

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwigs-Maximilians-Universität München
Direktor Prof. Dr. H.–J. Möller

**MRT– Untersuchung des Amygdala-Volumens in
Zusammenhang mit einer Major Depression:
eine prospektive Drei – Jahres – Längsstudie**

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

vorgelegt von
Tanja Antonietta Maria Palladino
aus
München
2009

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Frodl

Mitberichterstatter:

Priv. Doz. Dr. Birgit Ertl-Wagner

Prof. Dr. Friedrich Strian

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung:

12.02.2009

*Es gibt so bange Zeiten,
Es gibt so trüben Mut,
Wo alles sich von weiten
Gespenstisch zeigen tut.*

*Es schleichen wilde Schrecken
So ängstlich leise her,
Und tiefe Nächte decken
Die Seele zentnerschwer.*

*Die sichern Stützen schwanken,
Kein Halt der Zuversicht;
Der Wirbel der Gedanken
Gehorcht dem Willen nicht.*

*Der Wahnsinn naht und locket
Unwiderstehlich hin.
Der Puls des Lebens stocket,
Und stumpf ist jeder Sinn.*

Novalis

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	7
1.1	Theoretische Grundlagen der Depression.....	10
1.1.1	Epidemiologie und Lebenszeitprävalenz	10
1.1.2	Einteilung und Diagnose.....	11
1.1.3	Definition der Depression	12
1.2	Die Klassifikation der Krankheit Depression.....	13
1.2.1	Die moderne Klassifikation nach ICD-10 und DSM-IV	13
1.2.2	Definition und Einteilung nach der ICD-10:.....	16
1.2.3	Die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD)	17
1.3	Ätiologie und Pathogenese der Depression	18
1.3.1	Hypothese der multifaktoriellen Ursachen	18
1.3.2	Neurotransmitter-Theorie – Monoaminmangelhypothese.....	19
1.3.3	Glukokortikoid-Rezeptor-Hypothese	21
1.3.4	Neurogenese-Theorie der Depression.....	22
1.3.5	Hypothese der Komorbidität	23
1.4	Zerebrale Strukturen in Beziehung zur Major Depression.....	23
1.4.1	Anatomie des limbischen Systems	23
1.4.2	Corpus amygdaloideum – Amygdala (= Mandelkern).....	24
1.4.3	Die strukturelle Bedeutung der Amygdala bei der Major Depression.....	27
1.4.4	Die funktionelle Bedeutung der Amygdala bei der Major Depression....	28
1.4.5	Hippocampus.....	30
1.4.6	Zusammenhang zwischen Amygdala und Hippocampus	30
1.4.7	Die Rolle der Amygdala und des Hippocampus bei der MD	31
1.5	Antidepressive Behandlung.....	32
1.6	Verlauf und Prognose von Depressionen.....	33
2.	Fragestellung.....	34
3.	Material und Methoden.....	35
3.1	Ethische Aspekte	35
3.2	Patienten und Probanden.....	36
3.3	Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsablauf	39
3.3.1	Zerebrale Magnetresonanztomographie.....	39
3.3.2	Nachverarbeitung	40

3.3.3	Segmentierung	41
3.4	Zielregionen	43
3.4.1	Amygdala.....	43
3.5	Erhebung der demographischen Daten.....	46
3.6	Erhebung der Psychopathologie mittels der HAMD (englisch: HDRS).....	46
3.7	Statistik.....	48
4.	Ergebnisse	49
4.1	Deskriptive Statistik der untersuchten Stichprobe	49
4.1.1	Altersverteilung, Geschlecht und Händigkeit	49
4.1.2	Körpergröße und Gewicht.....	50
4.1.3	Alkoholkonsum	50
4.1.4	Zigarettenkonsum bei Erstuntersuchung und nach drei Jahren.....	50
4.1.5	Alter des Krankheitsbeginns und Krankheitsdauer	51
4.1.6	Erstmanifestation bzw. Rezidivrate der Erkrankung	52
4.1.7	HAMD (Hamilton-Depression-Rate-Scale)	52
4.2	Ergebnisse bezogen auf die Fragestellungen	54
4.2.1	Zeigen sich Unterschiede bezüglich der Amygdala-Größe zwischen Patienten und Probanden im Querschnitt und im zeitlichen Verlauf?	54
4.2.2	Stellt das Amygdala-Volumen einen Prädiktor für den Verlauf dar?	56
4.2.3	Unterscheidet sich das Amygdala-Volumen im Verlauf zwischen remittierten und nicht-remittierten Patienten?	57
4.2.5	Sagt der frühere Erkrankungsverlauf zusammen mit dem Volumen der Amygdala den weiteren Erkrankungsverlauf voraus?.....	59
4.2.6	Haben depressive Episoden und das Amygdala-Volumen einen prognostischen Effekt?	60
4.2.7	Gibt es eine Korrelation zwischen der kumulativen Krankheitsdauer und dem Amygdala-Volumen?.....	61
4.2.8	Klinische Variablen	62
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	62
5.	Diskussion.....	63
5.1	Diskussion der Ergebnisse.....	63
5.1.a	Der Vergleich des Corpus amygdaloideum von Patienten und Probanden im Querschnitt zur Erstuntersuchung und nach 3 Jahren....	63

5.1.b	Veränderungen des Amygdala-Volumens über drei Jahre und Verlauf der Erkrankung	66
5.1.2	Einfluss des Amygdala-Volumens auf den Verlauf der Erkrankung.....	67
5.1.3	Unterschied des Amygdala-Volumens zwischen remittierten und nicht-remittierten Patienten.....	68
5.1.4	Unterschied des Amygdala-Volumens von Patienten mit einer ersten Episode und von Patienten mit rezidivierenden Episoden.....	69
5.1.5	Aussagekraft des früheren Erkrankungsverlaufes zusammen mit dem Amygdala-Volumen in Bezug auf den weiteren Erkrankungsverlauf	70
5.1.6	Der prognostischen Effekt hinsichtlich depressiver Episoden und dem Amygdala-Volumen	71
5.1.7	Die kumulative Erkrankungsdauer in Korrelation zur Amygdala	71
5.1.8	Die Korrelation von klinischen Parametern und Amygdala-Volumen.....	72
5.1.9	Amygdala-Volumen und klinisches Outcome	73
5.2	Einschränkungen	74
6.	Zusammenfassung	75
7.	Literaturverzeichnis	77
8.	Anhang	93
9.	Abkürzungsverzeichnis	94
10.	Danksagung	95

1. Einleitung

„Leicht nach vorne gebeugt, kraftlos, langsam in allen Bewegungen und mit monotoner Stimme – ein häufiges Bild, wenn Depressive ihr Leiden schildern. Der Verlust der Lebensfreude, die innere Leere, der verzweifelte Versuch, mit dem letzten Rest Energie die Fassade der Normalität aufrechtzuerhalten. Die Depression überschattet Erinnerungen an glücklichere Zeiten. Übrig bleibt oft das Gefühl, dass das Leiden kein Ende haben wird. Das Leiden, das die Zeitschrift *Der Spiegel* die *Krankheit der Epoche* (Spiegel-Online 2005) nannte und damit den Medizinhistoriker Paul Lüth zitierte, tritt häufig auch getarnt, z. B. als Schlaflosigkeit, Appetitmangel, sexuelle Funktionsstörung, Schwindelgefühl oder in Form von Schmerzen, zu Tage.“ So beginnt eine Broschüre einer Pharmafirma (Lilly Pharma 2007) und beschreibt damit einen ersten Eindruck von einer depressiven Erkrankung.

Wenn man beginnt, sich intensiv mit der Erkrankung Depression auseinanderzusetzen, stellt man fest, dass sie Einzug in unseren Alltag genommen hat. Viele Menschen haben Erfahrungen mit einer Person aus dem Familienkreis oder in der näheren Bekanntschaft gemacht, die von einer Depression betroffen ist oder darunter gelitten hat. Gibt man im Internet das Wort „Depression“ in der Suchmaschine „Google“ ein, so erhält man 450.000 Links in deutscher Sprache (Stand 31.07.07). Im April 2008 stieg die Anzahl der Links bereits auf 503.000 an. Unzählige Foren und Bücher werden genutzt. Weltweit wurden circa 73 Millionen Internetseiten erstellt, in denen sich die verschiedensten Menschen mit dieser Krankheit beschäftigen. Und täglich werden es mehr. Im Jahr 2020 wird die Depression laut der WHO (2007) voraussichtlich die zweithäufigste Erkrankung weltweit sein – nur noch übertroffen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (laut der WHO 2005, Psychologie heute 2006). Das Fortschreiten dieser Erkrankung ist erschreckend. Ob im Fernsehen oder in diversen Zeitschriften, so gut wie jeden Tag liest oder hört man über Berichte und Eigenerzählungen von depressiv erkrankten Personen.

Bereits in der Antike wurde die Depression – aus dem Lateinischen „deprimere: herunterdrücken, niederdrücken“ entstanden – als Erkrankung erwähnt. Im 4. Jahrhundert vor Christi Geburt wird von den Hippokratikern in deren Schrift „Über die Natur des Menschen“ die antike Viersäftelehre (Humoralpathologie) beschrieben und der Begriff „Melancholie“ definiert: ein mutlos-trauriger Geistes- oder Gemütszustand,

hervorgerufen durch die vom Körper produzierte schwarze Galle (schwarze Galle entspricht dem damaligen Begriff „mélaina cholé“ = Melancholie). Im 19. Jahrhundert hielt der Begriff „Depression“ Einzug in die medizinische Nomenklatur (Möller 2002). Jedoch unterschied sich zeitweise die Bedeutung und Definition der „Depression“. Traurigkeit, Melancholie, Schwere der Seele und Todessehnsucht sind nur wenige Ausdrücke, mit denen diese Krankheit annähernd beschrieben wurde.

Die Krankheit „Depression“ zählt zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen weltweit und steht an zweiter Stelle nach den Angststörungen. Sie gilt als „Mutter aller Zivilisationskrankheiten“, denn sie ist – so hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO 2006) errechnet – weltweit für 11,8 Prozent der „years of life lived with disability“ (Lebensjahre mit Arbeitsunfähigkeit) mitverantwortlich und betrifft circa 121 Millionen Menschen. Pro Jahr stellt die Depression demnach für 67 Millionen Menschen eine Behinderung dar, durch die deren Lebensqualität stark herabgesetzt wird und die große Auswirkungen auf das Umfeld hat. Die erkrankte Person bemerkt eine starke Beeinträchtigung des Arbeitslebens und des sozialen Umfeldes (Lepine, Gastpar 1997). Ältere Patienten leiden als Folge der depressiven Zustandes unter sozialer Isolation, Einsamkeit, schlechterer Lebensqualität, Abnahme kognitiver Leistungen und Chronifizierung anderer bestehender Erkrankungen. Suizidgedanken beeinträchtigen die Betroffenen und schlimmstenfalls begeht der Betroffene sogar einen Suizid (Palsson, Skoog 1997). Nach Angaben der WHO verübten im Jahr 2002 circa 877.000 Menschen weltweit einen Suizid (WHO 2003). Allein in der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahr 2000 11.110 Selbstmorde registriert, wobei die Zahl der Selbstmordversuche nach Schätzungen wohl das zeh- bis vierzigfache betragen dürfte (Althaus 2004; Bertolote, Fleischmann 2005; Möller 1996).

Durch die vielfältige Symptomatik der Depression und aufgrund ihrer unterschiedlichsten Erscheinungsbilder wird sie als Erkrankung oftmals nicht erkannt. Der erste Anlaufpunkt ist meist der Hausarzt, bei dem jedoch laut Studien nur zwischen 40% –60% der depressiven Störungen erkannt werden (Ormel, Koeter 1991, Paykel, Brugha 2005) Dass es sich jedoch um eine ernsthafte Erkrankung handelt, steht wohl außer Frage.

Im Jahr 2002 haben psychiatrische Erkrankungen und Verhaltensstörungen nach der Krankheitskostenrechnung circa 22,4 Milliarden Euro betragen. Dies entspricht etwa 10 % der Gesamtkrankheitskosten der Bundesrepublik Deutschland. Die unipolare

Depression ist auf dem Weg, im Jahre 2020 von der derzeit vierten Stelle (WHO 2007) an die zweite Stelle der weltweiten Krankheiten vorzurücken (Lopez; Murray 1998). Sie kostet die BRD nach Angaben des *Statistischen Bundesamtes über Gesundheitskosten* im Jahresbericht 2002 rund 4,0 Milliarden Euro jährlich. Im Vergleich dazu betragen die Kosten für Herz-Kreislaufkrankungen circa 35,4 Milliarden Euro. Psychische Erkrankungen und Verhaltensstörungen aller Altersklassen verursachen Kosten zwischen 8,2 % bis 16,1 % der Gesamtkrankheitskosten. Laut des *Statistischen Gesundheitsamts der Bundesrepublik Deutschland 2002* lagen die Pro-Kopf-Kosten für psychische Erkrankungen bei Frauen bei 330 Euro im Jahr, bei Männern kamen Kosten in Höhe von durchschnittlich 220 Euro auf.

Friemel stellte in seiner Studie von 2005 die durchschnittlichen Gesamtkosten von depressiven Störungen dar. Depressiv erkrankte erwachsene Patienten wurden über ihre Kosten, die im Jahr 2002 bezüglich ihrer Erkrankung anfielen, befragt. Dabei beliefen sich die durchschnittlichen Gesamtkosten depressiver Erkrankungen auf 1,6 Milliarden Euro in der Bundesrepublik Deutschland. Nicht einbezogen waren dabei die Kosten, die durch das Fehlen am Arbeitsplatz durch verminderte Leistungsfähigkeit oder frühzeitigen Tod entstehen (Friemel, Bernert 2005). Das *Statistische Gesundheitsamt der BRD* gibt in dem Gesundheitsbericht von 2002 an, dass psychische Erkrankungen zu 17% bei Frauen und zu 12,5 % bei Männern die Ursachen für den Verlust von Erwerbstätigkeitsjahren durch Invalidität, Arbeitsunfähigkeit und Tod darstellen.

Depressive Störungen belasten die erkrankte Person mit Familie, Freunden und Bekannten, das Gesundheitssystem und somit die gesamte Gesellschaft. Äußerste Priorität hat der Fortschritt der medizinischen Diagnostik, die Erforschung der genauen Ursachen psychischer Erkrankungen und die Aufklärung in der Gesellschaft. Dadurch wären weitere Möglichkeiten für noch effizientere psychiatrische Therapien und präventives Vorgehen gegeben.

1.1 Theoretische Grundlagen der Depression

1.1.1 Epidemiologie und Lebenszeitprävalenz

Depressionen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen weltweit. Die WHO (2007) schätzt, dass circa 121 Millionen Menschen an einer Depression erkrankt sind. Das Morbiditätsrisiko einer Frau liegt bei bis zu 26 %, das eines Mannes bei bis zu 12 %, d.h. jeder vierte bis achte Mensch erkrankt im Laufe seines Lebens an einer depressiven Störung (Boyd, Weissman 1981).

Nach einer Studie von Kessler et al., die in 48 benachbarten US-Staaten von Februar 2001 bis Dezember 2002 bei 9090 US-Bürgern mit einem Alter über 18 Jahre durchgeführt wurde, wurde eine Lebenszeitprävalenz der Major Depression von 16.2% und eine 12-Monats-Prävalenz von 6,6% festgestellt (Kessler, Berglund 2003). 1998/1999 wurde im Rahmen eines bundesweit durchgeführten Gesundheitssurvey mit Hilfe des standardisierten *Composite International Diagnostic Interviews (CIDI)* aufgezeigt, dass 6,3% der 18–65 jährigen Bürger in der Bundesrepublik Deutschland an einer Depression nach den Kriterien des ICD-10 und DSM-IV erkrankt waren. Die Rate der Frauen lag dabei mit 7,8 % signifikant höher als die der Männer mit 4,8 % (Wittchen, Carter 2000). Eine Zwölfmonatsprävalenz der Depressionen wurde mit 11,5% angegeben, wovon Frauen mit 15% circa doppelt so häufig betroffen waren als Männer mit 8,1%.

Die häufigsten Erkrankungsformen der Depression sind depressiven Episoden mit 8,3%, gefolgt von Dysthymien mit 2,5%. Laut den lebenszeitbezogenen Daten eines Bundesgesundheitsurvey (1998) des *Robert-Koch-Instituts* sind Frauen mit 24,5% in allen Altersklassen mehr als doppelt so häufig betroffen wie Männer mit 11,9%, auch im Bezug auf das Risiko, im Laufe ihres Lebens an einer Depression zu erkranken. In verschiedenen Ländern durchgeführte Studien variieren bezüglich der Epidemiologie und der Lebenszeit-Prävalenz einer Depression z. B. Lepine et al.: circa 7 % in Europa (Lepine, Gastpar 1997); Angst et al.: 16 % in der Schweiz (Angst, Kupfer 1996) und Sartorius et al. 17 % weltweit (Sartorius, Ustun 1993). In der Depression zeigt sich eine Erkrankung, die ein großes Ausmaß für die Gesellschaft darstellt.

Noch vor weniger als zwanzig Jahren hielt man depressive Störungen für relativ gutartige und leicht zu behandelnde Erkrankungen, die nur einmal im Leben auftreten. Epidemiologische Untersuchungen haben das Gegenteil gezeigt (Angst, Kupfer 1996): 10–25% aller Menschen erkranken in ihrem Leben an einer depressiven Störung. Bei lediglich 25% handelt es sich dabei um eine einmalige Erkrankung. 11 % nehmen sich während einer depressiven Episode das Leben.

Auch schwere körperliche Erkrankungen können mit depressiven Störungen einher gehen. So haben Robertson et al. (1997) in *Depression and physical illness* verschiedene Prävalenzraten von Depressionen bei (schweren) körperlichen Erkrankungen wie z. B. Morbus Parkinson 30–50%, Diabetes mellitus 10 %, Myokardinfarkt 20 %, Epilepsie 20–30% beschrieben.

1.1.2 Einteilung und Diagnose

Depressive Störungen werden zu den affektiven Störungen (ICD-10: F3) gezählt und sind vor allem durch eine krankhafte Veränderung der Stimmungslage charakterisiert (Möller 2002). Stoffwechsellage und Körperfunktionen beginnen sich zu verändern und beeinflussen dadurch Gefühle, Gedanken und Verhaltensweisen. Die wichtigsten Symptome sind: Niedergeschlagenheit, Antriebs- und Freudlosigkeit, verminderte Affektivität, Suizidgedanken sowie Verlust von Konzentration und Interesse. Ein wichtiges Kriterium für die Diagnose einer Depression ist die Dauer der Symptome von mindestens zwei Wochen. Aus psychiatrischer und medizinischer Sicht sind genaue Diagnosekriterien zur Erfassung einer depressiven Störung notwendig, die im ICD-10 oder DSM IV definiert werden (siehe Punkt 1.2.1).

1.1.3 Definition der Depression

Jahrzehntelang wurde versucht, die Krankheit „Depression“ zu katalogisieren und zu definieren. Durch Veränderung der diagnostischen Kriterien kam es zu stetigen Neuerungen bei der Einteilung depressiver Störungen (Faust 2007)

Der Philosoph und Psychiater Karl Jaspers, Begründer der sogenannten *Psychopathologie*, definiert als Kern der Depression eine „motivlose Traurigkeit“ und eine daraus resultierende „*Hemmung alles seelischen Geschehens*“ (Möller 2002, Jaspers 1973). Der Kranke ist nicht fähig, selbst Entschlüsse zu fassen, hat zu nichts Lust und kann sich nicht körperlich betätigen. Er klagt über Leistungsunfähigkeit, Gefühllosigkeit, innere Leere und über ein zerrüttetes Gedächtnis. In seiner tiefen Traurigkeit sieht er die Welt gleichgültig, ist trostlos und grübelt über die Vergangenheit nach. Die daraus entstehenden Selbstvorwürfe zermürben die betroffene Person. Die Zukunftsvorstellung scheint für den Erkrankten nur noch entsetzlich zu sein (Jaspers 1973).

Der deutsche Psychiater Emil Kraepelin bemühte sich im 19. Jahrhundert um eine Systematisierung und Einteilung psychischer Erkrankungen. Er bringt erstmals alle Störungen der Stimmungslage miteinander in Beziehung. So stellte er 1899 den Begriff „*das manisch-depressive Irresein*“ vor und umfasste damit die Begriffe „*Manie, Melancholie, Zykllothymie und Mischzustände*“ (Kraepelin 1913, 2003). In der heutigen Zeit versteht man darunter eine „bipolare Störung“.

Paul Eugen Bleuler, ein Schweizer Psychiater, beschrieb 1916 in seinem Buch „*Lehrbuch der Psychiatrie*“ (veröffentlicht 1983), in dem Kapitel „*Die endogenen Geistesstörungen*“ die „*Drei-Gruppen-Symptome*“ (depressive Trias): „*depressive Verstimmung*“, „*Hemmung des Gedankengangs*“ und „*Hemmung der zentrifugalen Funktion des Entschließens, Handelns, inklusive den psychischen Teilen der Motilität*“. Als weitere Symptome fügte er Halluzinationen, Wahnideen und „*nervöse Erscheinungen*“ (entspricht den körperlichen Symptomen) hinzu (Bleuler 1983).

Kurt Schneider, einer der wichtigsten international bedeutenden Forscher im Bereich Psychopathologie, brachte 1921 den Begriff „*Zykllothymie*“ hervor (Schneider 1955), welcher im 20. Jahrhundert als „*manisch-depressive Psychose*“ oder „*manisch-depressive Krankheit*“ verwendet wurde. In jüngerer Zeit entstand daraus der Begriff „*affektive Psychose*“.

