

Aus der Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

Untersuchung struktureller Veränderungen des Hippocampus über den Zeitraum von einem
Jahr bei Patienten mit Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mittels
struktureller MRT Bildgebung

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

vorgelegt von

Thomas Höhne

aus

Gräfelfing

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Meisenzahl-Lechner

Mitberichterstatter: PD Alexander Brunnauer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Thomas Frodl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.2017

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Untersuchung struktureller Veränderungen des Hippocampus über den Zeitraum von einem Jahr bei Patienten mit Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mittels struktureller MRT Bildgebung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Thomas Höhne

Gräfelfing, 22.10.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Depression	7
1.1.1 Historische Entwicklung des Krankheitsbildes	7
1.1.2 Klinisches Bild und Ätiologie der Erkrankung	8
1.1.2.1 Ätiologie der Depression	10
1.1.2.1.1 Genetische Faktoren	11
1.1.2.1.2. Neurochemische Veränderungen	11
1.1.2.1.3. Neuroendokrine Faktoren	12
1.1.2.1.4 Psychologische Faktoren	12
1.1.2.1.5 Somatische Faktoren	12
1.1.3 Therapie der Depression	12
1.2. Hirnstrukturelle Veränderungen und Depression	14
1.2.1 Entwicklung der neuroanatomischen Forschung	14
1.2.2 Überblick über Hirnstrukturveränderungen bei Patienten mit Depression	15
1.2.3 Der Temporallappen und Hippocampus	17
1.3 Der Hippocampus	17
1.3.1. Neuroanatomische Struktur	18
1.3.2. Funktionen des Hippocampus	21
1.3.2.1 Untersuchungen an gesunden Personen und tierexperimentelle Befunde	21
1.3.2.2. Untersuchungen bei Störungen des Hippocampus	22
1.3.2.2.1 Der Hippocampus im neurobiologischen Modell der Depression	23
1.3.2.3. Untersuchungen des Hippocampus bei Patienten mit Depression	24
1.3.3. Pathogenetische Konzepte zur Hippocampusatrophie bei Depression	27
1.3.3.1. Die Stress- Toxizitäts Hypothese	27
1.3.3.2. Konzept der gestörten Regulation von neurotrophen Faktoren	29
2. Fragestellung und Untersuchungsziele	31
3. Methodik	32
3.1. Allgemeines	32
3.2. Ethik	32
3.3. Untersuchte Patienten und Kontrollpersonen	32
3.4. Untersuchungsmethoden	33
3.4.1. Zerebrale Magnetresonanztomographie	33

3.4.2. Untersuchungsbedingungen	36
3.4.3. Daten-Nachbearbeitung	37
3.5. Bildauswertung	37
3.5.1. Datensegmentierung	37
3.5.2 Bearbeitung der Zielregionen („Regions of Interest“)	39
3.5.3 Hippocampus	39
3.5.3.1 Definition der Hippocampusformation	39
3.6 Psychopathologische Beurteilung	41
3.7 Statistische Methoden	41
4. Ergebnisse	43
4.1. Untersuchtes Patienten- und Probandenkollektiv	43
4.1.1 Erstuntersuchung des Patientenkollektivs	43
4.1.2 Follow-Up Untersuchung des Patientenkollektivs	43
4.1.3 Probandenkollektiv	44
4.2 Intra- und Inter-Rater-Reliabilität	44
4.3 Unterschied demographische und klinische Daten von Patientenkollektiv und Probandenkollektiv	44
4.3.1 Hippocampusvolumina der Gesamtgruppen bei Erstuntersuchung und Follow-Up nach einem Jahr	46
4.3.2 Vergleich demographisch und klinische Daten der Patientensubgruppen Remission/ Keine Remission nach einem Jahr	47
4.3.3 Hippocampusvolumina der Subgruppe der Patienten in voller Remission zum Follow-Up Zeitpunkt	48
4.3.4 Subgruppe der Patienten ohne Remission zum 1 Jahres Follow-Up Zeitpunkt	48
4.4 Hippocampusvolumen und klinische Parameter	50
4.5 Weitere klinische Variable	50
5. Diskussion	51
5.1. Überblick über Zielsetzung und Ergebnisse	51
5.2. Volumenveränderungen des Hippocampus	52
5.2.1 Einflüsse des Krankheitsverlaufes auf die Struktur des Hippocampus	52
5.2.2 Dauer der Erkrankung, Chronizität und Alter bei Erkrankung	53
5.2.3 Momentaner Erkrankungszustand als Einflussfaktor auf die Hippocampusstruktur (Zustand einer Remission gegenüber dem Zustand einer aktiven Depression)	56
5.2.4 Möglicher Einfluss von Medikamenten	58
5.2.5 Genetische Disposition des Hippocampus	59
5.2.6 Einflüsse von Lebensereignissen auf die Struktur des Hippocampus	60
5.2.7 Altersbedingte Veränderungen	61
5.2.8 Einflüsse der Messmethoden (Magnetresonanztomographie und Definition der Hippocampusregion)	61

5.3 Schlussfolgerungen und Ausblick	62
6. Zusammenfassung	64
7. Literaturverzeichnis	66
8. Abkürzungen	92
9. Abbildungsverzeichnis	95
10. Tabellenverzeichnis	96
11. Danksagung	97

1. Einleitung

1.1 Depression

1.1.1 Historische Entwicklung und Epidemiologie des Krankheitsbildes

Affektive Erkrankungen werden bereits in der Antike erwähnt. *Hippokrates* beschreibt im 5. Jh. v. Chr. einen mutlos-traurigen Gemütszustand als Melancholie, welcher im Rahmen seiner Vier-Säfte-Lehre als körperliche Störung der schwarzen Galle angesehen wurde. Im Laufe der Geschichte konkurrierten viele Ansichten zur Entstehung affektiver Erkrankungen. Gegen Ende des 18. Jahrhunderts bemühte sich *Phillipe Pinel* als erster um eine umfassende Kategorisierung psychiatrischer Erkrankungen (Pinel, 1798). *Pinel* legte mit seiner Klassifikation ein Hauptaugenmerk auf die Phänomenologie anstatt auf die Pathophysiologie der Erkrankung, da er diese als „moralische“ und nicht als körperliche Störung ansah. Die Auseinandersetzung, ob affektive Erkrankungen als Störungen des Geistes oder doch als körperliche Störung des Gehirns angesehen werden sollten, dauerte jedoch an. 1854 benennt *Jules Faret* den Terminus „folie circulaire“, um erstmals zu beschreiben, dass Menschen zwischen depressiven und gehobenen („manischen“) Stimmungslagen „zyklisieren“ können. *Kahlbaum* führt schließlich 1880 den Begriff der Zykllothymie ein, um zu verdeutlichen, dass Melancholie und Manie nur verschiedene Zustände ein und desselben Krankheitsbildes sind. Diese Sichtweise wird von *Kraepelin* Ende des 19. Jahrhunderts betont, als er den Begriff des „manisch-depressiven Irreseins“ einführt und fordert, auch unipolare Depressionen in diesen Krankheitsbegriff aufzunehmen. *Kraepelins* Methodik der genauen Beschreibung der Symptome, ohne dabei auf Theorie oder Ätiologie der Erkrankungen einzugehen, ist die Basis für unseren modernen Ansatz der Psychiatrischen Krankheitsklassifikation. Wegweisend benannte *Bleuler* (1916) die Hauptsymptome der Depression als die „Drei-Gruppen-Symptome“, nämlich die „depressive Verstimmung“, „Hemmung des Gedankengangs“ und die „Hemmung der zentrifugalen Funktion des Entschließens, Handelns, inklusive den psychischen Teilen der Motilität“.

Mit Einführung der neuen Diagnose- und Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-III-R (1987, 1991) wird das zuvor bestehende Einteilungssystem in organische bzw. endogene versus neurotisch/exogene Psychosen aufgehoben.

An die Stelle dieser historischen Klassifikation tritt im DSM-IV der rein beschreibende Begriff der „Major Depression“, in der ICD-10 Klassifikation die „depressive Episode“. Die gesamte Gruppe dieser Krankheiten wird als „affektive Störungen“ bezeichnet.

Trotz großem Interesse an der gesundheitspolitischen Relevanz affektiver Störungen sind die Angaben von einer Vielzahl internationaler Studien über die Häufigkeit depressiver Erkrankungen breit gestreut, da Stichproben- und Diagnosekriterien in verschiedenen Ländern und Kulturkreisen unterschiedlich sind.

Die Prävalenzraten weltweit für affektive Störungen allgemein schwanken zwischen 3,2% (Nigeria) und 23,2% (Frankreich) (Demytthenaere et al. 2004 aus Möller 2008).

Die Häufigkeitsrate von Depressiven Erkrankungen in Allgemeinarztpraxen lag bei einer internationalen, von der WHO in 12 Ländern durchgeführten Studie, bei 10,4% (Üstün u. Sartorius 1995).

Ein Literatur-Review der europäischen Studien ergibt eine Ein-Jahres-Prävalenz der Major-Depression von ca. 5% (Paykel et al. 2005). Das deutsche Gesundheitssurvey ergab eine Lebenszeitprävalenz von 17,1% für eine Major Depression (Laux aus Möller 2008).

Es ist bekannt, dass nur etwa 40% aller Patienten mit behandlungsbedürftiger Depression einen Arzt aufsuchen. Nur 50% der Patienten, die wegen ihrer Beschwerden einen Arzt aufsuchen, werden vom Allgemeinarzt mit einer depressiven Störung diagnostiziert und nur 30% werden spezifisch antidepressiv behandelt (Üstün u. Sartorius 1995 aus Möller et al 2008). Neben dem subjektiven Leid der Betroffenen entstehen Kosten für unspezifische Behandlungen und unnötige diagnostische Maßnahmen. Die nichtadäquate Behandlung affektiver Störungen hat eine erhöhte Suizidrate zur Folge (Isacsson et al. 1992). Von weltweit 786 000 Suiziden (Murray u. Lopez 1996) wurden ungefähr 60% von Patienten mit depressiven Störungen verübt (Greenberg et al. 1993). Die oben genannten Folgen sind umso unnötiger, als es mittlerweile eine Vielzahl an effektiven Therapiemethoden für depressive Erkrankungen gibt.

1.1.2 Klinisches Bild und Ätiologie der Erkrankung

Dem Begriff der Depression kommt heute eine viel spezifischere Bedeutung zu als ursprünglich in der Psychiatrie verwendet. War Depression (lat. deprimere = herunter-, niederdrücken) damals ein allgemeiner Ausdruck für psychische Unterfunktion, so ist dieses Krankheitsbild heute dank der Diagnostiksysteme ICD-10 und DSM-IV inhaltlich enger und klarer definiert.

Im Zentrum einer depressiven Erkrankung stehen die Symptome „depressive Verstimmung“, „gravierender Interessensverlust und Freudlosigkeit“ und „verminderter Antrieb und erhöhte Ermüdbarkeit“.

Zu den genannten psychischen Symptomen finden sich oftmals zusätzlich auch psychomotorische Symptome (wie z.B. Akinese) oder physische Symptome (z.B. Schlafstörungen).

Abbildung 1.1: Relevante Symptome zur Diagnosestellung der Depression nach ICD-10 (aus Möller et al. 2008)

	Symptome/Störungen
Psychische Symptome	
Hauptsymptome	Depressive Stimmung
	Verlust von Interesse und Freude (Anhedonie)
	Verminderter Antrieb und erhöhte Ermüdbarkeit
Zusatzsymptome	Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
	Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
	Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
	Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
	Suizidphantasien/-handlungen

Zur Diagnosestellung nach ICD-10 und DSM-IV müssen mindestens zwei der o.g. Hauptsymptome, sowie mindestens gleichzeitig 2-4 Zusatzsymptome für die Mindestdauer von 2 Wochen vorhanden sein. Je nach Anzahl der Nebensymptome erfolgt die Einteilung in eine leichte, mittelgradige oder schwere depressive Episode. Im DSM-IV wird eine gewichtige depressive Episode als „Major Depression“ (MD) bezeichnet, in der ICD-10 als „depressive Episode“.

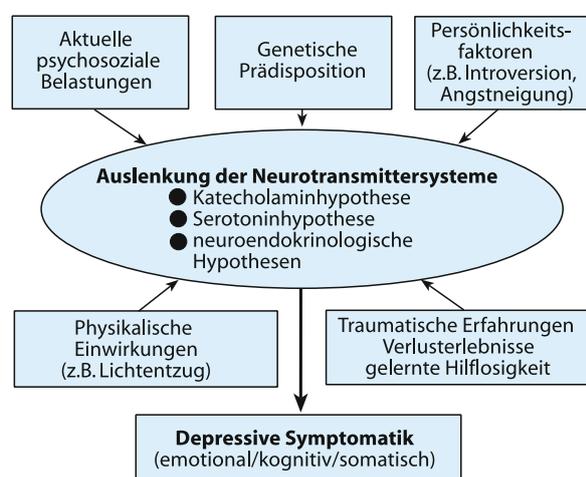
Abbildung 1.2: Diagnosestellung einer depressiven Episode nach ICD-10 (aus Möller et al. 2008)

Hauptsymptome		Zusatzsymptome					
<input type="checkbox"/> depressive Stimmung <input type="checkbox"/> Verlust von Interesse und Freude (Anhedonie) <input type="checkbox"/> Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit		<input checked="" type="checkbox"/> verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit <input checked="" type="checkbox"/> vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen <input checked="" type="checkbox"/> Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit <input checked="" type="checkbox"/> negative und pessimistische Zukunftsperspektiven <input checked="" type="checkbox"/> Suizidphantasien/-handlungen <input checked="" type="checkbox"/> Schlafstörungen <input checked="" type="checkbox"/> verminderter Appetit Σ					
2	+	2		leicht	depressive Episode	depressive Episode, monophasisch	F 32
2	+	3 - 4		mittel		depressive Episode, rezidivierend	F 33
3	+	≥ 4		schwer		depressive Episode, im Rahmen eines bipolaren Verlaufs	F 31
Symptome (≥ 2 Wochen)				Schweregrad	psychopathologisches Syndrom	ICD-10	

1.1.2.1 Ätiologie der Depression

Die Entstehung affektiver Erkrankungen ist als multifaktoriell bedingt anzusehen. Am ehesten lässt sich dies an einem sogenannten Vulnerabilitätskonzept (anlagebedingte Verletzlichkeit) mit vielen verschiedenen endogenen und exogenen Ursachen veranschaulichen (Übersicht Laux in Möller 2011).

Abbildung 1.3: Modellvorstellung zur Ätiopathogenese von Depressionen (aus Möller et al. 2008)



1.1.2.1.1 Genetische Faktoren

Epidemiologische Studien zeigen, dass ungefähr 40-50% des Risikos für eine Depression genetisch bedingt ist (Sanders 1999, Fava 2000). Das macht die Depression zu einer hochvererbaren Erkrankung, wie z.B. Diabetes mellitus Typ 2, Asthma und Bluthochdruck.

