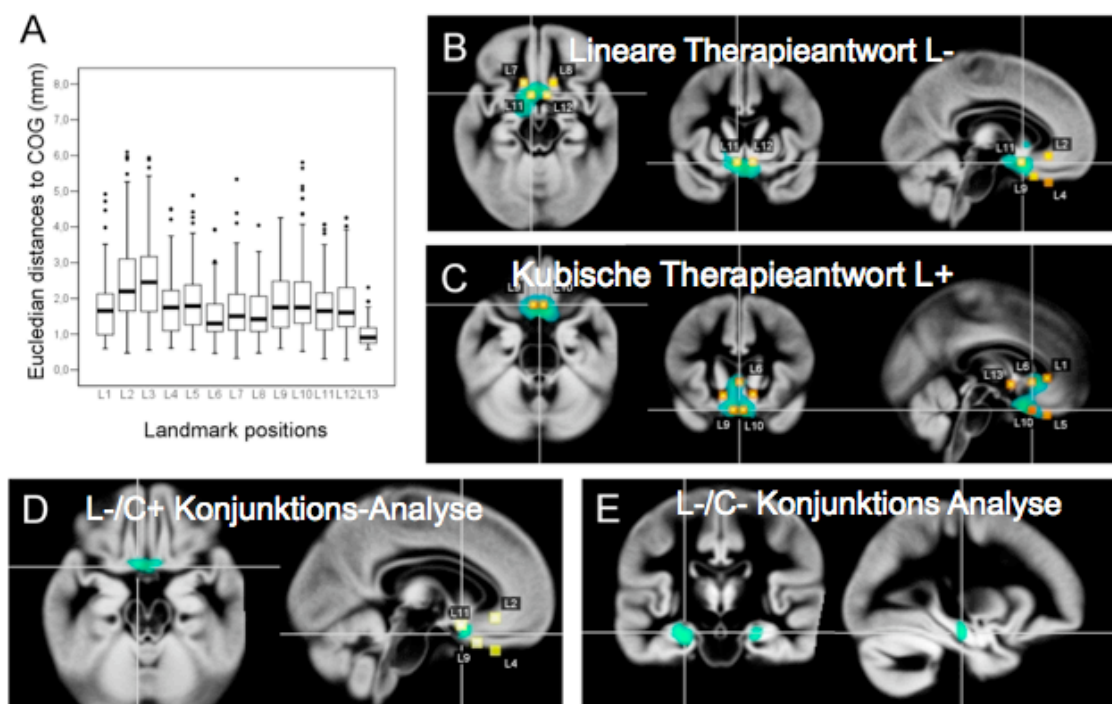


Abbildung 6.1. Visualisierung der Konjunktionsanalysen zwischen der linearen und kubischen Therapieantwortkomponente in räumlicher Relation zu den manuell gesetzten Landmarken. A: Erneute Darstellung der Registrierungsqualität der infralimbischen Region (vgl. 2.4.2.5 des Methodenteils). B-C mit Therapieantwortkomponenten L (B) und Q (C) assoziierte Cluster (grün) in Relation zu gesetzten Landmarken (orange). E und D: Konjunktionsanalysen der Komponenten L und C. Für die L-/C- Konjunktion zeigt sich ein Effekt in einer Region vereinbar mit dem ventralen Subiculum und Cornu Ammonis des Hippocampus. Gezeigt sind Signifikanzen auf Clusterebene $p < 0.01$.

Lebenslauf

Name:

David Florian Höhn

Geburtsdatum:

14. September 1976 in Seattle, USA

Familienstand:

Ledig

Berufliche Tätigkeit

Seit Juli 2005	Assistenzarzt am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München (Tagklinik Schleißheimerstraße) Forschungstätigkeit am MPI (AG NMR)
Juli 2004- Juni 2005	AiP und Assistenzarzt an der Psychiatrischen Klinik der LMU München

Ausbildungsverlauf:

Mai 2004	Drittes Medizinisches Staatsexamen an der TU München Note: „sehr gut“
April 2003	Zweites Medizinisches Staatsxamen an der TU München Note: „gut“
Februar 2002	Bakkalaureatsprüfung (BA) in Philosophie an der Hochschule für Philosophie, München
März 2001	Erstes Amerikanisches Staatsexamen in Medizin (USMLE Step 1)
Februar 2001	Vorprüfung zum Bakkalaureat (BA) in Philosophie an der Hochschule für Philosophie, München
August 2000	Erstes Medizinisches Staatsexamen an der TU München Note: „gut“
Oktober 1999	Fortsetzung des Medizinstudiums an der TU München Immatrikulation für Philosophie an der Hochschule für Phi- losophie, München (Doppelstudium)

August 1999	Ärztliche Vorprüfung an der Universität Regensburg Note: „gut“
Oktober 1997	Immatrikulation für das Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg

Schulische Laufbahn

1996	Abitur
1987 bis 1996	Wirsberg-Gymnasium (Humanistisches Gymnasium), Würz- burg
1994	Halbjähriger Aufenthalt an der Roosevelt High School, Seat- tle
1983 bis 1987	Grundschule, Steinbachtalschule Würzburg
1987	Halbjähriger Aufenthalt an der View Ridge Elementary School, Seattle

Praktika, Auslandserfahrungen

Dezember 2003 bis März 2004	PJ-Tertial am Klinikum Rechts der Isar, München Innere Medizin Toxikologie
August bis November 2003	PJ- Tertial in Lille, Frankreich Viszeralchirurgie und Neurochirurgie
April bis August 2003	PJ-Tertial am Klinikum Rechts der Isar, München Psychiatrische Klinik und Poliklinik Geschlossene Station
August und Septem- ber 2001	Forschungspraktikum an der University of Washington, Seat- tle Department of Radiology, Functional Imaging Laboratory PET-Gehirnstudien, Datenanalyse
März 2001	Famulatur an der Psychiatrischen Klinik der LMU, München Geschlossene Station
Oktober 2000	Praktikum am Humangenetischen Institut, Universität Würz- burg Grundlegende molekulargenetische Methoden, Datenbanken

April 2000	Famulatur am Schwabinger Krankenhaus, München Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie
März 2000	Praktikum in der Psychiatrischen Klinik der LMU, München AG Neurobiologie Untersuchung genetischer Polymorphismen bei Schizophrenie
August 1996 bis August 1997	Zivildienst in Würzburg Langzeitwohnheim für chronisch psychisch Erkrankte

Studiumbegleitende Tätigkeiten, außeruniversitäres Engagement

März bis Mai 2003	Praktikum in der Wissenschaftsredaktion der Süddeutschen Zeitung, München
seit Januar 2002	Leitung einer Schreibwerkstätte für Jugendliche am Literaturhaus München
Oktober 2001 bis Februar 2003	Manuskriptum-Kurs für kreatives Schreiben an der LMU München Leitung: Uwe Timm (Autor), Martin Hielscher (Lektor)
seit Juni 2001	freier Mitarbeiter, Wissenschaftsteil der Süddeutschen Zeitung, München
seit Januar 2001	Mitglied einer interdisziplinären Bioethik-Arbeitsgruppe, Hochschule für Philosophie, München (Leitung: Professor Kummer)

Stipendien/Preise

November 2007	Bayerischer Staatsförderpreis für Literatur
September 2003	Literaturstipendium der Stadt München
März 2002	Friedrich-Deich Stipendium für Wissenschaftsjournalismus
Seit Juli 2001	Internetstipendium e-fellows.net

Sprachen

Deutsch	Muttersprache
Englisch	Muttersprachliche Kenntnisse
Französisch	Gute Kenntnisse

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Betreuer Dr. Philipp Sämann, meinem Doktorvater PD Dr. Thomas Wetter, der Arbeitsgruppe NMR am MPI für Psychiatrie und deren Leiter Michael Czisch, den technischen Mitarbeitern in der AG NMR Rosa Hemauer, Elke Schreiter und Reinhold Borschke, der AG Genetik der Depression und insbesondere an der MARS-Studie beteiligten wissenschaftlichen Kollegen und technischen Mitarbeitern, den teilnehmenden Patientinnen und Patienten, und dem Direktor des MPI für Psychiatrie, Professor Dr. Dr. Florian Holsboer.