Zusammengefasst ging man früher ätiopathogenetisch von drei Gesichtspunkten aus:

- Psychogene Depression, rein seelisch verursacht, mit Unterteilung z. B. in reaktive Depression und neurotische Depression
- Endogene Depressionen mit Unterteilung in unipolare und bipolare Phasen
- Somatogene Depression mit rein körperlicher Ursache

Da diese drei Klassifikationssysteme im Laufe der letzten Jahrzehnte immer mehr an Bedeutung gewannen und in fast allen Verlaufsformen eine Rolle spielten, einigte man sich auf so genannte rein deskriptive klinische Verlaufsaspekte. Der rein deskriptive Begriff der „*depressiven Episode*“ („Major Depression“) wurde anstelle der endogenen und psychogenen Depression gesetzt. Lediglich ein Teil der früheren somatogenen Depressionen (direkte Beeinträchtigung der Hirnfunktionen durch organische Störungen) blieb weiter bestehen.

1.2 Die Klassifikation der Krankheit Depression

1.2.1 Die moderne Klassifikation nach ICD-10 und DSM-IV

Die Diagnose „*Depression*“ wird heutzutage anhand der zwei aktuell gültigen modernen Klassifikationsmodelle – dem „Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen der American Psychiatric Association“ (DSM IV) (Saß 2003) und der „Internationalen Klassifikation Psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation“ (ICD-10) (Dilling 2007) – gestellt. Beide Klassifikationen geben die aktuellen Standards wieder, um psychiatrische Erkrankungen durch objektive Kriterien zu beschreiben und einzuteilen (siehe Tabelle 1).

Bereits in den 60er Jahren wurde eine Depression als „*Major Depression*“ anhand der Kriterien des DSM IV diagnostiziert, jedoch stellt die ICD-10 der WHO seit 1998 das offizielle Klassifikationssystem zur Diagnosestellung einer medizinischen Erkrankung in der Bundesrepublik Deutschland dar (Schneider 1998). Sie geht von

einer möglichst exakten (operationalisierten) und reinen Beschreibung der Krankheitssymptome aus.

Nach der Klassifikation des ICD-10 zählt die Depression (F32x) zu den affektiven Störungen („Gemütskrankungen“, F30 bis F39). In dieser Gruppe sind Hauptsymptome von Bedeutung, die mit Veränderung der Stimmung (sowohl depressiv als auch manisch; mit oder ohne begleitende Angst) einhergehen.

Weitere Unterscheidungskriterien:

- Einzelne depressive Episoden ohne Auffälligkeiten in der Vorgeschichte
- Rezidivierende depressive Episoden
- Unipolare - bipolare Episoden

Tab.1

Vergleich der Diagnosekriterien zwischen dem ICD-10 und DSM IV

	ICD 10; F 32.x : depressive Episode	DSM IV; 296.2x : depressive Störungen
	Kriterien	Kriterien
Dauer	> zwei Wochen	> zwei Wochen
Typische Symptome	mindestens zwei Symptome:	mindestens ein Symptom:
	<ul style="list-style-type: none"> • gedrückte Stimmung • Interessensverlust • Freudlosigkeit • Antriebsminderung • erhöhte Ermüdbarkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • gedrückte Stimmung • Interessensverlust • Freudlosigkeit
Weitere Symptome	mindestens ein weiteres Symptom:	mindestens vier weitere Symptome:
	<ul style="list-style-type: none"> • verminderte Konzentration/ Aufmerksamkeit • vermindertes Selbstwertgefühl • Schuldgefühle/ Gefühle der Wertlosigkeit • pessimistische Zukunftsperspektiven • Suizidgedanken/ suizidales Verhalten • Schlafstörungen • Appetitverlust • Gewichtsverlust • psychomotorische Unruhe/ Verlangsamung 	<ul style="list-style-type: none"> • verminderte Konzentration/ Aufmerksamkeit • Energieverlust/ Müdigkeit • Schuldgefühle/ Gefühle der Wertlosigkeit • Suizidgedanken/ suizidales Verhalten • Schlafstörungen • Appetitverlust • Gewichtsverlust • psychomotorische Unruhe/ Verlangsamung
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Substanzinduziert (Drogen, Alkohol, Medikamente) 	<ul style="list-style-type: none"> • Substanzinduziert (Drogen, Alkohol, Medikamente)
	<ul style="list-style-type: none"> • Organisch bedingte Grunderkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • Organisch bedingte Grunderkrankung • Trauerreaktion (< 2 Monate) z. B. nach Todesfall

1.2.2 Definition und Einteilung nach der ICD-10:

F 32.x Depressive Episode:

Die depressive Episode kann folgende Symptome enthalten und wird je nach Anzahl und Ausprägung der Merkmale in eine leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode unterteilt.

Folgende Symptome, mit einer Mindestdauer von 2 Wochen, zählen zu einer möglichen depressiven Episode:

Hauptsymptome (davon mindestens 2–3 Symptome):

gedrückte Stimmung, Antriebsminderung, Freudlosigkeit, Interesselosigkeit,
Antriebsstörung

Zusätzliche häufige psychische Symptome:

Konzentrationsschwäche, Gefühl der Wertlosigkeit, Schuldgefühle, Grübeln,
gedrückte Stimmung, Suizidgedanken, Panikattacken, unbegründete Angstgefühle

Somatische Symptome:

ausgeprägte Müdigkeit, Schlafstörungen, Früherwachen, Morgentief, deutliche
psychomotorische Hemmung, Agitiertheit, Appetitmangel, Gewichtsabnahme,
sexuelle Störungen

Motorische Symptome:

Unruhegefühl, Zappelerei, Starrheit, eingefrorene Mimik

Sonstige Symptome:

Sozialer Rückzug, Isolierung

Nach der ICD-10 wird – je nach Anzahl der Symptome und objektiven Einschätzung des Gesundheitszustandes des Patienten – eine depressive Episode in verschiedene Schweregrade unterteilt. So unterscheidet man zwischen leichter (F 32.0), mittelgradiger (F 32.1) und schwerer (F 32.2 ohne psychotische Symptome, F 32.3 mit psychotischen Symptomen) depressiver Episode.

Im Gegensatz zu organischen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), bei denen objektive Kriterien wie laborchemische Parameter, Biopsien etc. betrachtet werden können, besteht die Diagnose der depressiven Störung aus einer Reihe unterschiedlicher Symptome. Dementsprechend sollte die Depression als Erkrankung betrachtet werden, die aus einer Vielzahl von verschiedenartigen Syndromen besteht. Diese sind auch in Krankheiten mit deutlichen Ursachen und klarer Pathophysiologie beinhaltet.

Zur Diagnosesicherung der Depression ist es unerlässlich sowohl organische auslösende Ursachen wie z. B. Störungen der Schilddrüsenfunktion, neurologische Erkrankungen etc. als auch Einflussfaktoren wie z. B. Medikamenteneinnahme, Drogen- oder Alkoholabusus auszuschließen.

1.2.3 Die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD)

Die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD, siehe Anhang) ist das am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression und zur Einschätzung des Verlaufes depressiver Störungen unter Therapie. Die Skala wurde von Max Hamilton von 1960–1967 entwickelt (Hamilton 1960, 1967). Zwischenzeitlich wurde sie jedoch weiter modifiziert.

Die HAMD stellt eine der ersten Fremdbeurteilungsskalen für Depressivität dar und hat sich inzwischen weltweit durchgesetzt (Möller 2002). Die HAMD sollte durch einen erfahrenen Psychiater eingesetzt werden.

1.3 Ätiologie und Pathogenese der Depression

Viele Studien, die bis zum heutigen Zeitpunkt über die Major Depression veröffentlicht wurden und sich auch in Zukunft mit dem Thema befassen werden, bemühen sich um genaue Ursachenforschung depressiver Erkrankungen. Da es jedoch bis heute keine sichtbaren Läsionen in den Gehirnstrukturen wie z. B. bei M. Parkinson gibt und die Symptomatik (z. B. Suizidalität, herabgesetzte Stimmung) bei Tierversuchen nicht in Laborparametern erfasst werden kann, erschwert dies eine genaue Festlegung der Ursachen.

Es gilt inzwischen als gesichert, dass depressive Störungen durch eine Vielzahl von Faktoren mitbedingt und ausgelöst werden. Durch Interaktionen zwischen (neuro)biologischen, genetischen, psychosozialen, chronobiologischen und immunologischen Faktoren geht man von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese aus.

Im Folgenden sollen einige wesentliche Entstehungstheorien dargestellt werden.

1.3.1 Hypothese der multifaktoriellen Ursachen

Sullivan et al. (2000), Wong et al. (2001), Ebel et al. (2002) gehen bei der Depression von einer multifaktoriellen Erkrankung aus, bei der vor allem genetische Ursachen mit zusätzlichen Umweltfaktoren interagieren.

Sullivan et al. (2000) beschreiben in einer Metaanalyse, in der Familien- und Zwillingsstudien ausgewertet wurden, eine Heterabilität für Depressionen von 30-40%. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Konkordanzrate für unipolare depressive Verläufe bei eineiigen Zwillingen um 50 %, bei zweieiigen Zwillingen bei 15–20% liegt. Zusätzliche psychosoziale Belastungs- und Umweltfaktoren können eine depressive Erkrankung herbeiführen (Huber 1999). Als umweltbedingte Ursachen werden verschiedene Faktoren wie z. B. Stress, emotionale Traumata (sogenannte „*life events*“), Infektionen oder stochastische (zufällige) Vorkommnisse während der Gehirnentwicklung gesehen (Nestler, Barrot 2002; Fava, Kendler 2000). Auch Möller geht von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese aus, bei der

genetische, biologische und psychosoziale Faktoren zusammenspielen (Möller 2002). Zusätzlich beschreibt Möller hierbei das „Vulnerabilitäts-Stress-Modell“, bei der Vulnerabilität und Stress eine zentrale Rolle als komplementäre ätiopathogenetische Faktoren bei der Krankheitsmanifestation einnehmen. Die Vulnerabilität ist die subklinische angeborene und/oder erworbene Krankheitsdisposition, die in variierender Ausprägung besteht und erst durch das zusätzliche Auftreten von psychosozialen/biologischen Faktoren ein Auslösen der psychischen Erkrankung durch eine Überschreitung der Manifestationsschwelle hervorrufen kann. Stress wirkt sich auf jeden einzelnen Menschen unterschiedlich aus. Nicht jeder Stress führt zu einer depressiven Störung, da jeder Mensch durch seine individuelle Veranlagung anders mit Stress umgeht und diesen unterschiedlich beurteilt. Brown et al. haben in einer Studie von 1994 das Risiko einer nachfolgenden depressiven Episode bei verschiedenen Arten schwerwiegender Lebensereignisse untersucht (Brown, Harris 1994). Auf der ersten Stelle steht laut Brown die Erniedrigung/Demütigung oder Abwertung durch andere Personen mit 38 %. Daraufhin folgt eine „Demütigung durch Trennung“ und eine „als ausweglos empfundene Situation“ mit je 34 %. Ein alleiniges Verlusterlebnis, z. B. der Tod einer nahestehenden Person, führt ein 29%iges Risiko nach sich, an einer Depression zu erkranken.

1.3.2 Neurotransmitter-Theorie – Monoaminmangelhypothese

Den wohl wichtigsten und auch pharmakologisch relevantesten Hypothesen liegt die seit vielen Jahrzehnten bekannte neurobiologische Theorie der Neurotransmitterveränderungen im Gehirn zugrunde. Als Ursache und Auslöser der Depression geht man bei dieser Theorie von einem Transmittermangel im synaptischen Spalt und einer verringerten Sensibilität bzw. länger andauernden Adaptionsprozessen der postsynaptischen Rezeptoren aus (Stahl 1999). Gestützt wurden diese Vermutungen durch die Beobachtungen der Wirkungsweisen von antidepressiv wirkenden Medikamenten.

Verschiedene, bereits Jahrzehnte alte Hypothesen, die als „Aminmangelhypothesen“ zusammengefasst wurden, gehen von einem Katecholamin-/Noradrenalinmangel (Schildkraut 1965) oder Serotoninmangel (Coppen 1967) aus. Neben Noradrenalin und Serotonin (5-HT) scheint jedoch auch Dopamin (DA) eine zentrale Rolle bei der Entstehung depressiver Erkrankungen zu spielen (El Yacoubi, Costentin 2003). Der Raphe-Kern, der einen hohen Serotoninspiegel hat, ist mit dem Hippocampus, den Basalganglien, dem Hypothalamus, der Amygdala, dem Nucleus thalamicus anterior und den kortikalen Strukturen verbunden. Diese Strukturen sorgen für die Regulation der Stimmung und der Gefühle (Moller 2003). Ein Serotoninmangel scheint dabei ein Auslöser für depressive Verstimmungen zu sein.

Obwohl der Wirkmechanismus der heute gängigen Antidepressiva bis heute nicht vollständig geklärt ist, weiß man, dass diese besonders auf das Neurotransmittersystem Einfluss haben. Durch den Wirkmechanismus der Wiederaufnahmehemmung der Neurotransmitter (z. B. SSRI) in der Synapse kommt es zu einer Neurotransmittererhöhung im synaptischen Spalt.

Die Monoaminoxidase-Hemmer hingegen führen zu einer Hemmung des Katecholaminabbaus im präsynaptischen Neuron und erhöhen damit die Aminkonzentration im synaptischen Spalt (Müller 2005).

Als weitere Hypothese zur Entstehung einer Depression ist die β -Rezeptor-Theorie zu erwähnen, die hauptsächlich an Tierversuchen untersucht wurde (bei Menschen wurde sie nur an peripheren Nervenzellen untersucht). Sie stellt eine Weiterentwicklung der Aminmangel-Hypothese dar. Bei kontinuierlicher Einnahme einer antidepressiven Medikation über eine bestimmte Dauer kommt es dabei zu einer Änderung der β -Rezeptoren-Dichte und Bindungskapazität. Durch Einnahme der Antidepressiva kommt es zu einer Konzentrationserhöhung der Transmitter im synaptischen Spalt und dadurch zu einer Down-Regulation der β -Rezeptoren. Der Eintritt der antidepressiven Wirkung und damit der therapeutischen Effekt dauert genauso lange wie der Zeitraum der Down-Regulation der β -Rezeptoren. Von dieser Beobachtung ausgehend vermutet man, dass die Supersensitivität der β -Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Depression spielt.

1.3.3 Glukokortikoid-Rezeptor-Hypothese

Weitere Ansätze zur Ätiopathogenese der Depression werden unter anderem im neuroendokrinen Zusammenhang in der Glukokortikoid-Rezeptor-Hypothese vermutet (Möller HJ 2002). Hierbei spielt die Auswirkung von Stress auf den menschlichen Körper eine zentrale Rolle. Auf Stress antwortet der Körper durch ein Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse und Nebennierenrinde (hypothalamo-hypophysäre-adrenokortikale-Achse bzw. HPA-Achse) bzw. über die Schilddrüsenachse. Eine Überaktivität der HPA-Achse resultiert aus einer vermehrten Produktion des Kortikotropin-freisetzenden Hormons (CRH), das wiederum übermäßig produziert wird, wenn die negative Rückkopplung durch Glukokortikoidrezeptoren versagt. Dies kann durch eine Stresssituation, die weder bewältigt noch adaptiert werden kann, entstehen. Typisch für das langfristig gestresste Gehirn ist eine fehlende Suppression von Kortikotropin und Cortisol nach einer Verabreichung von Dexamethason, einem synthetischen Glukokortikoid (Möller 2002). Ein hoher Prozentsatz von depressiv Erkrankten geht mit einem Hyperkortisolismus einher, bei 40–70% besteht ein pathologischer Dexamethason-Suppressionstest (DST). Kommt es langfristig zu einem erhöhten Cortisol-Spiegel im Körper, hat dies zahlreiche Auswirkungen wie z. B. die Suppression der Synthese von Mediatoren der intrazellulären Kommunikation (Zytokine und Prostaglandine) oder Abfall der Sexualhormone (Michel 2006). Man geht heute davon aus, dass ein erhöhter Cortisol-Spiegel zur einer Volumenabnahme des Hippocampus und damit zu einem Neuronenverlust führen kann (Moller 2003). Ratten mit einer Überaktivität der HPA-Achse zeigten ähnliche Verhaltensmuster wie depressive Menschen (Owens and Nemeroff 1993). Die Veränderungen der HPA-Achse sind jedoch nicht spezifisch für Depressionen, sondern finden sich auch bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises und Angsterkrankungen.

1.3.4 Neurogenese-Theorie der Depression

In den vergangenen Jahren wurde intensiv an alternativen Modellen zur Erklärung depressiver Störungen geforscht. Es entwickelte sich die „Neurogenese-Theorie der Depression“ (Nestler, Barrot 2002, Gage 2000, Duman 2002, Henn, Vollmayr 2004). Diese ist auf eine gestörte Neurogenese bzw. Neuroplastizität im Gyrus dentatus gestützt. Unter Neuroplastizität versteht man die fundamentale Eigenschaft von Nervenzellen und Synapsen, sich in Abhängigkeit von diversen Umständen, z. B. beim Erhalten von neuen Informationen verändern bzw. erneuern (Neurogenese) zu können. Lange Zeit ging man davon aus, dass eine Neurogenese nicht möglich sei (Cajal 1928). Erst in den letzten Jahren konnte im erwachsenen, menschlichen ZNS nachgewiesen werden, dass die Bildung neuer Nervenzellen möglich ist. Diese findet in der subventrikulären Zone des anterioren Seitenventrikels und in der subgranulären Zone des Gyrus dentatus statt, welcher dem Hippocampus zugeschrieben wird (Fuchs 2005). Weiter wurde darüber diskutiert, ob Dysfunktionen in der Neuroplastizität zu psychischen Erkrankungen führen können (Duman 2002). In Studien an Ratten und Mäusen wurde beobachtet, dass eine Vielzahl von Faktoren die Neurogenese bzw. die Neuronenlebensdauer im Hippocampus beeinflussen können. Dazu werden z. B. genetische Ursachen, Umweltfaktoren, Geschlecht und Alter bestimmt (Fuchs 2005). Als molekularen Mechanismus und regulierende Faktoren vermutet man Mediatoren wie z. B. Hormone, Neurotransmitter und Wachstumsfaktoren. Bisher wurden jedoch vor allem das adrenale Kortikosteron bzw. das Cortisol genauer untersucht. Man stellte fest, dass Glukokortikoide inhibitorisch auf die Neurogenese wirken (Fuchs, Gould 2000). Unter Wegfall von Adrenalin kam es zu einer Zunahme der Neurogenese. Dagegen kam es bei einer hohen Glukokortikoidkonzentration im Plasma, z. B. durch Stress oder emotionale Belastung verursacht, zu einem Absinken der Neurogenese im Hippocampus. Laut dieser Hypothese würden bei einer depressiven Störung Prozesse ablaufen, die dem emotionalen Lernen gleichen und damit auf der Neuroplastizitätstheorie basieren. Unter chronischer Belastung bzw. bei entsprechender individueller Prädisposition kann es folglich zu Störungen der Neurogeneserate kommen, denen man z. B. nur mit medikamentöser Behandlung oder Verhaltenstherapie entgegensteuern kann. In einer Reihe von tierexperimentellen Versuchen wurde festgestellt, dass eine antidepressive

medikamentöse Therapie einer Abnahme der Neurogeneserate im Gyrus dentatus entgegenwirkt (Czeh, Michaelis 2001, van der Hart, Czeh 2002). Als mögliche Ursachen für die Abnahme des Hippocampus-Volumens kommen somit erhöhte Kortikosteroidspiegel in Betracht.

1.3.5 Hypothese der Komorbidität

Ein weiterer Ansatzpunkt für die Entstehung einer Depression stellt die Komorbidität zu einer somatischen Erkrankung dar. McDonald et al. (2003) gehen davon aus, dass einer depressiven Störung eine neuroanatomische Degeneration zugrunde liegt. Es wurde aufgezeigt, dass bis zu 50 % von untersuchten Morbus Parkinson Patienten an einer Depression erkrankt waren. Weitere neurologische Erkrankungen wie z. B. Morbus Huntington, ALS, Demenz vom Alzheimer-Typ, Apoplex, Schädelverletzungen und diversen internistischen Erkrankungen wie z. B. Schilddrüsenüber- oder unterfunktion, kollagene Vaskulitiden, Asthma bronchiale und Diabetes mellitus, wurden immer wieder im Zusammenhang mit der Entstehung von depressiven Störungen beobachtet (Nestler, Barrot 2002).

1.4 Zerebrale Strukturen in Beziehung zur Major Depression

1.4.1 Anatomie des limbischen Systems

Um das limbische System (lateinisch: „limes“: Grenzlinie, Rand, Saum) und dessen Funktionen im Gehirn zu verstehen, ist es wichtig, seine anatomischen Strukturen und damit auch deren Verbindungsstrukturen zu kennen.

Aufgrund der großen Anzahl an Gyri, Nuclei und Verbindungen sind sich die Wissenschaftler über die genauen Grenzen des limbischen Systems uneinig.

Paul Broca definierte 1878 den französischen Begriff „le grand lobe limbique“ und beschrieb damit die Strukturen, die das Zwischenhirn, die Basalganglien und den Balken umgeben. Diese stellen eine Übergangszone zwischen Neokortex und Hirnstamm dar. Da dem limbischen System im Laufe der Jahre immer mehr Strukturen und Funktionen des Gehirns zugeordnet wurden, gibt es bis heute keine eindeutige Definition. Unabhängig davon weiß man jedoch, dass es den Ursprung für affektives Verhalten und dessen Korrelationen darstellt.