Bis jetzt kann man noch nicht mit Sicherheit sagen, welche genetischen Veränderungen auf welchen Genen dieses Risiko übertragen. Es gibt viele Gründe für diese Schwierigkeit (Übersicht in Burmeister 1999), vor allem die Tatsache, dass an einer komplexen Erkrankung wie der Depression vermutlich viele Gene beteiligt sind. Hinzu kommt, dass neben genetischen auch viele nichtgenetische Faktoren in der Depressionsentstehung ebenfalls eine wichtige Rolle spielen, wie Stress, emotionale Traumata, oder auch virale Infektionen (Borna virus) (Akiskal 2000, Fava und Kendler 2000). Eine genetische Disposition konnte vor allem bei bipolaren affektiven Psychosen nachgewiesen werden. Das familiäre Lebenszeitrisiko für depressive Erkrankungen ist bei Angehörigen 1. Grades auf ca. 20% erhöht (Laux aus Möller 2011).

Die Konkordanzrate für monozygote eineiige Zwillinge bei affektiven Psychosen liegt bei 65%, für zweieiige Zwillinge bei ca. 20%.

1.1.2.1.2 Neurochemische Veränderungen

Seit über 20 Jahren gibt es Hypothesen, welche depressive Erkrankungen mit einer Verminderung aminergener Neurotransmitter in Zusammenhang sehen. Studien bei depressiven Patienten fanden im Vergleich zu gesunden Probanden erniedrigte Konzentrationen von vor allem Noradrenalin und Serotonin (Charney 1998). Unterstützt wird diese Beobachtung dadurch, dass Antidepressiva, die erfolgreich zur Behandlung depressiver Erkrankungen eingesetzt werden, die Aminkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen. Von einem Medikament (Reserpin), welches eine Konzentrationsverminderung biogener Amine im Gehirn bewirkt, weiß man, dass es eine Depression auslösen kann.

Heute besteht das erweiterte Konzept der Neurotransmitter Dysbalance, da neben Verminderungen der Neurotransmitter auch adaptive Veränderungen der Rezeptordichte und Rezeptorenempfindlichkeit bekannt sind. Ausserdem vermutet man im Rahmen depressiver Erkrankungen veränderte intrazelluläre Signaltransduktionsmechanismen und Genexpressionseffekte (Möller 2008).

1.1.2.1.3 Neuroendokrinologische Faktoren

Bei einer Depression weisen viele Untersuchungen auf eine Regulationsstörung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- Achse als auch der Schilddrüsenachse hin (Übersicht in Dinan 2001). Es findet sich oft bei Patienten ein erhöhter Cortisolspiegel, wie auch eine erniedrigte TSH- Freisetzung. Außerdem scheinen chronobiologische und immunologische Einflußfaktoren bei depressiven Erkrankungen eine Rolle zu spielen.

1.1.2.1.4 Psychologische Faktoren

Im Vorfeld von Depressionen finden sich gehäuft kritische Lebensereignisse („Life events“). Diese scheinen jedoch mehr eine unspezifische Stressreaktion darzustellen als ein kausal auslösender Faktor. In Zeiten von Kriegen und Krisen steigt die Prävalenz affektiver Psychosen nicht an. Des weiteren gibt es lerntheoretische Vorstellungen zum Entstehen einer Depression. Auch psychosoziale Aspekte wie Persönlichkeitsfaktoren werden als Veranlagung zum Entstehen einer Depression angesehen.

1.1.2.1.5 Somatische Faktoren

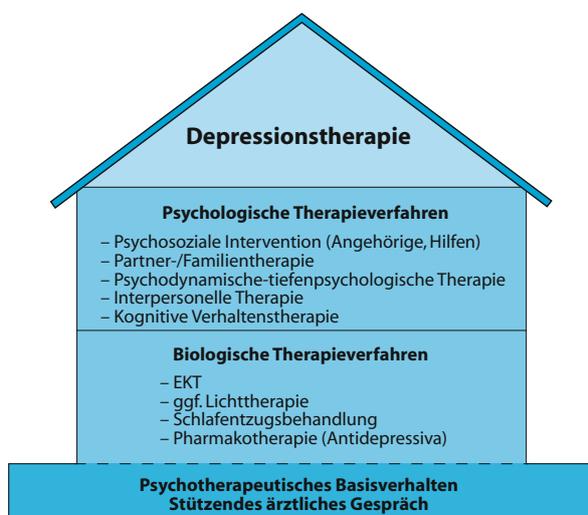
Häufig finden sich auch somatische Erkrankungen und Pharmaka als Auslöser oder Ursachen von affektiven Erkrankungen. Solch organisch bedingten affektiven Störungen treten z.B. häufiger bei Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Hyper- bzw. Hypothyreosen oder Epilepsien auf. Auch vaskuläre Risikofaktoren werden zum Teil als ursächlich für die Depression bei alten Menschen (sogenannte vaskuläre Depressionshypothese, Alexopoulos 1997) angesehen.

1.1.3 Therapie der Depression

Aufgrund der Erkenntnis, dass die Depression eine multifaktoriell bedingte Erkrankung ist, besteht die Therapie aus vielen verschiedenen Bausteinen (Übersicht Laux in Möller 2011).

Die Grundlage der Depressionsbehandlung ist das stützende ärztliche Gespräch. Der Schwerpunkt der Therapiemaßnahmen orientiert sich am klinischen Bild sowie an der vermuteten Krankheitsursache. Die Therapie erfolgt entweder mittels medikamentöser Therapie, störungsspezifischer Psychotherapie oder Zuhilfenahme anderer Therapieformen. Eine Übersicht ist der folgenden Abbildung zu entnehmen.

Abbildung 1.4: Übersicht der Depressionsbehandlung (aus Möller et al. 2008)



Die Mehrheit der Patienten, ungefähr 60% (Thomas et al. 2015), erreicht eine Verbesserung durch antidepressive medikamentöse Therapie oder durch eine Elektrokrampftherapie (ECT). Zusätzlich gibt es mehrere Formen der Psychotherapie (besonders kognitive- und Verhaltenstherapie), die bei Patienten mit moderaten Verläufen effektiv sein können. Besonders die Kombination von antidepressiver Medikation und Psychotherapie kann in allen Fällen synergistische Effekte entfalten (Nestler et al. 2002).

Die Behandlung der Depression wurde vor etwa 50 Jahren mit der Entdeckung von zwei Stoffklassen revolutioniert: Die trizyklischen Agentien und die „Monoamine- Oxidase- Inhibitoren“ (MAO-Hemmer). Die Entdeckung, dass die Depression mit diesen Medikamenten behandelt werden konnte, gab erste Hinweise darauf, dass chemische Veränderungen im Gehirn mit depressiven Symptomen im Zusammenhang stehen. Die Medikamente erhöhten die Konzentration der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt von Nervenzellen (Frazer 1997). Die daraufhin durchgeführte intensive Forschung um die genauen Wirkmechanismen der Medikamente brachte zahlreiche Medikamente der zweiten Generation hervor, die auch heute noch hauptsächlich verwendet werden: Selektive Serotonin- Wiederaufnahme- Inhibitoren (SSRI) und Noradrenalin- selektive Wiederaufnahme Inhibitoren.

Der Wirkmechanismus der Antidepressiva ist allerdings komplexer als deren akute Wirkung vermuten lässt. Alle Medikamente üben ihren stimmungsstabilisierenden Effekt erst nach verlängerter Einnahme (Wochen bis Monate) aus. Die erhöhte Neurotransmitterkonzentration per se ist also nicht verantwortlich für die klinische Wirkung der Medikamente. Eher scheint eine sich nach und nach entwickelnde Adaptation des Gehirns an diese erhöhte Neurotransmitterkonzentration stattzufinden, die über vielfältige Mechanismen zu einer klinischen Besserung führt (Übersicht in Nestler et al. 2002).

1.2 Hirnstrukturelle Veränderungen und Depression

1.2.1 Entwicklung der neuroanatomischen Forschung

Die Entwicklung der Psychiatrischen Forschung -insbesondere Ende des 19. Jahrhunderts und Anfang des 20. Jahrhunderts - ist durch die Zusammenarbeit mit der deutschen Neuropathologie verbunden. Es wurde versucht, die großen psychiatrischen Erkrankungen auf morphologischer Basis mit Hilfe neuropathologischer Methoden zu entschlüsseln.

Kraepelin war davon überzeugt, dass der Dementia praecox ein neuropathologisches Korrelat zugrunde liege (Kraepelin 1919). Die mikroskopische Anatomie nahm unter Kraepelin als Direktor der psychiatrischen Anstalt Münchens einen großen Forschungsschwerpunkt ein. Damals wurden große Erfolge bei der Entdeckung der neuropathologischen Veränderungen auf dem Gebiet der Demenzen und neurologischen Systemerkrankungen gefeiert (Gross, et al. 1999). Im Gegensatz zu den vielen Arbeiten zur Schizophrenie, welche seit dieser Zeit publiziert wurden, gab es kaum hirnpathologische Untersuchungen von Patienten mit Major Depression.

Mit Entwicklung neuer strukturell bildgebender Verfahren gab es später weitere Methoden zur Erforschung psychiatrischer Erkrankungen. Das erste Verfahren dieser Art war die Pneumenzephalographie (Übersicht in Walter H, 2005). Mit Hilfe dieser Röntgenmethode konnte das Ventrikelsystem des Gehirns dargestellt werden. Hier wurden Ventrikelerweiterungen bei einer Untergruppe von Patienten mit Schizophrenie beobachtet (Vogel et al. 1972).

Seit Ende der siebziger Jahre steht die kraniale CT Untersuchung (CCT) für klinische Forschungszwecke zur Verfügung. Auch mit dieser Methode wurden Erweiterungen der Seitenventrikel zuerst bei schizophrenen Patienten (Johnstone et al. 1976) und später auch bei Patienten mit Major Depression gefunden (Scott et al. 1983). Eingeschränkt waren die frühen CCT Untersuchungen durch die begrenzte räumliche Auflösung und geringe Datenqualität.

Als Goldstandard anatomischer neurowissenschaftlicher Untersuchungen entwickelte sich anschließend die Magnetresonanztomographie (MRT). Als nicht-invasives Verfahren ist es mit Hilfe der Magnetresonanztomographie möglich, in-vivo Hirnforschung zu betreiben. Durch deutlich bessere Abbildungseigenschaften als bei der CCT sowie neuere Analyseverfahren können kortikale wie auch subkortikale Hirnareale vermessen werden.

Seit Ende der 80er Jahre wurden zahlreiche neuropathologische Alterationen bei Patienten mit Depression beschrieben (Arnone et al. 2012).

1.2.2 Überblick über Hirnstrukturveränderungen bei Patienten mit Depression

Es wird nun ein Überblick über die Hauptbefunde struktureller Hirnveränderungen bei Patienten mit Major Depression gegeben, wie sie in den Bildgebungs- und Autopsiestudien aufgezeigt wurden.

Häufig dokumentierte Veränderungen, vor allem bei Depression mit spätem Erkrankungsalter (late-onset Depression), sind Veränderungen der weißen Hirnsubstanz (Übersicht Sheline Y, 2003). Auch in einer aktuellen Metaanalyse wurde eine signifikante Assoziation zwischen Veränderungen der weißen Hirnsubstanz und einer Depression gefunden (Wang et al. 2014).

Diese Veränderungen zeigen sich als Hyperintensitäten der weißen Substanz auf T2 gewichteten MRT Sequenzen (T2H). Eine erhöhte Anzahl an T2H's ist häufig bei älteren Patienten beschrieben (Coffey et al. 1989, Howard et al. 1993, Krishnan et al. 1993, Lesser et al. 1991, Rabins et al. 1991). Auch bei jüngeren Patienten mit Depression wurden vermehrte T2H's gefunden (Coffey et al. 1993, Hickie et al. 1995), allerdings gibt es auch negative Ergebnisse (Dupont et al. 1995, Guze und Szuba 1992). Die Ätiologie der T2H ist unbekannt, allerdings sind bei bis zu 60% gesunder älterer Menschen auch T2H's nachzuweisen. Die klinischen Korrelate der T2H's bei älteren Patienten mit Depression sind höheres Alter, neuropsychologische Beeinträchtigungen, vaskuläre Risikofaktoren und ein höheres Alter bei Erkrankungsbeginn (Krishnan et al. 1988, Coffey et al. 1993, Simpson et al. 1998). Da in diesen Fällen vaskuläre Risikofaktoren äußerst bedeutsam für die Entstehung der Depression bei älteren Patienten zu sein scheinen, wurde schon das Konzept der „vaskulären Depression“ vorgeschlagen (Krishnan et al. 1997), die mit vermehrten kardiovaskulären Erkrankungen und vermehrten T2H's einhergeht.

Bezüglich Veränderungen an weiteren spezifischen Hirnregionen bei Depression gibt es je nach Hirnregion teils konsistente, teils sehr unterschiedliche Untersuchungsergebnisse.

Über den Frontallappen beziehungsweise verschiedene Regionen innerhalb des Frontallappens gibt es übereinstimmende Ergebnisse (Übersicht in Hastings et al. 2004, Sheline Y 2003, Soares und Mann 1997).

Niedrigere Volumina innerhalb verschiedener Regionen des frontalen Kortex werden ebenfalls beschrieben (Botteron et al. 2002, Bremner 2002, Drevets et al. 1997).

Über das Kerngebiet der Amygdala sind die Ergebnisse viel divergenter (Übersicht in Sheline 2003, Soares und Mann 1997, Hastings et al. 2004, Frodl et al. 2003). So werden in manchen Studien kleinere Amygdala- bzw. Amygdalakernvolumina (Hastings et al. 2004, Sheline Y et al. 1998), in anderen größere Amygdalavolumen (Frodl et al. 2002, 2003), oder auch eine „rechts- links Asymmetrie“

(Mervaala et al. 2000) beschrieben. In manchen Studien gibt es keine Volumenunterschiede (Bremner et al. 2000, Mervaala et al. 2000).

Im Bereich der Basalganglien fanden viele Studien (Übersicht Sheline 2003, Soares und Mann 1997) kleinere Volumina der Basalganglien (Greenwald et al. 1997, Husain et al 1991, Krishnan et al. 1992, Steffens und Krishnan 1998). Aber auch negative Befunde wurden berichtet (Lenze und Sheline 1999, Dupont et al. 1995)

Messungen der Thalamusregion und der Ventrikelgrößen bei Depression gelangten zu sehr widersprüchlichen Ergebnissen, die nicht erklärt werden konnten (Soares und Mann 1997). Keine Hinweise wurden für vergrößerte Sulci oder die Zunahme des Gesamthirnvolumens bei Patienten mit Depression gefunden (Übersicht Soares und Mann 1997). Es gibt Hinweise für die Abnahme des Kleinhirnvolumens bei Depression (Soares und Mann 1997).

Eine Metaanalyse von strukturellen MRT- Untersuchungen bestätigt den Befund der zuvor gefundenen reduzierten Hirnvolumina bei Patienten mit Major Depression in den Hirnarealen des frontalen Kortex, orbitrontalen Kortex, Cortex cinguli, Hippocampus und Striatum (Arnone et al. 2012).

Ein häufig replizierter Befund sind auch Volumenminderungen im Bereich des Hippocampus. Dieses Ergebnis konnte in einer aktuellen Metaanalyse nochmals bestätigt werden (Schmaal et al. 2015).

Ergebnisse von neuropathologischen Studien zur Depression liegen nur wenige vor. Insbesondere bei allgemein sinkenden Autopsiezahlen (Schwarze und Pawlitschko 2003) ist es schwierig die Gehirne von verstorbenen depressiven Patienten untersuchen zu können.

In postmortem Studien wurden im präfrontalen Cortex (Ongur et al. 1998, Rajkowska et al. 1999, 2000 a,b, Manji et al. 2001) wie auch im vorderen Gyrus cinguli, einem Teil des limbischen Kortex, eine verminderte Gliazellichte und in letzterem auch eine reduzierte Neuronengröße beschrieben (Cotter et al. 2001). Des weiteren konnte eine reduzierte Neuronengröße im Bereich des orbitofrontalen Kortex bei Patienten mit Major Depression aufgezeigt werden (Cotter et al. 2005).

Es wurde auch eine reduzierte GABAerge Neuronenzellichte im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex aufgezeigt, welche mit neuronalen Veränderungen von Gliazellen und Pyramidenzellneuronen in der untersuchten Region korrelierte (Oh et al. 2012).

In weiteren Studien wurden strukturelle Defizite in den Basalganglien gefunden (Baumann et al. 1999), wie auch eine Neuronenminderung in der Hirnregion der dorsalen Rapheneuronen (Baumann et al. 2002). Eine aktuellere Untersuchung findet bei obduzierten depressiven Patienten kleiner Volumina im Bereich des Globus pallidus (Bielau et al., 2005).

Eine Untersuchung der Hippocampusregion bei depressiven Patienten fand keine bedeutenden morphologischen Veränderungen dieser Region postmortal (Müller et al. 2001). Auch eine Untersuchung der Zytoarchitektur von dopaminergen Neuronen der substantia nigra fand keinen Unterschied bei Patienten mit Depression zu der Kontrollgruppe (Williams et al. 2004).

Zusätzlich zu den beschriebenen veränderten morphologischen Parametern lassen sich auch funktionelle Unterschiede bei Patienten mit Depression nachweisen. Mittels funktioneller Kernspintomographie lassen sich bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen Unterschiede in der Hirnaktivierung bestimmter Hirnareale wie dem Frontalkortex und Temporalkortex, sowie weiteren subkortikalen und limbischen Regionen nachweisen (Fitzgerald et al. 2008, Palmer et al. 2015).

1.2.3 Der Temporallappen und Hippocampus

Neuere Erkenntnisse zur funktionellen Anatomie des Gehirns, vor allem im Bereich der kortikalen Informationsverarbeitung und der Bedeutung des limbischen Systems haben zu einem besseren Verständnis der Neurobiologie psychischer Erkrankungen beigetragen. Eine herausragende Rolle spielen die limbischen Hirnstrukturen im medialen Temporallappen, die aufgrund ihrer anatomischen Verbindungen eine Vermittlerfunktion zwischen Neokortex und Hirnstamm und somit zwischen höheren kognitiven Funktionen und Emotionen ausüben (Bogerts aus Möller et al. 2011).

In diesem Kontext nimmt die Hirnstruktur des Hippocampus eine wichtige Schlüsselposition ein.

1.3. Der Hippocampus

Die Struktur des Hippocampus gelangte seit dem Ende der neunziger Jahre immer mehr in den Mittelpunkt der psychiatrischen bildgebenden Forschung.

Als Teil des limbischen Systems ist er an der Steuerung höherer kognitiver Funktionen, wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Emotionen beteiligt. Symptome wie Denkhemmung, Müdigkeit und Freudlosigkeit sind bekannte Aspekte der kognitiven Dysfunktionen bei depressiven Patienten.

Es gibt viele Hinweise, dass die häufig gravierenden Störungen von Gedächtnis, Antrieb und Affekt bei depressiven Patienten auf eine Beeinträchtigung von Strukturen des limbischen Systems, beispielsweise des Hippocampus, hinweisen (Nestler et al. 2002).

1.3.1 Neuroanatomische Struktur

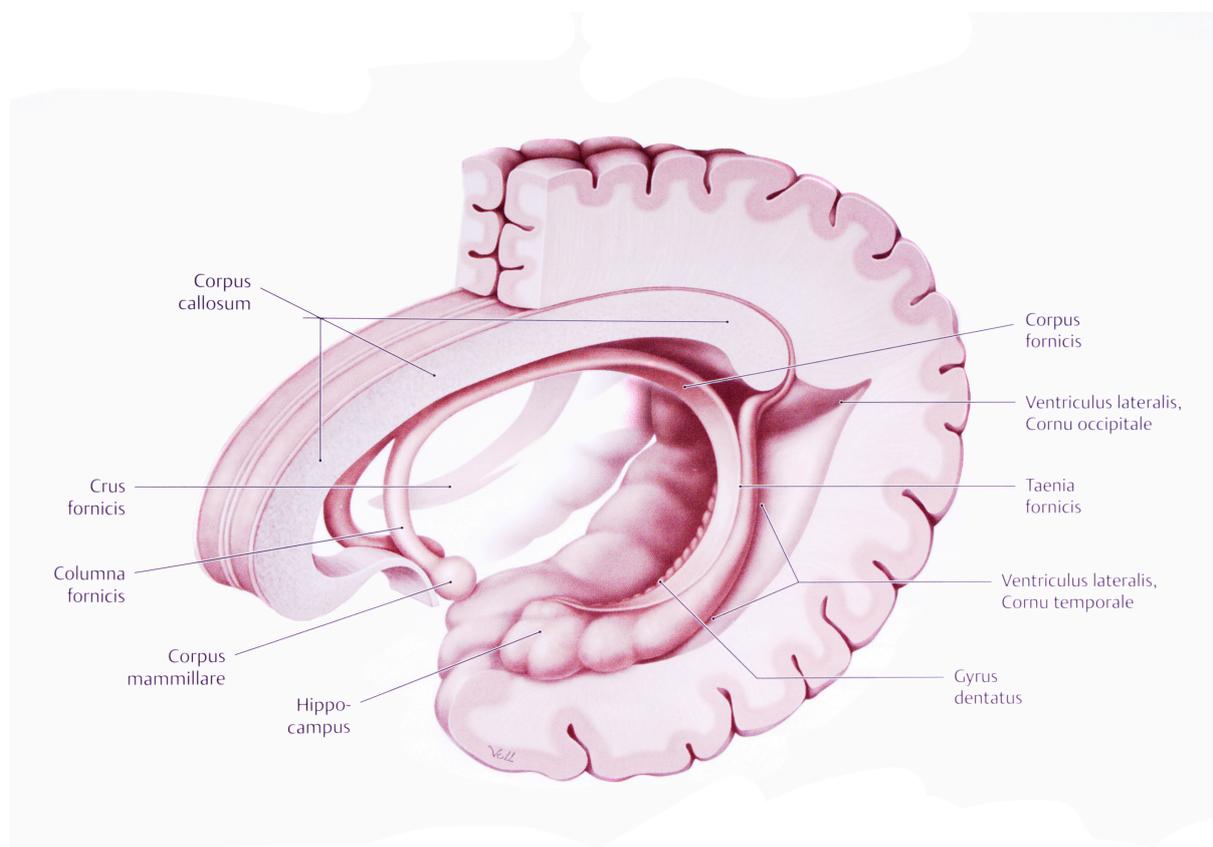
Der Hippocampus wird zusammen mit dem Subiculum nach der klassischen Einteilung der Großhirnrinde aufgrund des gemeinsamen phylogenetischen Alters zum Archikortex zusammengefasst. Archikortikale Areale erhalten vor allem hochgradig verarbeitete Informationen aus allen Sinnesmodalitäten und haben eine wichtige Bedeutung für eine Reihe höherer kognitiver Leistungen wie zum Beispiel Lernen und Gedächtnis.

Der Hippocampus besteht aus Gyrus dentatus bzw. Fascia dentata und dem Ammonshorn bzw. Cornu ammonis (CA).

Des Weiteren umfasst der Begriff der Hippocampusformation den Hippocampus, das Subiculum und die Area entorhinalis.

Der Hippocampus liegt zum Großteil im Temporallappen, medial der Wand des Seitenventrikelunterhorns. Sein Endstück, das Pes hippocampi bildet eine tatzenähnliche Struktur. Nach hinten oben reicht er bis zum kaudalen Ende des Balken (Corpus Callosum), von wo er dann unterhalb des Balkens in die Faserstruktur des Fornix übergeht. Der Fornix setzt sich in einem Bogen über dem dritten Ventrikel nach rostral fort und endet in den Corpora mamillaria.

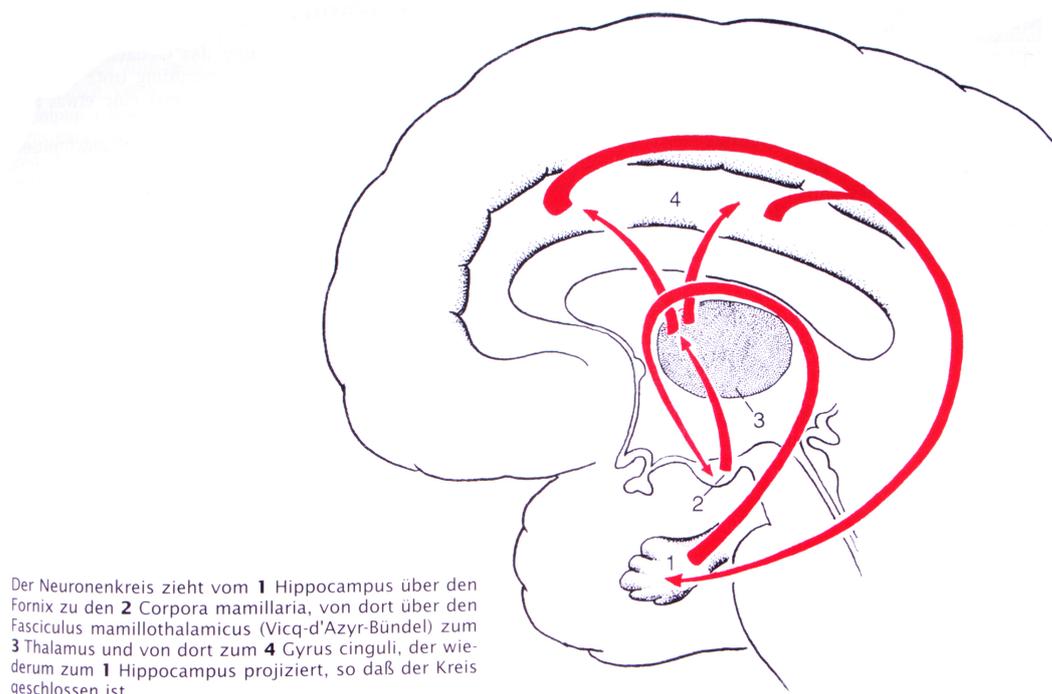
Abbildung 1.5: Topographie von Hippocampus, Fornix und Corpus callosum (aus Prometheus Atlas der Anatomie 2006).



Afferenzen erhält der Hippocampus in großem Maße aus der medial von ihm gelegenen Regio entorhinalis des Gyrus parahippocampalis, die ihm Informationen aus dem Riechhirn, der Amygdala und dem Neocortex liefern. So erhält der Hippocampus somatische, olfaktorische, auditorische und visuelle Informationen, die alle im Gyrus hippocampalis konvergieren. Weitere Informationen erhält er aus dem Thalamus, dem Gyrus cinguli und dem Septum.

Nahezu alle Efferenzen des Hippocampus verlaufen im Fornix, welcher auf seinem Weg Fasern an das Septum, die Amygdala und den Hypothalamus abgibt und mit dem Hauptteil der Fasern in den Corpora mamillaria endet. Dieser Verlauf ist Teil eines bekannten Neuronenkreises (benannt nach JW. Papez), dem eine herausragende Rolle bei der Funktion des Kurz- und Langzeitgedächtnis zukommt: Der Hippocampus projiziert über den Fornix in die Corpora mamillaria, diese in den Ncl. anterior des Thalamus, welcher wiederum in den Gyrus cinguli projiziert. Der Gyrus cinguli sendet Fasern zurück in den Hippocampus, wodurch sich der Kreis schließt (Papez 1937)

Abbildung 1.6: Papez-Neuronenkreis (aus Trepel Neuroanatomie 4.Auflage 2008).

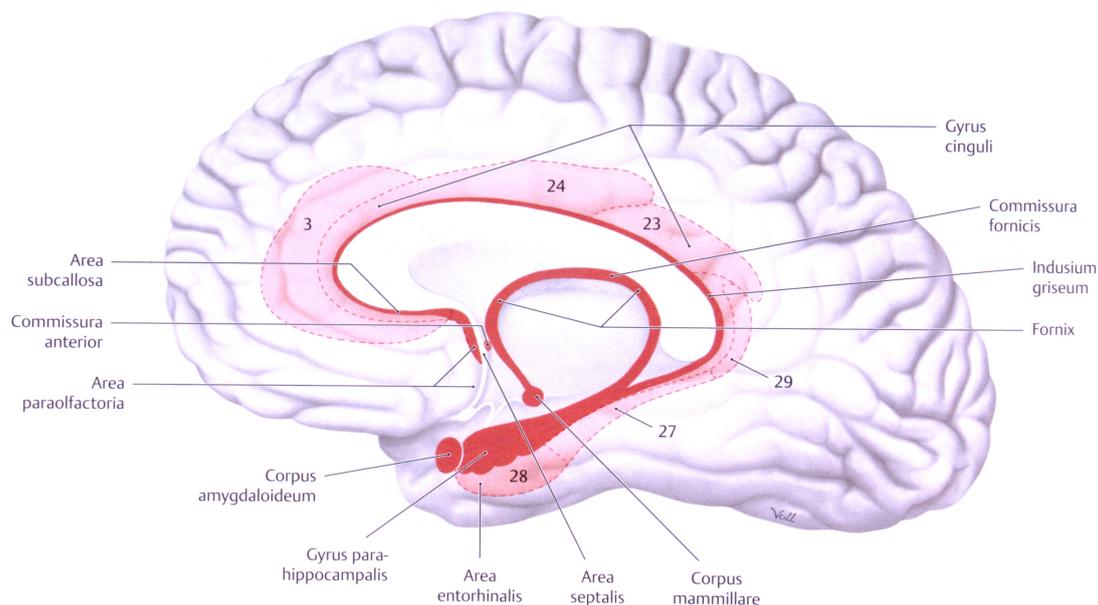


Die verschiedenen Anteile des Hippocampus verfügen außerdem über zahlreiche Verbindungen zueinander über sogenannte intrinsische Verbindungen, sowohl in der Längs- als auch in der Querachse. Über die Commissura fornicis (hippocampi) bestehen auch Faserverbindungen mit der Gegenseite.