Zwei Kerngebiete des limbischen Systems sind für das Verhalten und die Emotionen besonders wichtig: Das paarig angelegte Corpus amygdaloideum, das für emotionale Konditionierung und Lernvorgänge verantwortlich ist und der Hippocampus, der eine zentrale Rolle für das Gedächtnis darstellt (Buser 2003).

1.4.2 Corpus amygdaloideum – Amygdala (= Mandelkern)

Das Corpus amygdaloideum – kurz „Amygdala“ genannt (griechisch amygdále: Mandel) – stammt entwicklungsgeschichtlich von den Basalganglien ab, wird dem Großhirn zugeordnet und ist ein Teil des limbischen Systems. Das Corpus amygdaloideum besteht aus einer Ansammlung von Kernen in der Tiefe des anterioren Temporallappens (medialer Teil), tritt paarig auf und ist etwa kirschkerngroß (Deetjen 2005). Die Kerngebiete sind in vier Hauptgruppen angeordnet: in den basolateralen (kortexähnlichen), den zentro-medianen und olfaktorischen Anteil, der auch die kortikalen (entspricht der vierten Hauptgruppe) Anteile beinhaltet.

Es besteht eine enge Beziehung zum Hippocampus, da dieser im direkten Bezug zur Amygdala liegt. Die Verbindungen zwischen dem medialen Vorderhirnbündel, dem Septum, der Amygdala und der Formatio reticularis stellen zusätzliche wichtige Verbindungsbahnen dar. Informationen aus den Sinnen werden nur nach bereits erfolgter Umschaltung zur Amygdala projiziert. Eine Ausnahme stellt hierbei der Bulbus olfactorius dar, der eine direkte Afferenz zur Amygdala besitzt. Schnelle Afferenzen vom Thalamus lösen automatisch endokrine, autonome und motorische Furchtantworten aus. Das Corpus amygdaloideum projiziert zum Hippocampus, zu

den Basalganglien, zum basalen Vorderhirn und zum Hypothalamus (siehe Abbildung 1). Es gilt als zentrale Schaltstelle für die Verknüpfung von aversiven Reizen und ist für die Auslösung emotionaler Verhaltensweisen zuständig (Zilles 1994).

Zu den Aufgaben des basolateralen Teils der Amygdala und des Neokortex gehören kognitive Funktionen. Sie werden durch reziproke Verbindungen gesteuert und projizieren zum Nucleus mediodorsalis thalami, zum ventralen Striatum und zum präfrontalen Cortex. Eine Verbindung vom zentro-medianen Anteil der Amygdala besteht über die Stria terminalis. Reziprok verbindet sich der ventrale Anteil der Amygdala mit dem Hypothalamus und dem Septum, aus welchem die Stria medullaris in die Habenula des Epithalamus zieht. Projiziert die Amygdala in den medialen Hypothalamus, so kommt es zu Einwirkungen auf lokalisierte Gebiete des neuroendokrinen Systems.

Das Corpus amygdaloideum ist bei niederen Wirbeltieren für die Verarbeitung von Reizreizen z. B. zum Aufsuchen von Nahrung oder des Geschlechtspartners verantwortlich (Lippert 2006). Beim Menschen oder bei höher entwickelten Säugetieren gehört nur der kleine vordere Anteil zum Riechhirn, der größte Anteil gehört jedoch zum limbischen System. Das limbische System besteht aus funktionell eng miteinander verknüpften Kern- und Rindengebieten des Gehirns und nimmt an der Steuerung von Verhalten und Emotionen teil. Groß-, Zwischenhirn und Hirnstamm arbeiten im limbischen System eng zusammen. Zu den Hauptaufgaben des limbischen Systems gehören die Umsetzung von Gefühlen, Affekten, Trieben, Stimmungen etc. in Verhaltensmuster. Zusätzlich kontrolliert es den Hypothalamus.

Die Amygdala nimmt – neben dem Hypothalamus und dem mesolimbischen System – eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Steuerung von Emotionen ein, da sie eine vermittelnde Funktion zwischen motorischen und sensorischen Anteilen innehat. Da erst Ende des 20. Jahrhunderts mit der genauen Erforschung des limbischen Systems v. a. die Erforschung des Corpus amygdaloideum begonnen wurde, sind die genauen Funktionen noch umstritten. Die vielfältigen Aufgaben der Amygdala sind vor allem für die Entstehung der Emotionen wichtig und sind einen wesentlicher Bestandteil bei der Steuerung von Stressreaktionen, Stresszuständen und elementaren Affektzuständen. Das Erzeugen sowohl von Angst- und Furchtempfinden als auch von Aggressionsverhalten gehört zu dem Aufgabenbereich der Amygdala (Wiedmann 2006). In Experimenten von Mishkin

(1987) an Affen, denen die Amygdala entfernt wurde, verloren diese ihre natürliche Furcht vor Menschen (Mishkin, Appenzeller 1987). Eine Zerstörung der Amygdala führt zu einer Veränderung des affektiven Verhaltens mit Enthemmung oraler und sexueller Triebhaftigkeit (Klüver-Bucy-Syndrom). Es kann auch zu Angst und überschießender Aggressivität kommen.

In Versuchen mit Affen oder Katzen wurden bei elektrischer Reizung des Corpus Amygdaloideum Aggressionen, bei Entfernung Zähmheit hervorgerufen (Lippert 2006). In der Literatur wird zusätzlich beschrieben, dass eine Stimulation des Mandelkerns oder des Septums Reaktionen wie z. B. Kauen, Erbrechen, Nahrungsaufnahme, Miktion und Reaktion der Genitalien hervorruft. Davis et al. haben 1994 herausgefunden, dass die Amygdala eine der wichtigsten Hirnregionen für die Angst darstellt (Davis 1994).

Eine Hypothalamusstimulation führt zu vergleichbaren Reaktionen, sodass man von einer Septum-Amygdala-Hypothalamus-Achse ausgeht, die der vegetativen Steuerung dient („viszerales Gehirn“).

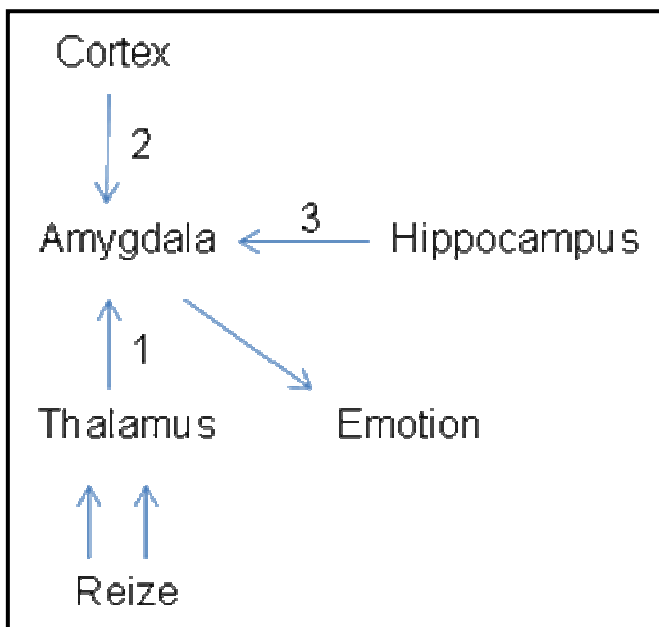


Abb.1

Darstellung des Aktivierungsweges der Amygdala: (1) direkte Aktivierung über den Thalamus (schnellste Verbindung), über die entsprechenden Cortexareale (2), über den Hippocampus (3).

1.4.3 Die strukturelle Bedeutung der Amygdala bei der Major Depression

Wie in einer Studie von Pezawas et al. (2005) aufgezeigt wird, kommen genetische Ursachen mit der Folge zerebraler Funktionsänderungen wie z. B. eine erhöhte Amygdala-Aktivität und Auftreten depressiver Erkrankungen in Betracht.

In früheren morphometrischen Studien wurden inkonsistente Ergebnisse bezüglich des Amygdala-Volumens bei depressiven Erkrankungen gefunden. Fest steht, dass die Amygdala eine zentrale Rolle im affektiven menschlichen Verhalten und bei den Erinnerungsprozessen (Ashtari, Greenwald 1999) spielt. Sie ist Teil des limbisch-thalamisch-kortikalen Systems, von dem man annimmt, dass es für die menschliche Stimmungslage verantwortlich ist. Außerdem wird vermutet, dass die Amygdala der Ort unseres emotionalen Gedächtnisses ist, der uns erlaubt, eine Situation aufgrund ihrer emotionalen Relevanz beurteilen zu können. Die Amygdala ist vermutlich bei Erkrankungen wie der Schizophrenie, der Temporallappenepilepsie, der Parkinsonschen Krankheit, der Alzheimer Erkrankung sowie dem Klüver-Bucy-Syndrom beteiligt. Außerdem scheint es beim Drogenkonsum mit Kokain zu einer Verminderung des Volumens der Amygdala (Makris, Gasic 2004) und damit zu einem Herabsetzen des Urteilsvermögens über die negativen Konsequenzen einer Belohnungsreaktion zu kommen.

Bezüglich der Volumenveränderung beim Mandelkern weisen die vorhandenen Studien Inkonsistenzen auf. Während Sheline et al. (1998) und Strakowski (2002) ein reduziertes Volumen bei der Major Depression beschrieben, berichteten Weniger et al. (2006), Bremner et al. (2000) und Frodl et al. (2002) von einem vergrößerten Amygdala-Volumen. In der Studie von Frodl et al. (2003) wurde das Amygdala-Volumen zwischen Patienten mit einer erstmaligen auftretenden depressiven Episode und Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden verglichen. Es wurde der Verdacht geäußert, dass bei Patienten mit einem erstmalig depressiven Ereignis ein größeres Amygdala-Volumen vorhanden ist. Bei jungen Frauen mit einer kurz zuvor aufgetretenen Major Depression zeigte sich ein vergrößertes Volumen der Amygdala und ein verkleinertes Hippocampus-Volumen. Erneut wurde der Verdacht geäußert, dass die Größe der Amygdala in den ersten Jahren einer depressiven Störung eher zunehmen würde und es im Verlauf der Erkrankung zu einer Abnahme des Volumens kommen würde (Lange, Irle 2004). In der Studie von Sheline et al (1998) wurde eine bilaterale Reduzierung einer Unterregion des Corpus

amygdaloideum – des Corpus nucleus – bei Patienten mit einer depressiven Vorgeschichte gefunden. Jedoch zeigte sich keine signifikante Veränderung bezüglich des Gesamtvolumens der Amygdala. Dies könnte auf eine Glukokortikoid-induzierte Neurotoxizität hinweisen.

In einer aktuellen Metaanalyse von 13 Studien, die seit 1985 zum Volumen der Amygdala und bei depressiven Erkrankungen durchgeführt wurden, bestätigte sich ein größeres Amygdala-Volumen bei Patienten unter antidepressiver medikamentöser Therapie, während medikamentös untherapierte Patienten jedoch ein verkleinertes Volumen aufwiesen (Hamilton, Siemer 2008). In einer Metaanalyse von 2006 berichteten Campell et al. über ein reduziertes Amygdala-Volumen in circa der Hälfte der untersuchten Studien bzw. eine Volumenasymmetrie zwischen rechter und linker Amygdala. Tebartz van Elst et al. (1999) stellten bei Patienten mit Temporallappenepilepsie und Depression bzw. Dysthymie eine Volumenerhöhung der Amygdala fest. Zusätzlich wurde zwischen Männern und Frauen unterschieden, wobei Frauen eine signifikante Volumenerhöhung im Vergleich zu den Männern aufzeigten. Es wurden jedoch auch Studien durchgeführt, die bei depressiven Erkrankungen keine Veränderung des Amygdala-Volumens feststellen konnten (MacMaster, Mirza 2008; Munn, Alexopoulos 2007).

1.4.4 Die funktionelle Bedeutung der Amygdala bei der Major Depression

Eine Beteiligung der Amygdala bei emotionalen Prozessen wurde erstmals bei Studien von Klüver und Bucy (1939) und wurde dem danach benannten Klüver-Bucy-Syndrom beobachtet (Kluver and Bucy 1997). Hierbei wurde Affen beidseits der anteriore Temporallappen mit Einbezug der Amygdala entfernt. Diese zeigten daraufhin keine Angst mehr vor Reizen, die sie zuvor als gefährlich wahrgenommen hatten. Außer dem Verlust von Angstempfinden kam es zu einem gesteigerten sexuellen Trieb und gesteigerter Oralisierung.

Die funktionelle Bedeutung der Amygdala besteht – laut dem heutigen Erkenntniszustand – in der Koordination von emotionalen Reaktionen und stellt die zentrale Struktur im Gehirn bei der Entstehung von Emotionen dar. Weiter wird

angenommen, dass die Amygdala in Verbindung mit Stresshormonen eine wichtige Rolle für die Bildung des Langzeitgedächtnisses für emotionale Ereignisse darstellt. Eine Aktivierung der Amygdala durch Emotionen führt dabei zu nachfolgenden Modulationen in den von der Amygdala beeinflussten Gehirnregionen und zu einer Modulation des Erinnerungsprozesses (McGaugh, Introini-Collison 1990). Auch Aggressionen und Gewalttaten werden mit einer Hyperaktivität der Amygdala und Imbalance zwischen dem limbischen System und präfrontalen Kortex in Verbindung gebracht (Siever 2008).

Hinsichtlich der Amygdala als emotionsverarbeitendem Zentrum wurden verschiedene Studien durchgeführt. Surguladze et al. (2005) beobachteten eine vermehrte Aktivität der linken Amygdala bei der Präsentation von negativen Stimuli. Weitere Studien berichteten in bildgebenden Verfahren über eine pathologische Aktivierung der Amygdala bei Depressiven und daraus hervorgerufene Dysfunktionen im präfrontalen Kortex und im Monoamin-Neurotransmitter-System. Die pathologische Aktivität der Amygdala bei depressiv erkrankten Personen korreliert dabei positiv mit der Schwere der Erkrankung und normalisiert sich im Verlauf einer medikamentösen antidepressiven Behandlung (Abercrombie, Schaefer 1998; Drevets 2007, 2003). Drevets (2000) beobachtete außerdem bei depressiven Patienten, dass diese beim Zeigen von Bildern mit ängstlichen Gesichtern eine verminderte Amygdala-Aktivität aufwiesen und eine Präsentation von traurigen Gesichtern eine erhöhte Amygdala-Aktivität zur Folge hat. Wagner et al. (2004) untersuchten bei depressiven Patienten mittels fMRT den Einfluss von Emotionen auf die Gehirnaktivität und fanden heraus, dass negative Emotionen eine gesteigerte Aktivität der Amygdala bewirken, während hingegen positive Emotionen zu einer gesteigerten Hippocampus-Aktivität führen. Auch Sheline et al. (2001) verglichen depressive Patienten vor und nach einer antidepressiven Behandlung mit gesunden Probanden. Hierbei zeigte sich bei depressiven unbehandelten Patienten eine Aktivitätserhöhung der linken Amygdala beim Präsentieren von emotionalen Gesichtern, hier besonders bei ängstlichen Gesichtern. Nach Beginn einer antidepressiven Behandlung kam es zu einer reduzierten Aktivität der Amygdala beidseits und zur Normalisierung der Amygdala-Aktivität. Gesunde Probanden hingegen zeigten keine Unterschiede und Erhöhungen der Amygdala-Aktivität während der Versuche. Dannlowski et al. (2008) beobachteten bei depressiven Patienten und Probanden mit einem 5-HTTLPR-Polymorphismus, dass Risiko-Allel-

Träger (S oder L(G)) auf maskierte emotionale Gesichter mit einer erhöhten Aktivität der Amygdala reagierten. Dies korrelierte wiederum signifikant mit psychiatrischen Krankenhausaufenthalten und könnte Hinweise auf eine Chronizität geben könnte.

1.4.5 Hippocampus

Der Hippocampus befindet sich größtenteils im Temporallappen und ist der mediale Teil des Telencephalons. Er bildet einen Teil des Archicortex, der am Boden und in der medialen Wand des Unterhorns im Seitenventrikel zu finden ist. Der Hippocampus bildet die zentrale Schaltstelle des limbischen Systems. Die Hippocampusformation setzt sich aus den Anteilen Hippocampus, Dentatus, Subiculum und entorhinaler Cortex zusammen. Der Hippocampus selbst gliedert sich in die Regionen Fascia dentata, Subiculum und Cornu ammonis (Zilles 1994)

Eine beidseitige Zerstörung des Hippocampus beim Menschen hat zur Folge, dass dieser nicht mehr die Möglichkeit besitzt, Neues zu erlernen. Er verliert dabei die Erinnerung an Ereignisse, die kurz vor oder nach der Zerstörung stattgefunden haben. Auswirkungen auf das Langzeitgedächtnis hat eine Zerstörung jedoch nicht, somit bleiben alte Erinnerungen erhalten. Der Hippocampus ist wichtig für die Überführung von Gedächtnisinhalten aus dem Kurz- in das Langzeitgedächtnis. Zusätzliche wichtige Funktionen sind die Regulation von kognitiven Prozessen, Motivationen und Emotionen.

1.4.6 Zusammenhang zwischen Amygdala und Hippocampus

Wie bereits beschrieben, gibt es einen engen anatomischen und neurologischen Zusammenhang zwischen Amygdala und Hippocampus.

Mehrere Studien gehen von einer Veränderung des Hippocampus-Volumens bei depressiv Erkrankten aus. In der Studie von Duman (2002) wird die neuronale Veränderbarkeit und Wandlungsfähigkeit als wichtige Grundlage für vom Gehirn

erfasste Informationen und die dazugehörigen adaptiven Reaktionen beschrieben. Bei Dysfunktionen der neuronalen Plastizität kann es zu psychischen Erkrankungen kommen. Diese Aussage wurde durch präklinische Studien unterstützt, die gezeigt haben, dass Stress und depressionsähnliche Zustände einen Schwund und Verlust von Neuronen im Hippocampus bei Erwachsenen hervorrufen können. So wurde in den Hippocampi von erwachsenen Ratten eine morphologische Veränderung der Dendriten unter übermäßiger Gabe von Glukokortikoiden beobachtet. Über 21 Tage lang wurde den Ratten 10 mg Corticosteron gespritzt. Darunter kam es zu einem Abfall der apikalen dendritischen Verzweigungsstellen und der dendritischen Gesamtlänge in den CA3 Pyramiden-Zellen (Woolley, Gould 1990). Auch in der Studie von Reagan et al. (1997) wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Glukokortikoiden und neuronalem Untergang der Hippocampus-Zellen gesehen.

1.4.7 Die Rolle der Amygdala und des Hippocampus bei der MD

Die Studien zu Hippocampus und Amygdala weisen Unterschiede in Bezug auf Volumenveränderungen und Aktivität bei Depressionen auf.

In mehreren Studien wurden strukturelle Veränderungen und Volumenverminderung des Hippocampus bei depressiven Störungen beschrieben (Vythilingam, Heim 2002; Sheline, Sanghavi 1999; Posener, Wang 2003). Campbell et al. stellten jedoch in einer Metaanalyse von 2006 nur bei rezidivierend depressiv Erkrankten eine Reduktion des Hippocampus-Volumens fest. Eine Abnahme des Hippocampus-Volumens und gleichzeitige Reduzierung der Hippocampus-Aktivität bei depressiven Patienten zeigten sich z. B. bei Bremner et al. (2004). Gron et al. (2002) führten Vergleiche zwischen älteren depressiv erkrankten Menschen und einer gesunden älteren Kontrollgruppe und gelangten, wie auch z. B. Videbach et al. (2002), zu keinen Unterschieden bezüglich der Hippocampus-Amygdala-Aktivität.

1.5 Antidepressive Behandlung

Depressionen wurden bereits vor 50 Jahren mit trizyklischen Antidepressiva und Monoaminoxidase-Hemmern behandelt. Die Entdeckung dieser zwei Klassen basierte auf einem glücklichen Zufall. Auf der Suche nach einer antihistaminischen Behandlung wurden die trizyklischen Antidepressiva (z. B. Imipramin) entdeckt. Die Monoaminoxidase-Hemmer hatten ihren Ursprung in der antituberkulösen Therapie. Obwohl man nicht die genaue Wirkungsweise der Medikamente nicht kannte, konnte durch sorgfältige klinische Beobachtung des Schweizer Psychiaters Kuhn 1957 die antidepressive Wirkung von Imipramin festgestellt werden. Davon ausgehend wurden die trizyklischen Antidepressiva Amitryptilin, Clomipramin und Desipramin entwickelt.

Erst vor wenigen Jahren wurde der Wirkmechanismus der ersten Generation der antidepressiven Medikamente gefunden (Frazer 1997; Feighner 1999). Trizyklische Antidepressiva hemmen die Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahme und die Gruppe der Monoaminoxidase-Hemmer (sogenannte MAO-Hemmer) führt zur Hemmung der Monoaminoxidase, einem in den Mitochondrien und in den Gehirnzellen lokalisierten Enzym. Daraus entwickelte sich die zweite Generation der Antidepressiva, die so genannten SSRIs (Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor) und SNRIs (Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor), die heutzutage neben den trizyklischen Antidepressiva am häufigsten eingesetzt werden. Die SSRIs und SNRIs wirken über eine Veränderung der Serotonin-, Noradrenalin- oder Dopaminkonzentration im ZNS.

Monoaminoxidase-Hemmer werden heutzutage nicht als Mittel der ersten Wahl für die antidepressive Therapie verwendet, da sie ein hohes Nebenwirkungsprofil haben, wie z. B. Interaktionen mit Tyramin-haltigen Lebensmitteln.