Die Hippocampusregion ist ein Bestandteil des sogenannten limbischen Systems. Unter diesem Begriff werden unterschiedliche kortikale und subkortikale Hirnstrukturen zusammengefasst, die intensive Verbindungen untereinander aufweisen und denen wichtige Bedeutungen für komplexe assoziative Funktionen zugeschrieben werden (z.B. Lern- und Gedächtnisfunktion, emotionales Erleben, endokrine Funktionen, Aufmerksamkeit und Antriebsfunktionen).

Die dem limbischen System zugeordneten Zentren sind häufig nur unklar definiert. Folgende Strukturen werden meist übereinstimmend als Komponenten des limbischen System im engeren Sinne bezeichnet: Der Gyrus cinguli, das Corpus mamillare, Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und die Amygdala.

Abbildung 1.7: Limbisches System (aus Prometheus Atlas der Anatomie 2006).



1.3.2 Funktionen des Hippocampus

1.3.2.1 Untersuchungen an gesunden Personen und tierexperimentelle Befunde

Der Hippocampus ist eine wichtige Struktur für Stimmungsregulation und Gedächtnis (Aggleton 2011, Damasio et al. 1985, Gray 1983, Zola-Morgan und Squire 1990).

Seine Integrität ist wichtig für Lern- und Gedächtnisfunktionen (Voets et al. 2014, Sapolsky 2000).

Innerhalb des Hippocampus besteht eine funktionelle Aufgabenteilung entlang der dorsoventralen Achse (Moser et al. 1998). Die Reaktion auf neue Reize erfolgt verstärkt in den anterioren Anteilen, die posterioren Anteile verarbeiten vertraute Reize mit Relevanz für das Verhalten (Strange et al. 1999).

Dass der Hippocampus mit der räumlichen Informationsverarbeitung assoziiert ist, kann mittels funktioneller MRT-Untersuchung an gesunden Probanden gezeigt werden (Maguire et al. 2006). Sowohl Tierstudien (Glickman et al. 1970, Jarrard 1993, Rawlins 1999) als auch Studien an hirngeschädigten Patienten (Abrahams et al. 1997, Bohbot 1998) bestätigen diesen Befund.

Im Laufe des üblichen Alterungsprozesses zeigt sich nur ein geringer Rückgang des Hippocampusvolumen in den in-vivo Studien (Blatter et al. 1995, Jack et al. 1998, Raz et al. 1997, Sullivan et al. 2001). Auch in einer post-mortem Studie zeigt sich kein relevanter Rückgang der Hippocampusvolumina im Alter (Coleman et al. 1987).

1.3.2.2 Untersuchungen bei Störungen des Hippocampus

Aufgrund der vielfältigen Funktionen und Interaktionen des Hippokampus sind schwere Veränderungen bei einer Schädigung dieser Hirnregion zu erwarten.

Eine Läsion des Hippocampus ist im Rahmen von mannigfaltigen Erkrankungen beschrieben, so zum Beispiel bei Tumorerkrankungen, Gefäßmissbildungen, ischämischen Läsionen (Kraft et al. 2014), dementiellen Erkrankungen (Boccia et al. 2015), nach Encephalitis (Finke et al. 2015) oder bei multipler Sklerose (Sacco et al. 2015).

Das augenmerklichste Symptom bei Störungen der Hippocampusregion ist das Syndrom der Amnesie (Gedächtnisverlust). Besondere Aufmerksamkeit erlangte in den 50er Jahren der Fall des Henry M. (Scoville & Milner 1957). Aufgrund einer schweren Temporallappenepilepsie unterzog sich Henry M. einer operativen Resektion des medialen Temporallappens auf beiden Seiten des Gehirns. Henry M. verlor durch die Operation etwa zwei Drittel seines Hippocampus (sowie Teile des Gyrus parahippocampalis und die Amygdala). Nach der Operation war die Epilepsie im Griff, Henry M. litt danach jedoch an schwerer, vor allem anterograder Amnesie. Er war ab dem Zeitpunkt der Operation nicht mehr in der Lage, neue Langzeiterinnerungen von Ereignissen oder Wortbegriffen anzulegen. Obwohl sein Arbeitsgedächtnis sowie sein prozedurales Gedächtnis funktionsfähig waren, konnte Henry M. keine neuen Ereignisse mehr in seinem deklarativen Langzeitgedächtnis speichern. So konnte er neue motorische Fähigkeiten (beispielsweise Golfspielen) erlernen, ohne dabei in der Lage zu sein, sich daran zu erinnern, es je gelernt zu haben.

Da Henry M. vor der Operation keinerlei Erinnerungsverlust aufwies, erkannte man die operative Schädigung des medialen Temporallappens als ursächlich für seine Erinnerungsschädigung an. Es entwickelte sich die Erkenntnis, dass der Hippocampus eine Kernstruktur in der Erinnerungsbildung ist und die permanente Konsolidierung von Erinnerungen unterstützt (Eichenbaum 2013).

Weitere Belege für diese Annahme ergaben sich auch aus dem Studium anderer Patienten mit Läsionen in der Hippocampusregion (Nadel et al. 1997, Rempel-Clower et al. 1996, Zola-Morgan et al. 1986), sowie aus Tierstudien (Zola et al. 2000, Zola-Morgan und Squire 1990).

Strukturelle Veränderungen des Hippocampus können nicht alleine für die Vielzahl von Symptomen bei Depression verantwortlich sein, aber als Kernregion des limbischen Systems hat der Hippocampus verschiedene Verbindungen zu diversen kortikalen Regionen, wie PFC, Nucl. Talamicus anterior, Amygdala, Basalganglien und Hypothalamus (Rosene 1987). Zusammen sind diese Regionen Bestandteil des neuroanatomischen Netzwerks der Stimmungsregulation. Ein Schaden an einer Stelle

dieses Netzwerkes kann Auswirkungen auf jede andere dieser Regionen haben (Salloway und Cummings 1994, Soares und Mann 1997, Drevets 2000, Graham et al. 2013).

1.3.2.2.1 Der Hippocampus im neurobiologischen Modell der Depression

Die Vermutung, dass mehrere Hirnregionen an der Pathophysiologie der Depression beteiligt sind, wird sowohl von strukturellen Bildgebungsstudien (Drevets 1998, Liotti und Mayberg 2001), funktionellen Bildgebungsstudien (Palmer et al. 2015, Graham et al. 2013) und anatomischen Studien (Zhu et al. 1999, Manji et al. 2001, Drevets 2001, Rajkowska 2000) unterstützt, die Veränderungen in verschiedenen Hirnarealen (z.B. präfrontaler Kortex, zingulärer Kortex, Hippocampus, Striatum, Amygdala und Thalamus) bei Patienten mit Depression gefunden haben. So wurde mehrmals übereinstimmend eine Theorie um spezifische fronto- subkortikale neuroanatomische Regelkreise formuliert, die bei primären und sekundären Gemüteserkrankungen Veränderungen aufweisen (Swerdlow und Koob 1987, Drevets und Raichle 1992, McDonald and Krishnan 1992, Mayberg 1994, Soares und Mann 1997, Sheline 2000, Salloway und Cummings 1994, Drevets 2000, Palmer 2015). Es wurde ein Limbisch-Cortical-Striatum-Pallidum-Thalamischer Trakt (LCSPT) als Regelkreis mit zwei verschiedenen Armen vorgeschlagen.

Abbildung 1.8: Neuroanatomisches Modell der Stimmungsregulation (Schaubild aus Soares et Mann 1997 S.87)

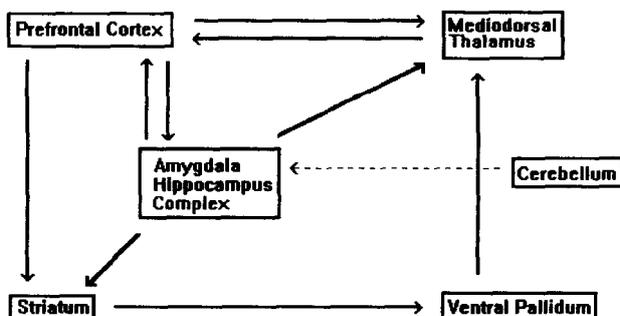
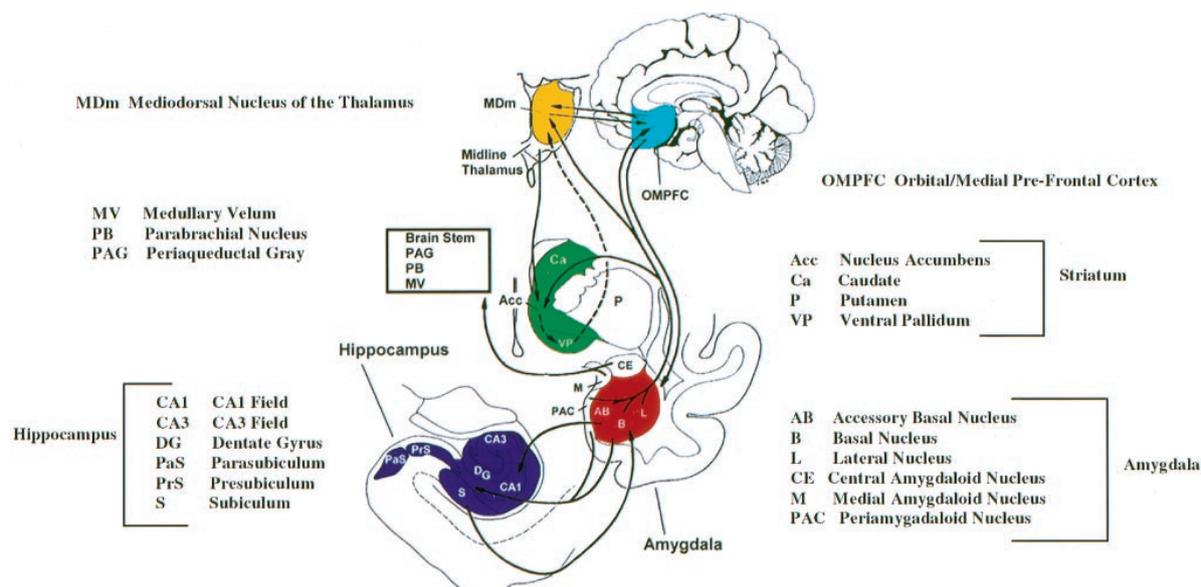


Abbildung 1.9: Anatomisches Modell des Limbisch-Cortical-Striatal-Pallidal-Thalamischen Traktes (aus Sheline 2000)



Ein limbisch-thalamisch-kortikaler Zweig besteht aus Amygdala, Hippocampus, mediodorsaler nucleus Thalami sowie medialem und präfrontalem Cortex. Ein zweiter limbisch-striatal-pallidal-thalamischer Zweig besteht aus Striatum, ventralem Pallidum und den Komponenten des vorherigen Regelkreises. Diese beiden Regelkreise sind die vermutlich wichtigsten Komponenten in der Pathophysiologie von affektiven Erkrankungen (Sheline 2003, Soares und Mann 1997). Die Basalganglien funktionieren separat, sind aber parallel organisiert, und mit kortikalen und limbischen Regionen verbunden (Soares und Mann 1997, Sheline 2003). Zusätzlich könnte das Cerebellum über Verbindungen mit Hirnstamm und limbischen Strukturen an der Stimmungsregulation beteiligt sein (Soares und Mann 1997). Der Präfrontale Cortex hat zusätzlich zu seinem wichtigen Beitrag zu kognitiven Funktionen modulierende Aktivität in Basalganglien und limbischen Regionen. Es gibt extensive Verbindungen zu kortikalen und subkortikalen Regelkreisen (Sheline 2003, Soares und Mann 1997). Bedenkt man die vielfältigen Neurotransmittersysteme und die multiplen Verbindungen, die in diese Regelkreise involviert sind, gibt es viele Möglichkeiten, wie Schäden innerhalb dieses Systems zu einer Depression führen können oder ein Individuum zu einer Depression prädisponieren könnten (Sheline 2003).

1.3.2.3 Untersuchungen des Hippocampus bei Patienten mit Depression

Ein wichtiges Symptom der Depression sind Einbußen des Erinnerungsvermögens, sowohl in niedergedrückter Stimmungslage (Ilsey et al. 1995, Raskin et al. 1982, Bazin et al. 1994) als auch in

euthymen Zustand (MacQueen et al. 2002, Tham et al. 1997). Sowohl unmedizierte depressive Patienten (Porter et al. 2003) als auch remittierte Patienten nach Depression (Weiland-Fiedler 2004) zeigen neurokognitive Defizite bei Lernen und Gedächtnis. Ein Volumenverlust des Hippocampus bei Patienten mit Depression scheint ebenso wie bei gesunden Probanden funktionelle Signifikanz zu haben mit Beeinträchtigung im „deklarativen Gedächtnis“ (Burt et al. 1995), „rekollektions Gedächtnis“ (MacQueen 2003) und „verbalen Gedächtnis“ (Sheline 1999). Ebenso ist der Hippocampus eine wichtige Komponente bei der Kontrolle von autonomen vegetativen Funktionen wie der ACTH-Sekretion (Eichenbaum et al. 1992, Jacobson et al. 1991).

Aufgrund seiner zentralen Stellung innerhalb des limbischen Systems und der vielfältigen möglichen Mitbeteiligungen an der Symptomentstehung bei Depression wie Gedächtnisstörungen, gedrückter Stimmungslage und Antriebslosigkeit ist der Hippocampus in den Mittelpunkt der bildgebenden psychiatrischen Forschung gerückt.

Mittels funktioneller MRT Untersuchung sind in einer Vielzahl an Studien bei depressiven Patienten eine veränderte Gehirnaktivität bei definierten Stimuli im Vergleich zu gesunden Probanden aufgezeigt worden. In einer Metaanalyse (Palmer et al. 2015) von funktionellen MRT Studien konnte bei den depressiven Patienten unter anderem eine veränderte (erhöhte) Gehirnaktivität links parahippocampal bei emotional belastenden Aufgaben bestätigt werden.

Auch konnte in einer weiteren Studie eine signifikante negative Korrelation von einem verminderten parahippocampalen Blutfluss beidseits und dem Ausmaß depressiver Symptome dargelegt werden (Vasic et al. 2015).

Im Tierversuch an Nagetieren lässt sich durch die Ausübung von psychosozialen Stress ein Depressions-ähnliches Verhalten induzieren. Hierunter lässt sich ein Rückgang der Neurogenese im Hippocampus nachweisen (Mahar et al. 2014, (Czeh et al. 2001, Dranovsky et al. 2006) . Wurden die Tiere danach mit einem Antidepressivum therapiert, konnte der Verlust an Hippocampuszellen abgewendet werden.

Im Tierversuch ist eine Inhibition der Neurogenese innerhalb des Hippocampus mit gestörter Gedächtnisleistung assoziiert (Madsen et al. 2003).