Obwohl die genauen Ursachen depressiver Erkrankungen noch nicht geklärt sind, stehen effektive Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Über 80 % der depressiven Patienten zeigen ein gutes Ansprechen auf Medikamente. Zusätzliche verschiedene Formen der Psychotherapie (v. a. Verhaltenstherapie und kognitive Therapie) erbrachten bei Patienten mit einem milderem Verlauf der Depression in Kombination mit Medikamenten gute Ergebnisse.

1.6 Verlauf und Prognose von Depressionen

Die Depression ist eine in Phasen verlaufende Erkrankung, die jedoch individuell sehr verschieden ist. Der statistische Mittelwert beläuft sich laut Keller und Boland 1998 auf vier Phasen im Leben eines depressiv erkrankten Menschen. Die Zwischenzeit erlebt der Erkrankte meist symptomfrei. Die Zykluslänge, d.h. die depressive und symptomfreie Phase, dauert im Mittelwert zwischen vier bis fünf Jahren. Mit steigender Anzahl von Rezidiven und mit höherem Lebensalter verkürzt sich die Zykluslänge (Keller, Boland 1998).

Die Dauer von unbehandelten depressiven Episoden beträgt circa 6–12 Monate (Lavori, Keller 1984). Prognostisch sind 66 % der Erkrankten nach sechs Monaten Depressionsdauer remittiert, innerhalb eines Jahres sind es circa 70 % (Keller, Lavori 1992). Nach zwei Jahren sind circa 80 % der Patienten, nach fünf Jahren circa 85 % symptomfrei. Innerhalb von zwei Jahren nach Remission kommt es bei 40 % unipolar depressiv Erkrankter zu einem Rezidiv, nach fünf Jahren erhöht sich die Rate auf 60% und nach zehn Jahren auf 80 %. Das Risiko einer Chronifizierung steigt bei einer depressiven Episode, die über zwei Jahre anhält, stark an und kann zu einer bipolaren Störung führen. Bei 15–30 % der Patienten kommt es zu einer Chronifizierung (Keller, Boland 1998).

Depressionen gehen meist mit psychosozialen Belastungen wie z. B. Arbeitsunfähigkeit, geringer Belastbarkeit und familiären Problemen einher, und nehmen mit ansteigender Anzahl der Krankheitsphasen zu. Ein überdurchschnittlich häufiges Auftreten von somatischen Erkrankungen wie z. B. Herz-Kreislaufkrankungen, Arteriosklerose, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und Infektionen wurde bei Depressiven beobachtet. Das Suizidrisiko ist bei depressiv erkrankten Menschen stark erhöht. So haben laut Ahrens et al. (2000) 34 % der Erkrankten Suizidgedanken, Möller geht sogar von 60–70 % aus (Moller 2003). In einer Studie von McGirr et al. (2008) wurde festgestellt, dass das Suizidrisiko beim Erstauftreten einer depressiven Episode am höchsten ist.

Die weitere Erforschung der Genese, der Einflussfaktoren und damit verbunden, der weiterführenden antidepressiven Therapien sind unerlässlich, um die Krankheit Depression in den Griff zu bekommen.

2. Fragestellung

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es zur Ursachenforschung des Krankheitsbildes „Depression“ mehrere Haupthypothesen. Bisher konnten die genaue Genese und die wichtigsten Einflussfaktoren jedoch nicht geklärt werden. Das Hauptziel der Studien und Forschungsreihen besteht darin, im menschlichen Gehirn die entsprechenden Areale zu finden, die aufgrund von strukturellen oder genetischen Veränderungen eine Ursache der depressiven Störung darstellen könnten. Weiter stellt sich die Frage, ob Veränderungen in Gehirnregionen erst durch die Erkrankung entstehen oder als Folge der Erkrankung zu- oder abnehmen. Klinisch versucht man Faktoren zu finden, die Hinweise auf Krankheitsverläufe und Prognosen geben könnten.

In der aktuell vorliegenden prospektiven Studie wird das Amygdala-Volumen von depressiven Patienten und gesunden Probanden mittels strukturellem MRT und psychischen Befundes bei Beginn der Studie und nach drei Jahren verglichen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Zeigen sich Unterschiede bezüglich der Amygdala-Größe zwischen Patienten und Probanden
 - 1a. im Querschnitt?
 - 1b. im zeitlichen Verlauf?
2. Stellt das Amygdala-Volumen einen Prädiktor für den Verlauf dar?
3. Unterscheidet sich das Amygdala-Volumen zwischen remittierten und nicht-remittierten Patienten?
4. Unterscheiden sich Patienten mit ersten Episoden von den Patienten mit rezidivierenden Episoden?
5. Sagt der frühere Erkrankungsverlauf zusammen mit dem Volumen der Amygdala den weiteren Erkrankungsverlauf voraus?
6. Haben depressive Episoden und das Amygdala-Volumen einen prognostischen Effekt?
7. Gibt es eine Korrelation zwischen der kumulativen Erkrankungsdauer und dem Amygdala-Volumen?
8. Welche klinischen Variablen spielen eine Rolle in unserer Untersuchung?

3. Material und Methoden

Nachfolgend werden die für die Studie relevanten Gesichtspunkte beschrieben.

In dieser prospektiven Drei-Jahres-Studie wurden sowohl die Amygdala als auch der Hippocampus mittels MRT untersucht und beurteilt. In meinem Thema der Dissertation geht es dabei um die Untersuchung und Auswertung der Amygdala. Der Hippocampus wird jedoch erwähnt, um funktionale Aspekte miteinbeziehen zu können.

3.1 Ethische Aspekte

Durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität wurden die Projektpläne aller wissenschaftlichen Untersuchungen vor Studienbeginn geprüft und genehmigt. Alle gesunden Probanden und alle Patienten erhielten vor Untersuchungsbeginn eine ausführliche Aufklärung über den Ablauf der jeweiligen Untersuchungen und über die eventuell damit verbundenen Risiken. Jeder Teilnehmer hatte zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit - ohne Angabe von Gründen und ohne Inkaufnahme von Nachteilen - das Projekt zu verlassen. Das Einverständnis wurde schriftlich festgehalten. Alle Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, befanden sich freiwillig in stationärer Behandlung der psychiatrischen Klinik der LMU München. Eine Teilnahme an dieser Studie wurde nicht bezahlt. Humanrechtliche Untersuchungen wurden entsprechend den Richtlinien der Deklaration von Helsinki mit ihren Novellierungen von 1975, 1989, 2000 und 2002 (WMA 2002) durchgeführt. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden alle erhobenen Daten durch eine pseudorandomisierte Zuteilung von Nummern anonymisiert.

3.2 Patienten und Probanden

In dieser prospektiven Studie wurden 30 Patienten (Alter: 18–65 Jahre; durchschnittlich $45.0 \pm SD 11.1$ Jahre), die sich wegen einer depressiven Störung in freiwilliger stationärer Behandlung der psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität befanden und 30 gesunde Probanden (Alter 22-64 Jahre, durchschnittlich $43,6 \pm SD 13.1$ Jahre) aus München untersucht (siehe Tabelle 2).

Die Diagnose wurden übereinstimmend von mindestens zwei Psychiatern nach den Kriterien der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10, Kapitel V, F) (Dilling 2007; Mussigbrodt, Michels 2000) und nach den Kriterien des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-IV) (Saß 2003) gestellt. Klinische Veränderungen wurden mittels 21 Punkten der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) dokumentiert.

Bei den insgesamt 60 untersuchten Probanden handelte es sich bei 30 um Patienten (19 Frauen, 11 Männer) mit einer Major Depression. Die Patientengruppe wurde unterteilt in symptomfreie (remittiert, $n=17$) und nicht-beschwerdefreie Patienten (nicht-remittiert, $n=13$).

Bei den restlichen 30 Probanden (19 Frauen, 11 Männer) handelte es sich um die gesunde Kontrollgruppe.

Das Hippocampus- und Amygdala-Volumen wurde mittels einer hochauflösenden Schädel-Kernspintomographie gemessen. Klinisch wurden die Probanden bei Beginn der Untersuchung, nach einem, zwei und drei Jahren psychologisch getestet.

Am Tag der MRT-Untersuchung nahmen die Patienten ($n= 30$) folgende Medikation ein:

6 Patienten: SSRI's (2 Sertralin, 3 Citalopram, 1 Paroxetin)

9 Patienten: trizyklische Antidepressiva (3 Amitryptilin, 3 Amitryptilinoxid, 3 Doxepin)

12 Patienten: neuere Antidepressiva (4 Venlafaxin, 3 Reboxetin, 5 Mirtazapin)

2 Patienten: Marprotilin

1 Patient: ohne Medikation

Einschlusskriterien Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe, bestehend aus insgesamt 30 gesunden Probanden, wurde nach Alter, nach Geschlecht und Händigkeit ausgesucht. Voraussetzung für die Teilnahme als Kontrollperson für die gesunde Vergleichsgruppe war ein Alter zwischen 22 - 64 Jahren (durchschnittlich 43.6 ± 13.1 Jahre) aus der Bevölkerung der Stadt München/ Bundesrepublik Deutschland. Hinweise auf das Vorliegen einer aktuellen oder zurückliegenden psychiatrischen, neurologischen oder anderweitigen Erkrankung, die das Ergebnis beeinflussen hätten können, gab es nicht.

In einer strukturierten medizinischen Befragung im Interviewstil wurde die medizinische Vorgeschichte, Traumata oder andere Ausschlusskriterien dokumentiert.

Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden

Nicht in der Studie aufgenommen wurden Patienten oder Probanden mit folgenden Ausschlusskriterien:

- Verletzung des Schädels mit Gedächtnisverlust in der Vorgeschichte
- systemische Kortikoidtherapie in der medizinischen Vorgeschichte
- Alkohol- oder sonstige Substanzabhängigkeit in der Vorgeschichte
- neurologische Erkrankungen
- Schädelhirntrauma
- Komorbidität mit einer anderweitigen psychiatrischen Erkrankung oder Persönlichkeitsstörung
- Elektrokrampftherapie-Behandlung

Die Händigkeit wurde bei den Patienten und Probanden mit dem Edinburg Händigkeitstest dokumentiert (Oldfield 1971).

Tab. 2:

Demographische und klinische Daten von 30 Patienten mit einer depressiven Störung (17 Remittiert und 13 Nicht-Remittiert) und 30 gesunden Probanden. Gezeigt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD). Es wurden keine signifikanten Unterschiede sowohl zwischen Patienten und Gesunden als auch zwischen beschwerdefreien und nicht-beschwerdefreien Patienten gefunden. Gematcht wurde mit dem ANCOVA oder Chi Square Test.

	Patient (n = 30)	Remittiert (n = 17)	Nicht- Remittiert (n = 13)	Gesunde (n = 30)
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
Alter [Jahre]	45.0 ± 11.1	42.7 ± 10.5	48.1 ± 11.7	43.6 ± 13.1
Weiblich / Männlich	19 / 11	12 / 5	7 / 6	19 / 11
Händigkeit (R / L)	28 / 2	16 / 1	12 / 1	28 / 2
Größe (cm)	170.3 ± 8.2	171.2 ± 7.3	169.0 ± 9.3	170.9 ± 9.6
Gewicht (kg)	66.6 ± 15.1	64.4 ± 14.9	69.5 ± 15.4	69.8 ± 10.5
Alkohol (gr /Tag)	3.8 ± 11.2	5.4 ± 8.5	8.6 ± 15.5	7.45 ± 7.6
Erkrankungsbeginn [Jahre]	39,8 ± 13.4	36.2 ± 10.9	41.2 ± 12.2	-
Erkrankungsdauer [Jahre]	25.5 ± 20.0	24.8 ± 20.6	26.4 ± 19.8	-
Erstmanifestation/ Rezidiv	11/ 19	7 / 10	4 / 9	-
HAMD – Baseline	24.0 ± 7.1	23.1 ± 7.2	25.2 ± 7.0	-
HAMD – bei Entlassung	6.9 ± 3.9	5.0 ± 3.8	7.4 ± 3.7	-
HAMD – nach 3 Jahren, *	5.7 ± 7.6	1.9 ± 2.0	10.8 ± 9.4	-

p < 0,05, nur * HDRS nach 3 Jahren differierte zwischen remittierten und nicht-remittierten Patienten (t = 3,8, df = 1,28, p = 0,001). Sonst ergaben sich keine signifikanten Unterschiede

3.3 Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsablauf

Vor der Untersuchung wurden die Studienteilnehmer durch die Ärzte der radiologischen Abteilung aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnehmer war Voraussetzung der Untersuchung. Alle Untersuchungen wurden zwischen 7 Uhr 30 und 10 Uhr 30 an dem MR-Gerät MAGNETOM VISION (Siemens, Erlangen) der Klinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum der Innenstadt München durchgeführt. Die Dauer der kernspintomographischen Untersuchung des Kopfes in der Röhre dauerte unter ständiger Aufsicht des Untersuchungsteams 18 Minuten. Mittels eines Druckknopfes bestand ein direkter Sprechkontakt zum Untersuchungsteam während des gesamten Untersuchungsablaufes. Die Teilnehmer erhielten zur Dämpfung des Geräusches des Kernspintomographen Ohrstöpsel. Die Radiologen des Klinikums der Innenstadt München erstellten für die Probanden und Patienten jeweils einen radiologischen Befund des Schädel-MRTs.

Eine Anamnese und alle psychometrischen Untersuchungen der Studienteilnehmer wurden in einem separaten Behandlungszimmer in der psychiatrischen Universitätsklinik München in der Nussbaumstrasse 7 durch den ärztlichen Projektleiter durchgeführt.

3.3.1 Zerebrale Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie erfolgte an dem MR-Gerät MAGNETOM VISION (Siemens, Erlangen) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und mit einer maximalen Gradientenstärke von 25 mT/m. Die Datenerhebung wurde nach einem einheitlichen Sequenzprotokoll (Abbildung 2) für alle Datensätze der Studie durchgeführt. Das Protokoll beinhaltete eine T1-gewichtete 3D-MPRAGE-Sequenz (dreidimensionale magnetization prepared rapid acquisition gradient- echo) mit 1,5 mm Schichtdicke (Echozeit (TE) = 4,9 ms; Wiederholungszeit (TR) = 11,6ms; 3D-MPRAGE: FOV (Field of View) = 230 x 230 x 190, Matrix 512 x 512 x 126) und eine koronare T2 und

Protonen-gewichtete Dual-Echo-Sequenz mit 3 mm Schichtdicke (TE = 22ms (PD), 90ms(T2); TR = 3710ms; FOV 230 mm, Matrix 256 x 256 x 63).

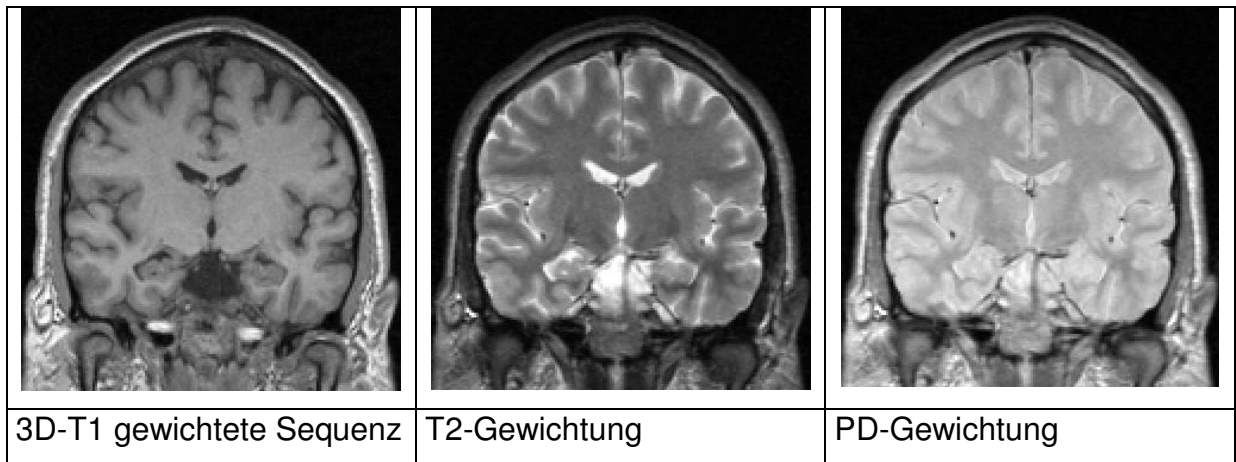


Abb. 2

Verwendeter Studien-MRT-Datensatz nach standardisiertem Sequenzprotokoll

3.3.2 Nachverarbeitung

Die 3D-Datensätze wurden auf einem Silicon Graphics PC in der psychiatrischen Klinik unter Verwendung der Segmentierungsprogramme „ANALYZE“ und „BRAINS“ (Andreasen et al. 1992) nachverarbeitet und in die grauen, weißen sowie Liquor- (CSF-) Substanzklassen segmentiert. Zuerst erfolgte die Konvertierung der einzelnen Datensätze mit dem Softwareverfahren „ANALYZE“ von 16 Bit auf 8 Bit sowie auf eine einheitliche Matrix von 256 x 256 bei 126 Schichten. Die Voxelgröße betrug 0,9 x 0,9 x 1,5 mm³. Durch „BRAINS“ erfolgte eine Anpassung der Voxelgröße auf 1 x 1 x 1 mm³ durch Interpolation und damit eine Erweiterung der 126 auf 192 Schichten. Schließlich wurde die Datensatzverblindung für die nachfolgenden Arbeitsschritte anhand der Zuteilung von pseudorandomisierten Nummern durch den Informatiker der Forschungsgruppe durchgeführt.

3.3.3 Segmentierung

Auf der Grundlage von Intensitätswerten der MRT-Datensätze erfolgte aus den T1, T2 und Protonen-gewichteten Sequenzen eine Substanzklassenzuteilung.

Der Projektleiter führte primär eine Anpassung jedes Datensatzes in allen 3 Ebenen in das stereotaktische Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux (Talairach 1988) durch. Das Talairach-Koordinatensystem ist in Abbildung 5 dargestellt.

Anschließend wurden die Bereiche „linkes venöses Blut“, „rechtes venöses Blut“, „basales Grau“ und „basales Weiß“ anhand von Beispielvoxel manuell definiert. Dadurch erhielt man den Segmentierungsalgorithmus für ershwert klassifizierbare Teilbereiche des Datensatzes Klassifikatoren. Das „venöse Blut“ wurde in dem linken und rechten Sinus venosus definiert. Das „basale Graus“ wurde über Zielregionen („Regions of Interest“, ROIs) im Thalamus aufgezeigt. Das „basale Weiß“ wurde in der rechten und linken Capsula Interna bestimmt.

In einem ersten Segmentierungsschritt wurde der Segmentierungsalgorithmus auf jeden Datensatz angewendet. In der ersten Segmentierung wurden „Masken“ zur Trennung des Hirngewebes von der Schädelkalotte berechnet und ausgegeben. Diejenige „Maske“, welche visuell sichtbar die genaueste Trennung des Hirngewebes berechnet hatte, wurde weiter verwendet. Diese „Maske“ wurde anschließend manuell durch den Projektleiter kontrolliert und nachkorrigiert, um eine genauere Eingrenzung zu garantieren. In der zweiten Segmentierungsberechnung durch den Algorithmus wurden die Voxellemente in den Substanzklassen „graue Substanz“, „weiße Substanz“, Liquor“, „Blut“ und „Nicht-klassifiziert“ ausgezählt. Die Qualitätsstandards der MRT-Auswertung orientierten sich nach den vorgegebenen statistischen Kappa-Werten $> 0,96$ des Programms „BRAINS“.

Auf der Basis von den Intensitätswerten der MRT-Datensätze anhand der Gewebeinformationen aus den T1, T2 und Protonen-gewichteten Sequenzen erhielt man eine Substanzklassenzuteilung. Anschließend wurden diese automatisiert den verschiedenen Hirnlappen zugeordnet, wobei dies auf der Grundlage der individuell angepassten stereotaktischen Talairach-Koordinaten erfolgte (siehe Abbildung 3). Dadurch konnten die Volumina der Frontal-, Temporal-, Parietal- und Occipitallappen bestimmt und verwendet werden.

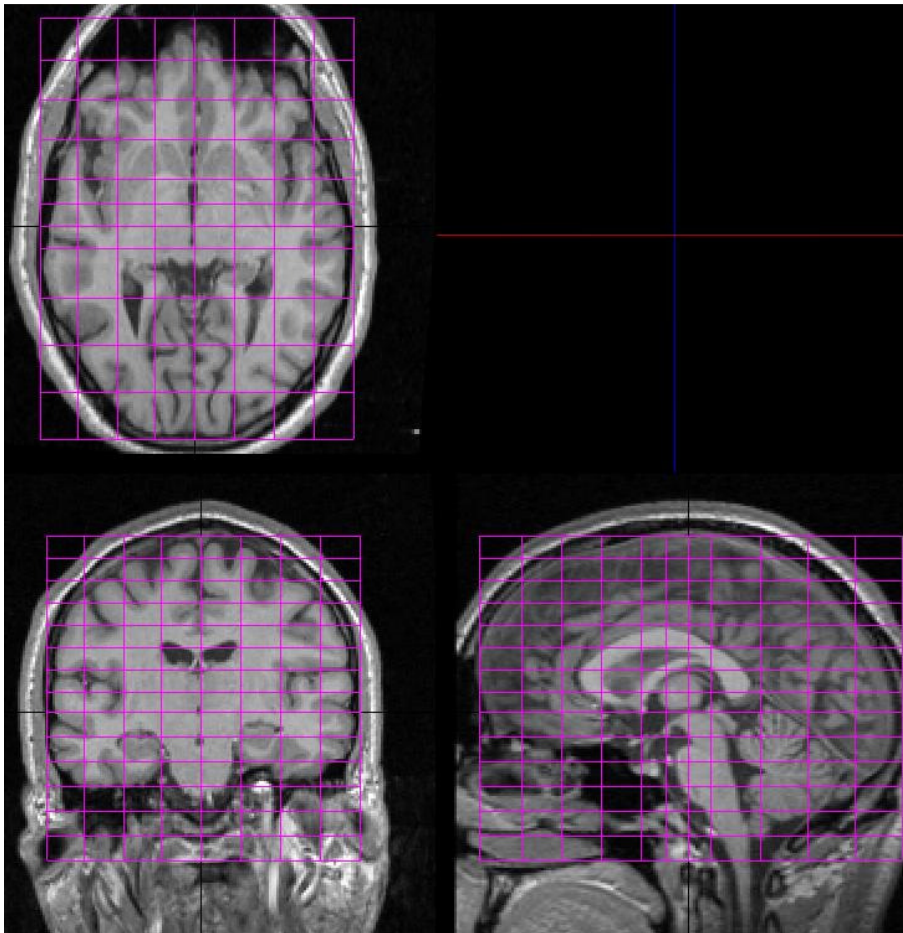


Abb. 3

Darstellung des individuell angepassten Talairach-Koordinatensystems an einem strukturellen dreidimensionalen MRT-Datensatz

3.4 Zielregionen

Eine Bearbeitung der relevanten Zielregionen („Regions of interest“, ROI) fand anhand von verblindeten Datensätzen in dem Computerprogramm *BRAINS* (Cohen, Andreasen 1992) statt. Dort konnte man die Daten dreidimensional mit koronarer, transversaler und sagittaler Schnittführung darstellen und die T1, T2, PD-gewichteten Sequenzen flexibel betrachten.