In einer weiteren Studie wiesen Affen mit kleineren Hippocampusvolumina eine größere Erhöhung von ACTH-Spiegeln nach sozialer Manipulation auf (Lyons et al. 2007), als ihre Artgenossen mit größeren Hippocampusvolumina.

Der Großteil der Studien über morphologische Hippocampusveränderungen bei Patienten mit Major Depression ist mittels struktureller Magnetresonanztomographie erfolgt.

Zahlreiche Studien haben Veränderungen der Hippocampusregion gefunden, aber die Ergebnisse waren teilweise gemischt (Übersichtsarbeiten Sheline 2000 und 2003a, Campbell et al. 2004, Soares und Mann 1997, Drevets 2000, Arnone et al. 2012, Schmaal et al. 2015). Die Mehrzahl der Studien fand signifikante Reduktionen des Hippocampusvolumen bei Patienten mit Depression (Bell-McGinty et al. 2002, Bremner et al. 2002, MacQueen 2003, Shah et al. 1998, Sheline et al. 1996 und 1999 und 2003b, Steffens et al. 2000, Mervaala et al. 2000, Frodl et al. 2002, McMaster 2004, Caetano et al. 2004, Campbell et al. 2004, Neumeister et al. 2005, Janssen et al. 2004, O'Brien et al. 2004, Hickie et al. 2005, Lange et al. 2004, Lloyd et al. 2004), aber einige Studien fanden keine signifikanten Unterschiede (Ashtari et al. 1999, Axelson et al. 1993, Coffey et al. 1993, Pantel et al. 1997, Vakili et al. 2000, von Gunten et al. 2000, Posener et al. 2003, Rusch et al. 2001, Hastings 2004).

Besonders Untersuchungen von geriatrischen Patienten mit Depression und älteren Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung haben größtenteils übereinstimmend strukturelle Veränderungen des Hippocampus gezeigt (Bell-McGinty et al. 2002, Sheline et al. 1999, Steffens et al. 2000, Janssen et al. 2004, O'Brien et al. 2004). Bei der Mehrheit dieser Studien lagen die volumengeminderten Areale unilateral rechts (Bell-McGinty et al. 2002, Steffens et al. 2000, Janssen et al. 2004, O'Brien et al. 2004). Andere Studien fanden beidseitig reduzierte Hippocampusvolumina (Caetano et al. 2004, Hickie et al. 2005, Lange et al. 2004, Lloyd et al. 2004, MacQueen 2003, Neumeister et al. 2005, Sheline et al. 1999, Sheline 1996).

In manchen Studien korrelierte eine lange Gesamtkrankheitsdauer invers mit verminderten Hippocampusvolumina (Sheline 1996 und 2003, Bell-McGinty et al. 2002, MacQueen 2003, Caetano et al. 2004).

Auch Untersuchungen an jüngeren Patienten mit Depression sind größtenteils übereinstimmend. Allerdings gibt es auch hier Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen. Untersuchungen an jüngeren Patienten (Durchschnittsalter jünger als 45 Jahre) fanden sich kleinere Hippocampusvolumina bei Patienten mit Major Depression, verglichen mit gesunden Probanden (Saylam et al. 2006, Mervaala et al. 2000, Bremner et al. 2002, Frodl et al. 2002, Caetano et al. 2004, MacQueen 2003, McMaster 2004, Neumeister et al. 2005). Bei einigen dieser Studien lagen die Veränderungen unilateral links (Saylam et al. 2006, Mervaala et al. 2000, Bremner et al. 2002, McMaster 2004). Aber auch fehlende Veränderungen bei jüngeren Patienten wurden berichtet (Posener et al. 2003, Rusch et al. 2001, Axelson et al. 1993, Vakili et al. 2000). Nur wenige Studien haben Patienten bei Krankheitsbeginn

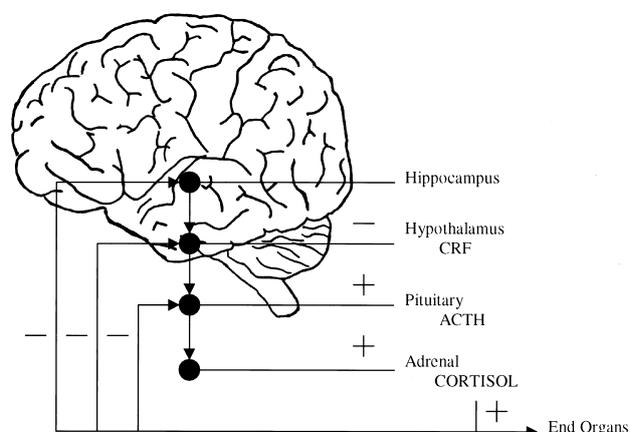
untersucht. Die erste Studie dieser Art von Frodl et al. (2002) untersuchte 30 Patienten bei ihrer Erstepisode einer Major Depression, im Vergleich mit 30 gematchten Probanden. Hier fanden sich signifikant kleinere Hippocampusvolumen links für die männlichen Patienten. Beidseitige Veränderungen des Hippocampus wurden bei männlichen und weiblichen Patienten innerhalb der weißen Hippocampussubstanz gefunden. Diese Studie erbrachte den Hinweis, dass strukturelle Hirnveränderungen schon bei Erkrankungsbeginn einer Depression vorliegen können. Eine andere Studie an Patienten mit der Erstepisode einer Depression von McQueen (2003) konnte keine Veränderungen der Hippocampusregion bei der Patientengruppe entdecken. Auch sechs Metaanalysen von MRT Bildgebungs- Querschnittsstudien bestätigen mit ihren „gepoolten“ Daten konsistent reduzierte Hippocampusvolumina bei Patienten mit Major Depression (Schmaal et al. 2015, Arnone et al. 2012, McKinnon et al. 2009, Campbell et al. 2004, Videbech und Ravnkilde 2004, Kempton 2011).

1.3.3 Pathogenetische Konzepte zur Hippocampusatrophie bei Depression

1.3.3.1 Die Stress-Toxizitäts Hypothese

Stress verdient in der Ätiologie der Depression eine besondere Bedeutung. Der erste der erkannte, dass die Stressantwort schädlich sein könnte, war Hans Selye. Er entwickelte das Konzept, dass chronischer Stress Erkrankungen hervorrufen kann (Selye und Tuchweber 1976). Es gibt gute Hinweise, dass Episoden von Depression oft im Kontext einer Form von Stress auftreten. Stress alleine ist allerdings nicht ausreichend, um eine Depression auszulösen. Die meisten Menschen bekommen keine Depression nach stresshaften Erfahrungen, andere bekommen eine Depression nach eher milden stressigen Verläufen. Auch führt schwerer Stress, wie Erfahrungen des Krieges, Vergewaltigung oder physische Gewalt typischerweise eher zu einer posttraumatischer Stresserkrankung als zu einer Depression (Nestler et al. 2002). Ein wichtiger Mechanismus, mit dem das Gehirn auf Stress reagiert, ist die Aktivierung der HPA-Achse (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse). Unter normalen Bedingungen sorgt die HPA- Achse für eine adäquate Akutantwort auf Stress.

Abbildung 1.10: Darstellung des Verhältnisses zwischen Hippocampus und der Hypothalamisch-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) unter Stresseinfluss (aus Sheline 2000).



Die Aktivierung der HPA-Achse führt zu erhöhten Cortisolspiegeln und zu einer möglichen Hippocampuschädigung. Die folgende Hippocampusatrophie kann den inhibitorischen Einfluss auf den Hypothalamus stören. Als Folge resultieren erhöhte Corticotropin-releasing-factor (CRF) Spiegel mit supprimierter Adrenocorticotropin (ACTH) Antwort.

Es beginnt eine endokrine Kaskade im Gehirn, die über die Aktivierung der Hypophyse mit Cortisolsekretion in der Nebenniere endet. Negative Rückkopplungsschleifen arbeiten auf jeder dieser Stufen, um das System zur normalen Homöostase zurückzuführen. Jedoch gibt es unter chronischem Stress, wie er zum Beispiel während einer Depression auftritt, Veränderungen innerhalb dieses Systems, so dass die Rückkopplungsmechanismen nicht mehr normal funktionieren, und zu Schäden an hippocampalen Zellen führen (Holsboer et al. 1987, Sapolsky et al. 1991, Young et al. 1991,). Der genaue Vorgang ist noch unvollständig verstanden, aber einbezogen sind reduzierte dendritische Verzweigungen und der Verlust von hoch spezialisierten dendritischen Zellästen, sogenannten „spines“ (McEwen 2000, Sapolsky 2000). Da der Hippocampus ein wichtiger Ort innerhalb der Glucocorticoid negativ-feedback-Schleife ist, kann die Reduktion von Hippocampuszellen zu einer schwächeren Inhibition von Hypothalamuszellen führen, die den Corticotropin-releasing Factor produzieren. Daraus resultiert eine weitere Erhöhung der Glucocorticoidspiegel (Übersicht in Bremner 1999). Eine übermäßige Aktivierung der HPA-Achse wird in etwa der Hälfte der Patienten mit Depression beobachtet (Stetler and Miller 2011). Die Veränderungen werden durch die antidepressive medikamentöse Therapie wieder korrigiert (De Kloet et al. 1988, Arborelius et al. 1999, Holsboer 2001). Studien an Tieren und Menschen mit erhöhten Cortisolspiegeln (exogene Cortisolgabe, Morbus Cushing, Stress), zeigen einen Zusammenhang von erhöhtem Cortisol und schlechten

neuropsychologischen Leistungen, vor allem des Gedächtnis (Starkmann et al. 2001, Newcomer et al. 1999, Kirschbaum et al. 1996). Die Vermutung, dass Hypercortisolismus während einer Depression für strukturelle Veränderungen an der Hippocampusstruktur verantwortlich ist, würde erklären, warum die neurokognitiven Defizite persistieren, nachdem die affektiven Symptome vorbei sind (Sapolsky 2000, O'Brien 1997).

Im Hippocampus und im präfrontalen Kortex sind Glucocorticoid- und Mineralocorticoidrezeptoren in hoher Konzentration vorhanden. Der Hippocampus besitzt zwei Arten von adrenalen Steroidrezeptoren, mineralocorticoide- und glucocorticoide Rezeptoren, welche verschiedene Effekte vermitteln (DeKloet et al. 1998). Erhöhte Cortisolspiegel können in tierexperimentellen Studien in der Hippocampusregion zu neuronaler Dysfunktion, mit erniedrigter Glucose-Aufnahme, reduzierter dendritischer Verzweigung, neuronalem Tod, und Zellverlust führen (Sapolsky 2000, Landfield et al. 1994, O'Brien 1997).

Besonders exzitatorische Aminosäuren und NMDA Rezeptoren, wie auch Serotonin, spielen eine wichtige Rolle bei den funktionellen und strukturellen Veränderungen, die in der Hippocampusformation durch Steroidhormone hervorgerufen werden (McEwen 2000, Mahar et al. 2014).

Ebenfalls wird in Tierstudien das Nachwachsen neuer granulärer Neurone im adulten Gyrus dentatus Hippocampi durch Stress und Hypercortisolismus reduziert (Brummelte and Galea, 2010a).

Durch die Gabe von antidepressiven Medikamenten wird die stressinduzierte Abnahme dendritischer Verzweigung von hippocampalen Pyramidenneuronen der Versuchstiere behoben (Kuroda et al. 1998, Norrholm und Ouimet 2001) die Neurogenese im Gyrus dentatus erhöht (Malberg et al. 2000, Duman et al. 2001, Manji et al. 2001), sowie ein verändertes neuronales remodeling induziert (Bess et al. 2009).

1.3.3.2 Konzept der gestörten Regulation von neurotrophen Faktoren

Das Gehirn wird inzwischen als offenes, dynamisches, selbstregulierendes System angesehen, das seine strukturellen und funktionellen Funktionen durch die Interaktion von Genen und Umweltfaktoren erreicht (Fossati et al. 2004). Der Begriff der „Neuroplastizität“ steht für eine Vielzahl von Prozessen, die es dem Gehirn erlauben sich konstant an interne und externe Bedürfnisse anzupassen (Fossati 2004). Neuronale Plastizität manifestiert sich auf zellulärer Ebene durch Modifikation von Dendritenwuchs, axonaler Aussprossung, synaptischer Veränderung und der Erschaffung neuer Synapsen und ist eng verbunden mit der Neurogenese (Mesulam 1999). Eine einzigartige Eigenschaft des Gyrus dentatus Hippocampi ist die adulte Neurogenese, welche durch Zelltod begleitet wird und daher für einen kontinuierlichen Zellumsatz in dieser Hirnregion sorgt (Biebl et al. 2000, Kuhn et al. 2001). Synaptische Veränderungen und Synaptogenese werden größtenteils durch neurotrophe Faktoren beeinflusst, einer Gruppe von Proteinen (neurotrophine), wie „nerve growth factor“ (NGF) und „brain-derived neurotrophic

factor“ (BDNF) (Patapoutian et al. 2001). BDNF ist ein wichtiger physiologischer Überlebensfaktor, der an vielen pathophysiologischen Prozessen beteiligt ist, so auch an affektiven Erkrankungen (Angelucci et al. 2004). Akuter und chronischer Stress erniedrigen die BDNF Expression im Gyrus dentatus und der Pyramidenzellschicht des Hippocampus in Nagern (Smith et al. 1995). Dieser Rückgang wird vor allem über Glucocorticoide und teilweise über andere Mechanismen, wie erhöhte serotonerge Übertragung, vermittelt (Smith et al. 1995a, Vaidya et al. 1997). Mehrere Studien beim Menschen weisen inzwischen darauf hin, dass Serum- und Plasma BDNF-Spiegel bei Patienten mit MDD erniedrigt sind (Gervasoni et al. 2005, Gonul et al. 2005, Huang et al. 2008, Aydemir et al. 2006, Deveci et al. 2007). In einer Autopsiestudie an männlichen depressiven Patienten konnte dann eine verringerte BDNF-Konzentration innerhalb des Hippocampus nachgewiesen werden (Hayley et al. 2015).

Antidepressive Medikamente erhöhen die Konzentration der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt. Durch die Bindung dieser Transmitter an monoaminerge Rezeptoren wird eine Aktivierung der intrazellulären Signal- Transduktions- Kaskaden begonnen. BDNF und „cAMP response binding element“ (CREB) sind die Hauptziele dieser Postrezeptor- Kaskade (genaue Ausführung siehe Fossati 2004). Die chronische Gabe von Antidepressiva erhöht die Expression von CREB im Ratten- Hippocampus (Thome et al. 2000). Es gibt auch Hinweise, dass Antidepressiva im menschlichen Hippocampus die BDNF Spiegel erhöhen (Chen et al. 2001, Gervasoni et al. 2005, Gonul et al. 2005, Huang et al. 2008, Aydemir et al. 2006, Deveci et al. 2007, Piccini et al. 2008). Die CREB Aktivierung und darauffolgende BDNF Hochregulierung hängt von einer langfristigen Behandlung mit Antidepressiva ab, ein Befund der mit der Verzögerung der klinischen Besserung nach Antidepressiva -Gabe im Einklang steht. Mit mehreren antidepressiven Medikamenten, wie auch mit Elektrokrampftherapie (ECS) konnte eine Heraufregulation der cAMP/CREB/BDNF- Kaskade nach Behandlung demonstriert werden (Nibuya et al. 1995, 1996).