Die eigentliche manuelle Umfahrung wurde für alle ROIs in der koronaren Schichtebene durchgeführt. Anhand etablierter Verfahren wurden nach den jeweilig verwendeten anatomischen Kriterien die entsprechenden ROIs bearbeitet. Es erfolgte eingangs die Evaluation der Interrater Reliabilität durch zwei wissenschaftliche Mitarbeiter (T.F., I.S.) an jeweils 10 zufallsverteilten und verblindeten Datensätzen. Die intraklassäre Korrelation zwischen der Interrater Reliabilität und der Intra-Reliabilität der zufällig ausgewählten Gehirne war hoch. Die Berechnung der Substanzklassen aus den Voxelelementen der ROIs erfolgte automatisiert nach dem gleichen oben beschriebenen Prinzip des Segmentierungsalgorithmus. Die detaillierte anatomische Grenzziehung mit Illustration für die Amygdala sowie die jeweiligen Reliabilitätsbewertungen wird gesondert in den nachfolgenden Abschnitten beschrieben

3.4.1 Amygdala

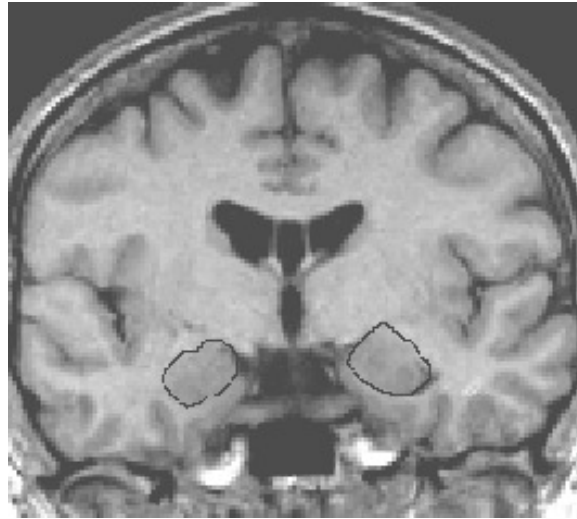
Die Amygdala ist eine Ansammlung von Kernen in der in der Tiefe des anterioren Temporallappens. Die Grenzen der Amygdala wurden anhand des Verfahrens von Convit und Kollegen festgelegt (Convit, McHugh 1999). Die Bearbeitung wurde wie in allen anderen Regionen in der koronaren Schichtführung unter Berücksichtigung der transversalen und sagittalen Darstellungen vorgenommen.

In Abbildung 6 werden die Grenzen der Amygdala gezeigt. Die Amygdala-Hippocampus Grenzen wurden in der sagittalen Schichtebene definiert, dort markiert und dann auf die koronare Schichtebene projiziert (Abb. 4a). So erhielt man die hintere Grenze der Amygdala (1) (Abb. 4b) und die Hippocampus-Amygdala-

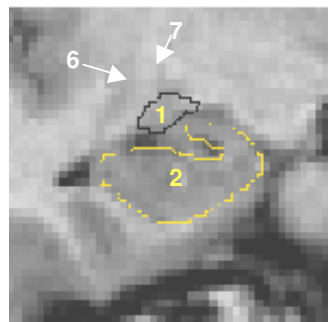
Übergangszone, die als ein dünner Streifen aus grauer Substanz zwischen Amygdala und Hippocampus (2) zu sehen ist. Die Hippocampus-Amygdala-Übergangszone ist weder Bestandteil des Hippocampus noch der Amygdala. Die obere laterale Grenze der Amygdala stellt ein dünner Streifen weißer Substanz dar. Dieser trennt die Amygdala vom Claustrum (6) und dem Schwanz des Nucleus caudatus (7), welcher auf Höhe der Mamillarkörperchen zu finden ist. In der sagittalen Schichtebene ist eine Identifizierung dieser Markierungen leichter möglich. Die untere hintere Grenze der Amygdala wird durch den Hippocampus (2, Abb.4b, Abb. 4c) geschaffen. Die inferior-laterale Grenze bildet die weiße Substanz des Temporallappens und die Ausdehnung des temporalen Horns (5). Ein dünner Streifen zum parahippocampalen Gyrus gehöriger weißer Substanz, das anguläre Bündel (8), stellt die mediale Grenze der Amygdala dar. Das anguläre Bündel trennt die Amygdala vom entorhinalen Kortex (3) (Abb.4d). Ihre Fasern aus weißer Substanz sind quer orientiert und laufen parallel vom entorhinalen Kortex zum Sulcus semilunaris (4), der den semilunaren Gyrus vom Gyrus ambiens (Abb. 4c, Abb. 4d) trennt. Die obere mediale Grenze der Amygdala bildet der semilunare Gyrus, der an den Nucleus corticalis der Amygdala angrenzt. Es ist schwierig, die vorderste Grenze der Amygdala zu lokalisieren. Die Beschreibung von Altshuler et al. (2000) wurde zur Bestimmung mit herangezogen. Somit wurde als vorderster Pol der Amygdala diejenige Schichtebene definiert, in der die Weite der Amygdala noch 2,5-mal dicker als die Dicke des angrenzenden Temporallappens ist (Abb. 4e).

Die Mitarbeiter zur Bestimmung der Grenzen waren geblindet bezüglich jeglichen Objekten und Daten (T.P. unter Beaufsichtigung von PD Dr. Frodl).

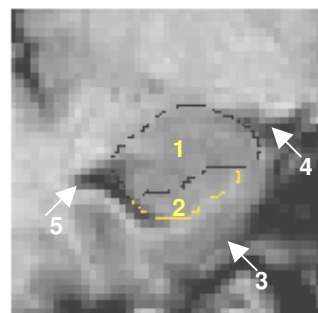
Um exakte Messergebnisse zu erhalten ist eine hohe Reliabilität, also eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, Voraussetzung. Zur Bestimmung der Inter- und Intrarater Reliabilität wurden die ROIs von 10 nach Zufallsverteilung ausgewählten Gehirnen durch 2 unabhängige Rater ausgemessen (T.F., I.S.). Die Inter-Rater Reliabilität (Intraklassenkorrelationen: Gesamtamygdala: $r = 0,93$, linke Amygdala: $r = 0,85$; rechte Amygdala: $r = 0,91$) und die Intra-Rater Reliabilität (Intraklassenkorrelationen: Gesamtamygdala: $r = 0,91$, linke Amygdala: $r = 0,90$, rechte Amygdala: $r = 0,90$) waren hoch.



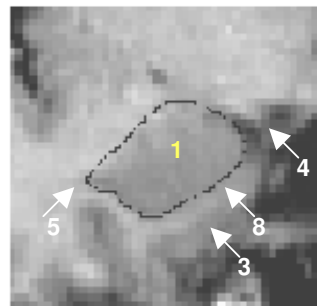
a



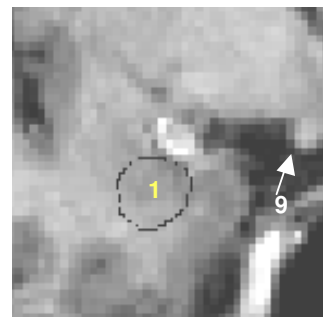
b



c



d



e

Abb. 4

Koronare MRT Bilder von der Amygdala. (a) Lage der Amygdala im Gehirn (b) hinterer Teil der Amygdala und ihre Beziehung zum Hippocampus. (c) posterior-medialer Teil der Amygdala. (d) Schnitt durch den mittleren Teil der Amygdala. (e) vordere Amygdala. Die Zahlen in der Abbildung beziehen sich auf: 1, Amygdala; 2, Hippocampus; 3, entorhinaler Kortex; 4, Sulcus semiannularis; 5, temporales Horn und weiße Substanz des Temporallappens, 6, Claustrum; 7, Schwanz des Nucleus caudatus; 8, parahippocampale weiße Substanz, die anguläres Bündel genannt wird; 9, Chiasma Opticum.

3.5 Erhebung der demographischen Daten

Ein durch den Projektleiter erstellter standardisierter Fragebogen enthielt folgende Parameter:

- demographische Daten
- medizinische Daten
- soziale und familiäre Daten
- Alter, Größe, Gewicht
- Alkohol-/ Nikotinkonsum
- Medikamenten-Einnahme
- frühere somatische Erkrankungen/ Schädelhirntraumata
- Erkrankungen in der Familie
- Bei depressiven Patienten:
 - Erkrankungsdauer
 - Erkrankungsalter
 - Bisheriger Therapieverlauf

Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh Händigkeitstest (Oldfield 1971) evaluiert.

3.6 Erhebung der Psychopathologie mittels der HAMD (englisch: HDRS)

Die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD, siehe Anhang) ist das am weitesten verbreitete Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression und zur Einschätzung des Verlaufes depressiver Störungen unter Therapie. Die Skala wurde von Max Hamilton von 1960–1967 entwickelt (Hamilton 1960,1967). Zwischenzeitlich wurde sie jedoch weiter modifiziert.

Die HAMD stellt eine der ersten Fremdbeurteilungsskalen für Depressivität dar und hat sich inzwischen weltweit durchgesetzt (Möller 2002). Die HAMD sollte durch einen erfahrenen Psychiater eingesetzt werden.

Die Gesamtskala enthält 21 Symptome (Items) der Depression, die auf einer 0 bis 4-stufigen Skala eingeschätzt werden (0=nicht vorhanden, 1=leicht, 2=mittelmäßig, 3=schwer, 4=sehr schwer). Die Schweregrade der einzelnen Items wurden nach dem „GRID“-System“ (Shear, Vander Bilt 2001), das von einer internationalen Expertengruppe vorgeschlagen wurde, angegeben. Sie beziehen sich auf die Intensität und Häufigkeit der Symptomatik. Ein Interview mit einem Patienten sollte nach Vorgabe circa 30 Minuten ohne direktes Abfragen der Items beanspruchen. Zusätzlich können bei der Beurteilung Informationen von Angehörigen, Freunden oder Pflegepersonal miteinbezogen werden.

Folgende Items werden einbezogen: Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeit, Depressive Hemmung, Erregung, psychische Angstsymptome, somatische Angstsymptome, gastrointestinale körperliche Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome.

Bei exakter Ausführung hat der GRID-HAMD als standardisierter HAMD eine hohe Reliabilität und Validität zur Beurteilung einer Depression (Williams, Kobak 2008).

Eine volle Remission des Patient wurde dann erreicht, wenn dieser über den Zeitraum von drei Jahren bei einem 17-Item enthaltenen HAMD 7 Punkte oder weniger in allen Bereichen hatte. Von diesen Kriterien ausgehend waren in dieser Studie über den Zeitraum von drei Jahren 17 Patienten remittiert und 13 nicht-remittiert.

3.7 Statistik

Als signifikant wurden alle statistischen Tests mit $p < 0.05$ gewertet. Die morphometrischen Berechnungen wurden auf die normale Verteilung und Homogenität der Variablen überprüft. Es erfolgten Kovarianzanalysen (ANCOVA) bezüglich des Amygdala-Volumens.

Die statistischen Berechnungen wurden auf Siemens Personal Computern unter Verwendung von SPSS für Windows, Versionen 11® durchgeführt. Die statistischen Tests wurden grundsätzlich zweiseitig angewendet. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde $\alpha = 0,05$ angenommen. Wenn nicht anders angegeben, wurde zur Beschreibung der Verteilungen von Mittelwerten die Standardabweichung verwendet. Eine Überprüfung aller volumetrischen Daten auf ihre Normalverteilung fand mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Tests statt. Die Test-Retest-Reliabilitäten für die ROIs wurden anhand von Intraklassenkorrelationskoeffizienten berechnet.

Zusätzlich fanden Kovarianzanalysen (ANCOVA) der Amygdala statt, um Haupt- und Interaktionseffekte mit Berücksichtigung der Innersubjektfaktoren „Anschlussuntersuchung“ (Erstuntersuchung, nach drei Jahren) und „Hemisphäre“ (links, rechts), und den Zwischensubjektfaktoren „Diagnose“ (Patient, gesunder Proband) und der depressiven Episode (Erstmanifestation, rezidivierende depressive Episode) zu berechnen. Innerhalb der Patientengruppe wurden außerdem ANCOVAs mit Berücksichtigung des Faktors „Remission“ (über 3 Jahre voll remittiert versus nicht-remittiert) und der Faktors „Episode“ (erste Episode versus rezidivierende Episoden) anstelle von „Diagnose“ durchgeführt. Post-hoc-Analysen zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den Hippocampus- und Amygdala-Volumina beider Gruppen wurden mit ANCOVA berechnet. Ansonsten fanden post-hoc T-Tests für unabhängige Stichproben Anwendung.

Zur Analyse der Abhängigkeit zwischen den Variablen wurden für intervallskalierte Zahlen Pearson's Rangkorrelationen und für ordinalskalierte Zahlen Spearman's Rangkorrelationen herangezogen.

Chi-Square-Tests wurden zur Untersuchung der Auswirkung des Amygdala-Volumens auf das klinische Outcome herangezogen. Für die Beziehung zwischen Volumen und Erkrankungsdauer wurden Teilkorrelationen mit „Alter“ als Kofaktor vorgenommen.

4. Ergebnisse

Alle Ergebnisse beziehen sich auf das Patientenkollektiv von 30 depressiv Erkrankten (beschwerdefreie Patientenzahl: 17, nicht-beschwerdefreie Patientenzahl: 13) im Vergleich zum Kontrollkollektiv von 30 gesunden Probanden. Untersucht und sichergestellt wurde die Normalverteilung der morphometrischen Daten von Patienten und Probanden.

4.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Stichprobe

Anhand der Tabelle 3 unter Punkt 4.1.4 kann ein Überblick der demographischen Daten geschaffen werden.

4.1.1 Altersverteilung, Geschlecht und Händigkeit

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 45,0 Jahre (SD 11,1) und unterschied sich nicht signifikant im Vergleich zu den gesunden Probanden mit 43,6 Jahren (SD 13,1) ($F=1,046$, $df=1,58$, $p=0,643$). Die Patientengruppe bestand aus einer symptomfreien Patientengruppe mit einem Altersdurchschnitt von 42,7 Jahren (SD 10,5) und einer nicht-beschwerdefreien Gruppe mit durchschnittlich 48,1 Jahren (SD 11,7).

Die Gruppe der Patienten bestand aus 19 Frauen (12 remittiert, 7 nicht-remittiert) und 11 Männern (5 remittiert, 6 nicht-remittiert). Bei der Kontrollgruppe waren 19 weibliche und 11 männliche Probanden beteiligt.

In der Händigkeit unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (jeweils 28 Personen rechtshändig, 2 Personen linkshändig). Die Untergruppe der symptomfreien Patienten bestand aus 16 Rechtshändern und einem Linkshänder, die Gruppe der nicht-beschwerdefreien Patienten bestand aus 12 Rechtshändern und einem Linkshänder.

4.1.2 Körpergröße und Gewicht

In der Körpergröße zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($F=2,55$, $df=1,58$, $p=0,763$) Die durchschnittliche Körpergröße betrug bei der Patientengruppe 170,3 cm (SD 8,2) - 171,2 cm bei den symptomfreien Patienten (SD 7,3) und 169,0 cm bei den nicht-beschwerdefreien Patienten (SD 9,3) - bei der gesunden Kontrollgruppe 170,9 (SD 9,6).

Das Körpergewicht des Kontrollkollektivs war mit 69.8 kg (SD 10,5) höher als bei dem Patientenkollektiv mit durchschnittlich 66.6 kg (SD 15,1). Es zeigte sich weder eine Signifikanz bei Erstuntersuchung ($F=3,522$, $df=1,58$, $p=0,336$) noch in der Drei-Jahres-Untersuchung ($F=4,636$, $df=1,57$, $p=0,577$).

4.1.3 Alkoholkonsum

Beim Alkoholkonsum zeigten sich keine signifikant erhöhten Werte ($F=0,024$, $df=1,58$, $p=0,159$) Die Kontrollgruppe konsumierte durchschnittlich 7,4 Gramm/ Tag (SD 7,6) und die Patienten durchschnittlich 3,8 Gramm/ Tag (SD 11,2) (remittiert: 5,4 gr/d, SD 8,5; nicht-remittiert: 8,6 gr/d, SD 15,5). Der Alkoholkonsum wurde pro Tag in Gr/dia nach gängiger Alkoholformel (nach Soyka) angegeben.

4.1.4 Zigarettenkonsum bei Erstuntersuchung und nach drei Jahren

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten und den Gesunden bezüglich des Zigarettenkonsums weder bei Erstuntersuchung ($F=6,625$, $df=1,58$, $p=0,0277$) noch bei der Drei-Jahres-Folgeuntersuchung ($F=0,133$, $df=1,56$, $p=0,824$).

Tab. 3

Morphometrische Daten von Gesunden und Probanden im T-Test

Variable	Gruppe	N	Mean	Standard- Abweichung	F	T	df	Signifikanz 2-seitig
Alter b. Studienbeginn	Gesunde	30	43,57	13,151	1,046	-0,466	58	0,643
	Depressive	30	45,03	11,14				
Gewicht in kg b. Studienbeginn	Gesunde	30	69,8	10,53	3,522	0,97	58	0,336
	Depressive	30	66,57	15,05				
Gewicht in kg nach 3 Jahren	Gesunde	30	71,33	11,52	4,636	-0,561	57	0,577
	Depressive	30	73,76	20,6				
Größe in m	Gesunde	30	1,71	0,096	2,55	0,304	58	0,763
	Depressive	30	1,7	0,082				
Alkoholkonsum in Gr/dia	Gesunde	30	7,4	7,596	0,024	1,426	58	0,159
	Depressive	30	3,88	11,183				
Zigaretten/ Tag Baseline	Gesunde	30	3,7	7,709	6,625	-1,097	58	0,277
	Depressive	30	6,67	12,617				
Zigaretten/Tag nach 3 Jahren	Gesunde	30	3,5	7,588	0,133	-0,224	56	0,824
	Depressive	30	3,95	7,746				

4.1.5 Alter des Krankheitsbeginns und Krankheitsdauer

Die depressive Erkrankung begann bei dem Patientenkollektiv in einem Durchschnittsalter von 39,3 Jahren (SD 13,4). Bei der Gruppe der remittierten Patienten lag der Erkrankungsbeginn bei durchschnittlich 36,2 Jahren (SD 10,9) im Vergleich zu den nicht-remittierten Patienten, die mit durchschnittlich 41,2 Jahren (SD 12,2) erkrankt waren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 25,5 Monaten (SD 20,0).

4.1.6 Erstmanifestation bzw. Rezidivrate der Erkrankung

Bei 11 Patienten lag eine Erstmanifestation der depressiven Störung vor. Diese wurden unterteilt in 7 remittierte und 4 nicht-remittierte Patienten. Unter einer rezidivierenden depressiven Episode litten 19 Patienten, von denen nach drei Jahren 10 symptomfrei und 9 nicht-beschwerdefrei waren.

4.1.7 HAMD (Hamilton-Depression-Rate-Scale)

Die Hamilton-Depressionsskala (Untersuchung: bei Studienbeginn, nach einem, zwei und drei Jahren) zeigte nur nach der Untersuchung nach drei Jahren einen signifikant erhöhten Unterschied zwischen beschwerdefreien und nicht-beschwerdefreien Patienten (Patientenkollektiv: 5.7, SD 7,6; Remittiert: 1.9, SD 2,0; Nicht-remittiert: 10.8, SD 9,4) und war bezüglich der Schwere der Depression bei nicht-remittierten Patienten signifikant höher als bei den remittierten Patienten ($t = 3.8$, $df = 1,28$, $p = 0.001$). (Siehe Tabelle 4).