Auch durch andere Depressionstherapien wie körperliche Betätigung mittels Laufrad konnte im Tiermodell an Ratten die Konzentration an u.a. BDNF erhöhen und hippocampale Neuronen schützen (Hong et al. 2015).

Die so genannte „Neurotrophe Faktoren Hypothese“ besagt also, dass ein Mangel an Neurotrophen Faktoren wie BDNF, durch einen Ausfall protektiver Effekte, zu den Hippocampus- Veränderungen während einer Depression beitragen kann (Frodl et al. 2014), und dass ein Ausgleich dieses Mangels durch die Behandlung mit antidepressiven Medikamenten zur Remission der depressiven Symptome führen kann (Nestler et al. 2002, Smith et al. 1995, Nibuya et al. 1995).

2. Fragestellung und Untersuchungsziele

Kleinere Hippocampusvolumina bei Patienten mit Depression, sind ein inzwischen gut replizierter Befund aus MRT- Bildgebungsstudien (Übersicht Schmaal et al. 2015). Diese Veränderungen wurden sowohl bei älteren Patienten mit einem längerem Krankheitsverlauf gefunden, als auch bei Patienten mit Erstepisode einer Depression (Frodl et al. 2002).

Es stellt sich die Frage, ob strukturelle Gehirnveränderungen nicht nur Folge einer Depression, sondern auch eine Prädisposition für das Entwickeln einer Depression darstellen. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Studiendurchführung lagen noch keine prospektiven, longitudinalen Bildgebungsstudien bezüglich Hirnveränderungen bei Patienten mit Depression vor, die untersuchten, ob es im Verlauf der Erkrankung zu progressiven Verlusten der Hippocampusregion kommt, oder ob die bekannten Veränderungen ein Individuum zum Entwickeln einer Depression prädisponieren.

Um diese Frage zu beantworten, wurde ein homogenes Kollektiv bestehend aus 30 Patienten mit der Diagnose einer Major Depression mit dem Kollektiv gesunder Kontrollprobanden untersucht. Die Probanden waren hinsichtlich ihrer Anzahl, ihres Geschlechts, ihres Alters wie auch ihrer Händigkeit mit den Patienten abgeglichen.

Das Ziel der Studie war es, die unten aufgeführten Fragen zu klären:

1. Zeigt sich bei Patienten mit Major Depression vor und nach Ablauf eines Jahres eine Verminderung des Hippocampusvolumens im Vergleich zu gesunden Probanden?
2. Kommt es im Verlauf eines Jahres zu progredienten Veränderungen innerhalb der Hippocampusregion bei Patienten mit Major Depression oder gesunden Probanden?
3. Gibt es Unterschiede in der Hippocampusregion von Patienten mit schlechten klinischen Verläufen im Vergleich zu Patienten mit guten klinischen Verläufen?

Diese Fragen zu morphologischen Abweichungen in der Hippocampusregion sollen anhand von MRT-Aufnahmen eines homogenen Patientenkollektivs von Patienten mit Major Depression überprüft werden.

3. Methodik

3.1. Allgemeines

In den folgenden Abschnitten wird auf allgemeine Gesichtspunkte der Studie eingegangen, wie die der ethischen Grundsätze, der Rekrutierung der untersuchten Teilnehmerkollektive, der Gewinnung der radiologischen Rohdaten sowie ihrer Nachbearbeitung mit dem Verfahren ANALYZE, der weiteren Segmentierung mit dem Softwareverfahren BRAINS und der anatomischen Einzelbearbeitung der Hippocampus- Hirnregion. Zuletzt wird beschrieben, wie die Versuche geplant, die psychopathologischen Erhebungen und statistischen Methoden durchgeführt werden.

3.2 Ethik

Die Untersuchung wurde vor Beginn von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität geprüft und von dieser genehmigt. Alle Patienten und Probanden erhielten ein Aufklärungsblatt, welches den Ablauf der Untersuchung sowie mögliche Nebenwirkungen der Untersuchung genau beschreibt. Jede teilnehmende Person hatte die Möglichkeit die Studienteilnahme jederzeit zu beenden, ohne hierfür Gründe angeben zu müssen oder Nachteile befürchten zu müssen. Das Einverständnis wurde als schriftliches Dokument festgehalten. Die Patienten erhielten für die Studienteilnahme kein Geld, die Probanden erhielten einen kleinen Unkostenbeitrag, der nach dem zeitlichen Aufwand bemessen war.

3.3 Untersuchte Patienten und Kontrollpersonen

Die Untersuchung umfasste 30 Patienten, bei denen eine Major Depression diagnostiziert worden war. Die Diagnose der Major Depression wurde nach den Kriterien des DSM-IV- Manuals, sowie nach den Kriterien der ICD-10-Klassifikation (WHO 2000) durch mindestens zwei erfahrene Psychiater gestellt. Die psychiatrische Behandlung erfolgte in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität. Innerhalb von zwei Wochen nach Krankenhausaufnahme erfolgte die Erhebung von psychopathologischen Befunden mittels standardisierter Tests und kernspintomographischen Aufnahmen des Gehirns. Die Patienten wurden von März 2000 bis August 2002 in die Studie eingeschlossen.

Eine zweite psychiatrische und kernspintomographische Untersuchung erfolgte ein Jahr nach der Erstuntersuchung. Klinische Variablen wurden mit dem „Clinical Global Impressions scale“ (Guy W. 1976) und dem „21-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)“ dokumentiert. Volle Remission wurde nach den Kriterien von Frank et al. definiert, bei einem Resultat des 17-item HAM-D Test (HAM-D-17) von sieben oder kleiner.

Als gesundes Vergleichskollektiv wurden 30 Kontrollprobanden im Alter von 20-65 Jahren untersucht und im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Händigkeit und Schulbildung abgeglichen („gematcht“). Die Händigkeit wurde anhand des „Edinburgh inventory“ Tests (Oldfield RC. 1971) überprüft.

Vor Beginn der Studienuntersuchungen erfolgte ein Screening der Studienteilnehmer auf Erkrankungen oder Einflussfaktoren, welche die Studienergebnisse beeinflussen könnten. Als Ausschlusskriterien für die Teilnehmer galten Komorbiditäten mit neurologischen- oder anderen psychiatrischen Erkrankungen (inklusive Substanzmittelmissbrauch wie Alkoholismus), stattgehabten Schädel-Hirn-Verletzungen mit Bewusstseinsverlust, die Einnahme von Steroiden sowie gravierende Änderungen des Körpergewichtes in den letzten drei Monaten. Zusätzlich galten die etablierten Ausschlusskriterien für MRT-Untersuchungen.

Diese beinhalten das Unvermögen eine Zustimmung zu geben oder das Vorhandensein von metallischen Implantaten im Körper (künstliche Gelenke/Prothesen, Herzschrittmacher, Pumpen, etc.) sowie eine intakte Schwangerschaft bei Frauen.

Die gesunden Probanden durften in ihrer Krankheitsgeschichte keine ehemals stattgehabten psychiatrischen Erkrankungen haben. Ebenso durften auch deren Verwandte ersten Grades keine Anamnese bezüglich psychiatrischer Erkrankungen haben.

3.4 Untersuchungsmethoden

3.4.1 Zerebrale Magnetresonanztomographie

Das Prinzip der Magnetresonanz (MR) bzw. der nuclear magnetic resonance (NMR) wurde 1946 von Felix Bloch und Edward Purcell unabhängig voneinander entdeckt. Nachdem die Magnetresonanz in den ersten Jahrzehnten ausschließlich zur chemischen Analytik verwendet wurde, erkannte Paul Lauterbur in den 1970er Jahren die Bedeutung dieser Methode für die Medizin. 1977 konnte das erste 2-dimensionale Schnittbild des menschlichen Körpers erzeugt werden.

Alle Elemente, deren Atomkerne eine ungerade Nukleonenzahl (Summe aus Protonen und Neutronen) besitzen, wirken als schwach positive Magneten. Ihre Protonen drehen sich wie ein Kreisel um die eigene Achse (Spin). Die bewegten Protonen (bzw. der „spin“) erzeugen ein Magnetfeld (das sogenannte „Dipolmoment“). Da das Wasserstoffatom am häufigsten in den Geweben des menschlichen Körpers vorhanden ist, eignet es sich am besten zur Darstellung durch ein MRT.

Nachdem die Vielzahl der Wasserstoffprotonen im Körper keine geordnete Richtung haben, wirkt der Körper als Ganzes nicht magnetisch. Erst ein sehr starkes äußeres Magnetfeld bewirkt die Ausrichtung

der Protonen in eine Richtung und löst das Phänomen der Resonanz aus, wobei die Protonen ihrerseits registrierbare Schwingungen aussenden und eine Art Energieaustausch stattfindet.

Wird ein Körper in das magnetische Feld des MRT gebracht, tritt das starke äußere Magnetfeld mit den Dipolmomenten in Wechselwirkung und die zuvor zufällig verteilten Spins richten sich dabei parallel oder antiparallel zum magnetischen Hauptfeld aus. Der parallele Zustand wird dabei, da er energieärmer ist, häufiger eingenommen (Boltzmann- Verteilung). Sobald das magnetische Feld entzogen wird, kehren die Atomkernen in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück. Dies wird als „Relaxation“ beschrieben. Während dieser Phase senden die Atomkerne Radiofrequenzsignale aus, die wiederum vom MRT-Gerät gemessen werden. Die Dauer, bis zur Rückkehr der Atomkerne in ihre ursprüngliche Ausrichtung nennt man „Relaxationszeit“.

Die charakteristischen Zeitkonstanten der Relaxationszeiten sind die T1- (Spin-Gitter)- und T2- (Spin-Spin)- Relaxationszeit.

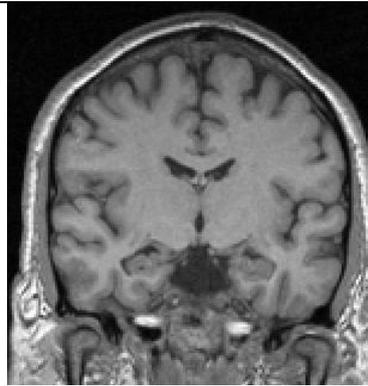
Die Rückkehr der Gesamtmagnetisierung zum Hauptmagnetfeld (longitudinale Relaxation) bezeichnet man als T1-Relaxationszeit. Die Dauer der Abnahme der Magnetisierung beschreibt die sogenannte T2-Relaxationszeit (transversale Relaxationszeit).

Durch die Wahl der apparativen Parameter der Repetitionszeit (TR) und der Echozeit (TE) können Veränderungen der Relaxationszeiten erreicht werden. Die TR ist die Zeit, die man dem Gewebe zwischen zwei Hochfrequenzpulsen zum Relaxieren lässt, die TE beschreibt die Zeit, welche man dem Gewebe zwischen Hochfrequenzpuls und Ausleseintervall zum dephasieren lässt. Je nach Variation ist ein errechnetes Bild dann T1- bzw. T2- gewichtet, wodurch sich die Gewebearten gut differenzieren lassen (siehe Tabelle 3.1.). Auf einem T1- gewichteten Bild erscheint Gewebe mit kurzem T1 (z.B. Fett) hell. Wird der Bildkontrast durch T2 bestimmt, erscheint Gewebe mit langem T2 (Wasser, Liquor) hell.

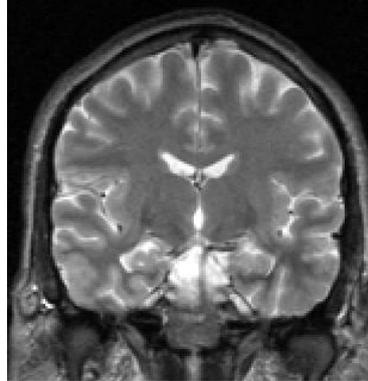
Eine für den menschlichen Körper schädliche Wirkung der potenten magnetischen Felder im Rahmen von Kernspintomographischen Untersuchungen konnte bislang durch viele Forschungsstudien nicht nachgewiesen werden.

Abbildung 3.1: Darstellung mehrerer MRT-Wichtungen**T1- gewichtete Sequenz:**

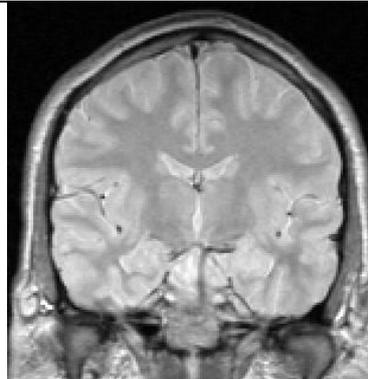
- Ausgezeichneter Kontrast von Liquor und Hirnsubstanz
- Gute Darstellung anatomischer Gegebenheiten

**T2-Gewichtung:**

- Ausgezeichnete Unterscheidung von grauer und weißer Hirnschubstanz
- Gute Detektion von pathologischen Veränderungen wie z.B. Perfusionsdefekten

**Protonendichte-Wichtung:**

- Gute räumliche Darstellung in mehreren Ebenen



3.4.2 Untersuchungsbedingungen

Die MRT-Aufnahmen wurden früh morgens in der radiologischen Abteilung der Ludwig-Maximilians-Universität am Standort Ziemssenstrasse durchgeführt. Vor Beginn klärte der zuständige Radiologe den zu Patient bzw. Proband mündlich und schriftlich auf.

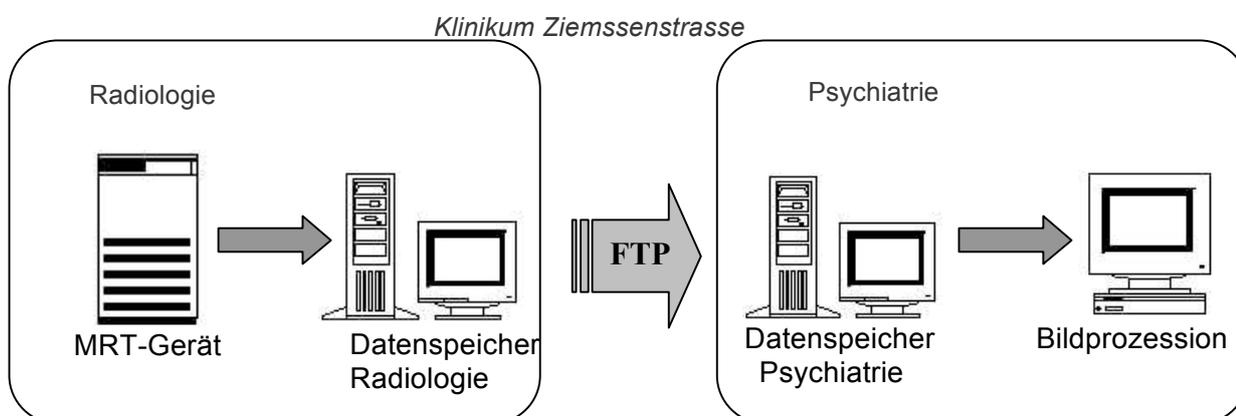
Die Dauer der MRT-Aufnahmen betrug ca. 20 Minuten. Es wurden Ohrenstöpsel gegen die lauten Signale des MR-Tomographen ausgehändigt. Zu jeder Zeit konnte mittels eines Rufknopfes Kontakt zum Personal aufgenommen und die Untersuchung ggf. vorzeitig beendet werden. Die Untersuchung wurde nativ ohne Verwendung von Kontrastmittel durchgeführt.