Tab. 4

Der HAMD zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie

	Patient (n = 30)	Remittiert (n = 17)	Nicht- remittiert (n = 13)	Gesunde (n = 30)
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
HAMD – bei Aufnahme	24.0 ± 7.1	23.1 ± 7.2	25.2 ± 7.0	-
HAMD – bei Entlassung	6.9 ± 3.9	5.0 ± 3.8	7.4 ± 3.7	-
HAMD – nach 1 Jahr	6.1 ± 7.8			-
HAMD – nach 2 Jahren	7.5 ± 9.2			-
HAMD – nach 3 Jahren *	5.7 ± 7.6	1.9 ± 2.0	10.8 ± 9.4	-

* P < 0,05, Der HAMD nach 3 Jahren unterschied sich signifikant zwischen remittierten und nicht-remittierten Patienten (t = 3.8, df = 1,28, p=0.001). Sonst ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4.2 Ergebnisse bezogen auf die Fragestellungen

4.2.1 Zeigen sich Unterschiede bezüglich der Amygdala-Größe zwischen Patienten und Probanden im Querschnitt und im zeitlichen Verlauf?

In der Varianzanalyse (ANCOVA) ergab sich keine Signifikanz bezüglich des linken und rechten Amygdala-Volumens. Verglichen wurden die Patienten (n=30) und die gesunden Probanden (n=30) bei der Erstuntersuchung (F=0,59, df=1,57 p= 0,45) und bei der Drei-Jahres-Untersuchung (F=0,84, df=1,57, p=0,772). (Siehe Tabelle 5)

Tab. 5

Kennwerte und Volumina der Amygdala zur Baseline und nach drei Jahren, aufgeteilt zwischen Gesund (n=30) und Depressiv (n=30). Keine erhöhte Signifikanz

Amygdala-Volumen	Studiengruppe	N	Mean	Standard-Abweichung	T	p
in mm ³						
rechts Baseline	Gesunde	30	1,45	0,277		
					-0,653	0,519
rechts nach 3 Jahren	Gesunde	30	1,49	0,25		
links Baseline	Gesunde	30	1,39	0,213		
					0,676	0,504
links nach 3 Jahren	Gesunde	30	1,37	0,218		
rechts Baseline	Depressive	30	1,56	0,302		
					0,494	0,625
rechts nach 3 Jahren	Depressive	30	1,54	0,273		
links Baseline	Depressive	30	1,47	0,25		
					0,924	0,363
links nach 3 Jahren	Depressive	30	1,43	0,273		

Weiter konnte in der Varianzanalyse kein signifikanter Diagnose-Effekt in Bezug auf die Depression weder zur Baseline noch bei der Folgeuntersuchung gefunden werden (F=1,877, df= 1,58, p=0,17).

Eine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Diagnose wurde nicht festgestellt. Bezüglich des Amygdala-Volumens gab es weder eine erhöhte Signifikanz zum Zeiteffekt ($F=0,211$, $df=1,58$ $p=0,648$) noch zur Interaktion Zeit und Diagnose ($F=0,391$, $df=1,58$ $p=0,534$). ($F=1,967$, $df=1,58$, $p=0,166$).

Der T-Test für unabhängige Variablen ergab keine Signifikanz für das rechte ($T=-0,191$, $df=1,59$, $p=0,849$) bzw. linke Amygdala-Volumen ($T=1,144$, $df=1,59$, $p=0,257$) und dem gesamten Probandenkollektiv im zeitlichen Verlauf über drei Jahre. Im T-Test zeigte sich für die gesunden Probanden ($n=30$) weder für das rechte ($T=-,653$, $df=1,29$, $p=0,519$) noch für das linke Amygdala-Volumen ($T=0,676$, $df=1,29$, $p=0,504$) im Drei-Jahres-Verlauf. Auch für das Erkranktenkollektiv zeigte sich im T-Test weder für das rechte ($T=0,494$, $df=1,29$, $p=0,625$) noch für das linke ($T=0,924$, $df=1,29$ $p=0,363$) Amygdala-Volumen eine signifikante Veränderung im Laufe der drei Jahre. (Siehe Tabelle 6)

Tab. 6

Kennwerte und Volumina der Amygdala bei Patienten ($n=30$) und Gesunden ($n=30$) zur Baseline und nach drei Jahren. Keine Signifikante Erhöhung.

Amygdala-Volumen	Studiengruppe	N	Mean	Standarddeviation	T	p
rechts Baseline in mm ³	Gesunde	30	1,45	,277	-0,191	0,849
	Depressive	30	1,56	,302		
	gesamt	60	1,51	,292		
rechts nach 3 Jahren in mm ³	Gesunde	30	1,48	,250	-0,191	0,849
	Depressive	30	1,53	,273		
	gesamt	60	1,51	,261		
Baseline in mm ³	Gesunde	30	1,39	,214	1,144	0,257
	Depressive	30	1,48	,250		
	gesamt	60	1,43	,234		
links nach 3 Jahren in mm ³	Gesunde	30	1,36	,219	1,144	0,257
	Depressive	30	1,43	,273		
	gesamt	60	1,4	0,248		

4.2.2 Stellt das Amygdala-Volumen einen Prädiktor für den Verlauf dar?

Es konnte kein signifikanter Effekt des Amygdala-Volumens auf den Verlauf der Erkrankung in der Varianzanalyse gefunden werden ($F=1,045$, $df=1,28$, $p=0,315$).

Der durchschnittliche HAMD lag bei der ersten Untersuchung bei 6,1, der zweiten bei 7,566 und der dritten Untersuchung bei 5,7 Punkten. (Siehe Tabelle 7)

Tab. 7

Durchschnittliches HAMD-Ergebnis bei der ersten, zweiten und dritten Untersuchung.

HAMD	Mittelwert	N	Standardabweichung
1. HAMD	6,133	30	7,784
2. HAMD	7,566	30	9,239
3. HAMD	5,733	30	7,651

4.2.3 Unterscheidet sich das Amygdala-Volumen im Verlauf zwischen remittierten und nicht-remittierten Patienten?

Das Amygdala-Volumen unterschied sich nicht signifikant zwischen remittierten und nicht-remittierten Patienten ($F=0,77$, $df=1,28$, $p=0,387$). (Siehe Tabelle 8)

Der Verlauf des Amygdala-Volumens und der Faktor Remission interagierten in der ANCOVA nicht signifikant ($F=2,22$, $df=1,28$, $p=0,148$). (Siehe Tabelle 9)

Tab. 8

Messungen des Amygdala-Volumens bei Patienten mit einer depressiven Episode ($n=30$) und Kontrollgruppe ($n=30$) bei Erstuntersuchung und Nach-Kontrolle. Zusätzlich Unterscheidung des Amygdala-Volumens bei symptomfreien Patienten ($n=17$) im Vergleich zu nicht-beschwerdefreien Patienten ($n=13$). Angegeben in Mittelwert und Standardabweichung. Keine Signifikanz zwischen remittierten und nicht-remittierten Patienten ($F=0,77$, $df=1,28$, $p=0,387$)

Variable	Baseline Patienten	Follow-up Patienten	Baseline Probanden	Follow-up Probanden
Amygdala-Volumen (mm^3)	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD
Links				
Gesamt	1.47 \pm 0.25	1.43 \pm 0.27	1.39 \pm 0.21	1.37 \pm 0.22
Remittiert	1.47 \pm 0.19	1.48 \pm 0.28		
Nicht-Remittiert	1.48 \pm 0.32	1.37 \pm 0.26		
Rechts				
Gesamt	1.56 \pm 0.30	1.54 \pm 0.27	1.45 \pm 0.28	1.49 \pm 0.25
Remittiert	1.59 \pm 0.30	1.61 \pm 0.30		
Nicht-Remittiert	1.53 \pm 0.31	1.45 \pm 0.22		

Tab. 9

Kennwerte und Volumina der Amygdala von vollremittierten (n=17) und nicht-remittierten (n=13) Patienten zur Baseline und nach drei Jahren. Keine Signifikanz bezüglich der Remission ($F=2,22$, $df=1,28$, $p=0,148$)

Amygdala-Volumen	Studiengruppe	N	Mean	Standard-Abweichung
Rechts in mm ³ Baseline	vollremittiert	17	1,59	,304
	nicht-remittiert	13	1,53	,308
	gesamt	30	1,56	,302
Links in mm ³ Baseline	vollremittiert	17	1,47	,192
	nicht-remittiert	13	1,48	,319
	gesamt	30	1,47	,250
Rechts in mm ³ nach 3 Jahren	vollremittiert	17	1,61	,299
	nicht-remittiert	13	1,45	,215
	gesamt	30	1,54	,273
Links in mm ³ nach 3 Jahren	vollremittiert	17	1,48	,284
	nicht-remittiert	13	1,37	,256
	gesamt	30	1,43	,273

4.2.4 Unterscheiden sich Amygdala-Volumina von Patienten mit ersten Episoden von Patienten mit rezidivierenden Episoden?

Patienten mit einer depressiven Erstmanifestation unterschieden sich im Amygdala-Volumen nicht signifikant von Patienten mit rezidivierenden Depressionen ($F=1,02$, $df=1,27$, $p=0,32$) weder bei Erstuntersuchung noch bei der Drei-Jahres-Untersuchung. Einbezogen wurden hierbei 11 Patienten mit einer depressiven Erstmanifestation und 19 Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden.

4.2.5 Sagt der frühere Erkrankungsverlauf zusammen mit dem Volumen der Amygdala den weiteren Erkrankungsverlauf voraus?

Die Analyse zu dieser Fragestellung ergab eine grenzwertige Signifikanz ($F=4,11$, $df=1,25$, $p=0,05$). In der Analyse wurden insgesamt 30 Patienten miteinbezogen:

Im Post-Hoc Test ergab sich keine Signifikanz bei Patienten mit einer Erstmanifestation bezüglich des Amygdala-Volumens und dem Erkrankungsverlauf ($F=0,836$, $df=1,8$, $p=0,387$). Es wurde jedoch ein signifikanter Effekt hinsichtlich des Amygdala-Volumens bei den remittierten Patienten und Patienten mit rezidivierenden Depressionen beobachtet. Die Patienten, die sich in remittiertem Zustand befanden hatten im Gegensatz zu den Nicht-Remittierten ein größeres Amygdala-Volumen ($F=4,530$, $df=1,16$, $p=0,049$) (siehe Abbildung 5).

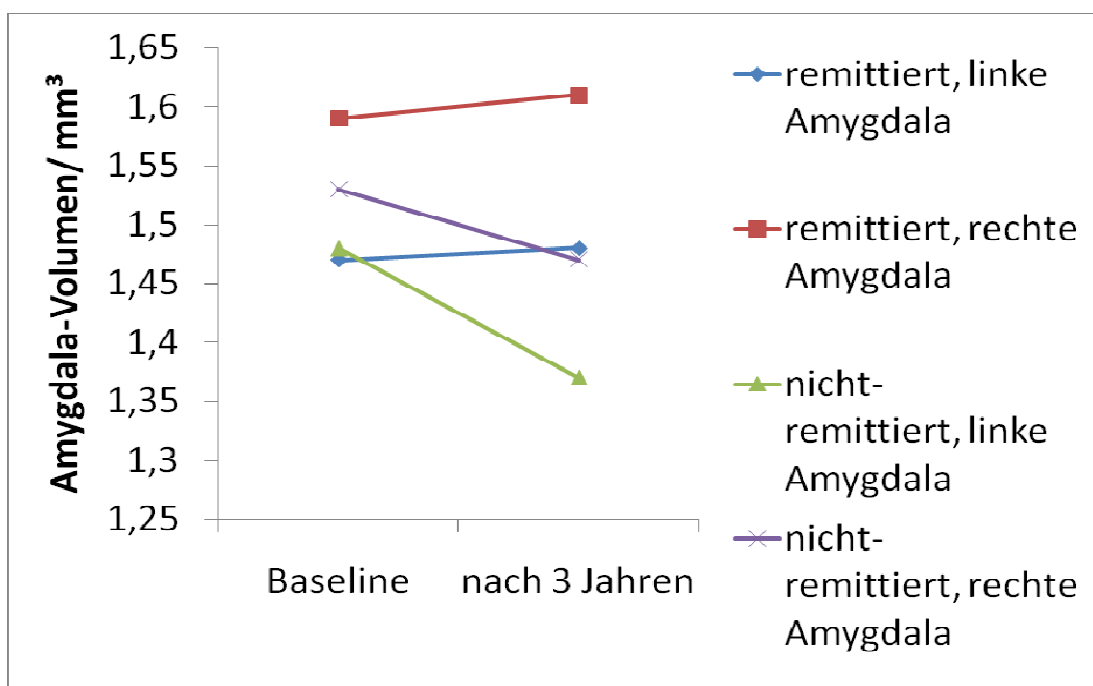


Abb. 5

Vergleich des Amygdala-Volumens von remittierten und nicht-remittierten Patienten bei Untersuchung zur Baseline und nach drei Jahren.

4.2.6 Haben depressive Episoden und das Amygdala-Volumen einen prognostischen Effekt?

- Es wurden 11 Patienten, die eine depressive Erstmanifestation erlitten hatten, berechnet (6 vollremittiert, 5 nicht-remittiert). Die Analyse ergab keine erhöhte Signifikanz ($F=0,011$, $df=1,9$, $p=0,920$) hinsichtlich des HAMD und Amygdala-Volumen. (Siehe Tabelle 10)

Tab. 10

HAMD bei Patienten mit einer depressiven Erstmanifestation bei Aufnahme, nach einem und nach drei Jahren

HAMD	Gruppe	Mittelwert	N	Standard- Abweichung	Signifikanz
1. HAMD	Nicht-remittiert	4,333	6	8,310	0,388
	Remittiert	2,400	5	4,336	
	Gesamt	3,454	11	6,562	
2. HAMD	Nicht-remittiert	2,333	6	4,761	0,256
	Remittiert	5,600	5	6,877	
	Gesamt	3,818	11	5,758	
3. HAMD	Nicht-remittiert	3,000	6	5,621	0,129
	Remittiert	2,600	5	1,673	
	Gesamt	2,818	11	4,119	

- 19 Patienten, die an rezidivierenden Depressionen erkrankt waren (10 vollremittiert, 9 nicht-remittiert), zeigten ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse ($F=1,975$, $df=1,17$, $p=0,178$) hinsichtlich des Amygdala-Volumens und dem Verlauf der Erkrankung. (Siehe Tabelle 11)

Tab. 11

HAMD bei Patienten mit rezidivierenden Depressionen bei Aufnahme, nach einem und nach drei Jahren

HAMD	Gruppe	Mittelwert	N	Standard- Abweichung	Signifikanz
1. HAMD	nicht-remittiert	8,556	9	6,425	0,498
	remittiert	6,900	10	9,769	
	gesamt	7,684	19	8,172	
2. HAMD	nicht-remittiert	13,222	9	12,978	0,015
	remittiert	6,600	10	6,186	
	gesamt	9,737	19	10,273	
3. HAMD	nicht-remittiert	10,889	9	10,822	0,074
	remittiert	4,300	10	5,144	
	gesamt	7,421	19	8,758	

4.2.7 Gibt es eine Korrelation zwischen der kumulativen Erkrankungsdauer und dem Amygdala-Volumen?

Eine signifikante Korrelation zwischen kumulativer Erkrankungsdauer und Amygdala-Volumen bei Erstuntersuchung (Pearson Korrelationskoeffizient $r=0,039$ $p=0,84$) und Folgeuntersuchung (Pearson Korrelationskoeffizient $r=0,20$ $p=0,29$) wurde nicht festgestellt.

4.2.8 Klinische Variablen

Eine signifikante Verkleinerung des linken Amygdala-Volumens ($r=-0,29$, $p=0.025$) und rechten Amygdala-Volumens ($r=-0.29$, $p=0.023$) hinsichtlich des Alters der Teilnehmer konnte beobachtet werden.

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Untersucht und sichergestellt wurde die Normalverteilung der morphometrischen Daten von Patienten und Probanden. Sowohl bei den 30 Patienten als auch bei dem Kollektiv von 30 gesunden Probanden gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der oben genannten Daten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht (bei Erstuntersuchung und nach drei Jahren), Händigkeit, Alkoholkonsum, Zigarettenkonsum (bei Erstuntersuchung und nach drei Jahren) und dem Amygdala-Volumen (unterteilt in rechtes und linkes Amygdala-Volumen; bei Erstuntersuchung und nach drei Jahren). Zusätzlich wurde die gesamte Patientengruppe mittels der Hamilton-Depressions-Skala (HAMD) in 17 symptomfreie (remittiert) und 13 nicht-beschwerdefreie (nicht-remittiert) Patienten unterteilt.

Bezüglich des Amygdala-Volumens zeigte sich, dass Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden dann symptomfrei blieben, wenn sie ein signifikant größeres Amygdala-Volumen besaßen als Patienten, die sich in einem nicht-remittierten Zustand befanden.

Eine erniedrigte Signifikanz konnte bezüglich des Alters beobachtet werden. Das Alter korrelierte mit einem erniedrigten Volumen der rechten und linken Amygdala.

Eine Signifikanz in Hinblick auf die klinische Remission zeigte sich nicht.

5. Diskussion

Obwohl in den vergangenen Jahren bereits einige volumetrische Studien zur Amygdala mittels MRT durchgeführt wurden, so handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine erste volumetrische MRT-Studie über die depressive Störung in einem prospektiven Verlauf über drei Jahre. Diese Arbeit beschreibt dabei den Verlauf des Amygdala-Volumens in einem Zeitraum von drei Jahren. Da es sich bei der Depression um eine sehr komplexe und häufig auftretende Erkrankung handelt – laut WHO die zweithäufigste psychiatrische Erkrankung weltweit – deren biologische Wirkungsmechanismen bis heute nicht geklärt werden konnten, war es besonders interessant, nach einem morphologischem Korrelat zu suchen und den Verlauf über drei Jahre beobachten zu können.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.a Der Vergleich des Corpus amygdaloideum von Patienten und Probanden im Querschnitt zur Erstuntersuchung und nach drei Jahren

Es wurde bereits in mehreren Studien die Amygdala von Patienten und gesunden Probanden bezüglich Volumen und Größe verglichen. Man gelangte jedoch zu inkonstanten Ergebnissen.

In der vorliegenden Arbeit konnte nach der manuellen Auswertung der Amygdala-Volumina der Patienten- und Kontrollgruppe kein signifikant größeres Amygdala-Volumen bei depressiven Patienten verglichen mit gesunden Probanden festgestellt werden. Weiter wurde das Amygdala-Volumen von remittierten Patienten mit nicht-remittierten Patienten ohne signifikantes Ergebnis verglichen. Dies geht konform mit der Studie von Frodl et al. (2003), bei der das Amygdala-Volumen von Patienten mit erstmaliger depressiver Manifestation und Patienten mit rezidivierender depressiver Störung direkt verglichen wurde. Unterschiedliche Studien zeigten jedoch Inkonsistenzen bezüglich des Amygdala-Volumens und deren vermuteter Veränderung bei depressiven Erkrankungen auf.

Frodl et al. fanden 2002 eine Vergrößerung des Mandelkerns in beiden Hemisphären bei 30 erstmalig depressiv Erkrankten im Vergleich zu Gesunden (Frodl, Meisenzahl 2002). Es wurde vermutet, dass es zu einer Vergrößerung der Amygdala infolge größeren Blutflusses und nicht aufgrund einer strukturellen Prädisposition kam. In einer erneuten Studie 2003 untersuchten Frodl et al. die Hypothese, dass rezidivierende depressive Episoden zu einer Volumenreduktion der Amygdala führen könnten. Verglichen wurden Patienten mit einer Erstmanifestation einer Depression mit einer gesunden Kontrollgruppe. Dies führte zu dem Ergebnis, dass Patienten mit einer erstmaligen Depression ein höheres Amygdala-Volumen besaßen als diejenigen mit rezidivierenden depressiven Episoden oder gesunden Probanden. Man ging erneut von einem erhöhten Metabolismus und Blutfluss der Amygdala aus und es stellte sich der Verdacht, dass ein Fortschritt der Erkrankung bei stressbezogenen exzitatorischen Prozessen während rezidivierender Episoden eine Abnahme des Amygdala-Volumens bewirken könnte. Es besteht außerdem der Verdacht, dass eine antidepressive medikamentöse Therapie zu einer Zunahme des Amygdala-Volumens führt, indem sie die zerebrale Neurogenese durch die Stimulation neurotropher Faktoren fördert und die Amygdala vor einer glukokortikoiden Toxizität geschützt wird.