Der verwendete MR-Tomograph war das Gerät MAGNETOM VISION (Firma Siemens, Erlangen). Es besaß eine Feldstärke von 1,5 Tesla sowie eine maximale Gradientenstärke von 25 mT/m.

Das einheitliche Sequenzprotokoll für alle Datensätze beinhaltete zur Kontrastgebung eine Sequenz mit T2-Wichtung (koronar) und Protonendichte (PD) –Wichtung mit einer Schichtdicke von 3mm (Echozeit (TE) 22ms (PD), 90ms (T2), Wiederholungszeit (TR) 3710 ms; Untersuchungsfeld („Field of View“ (FOV) 230mm, Auflösungsmatrix (matrix) von 256*256*63 Bildpunkten (Picture of Elements = Pixel)), sowie eine zur räumlichen Erfassung angewandte T1- gewichtete 3D-MPRAGE- Sequenz mit einer Schichtdicke von 1,5mm (TE 4,9ms, TR 11,6ms, FOV 230*230*190mm, Matrix 512*512*126).

Im Anschluss an die Untersuchung wurden die Daten über einen Server von der Radiologie in die Abteilung für Psychiatrie versendet (Abbildung 3.2).

Abbildung 3.2: Transfer der MRT-Daten



3.4.3 Daten-Nachbearbeitung

Nach Eignungsprüfung der Datensätze, wurden die Aufnahmen der 3D-MPRAGE- Sequenz , der T2- Sequenz und der Protonendichte-Sequenz gemäß ihren Wichtungen getrennt und die Datensätze anschließend räumlich neu angeordnet.

Die 3D-Datensätze wurden in der psychiatrischen Klinik auf der Workstation Silicon Graphics erstmals bearbeitet und in verschiedene Substanzklassen aufgeteilt (graue Hirnsubstanz, weiße Hirnsubstanzklasse und Liquor). Es wurden die Segmentierungsprogramme *ANALYZE* (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, USA) und *BRAINS* (Andreasen et al. 1992, Andreasen 1993) verwendet.

Die T1-gewichteten 3D-MPRAGE-Aufnahmen wurden mit Hilfe des Softwareverfahrens *ANALYZE* von 16 Bit auf die in den anderen Datensätzen bereits vorhandenen 8 Bit konvertiert. Zusätzlich wurde eine standardisierte Matrix von 256 x 256 Pixel (bei 126 Schichten) geschaffen, welche für das volumetrische Auswertungsprogramm *BRAINS* notwendig war. Die Größe der einzelnen Voxel betrug $0.9 \times 0.9 \times 1.5 \text{ mm}^3$.

Mithilfe des Programms *BRAINS* wurde eine Anpassung der Voxelgröße auf $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ vorgenommen (mittels Interpolation). Hierdurch wurde eine Erweiterung von 126 auf 192 Schichten erreicht. Die Datensätze wurden nun verblindet (mittels Vergabe von pseudorandomisierten Nummern). Bei der Auswertung der Datensätze konnte somit kein Rückschluss gezogen werden, ob die Aufnahmen einem Proband oder einem Patient zugehörig waren.

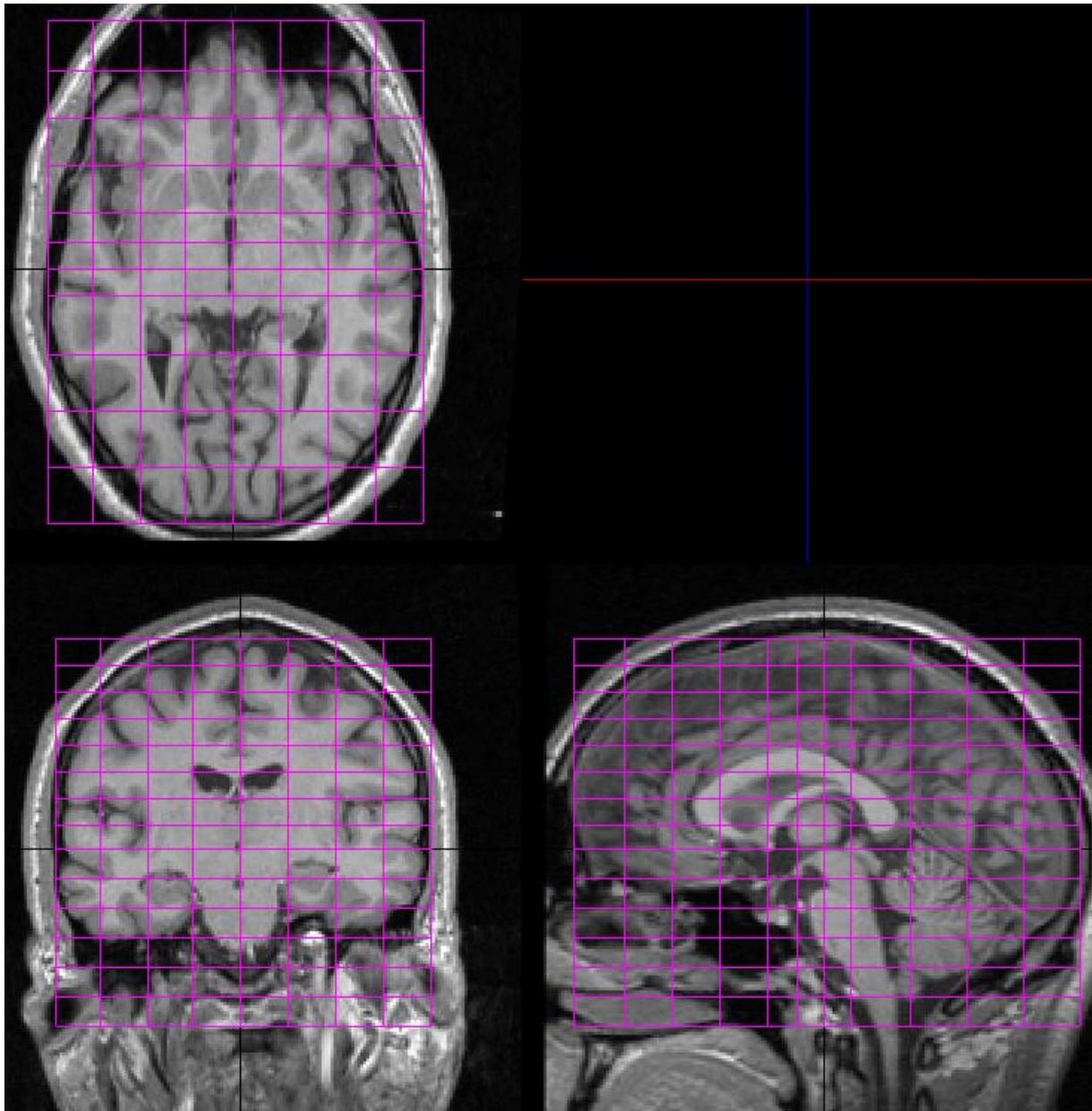
3.5 Bildauswertung

3.5.1 Datensatzsegmentierung

Vor der Bearbeitung von spezifischen Zielarealen des Gehirns müssen die Daten aufgearbeitete („segmentiert“) werden. Hierfür wurde das international anerkannte amerikanische Segmentierungsprogramm aus der Arbeitsgruppe von Nancy C. Andreasen gebraucht (Andreasen et al. 1992, Andreasen et al. 1993). Die notwendigen Arbeitsschritte werden kurz dargestellt.

Vor der Anwendung von automatischen Algorithmen zur Segmentierung müssen die Datensätze zuerst in ein stereotaktisches Koordinatensystem eingepflegt werden. Dieses sogenannte Talairach-Koordinatensystem ist bereits im Softwareprogramm *BRAINS* integriert.

Abbildung 3.3: Beispiel eines angepassten Koordinatensystems an die MRT-Sequenzen.



Aufgrund verschiedener Graustufen der MRT- Aufnahmen sind Abgrenzungen der unterschiedlichen Gehirnregionen gegeneinander möglich.

Vor der ersten Diskriminationsanalyse des Segmentierungsprogramms *BRAINS* mussten für jeden Datensatz zuerst händisch sogenannte Basiskategorien definiert werden. Hierfür wurden mittels Computermaus Beispielvoxel von schwer zu klassifizierbaren Teilbereichen des Gehirns als Referenz umzeichnet (graue Hirnsubstanz, weiße Hirnsubstanz, Liquor und venöses Blut). Anhand dieser Beispielklassen konnte das Computerprogramm anschließend in mehreren Segmentierungsprozessen

eine automatische Zuordnung verschiedener Hirnregionen vornehmen. Nach jedem Segmentierungsprozess musste die automatisiert erstellte Zuordnung der Hirnregionen über sämtliche der 192 Schichten erneut händisch korrigiert werden.

Somit konnte aus den MRT-Datensätzen für jedes vorhandene Computervoxel eine Zuteilung zu einem Gewebetyp bzw. einer Substanzklasse erreicht werden. Anhand der daran angelegten Talairach-Koordinaten erfolgte eine Zuordnung der einzelnen Voxel zu anatomisch definierten Hirnregionen (z.B. Frontallappen, Cerebellum, Hirnstamm, etc.). Auf dieser Basis konnten ausgewählte Hirnvolumina berechnet werden.

3.5.2 Bearbeitung der Zielregion („Region of Interest“)

Die Bearbeitung der definierten „Region of Interest“ (ROI) erfolgte durch zwei Untersucher mittels verblindeter Daten mit Hilfe des Softwareprogramms *BRAINS* in der psychiatrischen Klinik.

Das händische Markieren der Zielstruktur erfolgte in der Koronarebene nach etablierten Verfahren durch zwei geschulte Untersucher.

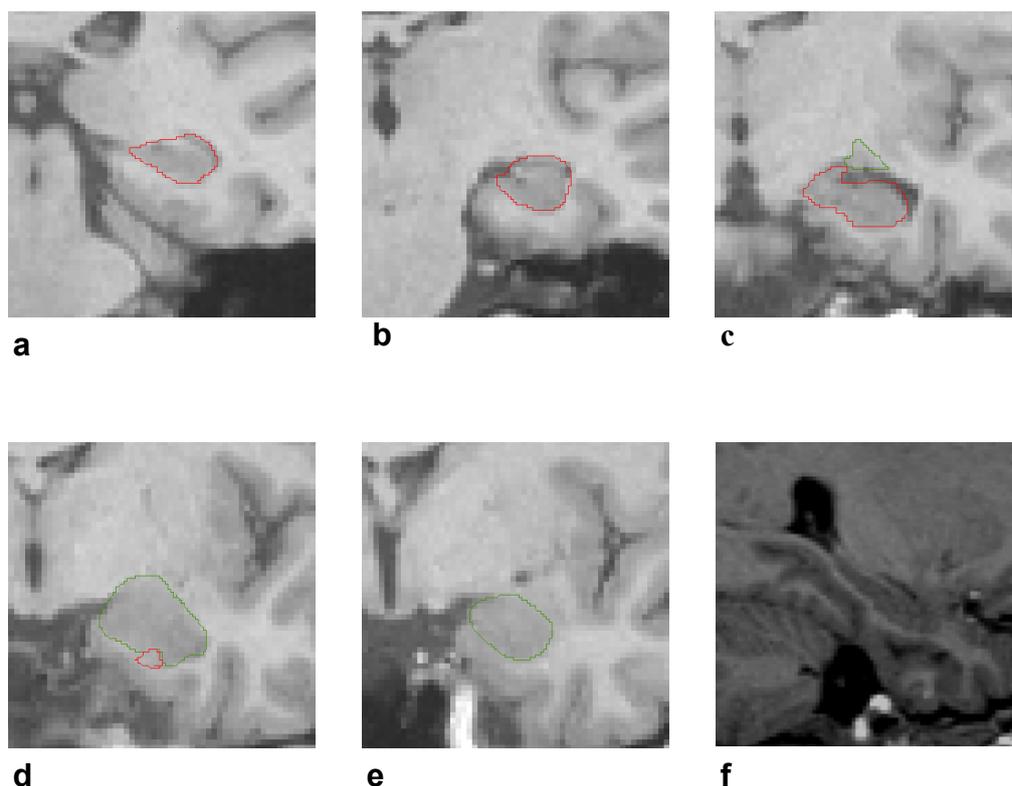
Die genaue anatomische Definition der ROI, sowie die Reliabilitätsevaluation wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

3.5.3 Hippocampus

3.5.1 Definition der Hippocampusformation

Die Definition der eigentlichen Hippocampusstruktur erfolgte nach den Kriterien von Niemann et al., die Bestimmung der Hippocampus- Amygdala Grenze gemäß der Definition von Convit et al..

Abbildung 3.4: Definition der Hippocampusstruktur



a: Die am meisten posteriore Schicht, in der der Hippocampus klar erkennbar ist. b: Hippocampaler Corpus. c: Die Form des Hippocampus kann mit der eines Hasen verglichen werden, der den Kopf vertical dreht (inferiore und kleinere „Region of Interest“ (ROI)); „amygdala-hippocampus transition area“ (HATA) (superiore und kleinere ROI). d: Posteriore Amygdala (superiore und größere ROI) und ihr Verhältniss zum Hippocampus (inferiore und kleinere ROI). e Schicht durch den medialen Teil der Amygdala. f: Sagittale Schicht durch den Temporallappen und Hippocampusformation.

Die manuelle Markierung der ROI begann in der am weitesten posterioren Schicht der Koronarebene, in welcher die Struktur des Hippocampus noch zuverlässig erkennbar war (Abbildung 8a). Sowohl die Fimbrien als auch der Subikulum wurden in die Messung miteinbezogen. Der uncale Sulcus hilft, die mediale Grenze zu bestimmen.

Ausgehend von der posterioren Schicht nach anterior führend wurde der Hippocampus nun in jeder Sagittalschicht umrandet, mitsamt dem Corpus und dem intralimbischen Sulcus. Die Form des Hippocampus kann weiter anterior mit der Form eines Hasen verglichen werden (Niemann et al. 2000), der sein Haupt nach vertikal richtet. Der uncale Sulcus trennt dann den Uncus von dem Gyrus parahippocampalis, der weiter unter dem Hippocampus liegt und schließlich die basale Grenze der Hippocampus bildet.