In einer Ein-Jahres-Verlaufsstudie von Frodl et al. (2004), in der Patienten mit einer Major Depression und gesunde Probanden untersucht wurden, konnten keine signifikanten Veränderungen der Amygdala oder des Hippocampus nach einem Jahr beobachtet werden. Lange et al. beschreiben in ihrer Studie von 2004 ein vergrößertes Volumen der Amygdala und verkleinertes Volumen des Hippocampus bei jungen Frauen, die kurz zuvor an einer Major Depression erkrankt waren. Hierbei zeigte sich eine signifikante Zunahme der Amygdala (+13%) und eine signifikante Volumenverminderung des Hippocampus (-12%) bei den untersuchten Personen. Dies ergab Hinweise auf eine Vergrößerung der Amygdala während der ersten Erkrankungsjahre und eine Abnahme des Volumens im Laufe der depressiven Erkrankung. Eine Studie, an der Medikamenten-resistente depressive Patienten teilnahmen und mit gesunden Probanden verglichen wurden, kam zu dem Ergebnis, dass bei den Patienten eine signifikante Asymmetrie des Amygdala-Volumens auftrat, wobei sich das rechte Volumen kleiner als das linke darstellte (Mervaala, Fohr 2000). Sheline et al. fanden 1998 eine bilaterale Reduzierung einer Unterregion des Corpus amygdaloideum – des sogenannten Corpus nucleus – bei Patienten mit

einer depressiven Vorgeschichte heraus. Eine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen des Mandelkerns und dem Gesamtvolumen des Gehirns konnte nicht festgestellt werden. Dies könnte auf eine Glukokortikoid-induzierte Neurotoxizität hindeuten. In anderen Studien wurde beobachtet, dass bereits bei Erkrankungsbeginn eine Verkleinerung des Volumens der rechten Amygdala und des ventralen anterioren cingulären Cortex beidseits bestand (Tang, Wang 2007). Auch Mervaala et al. (2000) entdeckten in ihrer MRT–Studie mit 34 Medikamenten-resistenten depressiven Patienten und 17 alters-gemachten Kontrollpersonen einen signifikant verkleinerten linken Hippocampus und eine Asymmetrie der beiden Amygdalae (links kleiner als rechts) bei den Patienten. Auch die quantitative MRT-Untersuchung von Xia (2004) fand eine signifikante Asymmetrie der Amygdala und des Hippocampus bei depressiv Erkrankten heraus. Hierbei zeigte sich die rechte Amygdala mit einem kleineren Volumen als die linke Amygdala. In einer Studie von Keller et al. (2008) wurde das Amygdala-Volumen von depressiven psychotischen Patienten, depressiven Patienten ohne psychotische Symptome und gesunden Probanden mittels MRT untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass das Amygdala-Volumen bei psychotischen depressiven Patienten im Vergleich zu den nicht-psychotischen Patienten und Gesunden vermindert war. Das reduzierte Volumen war jedoch nicht assoziiert mit dem Schweregrad der Depression oder der psychotischen Symptome, sondern ging mit dem Alter bei Krankheitsbeginn einher. Keller geht davon aus, dass ein vermindertes Volumen der Amygdala ein Risikofaktor für die Entstehung einer psychotischen Depression darstellen könnte. Bowley et al. untersuchten 2002 postmortal die Amygdala von depressiven Patienten und beobachteten eine Reduktion der Gliazellen vor allem der linken Amygdala. Hastings et al. (2004) unterschieden in ihrer Studie über das Volumen des präfrontalen Kortex, der Amygdala und des Hippocampus zwischen depressiven weiblichen und depressiven männlichen Patienten – ausgehend von einer Studie von Keller et al. (1992), bei der amerikanische Frauen eine Lebenszeitprävalenz für eine depressive Episode von 21% im Gegensatz zu Männern mit 13% besaßen. Hastings kam zu dem Ergebnis, dass weibliche depressive Patientinnen kleinere Amygdala-Volumina besaßen als männliche Patienten oder Probanden. Konform zu unseren Ergebnissen wurden Studien beschrieben, die bei depressiven Erkrankungen keine Veränderung des Amygdala-Volumens feststellen konnten (z. B. Macmaster et al., 2008). Hierbei wurde jedoch ein reduziertes hippocampales

Volumen festgestellt und damit ein erhöhtes Risiko, an einer Depression zu erkranken, in Verbindung gebracht. Auch Munn et al. konnten 2007 in ihrer Zwillingsstudie keine Unterschiede des Amygdala-Volumens zwischen Depressiven und Gesunden aufzeigen. Coffey et al. (1993) verglichen Patienten, die an einer schweren Depression erkrankt waren, mit gesunden Probanden und konnten keine volumetrischen Unterschiede im Amygdala-Hippocampus-Komplex feststellen.

Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie, in der sich keine Signifikanz bezüglich eines größeren Amygdala-Volumens bei depressiven Patienten ergab, vermuten wir eine Normalisierung des Volumens bei länger andauernder Erkrankung bzw. eine Normalisierung des Volumens durch antidepressive Medikamenteneinnahme. Hier wäre es wichtig, eine Studie durchzuführen, die erstmalig depressiv Erkrankte ohne bereits begonnene antidepressive Therapie über einen Zeitraum von mehreren Jahren untersucht.

5.1.b Veränderungen des Amygdala-Volumens über drei Jahre und Verlauf der Erkrankung

Die vorliegende Arbeit befasst sich als Längsschnittstudie mit dem Amygdala-Volumen über einen Zeitraum von drei Jahren bei 30 Patienten, die bei Beginn der Studie entweder eine Erstmanifestation aufwiesen oder bereits rezidivierend an Depressionen erkrankt waren.

Bis heute existiert keine andere Studie, die über mehrere Jahre Veränderungen des Amygdala-Volumens beschrieben hätte. Somit handelt es sich bei unserer Studie um eine einmalige Datenlage.

Eine signifikante Veränderung des Amygdala-Volumens konnten wir im Laufe der drei Jahre bei allen Teilnehmern nicht feststellen. Auffällig war eine tendenzielle Verkleinerung des Amygdala-Volumens in beiden Hemisphären bei nicht-remittierten Patienten nach drei Jahren. Ausgehend von der Stress-Toxizitäts-Hypothese zur Depression von Sapolsky (2000) und von Metastudien von Sheline et al. (2003) und Campbell et al. (2004), die die Erkrankungsdauer und Amygdala-/Hippocampus-Volumina miteinander verglichen, hatten wir mit einer signifikanten Abnahme des

Amygdala-Volumens (und des hippocampalen Volumens) vor allem bei denjenigen Patienten gerechnet, die über den Studienzeitraum von drei Jahren an Depressionen litten. Die Stress-Toxizitäts-Theorie von Sapolsky (2000) basiert dabei auf zwei Grundideen: Einerseits kann es zu einer Verminderung des Amygdala-/Hippocampus-Volumens bei Depressionen aufgrund von Neuronenverlusten kommen, welche durch diverse physiologische Prozesse angetrieben werden wie z. B. Glutamat-Stoffwechsel oder programmierter Zelltod. Der andere Ansatz besteht in der Annahme, dass es bei vermehrter Ausschüttung von Glukokortikoiden wie z. B. bei Depressiven beobachtet wurde, zu Neuronenverlust kommen kann.

In einer aktuellen Meta-Analyse von 13 MRI-Studien, in denen das Amygdala-Volumen bei depressiven Patienten untersucht wurde, stellten Hamilton et al. (2008) fest, dass es zu einer Zunahme des Amygdala-Volumens vor allem bei depressiven Patienten kam, die Medikamente einnahmen. Im Gegensatz dazu wurden verminderte Volumina bei depressiven Patienten ohne Medikamenteneinnahme beschrieben. Da unsere Patienten jedoch – wie in den klinischen Richtlinien empfohlen – über mindestens sechs Monate nach Erstereignis antidepressive Medikamente einnahmen, hätte das Volumen des Mandelkerns seit Erstuntersuchung laut Hamilton signifikant ansteigen müssen. Oder infolge konstanter medikamentöser Antidepressiva-Einnahme hätte das Amygdala-Volumen über den Studienzeitraum konstant bleiben müssen. Bei nicht-remittierten Patienten mit depressiven Rezidiven hätte es zu einer Veränderung des Volumens kommen müssen. Ersichtlich war eine tendenzielle Verkleinerung des Amygdala-Volumens nach drei Jahren bei nicht-remittierten Patienten.

5.1.2 Einfluss des Amygdala-Volumens auf den Verlauf der Erkrankung

In unserer Arbeit konnten wir keinen signifikanten Effekt der Amygdala auf den Verlauf einer depressiven Erkrankung finden. Da es sich bei unserer Verlaufsstudie um eine bis heute einmalige Datenlage handelt, kann man kaum Studien hinzufügen, die Aussagen über die Größe des Amygdala-Volumens und den Verlauf einer depressiven Erkrankung treffen können. Es gibt jedoch einige Studien, die sich mit

dem Hippocampus-Volumen in Verbindung mit einer depressiven Erkrankung beschäftigten. Da der Hippocampus in enger Verbindung zur Amygdala steht, könnten eventuelle Rückschlüsse auf den Verlauf einer depressiven Erkrankung gestellt werden.

Frodl et al. beschrieben in ihrer 1-Jahres-Studie von 2004 keine signifikante Veränderung des Amygdala- oder Hippocampus-Volumens bei depressiven Patienten. Jedoch zeigten die Untergruppe von nicht-remittierten Patienten verglichen mit remittierten Patienten sowohl bei der Anfangs-Untersuchung als auch nach einem Jahr eine signifikante Verkleinerung des hippocampalen Volumens beidseits. So scheint der Hippocampus und eventuell die mit dem Hippocampus eng verbundene Amygdala einen Einfluss auf den Verlauf von Depressionen zu haben. Sheline et al. (1999) beobachteten in ihrer Studie, dass Patienten mit rezidivierenden Depressionen in ihrer Vorgeschichte verminderte Hippocampus- und Amygdala-Volumina (speziell des Core nucleus) hatten. Außerdem gab es eine signifikante Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Hippocampus-/Amygdala-Volumina. Wiederholter Stress z. B. durch Depression könnte somit zu einer Schädigung und damit zu neuronalen Verlust von Hippocampus-Zellen führen. Auch Bremner et al. fanden 2000 signifikant verkleinerte Hippocampi bei depressiven Erwachsenen, jedoch keine Verkleinerung des Amygdala-Volumens. Bremner geht wie auch Sapolsky (2000) von der Stress-Toxizitätshypothese aus, in der man davon ausgeht, dass eine erhöhte Glukokortikoid-Ausschüttung mit einer Schädigung und Verlust von Neuronen v. a. des Hippocampus einhergeht. Es müssten noch im Speziellen die Langzeitauswirkungen von Hippocampus-Veränderungen auf die Amygdala bei untersucht werden.

5.1.3 Unterschied des Amygdala-Volumens zwischen remittierten und nicht-remittierten Patienten

Eine signifikante Erhöhung des Amygdala-Volumens zwischen vollremittierten und nicht-remittierten Patienten zur Erst- und Folgeuntersuchung konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden. Es konnte auch kein signifikanter Effekt zwischen

Verlauf und Remission gefunden werden. Dies steht im Einklang mit früheren Studien, die keine sichtlichen Amygdala-Veränderungen bei Patienten mit rezidivierenden Depressionen fanden (Frodl, Meisenzahl 2002; Mervaala, Fohr 2000). Eine aktuelle Studie (Frodl, Koutsouleris 2008), in der depressive Patienten verglichen mit Gesunden über drei Jahre lang untersucht wurden, zeigte eine Verringerung der grauen Substanz des Hippocampus, der linken Amygdala, des anterioren Cingulums und des präfrontalen Cortex bei Depressiven. Patienten, die im Laufe der drei Jahre beschwerdefrei wurden, wiesen eine geringere Abnahme der grauen Substanz im linken Hippocampus, im linken anteriores Cingulum, im präfrontalen Cortex auf. Es wurde jedoch kein verringertes Volumen der Amygdala bei remittierten Patienten beobachtet.

In Bezug auf die Stress-Toxizitäts-Theorie (Sapolsky 2000), in der man von einer Schädigung von Neuronen und darauf folgendem Neuronenverlust aufgrund erhöhter Glukokortikoidkonzentrationen ausgeht, hätten wir in unserer Arbeit im direkten Vergleich zwischen beschwerdefreien und symptomatischen Patienten eine Erniedrigung des Amygdala-Volumens bei nicht-remittierten Patienten erwartet. Ein verkleinertes hippocampales Volumen wurde jedoch gefunden.

5.1.4 Unterschied des Amygdala-Volumens von Patienten mit einer ersten Episode und von Patienten mit rezidivierenden Episoden

In unserer Studie kamen wir zu dem Ergebnis, dass das Amygdala-Volumen von Patienten mit einer depressiven Erstmanifestation sich nicht signifikant von dem von Patienten mit rezidivierenden Depressionen unterschied. Im Vergleich zu den gesunden Probanden und depressiv erkrankten Patienten hatten remittierte Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden tendenziell ein größeres Amygdala-Volumen. Folglich scheint hier die Art der depressiven Störung, rezidivierend versus Erstepisode, von Bedeutung zu sein. Bei Erstmanifestationen ist der weitere Verlauf der Erkrankung noch nicht so eindeutig wie bei rezidivierenden Störungen, denn es könnte sein, dass Patienten mit Ersterkrankungen auch noch eher eine bipolare Störung entwickeln. Im Unterschied zu unserem jetzigen Ergebnis

stellten Frodl et al. (2003) in einer Amygdala-Studie, in der direkt ersterkrankte Patienten mit rezidivierend depressiv Erkrankten und Gesunden verglichen wurden, fest, dass Patienten mit einer depressiven Erstepisode ein vergrößertes Amygdala-Volumen besaßen. Hingegen war die Amygdala bei rezidivierend Depressiven und bei gesunden Probanden ohne Auffälligkeiten. Frodl geht davon aus, dass es bei Ersterkrankung einer Depression zu einem erhöhten Blutfluss und Metabolismus in der Amygdala kommt und sich dadurch das Volumen vergrößern könnte. Das Fortschreiten der Erkrankung, d.h. depressive Rezidive, könnte durch Stressbedingte exzitatorische Prozesse eine Verminderung des Amygdala-Volumens herbeiführen. Auch die Stress-Toxizitäts-Hypothese von Sapolsky (2000) geht bei rezidivierendem depressivem Geschehen von einer Verkleinerung des Amygdala-Volumens aus.

Da weitere Vergleichsstudien fehlen und in unserer Arbeit Patienten teilweise bereits vor Studienbeginn antidepressiv medikamentös vorbehandelt waren, müsste in Zukunft gezielt untersucht werden, wie sich das Amygdala-Volumen bei depressiv Ersterkrankten, die noch keine antidepressive Behandlung erhalten haben, im Krankheitsverlauf verändert.

5.1.5 Aussagekraft des früheren Erkrankungsverlaufes zusammen mit dem Amygdala-Volumen in Bezug auf den weiteren Erkrankungsverlauf

Patienten mit einer Erstmanifestation und kleinem Amygdala-Volumens unterschieden sich hinsichtlich des Erkrankungsverlaufes nicht signifikant von den Patienten mit einer Erstmanifestation und größeren Amygdala-Volumen. Patienten, die jedoch an rezidivierenden Depressionen litten, besaßen signifikant größere Amygdala-Volumina in einem beschwerdefreien Intervall als die Patienten, die gerade nicht-remittiert waren. So konnten wir ein signifikantes Zusammenspiel zwischen Remission und depressiver Episode feststellen.

Dies lässt wiederum auf die Stress-Toxizitäts-Theorie (Sapolsky 2000) schließen, bei der es in einem depressiven Intervall durch Glukokortikoiderhöhungen zur Blockierung der Neurogenese bzw. zum Neuronenverlust der limbischen Strukturen

kommt. In beschwerdefreien Zeiten könnte sich das Gehirn somit regenerieren. Weiter zu klären wäre hierbei, ob nun eine genetische Prädisposition für eine Depression im Vordergrund steht oder ob es bei Beginn eines depressiven Geschehens und infolge der Stress-Toxizitäts-Theorie aufgrund des erhöhten Blutflusses und der Stoffwechselfähigkeit in der Amygdala zu einem vermehrten Wachstum kommt, dieses jedoch nach mehreren Jahren depressiver Erkrankung aufgrund fehlender Neurogenese oder zunehmender Atrophie aufhört und somit zu einer Verminderung des Volumens führt.

5.1.6 Der prognostischen Effekt hinsichtlich depressiver Episoden und dem Amygdala-Volumen

Aufgrund kleiner Fallzahlen sollte man folgende Ergebnisse vorsichtig betrachten: Wir konnten in unserer Studie keinen additiven prognostischen Effekt bezüglich früherer depressiver Episoden (sowohl bei Patienten mit Erstmanifestation als auch bei Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden) und dem Amygdala-Volumen feststellen. Die im T-Test von unabhängigen Variablen durchgeführte Berechnung ergab jedoch bei rezidivierend Depressiven eine erhöhte Signifikanz bei der Ein-Jahresuntersuchung. Dies ist aber dadurch erklärbar, dass ein erhöhter HAMD-Wert bei Depressiven vorliegen muss, da Patienten erst mit einem Wert > 7 als depressiv gelten. Somit bedingte eine Depression einen erhöhten HAMD-Wert.

Wie schon oben erwähnt, gibt es aufgrund fehlender Längsstudien keine Möglichkeit Ergebnisse miteinander zu vergleichen.

5.1.7 Die kumulative Erkrankungsdauer in Korrelation zur Amygdala

Eine signifikante Korrelation zwischen kumulativer Erkrankungsdauer und Amygdala-Volumen bei Erstuntersuchung und Folgeuntersuchung wurde in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt.

Sheline et al. (2003) gehen von einer Abnahme des Hippocampus-Volumens bei länger anhaltender und unbehandelter Depression aus. Frodl et al. (2008) stellten eine signifikante Abnahme des Hippocampus-Volumen und der linken Amygdala bei depressiven Patienten in einer Drei-Jahres-Studie fest. Bei Patienten, die im Laufe der drei Jahre beschwerdefrei wurden, zeigte sich eine geringere Abnahme des Volumens.

Da, wie des Öfteren geschildert, kaum Vergleichsmöglichkeiten vorliegen, wären weitere zukünftige Studien mit Dokumentation über die Veränderung des Amygdala-Volumens in Zusammenhang mit dem Hippocampus bei depressiven Patienten notwendig.

5.1.8 Die Korrelation von klinischen Parametern und Amygdala-Volumen

Bezüglich des Alters der Patienten und des Amygdala-Volumens beobachteten wir eine signifikante Abnahme des rechten und linken Amygdala-Volumens mit ansteigendem Alter. Im Gegensatz dazu stellten Pantel et al. (1998) und Ashtari et al. (1999) keine Abnahme des Amygdala-Volumens im höheren Alter (> 40 Jahre) fest. Von Gunten et al. untersuchten im Jahr 2000 ältere depressive Patienten (> 55 Jahre) mit Gedächtnisproblemen und kamen zum Ergebnis, dass das linke Amygdala-Volumen verringert war und dies im Zusammenhang mit der Depression zu sehen sei. Pädiatrische depressive Patienten im Alter zwischen 8 und 17 Jahren zeigten in der Studie von McMillan et al. (2003) beidseits größere Amygdala-Volumina als die altersgemachte gesunde Kontrollgruppe auf. Hingegen beobachteten Rosso et al. (2005) reduzierte Amygdala-Volumina bei pädiatrischen bzw. jungen erwachsenen Patienten.

5.1.9 Amygdala-Volumen und klinisches Outcome

Eines unserer auffallendsten Resultate war, dass die Amygdala Aufschluss über das klinische Outcome geben könnte, d.h. auch in Zukunft – nach erneuter Überprüfung durch Längsschnittstudien – einen prognostischer Faktor für die depressive Erkrankung darstellen könnte. Patienten mit rezidivierenden Depressionen, die über die drei Jahre nicht remittiert blieben, hatten ein signifikant kleineres Amygdala-Volumen im Vergleich zu den Patienten, die sich in einem beschwerdefreien Zustand befanden. Nicht-remittierte Patienten mit depressiven Rezidiven und verkleinerten Amygdala-Volumina könnten somit ein schlechteres klinisches Outcome und eventuell eine schlechtere Prognose besitzen. Bei Patienten mit einer depressiven Erstmanifestation fand man in Studien inkonsistente Ergebnisse. Frodl et al (2002) stellten vergrößerte Amygdala-Volumina bei Patienten mit einer depressiven Erstepisode fest, wie auch Lange et al. (2004) bei jungen Frauen mit einer ersten Depression. Lange vermutet ein vergrößertes Amygdala-Volumen bei Beginn einer depressiven Erkrankung und mit Dauer der Depression eine Verkleinerung des Volumens. Auch Frodl et al. (2002) gehen bei Beginn einer Depression von einer erhöhten Durchblutung und eine damit einhergehende Vergrößerung der Amygdala aus. In anderen Studien wurde beobachtet, dass bereits bei Erkrankungsbeginn eine Verkleinerung des Volumens Amygdala (Tang, Wang 2007) oder Asymmetrie bestand (Mervaala, Fohr 2000; Xia, Chen 2004).

Außerdem könnte es sein, dass depressive Erstmanifestationen klinisch nicht gut genug von einem bipolaren Verlauf, der wiederum andere neurobiologische Korrelate beinhaltet, abgegrenzt werden können. Denn auch bei bipolaren Störungen spielt das Amygdala-Volumen eine große Rolle. So zeigten mehrere Studien verkleinerte Amygdala-Volumina bei einer bipolaren Erkrankung (Doty, Payne 2008; Rosso, Killgore 2007) oder veränderte Volumina (Hajek, Carrey 2005). Veränderte Amygdala-Volumina werden auch mit einer antidepressiven Medikation in Zusammenhang gebracht. So haben Hamilton et al. (2008) in ihrer Metastudie, in der 13 Studien miteinander verglichen wurde, festgestellt, dass Patienten mit einer antidepressiven Medikation größere Amygdala-Volumina besaßen. Man geht davon aus, dass Antidepressiva neuroprotektiv wirken und die Neurogenese fördern.

Es stellt sich nun einerseits die Frage, ob Patienten mit verkleinerten Amygdala-Volumina verglichen mit gesunden Probanden einen Risikofaktor besitzen könnten,

in ihrem Leben eine Depression zu entwickeln oder bei depressiver Vorgeschichte ein Rezidiv zu erleiden. Könnten stressvolle Lebensereignisse oder biologische Faktoren (wie z. B. prä-, peri-, oder postnatale Infektionen, genetische Vulnerabilität) die neuronale Entwicklung und somit die Struktur des Mandelkerns in der Weise verändern, dass Menschen infolge der Störung ungeschützt gegenüber einem depressiven Geschehen sind? Im Gesamten sollte dies mit strukturellen Hippocampus-Volumina-Veränderungen gesehen und in Verbindung gebracht werden. Aufgrund unserer kleinen Fallzahl sollten zukünftige Studien eine größere Anzahl von Patienten und Probanden untersuchen.

5.2 Einschränkungen

Unsere Arbeit hatte mehrere Limitierungen.

Eine Einschränkung bezüglich unserer Arbeit stellte die medikamentöse antidepressive Behandlung von Patienten mit der Diagnose Depression von mindestens sechs Monaten dar. Dies entspricht einer empfohlenen klinischen Richtlinie. Aufgrund bereits bestehender Einnahme von Antidepressiva könnte es bei unseren Patienten bereits vor Untersuchungsbeginn zu einer Volumenveränderung der Amygdala gekommen sein. Die Metaanalyse von Hamilton (Hamilton, Siemer 2008) beschreibt, dass es zu einem Anstieg des Mandelkern-Volumens bei antidepressiver Medikamenteneinnahme kommen könnte, während bei Nichteinnahme das Volumen stetig abnehmen würde. So wäre es für zukünftige Längsstudien notwendig, Patienten mit einer ersten depressiven Episode vor einer eventuellen Antidepressiva-Einnahme zu untersuchen und im Verlauf, d.h. unter medikamentöser Behandlung oder ohne Medikation, zu beobachten.

Weiter gestaltete die teilweise geringe Fallzahl eine Interpretation mancher Ergebnisse unserer vorliegenden Arbeit als schwierig. So werden auch hier zukünftige Längsstudien notwendig sein, die gezielt die Untergruppierung der Patienten (mit Erstmanifestation einer Depression oder mit rezidivierenden depressiven Episoden) mit höherer Fallzahl untersuchen.

6. Zusammenfassung

Die Krankheit „Depression“ zählt zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen weltweit und steht an zweiter Stelle nach den Angststörungen. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO 2006) betrifft die depressive Störung circa 121 Millionen Menschen weltweit.

In zahlreichen Studien wurde eine veränderte Funktion und Struktur der Amygdala bei depressiv erkrankten Patienten untersucht und mit unterschiedlichen Ergebnissen belegt. In aktuellen pathophysiologischen Modellen wird einer strukturellen Veränderung der Amygdala eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf einer Depression zugeschrieben.

Die vorgelegte Untersuchung ist die erste prospektive Drei-Jahres-Längsstudie, in der depressive Patienten mittels MRT auf quantitative Veränderungen der Amygdala untersucht wurden.

Wir untersuchten 30 Patienten mit einer depressiven Störung, von denen 17 im weiteren Drei-Jahres-Verlauf beschwerdefrei und 13 nicht-beschwerdefrei blieben. Die Daten der Patienten wurden in der psychiatrischen Klinik der LMU München im Rahmen dieser Studie erfasst. Die Patienten wurden von erfahrenen Ärzten psychiatrisch untersucht und diagnostiziert. Die Kontrollgruppe bestand aus 30 gesunden Probanden. Untersuchungen fanden zu Beginn der Studie und nach drei Jahren statt.

Von allen Teilnehmern wurden eine kernspintomographische Untersuchung des Kopfes und ein Befund erstellt. Danach wurden die MRT-Bilder von einem trainierten und geblindeten Rater nach den etablierten Messregeln von Convit et al. (Convit, McHugh 1999) vermessen. Die Ergebnisse wurden anhand von Varianzanalysen miteinander verglichen.

Als Hauptbefund zeigten sich keine signifikanten volumetrischen Veränderungen der Amygdala während der drei Jahre – weder bei den Patienten noch bei der Kontrollgruppe. Es konnte jedoch eine signifikante Interaktion zwischen depressiver Episode und Remission beobachtet werden. So hatten Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden, die beschwerdefrei blieben, größere Amygdala-Volumina verglichen mit nicht-remittierten Patienten. Somit könnten kleinere Amygdala-Volumina eine ungünstigere Prognose für das klinische Outcome bedeuten und ein

Indikator für ein schlechtes klinisches Ansprechen darstellen. Verkleinerte Amygdala-Volumina könnten als Grund für die Entwicklung einer Depression angenommen werden, ein Risiko für Rezidive darstellen und damit eine Remission erschweren.

Zur Sicherung der Hypothese müssten weitere Längsschnittstudien gezielt in diesem Format durchgeführt werden. Weitere Möglichkeiten lägen darin, Patienten mit einem depressiven Erstereignis vor antidepressiver Medikamenteneinnahme zu untersuchen und den Verlauf des Amygdala-Volumens unter antidepressiver Medikation über mehrere Jahre zu beobachten. Zusätzlich sollte in zukünftigen Studien eine Differenzierung zwischen Frauen und Männern erfolgen.

7. Literaturverzeichnis

Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, et al.

Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 1998; 9:3301-3307.

Ahrens B, Linden M, Zaska H, Berzewski H.

Suicidal behavior--symptom or disorder? *Compr Psychiatry* 2000; 41:116-121.

Althaus D, Hegerl U.

Ursache, Diagnose und Therapie von Suizidalität. *Nervenarzt* 2004; 75(11):1123-1135.

Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, et al.

An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000; 48:147-162.

Angst J, Kupfer DJ, Rosenbaum JF.

Recovery from depression: risk or reality? *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:413-419.

Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, et al.

Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. *Psychol Med* 1999; 29:629-638.

Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, et al.

Suicide attempts, plans, and ideation in culturally diverse sites: the WHO SUPRE-MISS community survey. *Psychol Med* 2005; 35:1457-1465.

Bleuler E, Bleuler M, Hess R.

Die endogenen Geistesstörungen. In: *Lehrbuch der Psychiatrie*: Springer-Verlag, 1960; pp.466-491.

Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL.

Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52:404-412.

Boyd JH, Weissman MM.

Epidemiology of affective disorders.

A reexamination and future directions. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:1039-1046.

Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS.

Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:115-118.

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

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

Broca P.

Anatomie compare des circonvolutions cerebrales: Le grand lobe limbique.

Rev Anthropol 1878; 1:385-498

Brown GW, Harris TO, Hepworth C.

Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:525-534.

Buser KH.

Lernen. In: *Kurzlehrbuch: Medizinische Psychologie und medizinische Soziologie*. Elsevier-Verlag, München, 2003; pp.76-77.

Cajal S.

Degeneration and regeneration of the nervous system. London, Oxford University Press 1928:750.

- Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM.
Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161:598-607.
- Campbell S, MacQueen G.
An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19:25-33.
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, et al.
Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:7-16.
- Cohen G, Andreasen NC, Alliger R, et al.
Segmentation techniques for the classification of brain tissue using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 1992; 45:33-51.
- Convit A, McHugh P, Wolf OT, et al.
MRI volume of the amygdala: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. *Psychiatry Res* 1999; 90:113-123.
- Coppen A.
The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113:1237-1264.
- Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, et al.
Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:12796-12801.
- Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, et al.
5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:418-424.
- Davis M. The role of the amygdala in emotional learning.
Int Rev Neurobiol 1994; 36:225-266.

Deetjen P, Speckmann, EJ, Hescheler, J.

Emotionen. In: Repetitorium Physiologie. Elsevier-Verlag, München, 2005; pp.140-141.

Doty TJ, Payne ME, Steffens DC, Beyer JL, Krishnan KR, LaBar KS.

Age-dependent reduction of amygdala volume in bipolar disorder. Psychiatry Res 2008; 163:84-94.

Dilling H, Mombour, W, Schmidt MH.

Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V(F) der WHO. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber, 2007.

Drevets WC.

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

Drevets WC.

Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. Ann N Y Acad Sci 2003; 985:420-444.

Drevets WC.

Orbitofrontal cortex function and structure in depression. Ann N Y Acad Sci 2007; 1121:499-527.

Duman RS.

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

Ebel H, Beichert, K

Depressive Störungen bei Patienten der Allgemeinmedizin. Dt. Ärzteblatt 2002; 99:102-107.

El Yacoubi M, Costentin J, Vaugeois JM.

Adenosine A2A receptors and depression. Neurology 2003; 61:S82-87.

Faust V.

Depressionen heute. In: Psychozoziale-Gesundheit.net, 2007.

Fava M, Kendler KS.

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

Feighner JP.

Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 4:4-11; discussion 12-13.

Frazer A. Pharmacology of antidepressants.

J Clin Psychopharmacol 1997; 17 Suppl 1:2S-18S.

Friemel S, Bernert S, Angermeyer MC, König HH.

[The direct costs of depressive disorders in Germany]. *Psychiatr Prax* 2005; 32:113-121.

Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche T, et al.

Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51:708-714.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, et al.

Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 2003; 53:338-344.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, et al.

Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:492-499.

Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, et al.

Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:1156-1165.

Fuchs E, Gould E.

Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur J Neurosci* 2000; 12:2211-2214.

Fuchs E, Flügge, G.

Depressionen: Eine Störung der Neuroplastizität? *Psychoneuro* 2005; 31:197-203.

Gage FH.

Structural plasticity: cause, result, or correlate of depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48:713-714.

Gron G, Bittner D, Schmitz B, Wunderlich AP, Riepe MW.

Subjective memory complaints: objective neural markers in patients with Alzheimer's disease and major depressive disorder. *Ann Neurol* 2002; 51:491-498.

Hajek T, Carrey N, Alda M.

Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7:393-403.

Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH.

Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* 2008.

Hamilton M.

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

Hamilton M.

Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6:278-296.

Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ.

Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:952-959.

Henn FA, Vollmayr B.

Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? *Biol Psychiatry* 2004; 56:146-150.

Huber G.

Symptomologie der endogenen Depression. In: *Psychiatrie*. Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1999; pp.180-187.

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

Jaspers K.

Gefühle und Gemütszustände. In: *Allgemeine Psychopathologie*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1973; S. 90-95.

Keller J, Shen L, Gomez RG, et al.

Hippocampal and amygdalar volumes in psychotic and nonpsychotic unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165:872-880.

Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, et al.

Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:809-816.

Keller MB, Boland RJ.

Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 44:348-360.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al.

The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama* 2003; 289:3095-3105.

Kluver H, Bucy PC.

Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9:606-620.

Kraepelin E.

Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Leipzig: Barth, 1913.

Kraepelin E.

Das manisch depressive Irresein. In: Springerlink, ed., 2003.

Lange C, Irle E.

Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med* 2004; 34:1059-1064.

Lavori PW, Keller MB, Klerman GL.

Relapse in affective disorders: a reanalysis of the literature using life table methods. *J Psychiatr Res* 1984; 18:13-25.

Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A.

Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12:19-29.

Lilly Pharma GmbH.

Faszination Gehirn. In: Broschüre, 2007; S. 19-23.

Lippert H.

Großhirn In: Lehrbuch Anatomie. Elsevier-Verlag, München, 2006; pp.539-554

Lopez AD, Murray CC.

The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998; 4:1241-1243.

MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, et al.

Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63:385-390.

Makris N, Gasic GP, Seidman LJ, et al.

Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron* 2004; 44:729-740.

McDonald WM, Richard IH, DeLong MR.

Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54:363-375.

McGaugh JL, Introini-Collison IB, Nagahara AH, Cahill L, Brioni JD, Castellano C.

Involvement of the amygdaloid complex in neuromodulatory influences on memory storage. *Neurosci Biobehav Rev* 1990; 14:425-431.

McGirr A, Renaud J, Seguin M, Alda M, Turecki G.

Course of major depressive disorder and suicide outcome: a psychological autopsy study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:966-970.

MacMillan S, Szeszko PR, Moore GJ, et al.

Increased amygdala: hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13:65-73.

Michel K.

Psychiatrie und Psychotherapie sind auf das Gehirn gekommen. *Schweiz Med Forum* 2006; 6:569-575.

Mishkin M, Appenzeller T.

The anatomy of memory. *Sci Am* 1987; 256:80-89.

Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP.

Affektive Störungen. In: Psychiatrie und Psychotherapie. In, 2002; S. 1151-1211

Möller HJ, Laux G, Deister A.

Suizidalität. In: Psychiatrie. Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1996; pp.362-384.

Moller HJ.

Suicide, suicidality and suicide prevention in affective disorders. Acta Psychiatr Scand Suppl 2003:73-80.

Müller N, Strobach D.

Pathophysiologische Mechanismen der Depression. In: Depressionen - Krankheitsbild und Therapie. Eschborn: Govi-Verlag, Eschborn, 2005; pp.15-19

Munn MA, Alexopoulos J, Nishino T, et al.

Amygdala volume analysis in female twins with major depression. Biol Psychiatry 2007; 62:415-422.

Mussigbrodt H, Michels R, Malchow CP, Dilling H, Munk-Jorgensen P, Bertelsen A.

Use of the ICD-10 classification in psychiatry: an international survey. Psychopathology 2000; 33:94-99.

Mervaala E, Fohr J, Kononen M, et al.

Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. Psychol Med 2000; 30:117-125.

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM.

Neurobiology of depression. Neuron 2002; 34:13-25.

Oldfield R.

The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. In:Neuropsychologia, 1971; 97-113.

Ormel J, Koeter MW, van den Brink W, van de Willige G.

Recognition, management, and course of anxiety and depression in general practice. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:700-706.

Owens MJ, Nemeroff CB.

The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. *Ciba Found Symp* 1993; 172:296-308; discussion 308-216.

Pantel J, Schroder J, Essig M, et al.

[Volumetric brain findings in late depression. A study with quantified magnetic resonance tomography]. *Nervenarzt* 1998; 69:968-974.

Palsson S, Skoog I.

The epidemiology of affective disorders in the elderly: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12 Suppl 7:S3-13.

Paykel ES, Brugha T, Fryers T.

Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15:411-423.

Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, et al.

5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8:828-834.

Posener JA, Wang L, Price JL, et al.

High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:83-89.

Psychologie heute

Depression: Das Gehirn verrät, ob die Therapie anschlägt. In: *Psychologie heute*, 8:2006; p.20.

Reagan LP, McEwen BS.

Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus. *J Chem Neuroanat* 1997; 13:149-167.

Robertson MM Cc.

Depression and physical illness. New York: Wiley, 1997.

Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57:21-26.

Rosso IM, Killgore WD, Cintron CM, Gruber SA, Tohen M, Yurgelun-Todd DA. Reduced amygdala volumes in first-episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. *Biol Psychiatry* 2007; 61:743-749.

Sapolsky RM.

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

Sartorius N, Ustun TB, Costa e Silva JA, et al.

An international study of psychological problems in primary care. Preliminary report from the World Health Organization Collaborative Project on 'Psychological Problems in General Health Care'. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:819-824.

Saß H, Wittchen, HU, Zaudig, M.

Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, 2003.

Schildkraut JJ.

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

Schneider K.

Psychischer Befund und psychiatrische Diagnose. In: Klinische Psychopathologie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart., 1955; pp 100 - 103.

Schneider M.

Klassifikatorische Diagnostik, strukturierte Interviews und Therapieindikation. In: H.Reinecker, ed. Lehrbuch der klinischen Psychologie. Modelle psychischer Störungen. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle Hogrefe, 1998; S.47-77.

Shear MK, Vander Bilt J, Rucci P, et al.

Reliability and validity of a structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A). *Depress Anxiety* 2001; 13:166-178.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH.

Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999; 19:5034-5043.

Sheline YI, Gado MH, Price JL.

Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998; 9:2023-2028.

Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA.

Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50:651-658.

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC.

Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1516-1518.

Siever LJ.

Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 2008; 165:429-442.

Stahl SM.

Why settle for silver, when you can go for gold? Response vs. recovery as the goal of antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:213-214.

Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP.

Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord* 2002; 4:80-88.

Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS.

Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1552-1562.

Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, et al.

A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:201-209.

Talairach J, Tournoux P.

Coplanar stereotaxic atlas of human brain. Stuttgart, 1988.

Tang Y, Wang F, Xie G, et al.

Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naive females with major depressive disorder: A voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2007; 156:83-86.

Tebartz van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, Trimble MR.

Amygdala enlargement in dysthymia--a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1614-1623.

van der Hart MG, Czeh B, de Biurrun G, et al.

Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytogenesis in the dentate gyrus and hippocampal volume. *Mol Psychiatry* 2002; 7:933-941.

Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen TH, et al.

The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106:35-44.

von Gunten A, Fox NC, Cipolotti L, Ron MA.

A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12:493-498.

Vythilingam M, Heim C, Newport J, et al.

Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159:2072-2080.

Wagner V, Muller JL, Sommer M, Klein HE, Hajak G.

[Changes in the emotional processing in depressive patients: a study with functional magnetoresonance tomography under the employment of pictures with affective contents]. *Psychiatr Prax* 2004; 31 Suppl 1:S70-72.

Weniger G, Lange C, Irle E.

Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2006; 94:219-229.

Wiedmann S.

Erfolgsfaktoren der Mitarbeiterführung. DUV-Verlag, 2006; pp.163-167.

Williams JB, Kobak KA, Bech P, et al.

The GRID-HAMD: standardization of the Hamilton Depression Rating Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23:120-129.

Wittchen HU, Carter RM, Pfister H, Montgomery SA, Kessler RC.

Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15:319-328.

Wong ML, Licinio J.

Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2:343-351.

Woolley CS, Gould E, McEwen BS.

Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 1990; 531:225-231.

Xia J, Chen J, Zhou Y, et al.

Volumetric MRI analysis of the amygdala and hippocampus in subjects with major depression. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24:500-502, 506.

Zilles K, Rehkämper, G

Das limbische System. In: *Funktionelle Neuroanatomie*. Springer-Verlag, 1994; S.302-310.

8. Anhang

HAMD

CIPS Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum	_____ _____ _____	HAMD Hamilton Depression Scale
--	-------------------------	--

12. Körperliche Symptome – gastrointestinale Keine 0 Appetitmangel, ißt aber ohne Zuspruch. Schweregefühle im Abdomen 1 Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen- Darmpräparate 2	17. Krankheitseinsicht Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist 0 Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhe- bedürfnis etc. zurück 1 Leugnet Krankheit ab 2
13. Körperliche Symptome – allgemeine Keine 0 Schweregefühl in Gliedern, Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen. Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit 1 Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen 2	18. Tagesschwankungen a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist = (= keine Tagesschwankungen) anzukreuzen. Keine Tagesschwankungen 0 Symptome schlimmer am Morgen 1 Symptome schlimmer am Abend 2 b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (= keine) an. Keine 0 Gering 1 Stark 2
14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc. Keine 0 Geringe 1 Starke 2	19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen Keine 0 Gering 1 Mäßig 2 Stark 3 Extrem (Patient ist handlungsunfähig) 4
15. Hypochondrie Keine 0 Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen) 1 Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit 2 Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc. 3 Hypochondrische Wahnvorstellungen 4	20. Paranoide Symptome Keine 0 Mißtrauisch 1 Beziehungsideen 2 Beziehungs- und Verfolgungswahn 3
16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen) a. Aus Anamnese Kein Gewichtsverlust 0 Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammen- hang mit jetziger Krankheit 1 Sicherer Gewichtsverlust laut Patient 2 b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust weniger als 0,5 kg/Woche 0 mehr als 0,5 kg/Woche 1 mehr als 1 kg/Woche 2	21. Zwangssymptome Keine 0 Gering 1 Stark 2
Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben! Score 1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

© by Beltz Test GmbH, Göttingen · Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten · Best.-Nr. 04 034 30

9. Abkürzungsverzeichnis

BRD	Bundesrepublik Deutschland
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
HPA-Achse	Hypothalame-Hypophysäre-Adrenokortikale-Achse
MD	Major Depression
SNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor
SSRI	Serotonin-Reuptake-Inhibitor
US	United States
WHO	World Health Organisation

10. Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. Thomas Frodl für die Überlassung des Themas und für seine äußerst kompetente und hilfreiche Betreuung bei dieser Arbeit bedanken. Im Besonderen möchte ich mich auch dafür bedanken, dass sich Prof. Dr. Frodl stets Zeit genommen hat, um organisatorische und inhaltliche Fragen zu klären und mir bei der Bearbeitung der Daten und statistischen Auswertung sehr geholfen hat.

Weiter möchte ich mich bei meinem Lebensgefährten, Nicolas Schultze, und meinen Freundinnen – Verena Spengler und Katharina Allgayer – bedanken, die mir immer mit Lösungsvorschlägen bei Problemen motivierend zur Seite standen und mich moralisch unterstützt haben.

Zusätzlich möchte ich Herrn Dr. Allgayer für sein Engagement hinsichtlich des wunderschönen Gedichtes bedanken.

Abschließender Dank für stundenlanges Korrekturlesen an Sie und an meine Kollegin Frau Dr. Gisela Heim.

Tanja Palladino

Curriculum Vitae

Angaben zur Person

Name: Tanja Antonietta Maria Palladino
Geburtstag: 02.07.1975
Geburtsort: München
Nationalität: deutsch/ italienisch

Schulbildung und Studium

09/ 1981 – 07/ 1985 Grundschule Olching
09/ 1985 – 07/ 1992 Gymnasium Olching
09/ 1992 – 07/ 1994 Ludwigsgymnasium München
Allgemeine Hochschulreife

09/ 1995 – 02/ 1996 Auslandsaufenthalt in Perugia/ Italien
Studiengang: italienische Sprache an der Universität
Perugia

11/ 1997 – 09/ 2000 Vorklinisches Studium für Humanmedizin an der LMU
München
10/ 2000 – 09/ 2003 Klinisches Studium für Humanmedizin an der LMU
München
09/ 2003 2. Staatsexamen
04/ 2004 – 03/ 2005 *Praktisches Jahr:*
05/ 2005 3. Staatsexamen

06/ 2005 Approbation

Dissertation: seit 11/2005: Prospektive 3-Jahres-MRT-Studie, Vergleich
der Amygdala-Volumina zwischen depressiv Erkrankten
und gesunden Probanden. Psychiatrische Klinik der
LMU/München

Berufliche ärztliche Tätigkeiten:

09/2008 – 02/2009	Medizinische Redaktion
02/2006 – 04/2008	Assistenzärztin in der Inneren und Kardiologischen Abteilung der Privatklinik Josephinum/ München
07/2005 – 01/2006	Assistenzärztin an der psychiatrischen Universitätsklinik München (LMU)