Hier zeigt sich dann auch der Übergangsbereich von Amygdala und Hippocampus als schmaler Strich, bestehend aus grauer Hirnsubstanz. Dieser Bereich wird am zuverlässigsten in der axialen Schichtung gesehen. Die Übergangszone wird an der Stelle abgegrenzt, welche dem Hippocampus am nächsten liegt. Den frontalen Spalt verwendet man zur Trennung der Amygdala von dem vorderen Kopf des Hippocampus. Falls der frontale Spalt sich nicht darstellen lässt, verwendet man die Myelinschicht des Alveus stattdessen.

Am besten kann man die Abgrenzung von Hippocampus und Amygdala in der Sagittalebene auffinden. Am Cornu inferior des Seitenventrikels liegt die Begrenzung des anterioren Bereichs des Hippocampus.

3.6 Psychopathologische Beurteilung

Mittels Fragebogen wurden die Studienteilnehmern zu medizinischen und sozial-familiären Umständen befragt. Zusätzlich wurden auch das Alter, die Größe und das Gewicht, wie auch der quantitative Ethanolkonsum dokumentiert.

Es wurde die Händigkeit bestimmt, indem der Edinburgh Handedness Inventory (EHI) und der HDT (Händigkeits Dominanz Test) angewendet wurden.

Zur Evaluation der Erkrankungsschwere erfolgte bei den depressiven Patienten die Durchführung des „Hamilton-Rating-Scale“ (HAM-D), sowie der BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) und CGI (Clinical Global Impression).

Weitere dokumentierte Parameter waren die Gesamtdauer der Erkrankung und das Patientenalter bei Erstmanifestation der Erkrankung.

Um das Niveau der Schulbildung bei allen Teilnehmern vergleichen zu können wurde auch ein Wortschatztest (WST) durchgeführt (Beurteilung des lingualem Intelligenzquotienten).

3.7 Statistische Methoden

Um das Verhalten der Gehirnregionen im Laufe der Zeit, sowie mögliche Assoziationen mit der klinischen Symptomatik zu erkennen, wurden statistische Methoden angewandt.

Mithilfe des Softwareprogramms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences; Version 11.0) wurden die statistischen Verfahren auf Computern der Firma Siemens durchgeführt. Sämtliche Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Z-Tests geprüft, ob Sie normalverteilt sind. Verwendet wurden deskriptive statistische Verfahren, sowie univariate Kovarianzanalysen (ANCOVA, Analysis of Covariance) und auch multivariate Kovarianzanalysen (MANCOVA).

Es wurde eine Wiederholte- Messungs Analyse der Varianz (ANOVA) bezüglich der Haupt- und Interaktionseffekte der 2 Innersubjektfaktoren Zeit (baseline, 1-Jahres follow-up) und Hemisphere (links, rechts), sowie dem Intersubjektfaktor Diagnose (Depression, Kontrollperson) verwendet.

Zur Beurteilung der morphometrischen Unterschiede zwischen Patienten in Remission und der Patienten nicht in Remission kam eine ANCOVA mit zwei Faktoren unter Berücksichtigung des Innersubjektfaktors Zeit (Messung baseline, Messung nach 1-Jahr), der Hemisphäre (links, rechts) und dem Intersubjektfaktor Remission (Remission/ nicht-Remission) zur Anwendung, mit dem Alter als Kofaktor. Zur Kontrolle des totalen intrakraniellen Volumen erfolgte eine ANOVA für das relative Hippocampusvolumen (ROI/ICC).

Students T-Tests kamen für die post-hoc Analyse zur Anwendung. Pearsons Rangkorrelation wurde zur Analyse der Abhängigkeit von Hippocampusvolumen und Alter, Alter bei Krankheitsbeginn und Krankheitsdauer verwendet. Spearmans Korrelationskoeffizient wurde angewendet um das Verhältnis von Hippocampusvolumen und HAM-D Wert bei Erst- und 1-Jahres Follow- Up Untersuchung zu überprüfen.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig angewendet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0.05$ wurde angenommen. Ab dem Fehlerniveau von $p<0.05$ wurde das Ergebnis bei zweiseitiger Testung als signifikant angenommen.

Um die Verlässlichkeit der Messmethode zu bestimmen, wurde die sogenannte Inter- und Intra- Rater- Reliabilität berechnet.

Die Beurteilung der Interrater Reliabilität wurde an jeweils zehn zufällig ausgewählten und verblindeten Datensätzen durchgeführt. Um die Intrarater- Reliabilität zu messen, wurden zehn Datensätze im Abstand von 4 Wochen von dem Untersucher vermessen, der letztendlich auch die Messungen der Zielregion an allen Datensätzen übernahm.

4. Ergebnisse

4.1 Untersuchtes Patienten- und Probandenkollektiv

Es wurden 30 Patienten und Probanden in der vorliegenden Studie untersucht.

4.1.1 Erstuntersuchung des Patientenkollektivs

Das durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung betrug 48.4 Jahre (Standardabweichung $SD \pm 13.4$ Jahre). Elf Patienten hatten die erste Episode einer Major Depression und 19 Patienten hatten wiederkehrende depressive Episoden. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 9.1 ($SD \pm 10.2$) Jahren.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nahmen zwei Patienten keine Medikamente ein, acht Patienten nahmen Trizyklika (N= 2 Trimipramin, N= 3 Amitriptylin, N= 3 Doxepin), neun Patienten nahmen SSRIs (N= 1 Sertralin, N= 3 Citalopram, N= 4 Paroxetin, N= 1 Fluvoxamin) und 11 Patienten nahmen andere Antidepressiva (N= 4 Mirtazapin, N= 4 Venlafaxin, N= 3 Riboxetin) ein. Sieben Patienten standen unter Lithiumtherapie.

Alle Patienten wurden bei Aufnahme von einem erfahrenen Psychiater untersucht, mit Dokumentation der medizinischen Krankengeschichte und Durchführung der Magnet- Resonanz- Untersuchung (MRI) innerhalb von zwei Wochen nach Krankenhausaufnahme.

4.1.2 Follow- Up Untersuchung des Patientenkollektivs

Eine zweite psychiatrische Untersuchung sowie eine zweite kraniale MRT- Untersuchung wurde ein Jahr nach Krankenhausaufnahme durchgeführt. Die klinischen Variablen wurden mittels „Clinical Global Impressions Scale“ (Guy W 1976) und dem 21-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (Hamilton M 1960) dokumentiert.

Eine volle Remission wurde nach den Kriterien von Frank et al (Frank E1991) als ein 17-item HAM-D- (HAM-D-17) Wert von kleiner/ gleich 7 Punkten definiert. Patienten wurden zum Zeitpunkt der Follow-Up- Untersuchung in zwei Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe befand sich in Remission (HAM-D-17 score ≤ 7), die zweite Gruppe war nicht in Remission (HAM-D-17 score >7).

Nach diesen Kriterien befanden sich 18 Patienten zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung in voller Remission, während sich 12 Patienten in einer depressiven Episode befanden. Neun der 12 nicht-remittierten Patienten hatten vorläufig auf die Therapie im Krankenhaus nach Erstuntersuchung angesprochen. Fünf davon hatten nach einer vollen Remission einen Rückfall innerhalb des ersten Jahres und vier Patienten waren nach Entlassung nur in partieller Remission gewesen. Drei Patienten hatten von Anfang an nicht auf die Behandlung angesprochen und waren voll symptomatisch.

Zum Zeitpunkt der 1- Jahres Folgeuntersuchung nahmen fünf Patienten keine Medikamente, sechs Patienten nahmen Trizyklika (N= 2 Trimipramin, N= 3 Amitriptylin, N= 1 Doxepin), sieben Patienten nahmen SSRIs (N= 2 Sertralin, N= 4 Citalopram, N= 1 Paroxetin) und 12 Patienten nahmen andere Antidepressiva (N= 2 Mirtazapin, N= 9 Venlafaxin, N= 1 Riboxetin). 11 Patienten standen unter Lithiumtherapie.

4.1.3 Probandenkollektiv

Als gesundes Vergleichskollektiv wurden 30 Kontrollprobanden im Alter von 20-65 Jahren untersucht. Die Untersuchungsgruppen Patienten und Probanden unterschieden sich nicht signifikant in Geschlecht, Händigkeit, Bildungsniveau, Größe und Gewicht. Der größte Altersabstand zwischen den gematchten Patienten/ Probanden Paaren betrug 4 Jahre (2 Paare). Die Kontrollgruppe wurde ebenfalls zur Erstuntersuchung und 1 Jahr später zum Follow-Up Termin untersucht.

4.2 Intra- und Inter-Rater-Reliabilität

Um die Verlässlichkeit der Messmethode zur Volumenbestimmung der Hippocampusregion zu bestimmen, wurde die sogenannte Inter- und Intra- Rater- Reliabilität berechnet (siehe Methodikteil). Die Intraklassen Korrelation für die Interrater Reliabilität der gemessenen hippocampalen grauen Substanz (rICC= 0,97) und weißen Substanz (rICC= 0,82) war hoch. Die Intrarater Reliabilität lag zwischen $r=0,96$ (Hippocampus graue Substanz) und $0,93$ (Hippocampus weiße Substanz).

4.3 Unterschied demographische und klinische Daten von Patientenkollektiv und Probandenkollektiv

Die morphometrischen Daten waren Normalverteilt. Die Patienten mit Major Depression unterschieden sich nicht signifikant von den gesunden Probanden im Hinblick auf das Alter, Geschlecht, Händigkeit, Ausbildungsniveau, Größe, Gewicht. Zusätzlich gab es auch keinen signifikanten Unterschied im gesamten Gehirnvolumen zwischen Patienten und Kontrollprobanden.

Ein Überblick über die demographischen Variablen zeigt sich in Tabelle 4.1

Tabelle 4.1: Demographische und klinische Daten für Patienten mit einer Major Depression und gesunde Kontrollprobanden

Variable	Patienten mit Major Depression			Kontrollprobanden (N=30)
	Gesamt (N=30)	Remission (N=18)	Keine Remission (N=12)	
Alter, mean \pm SD, Jahre	48.4 \pm 13,4	46.4 \pm 15.4	51.3 \pm 9.6	45.7 \pm 12.9
Geschlecht, N				
Weiblich	18	11	7	18
Männlich	12	7	5	12
Händigkeit, N				
Rechts	28	17	11	28
Links	2	1	1	2
Größe, mean \pm SD, cm	168.8 \pm 7.6	170.3 \pm 8.5	166.7 \pm 5.6	173.1 \pm 9.7
Gewicht, mean \pm SD, kg	68.8 \pm 14.1	67.7 \pm 12.3	70.6 \pm 16.7	69.5 \pm 10.3
Alter bei Erkrankungsbeginn, mean \pm SD, Jahre	39.3 \pm 13.4	36.5 \pm 15.5	43.5 \pm 8.3	NZ
Erkrankungsdauer, mean, \pm SD, Jahre	9.1 \pm 10.2	9.9 \pm 11.5	7.8 \pm 8.2	NZ
Episode b)				
Erste Episode	11	9	2	NZ
Wiederkehrende Episode	19	9	10	NZ
HAM-D Wert, mean \pm SD	23.7 \pm 6.9	24.7 \pm 7.0	22.2 \pm 6.7	NZ

a) Keine signifikanten Unterschiede fanden sich zwischen Patienten und Kontrollprobanden oder zwischen Patienten in Remission und ohne Remission, gemessen mit ANCOVA oder Chi-Quadrat-Test

b) Chi-Quadrat Test: $p = .063$ zwischen Remission und ohne Remission

Abkürzungen: ANCOVA= Analyse der CoVarianz, HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression, NZ= nicht zutreffend

4.3.1 Hippocampusvolumina der Gesamtgruppen bei Erstuntersuchung und Follow-up nach einem Jahr

In der Gesamtgruppe der Patienten zu der Gesamtgruppe der Probanden fanden sich keine Volumenunterschiede bezüglich des Hippocampus gesamt oder des Hippocampus rechts- bzw. linksseitig. Es fanden sich auch keine Volumenunterschiede des Hippocampus nach einem Jahr (d.h. zum Follow-up Zeitpunkt im Vergleich zu der Erstuntersuchung). Weder im Vergleich Patientenkollektiv zu Probandenkollektiv, noch innerhalb einer dieser beiden Gruppen.

Die Hippocampusvolumina bei Erstuntersuchung und Follow-up sind in Tabelle 2 aufgeführt. Es fand kein signifikanter Diagnoseeffekt ($F=2.4$, $df=1,58$; $p= 0.13$) oder Zeiteffekt ($F= 0.001$, $df= 1,58$; $p= 0.91$) statt. Des Weiteren zeigte sich keine signifikante Interaktion von Zeit und Diagnose ($F= 0.001$, $df= 1,58$; $p= 0.99$). Hierdurch wird bestätigt, dass sich die Hippocampusvolumina sowohl von Patienten mit Depression als auch von den Probanden während der 1- Jahres Follow- up Untersuchung nicht veränderten.

Es wurde ein signifikanter Hemispheren effekt entdeckt, mit größeren rechts- als linkshippocampalen Volumina ($F= 12.9$, $df= 1,58$; $p=.001$) ohne signifikante Interaktion von Hemisphere und Diagnose ($F= 0.45$, $df= 1,58$; $p= 0.50$).

Tabelle 4.2. Hippocampusvolumina für Patienten mit einer Major Depressive Disorder (N= 30) und Gesunden Kontrollprobanden (N=30) bei Erstuntersuchung und Follow-Up Untersuchung nach einem Jahr

Variable	Patienten mit MDD				Kontrollprobanden			
	Erstuntersuchung		Follow-Up		Erstuntersuchung		Follow-Up	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Hippocampusvolumen,mm3								
Links								
Gesamt	3.70	0.33	3.72	0.28	3.82	0.34	3.82	0.40
Remission	3.78	0.28	3.81	0.21	3.84	0.35	3.82	0.40
Keine Remission	3.58	0.37	3.59	0.34	3.80	0.35	3.81	0.43
Rechts								
Gesamt	3.80	0.31	3.77	0.31	3.93	0.35	3.93	0.39
Remission	3.94	0.25	3.88	0.30	3.92	0.39	3.89	0.41
Keine Remission	3.58	0.27	3.61	0.26	3.93	0.30	3.99	0.36

4.3.2 Vergleich demographisch und klinische Daten der Patientensubgruppen Remission/ Keine Remission nach einem Jahr

Die Subgruppe der Patienten, die sich bei der Follow-Up Untersuchung in voller Remission befanden (N=18), unterschieden sich nicht signifikant von den nicht remittierten Patienten bei Follow-up in Alter ($t= 1.0$, $df= 1,28$, $p= 0.33$), Geschlecht ($\chi^2= 0,023$, $df= 1,28$, $p= 0.88$), Händigkeit ($\chi^2= 0,09$, $df= 1,28$, $p= 0.77$), Größe ($t= 1.3$, $df= 1,28$, $p= 0.20$), Gewicht ($t= 0,55$, $df= 1,28$, $p= 0.58$), Krankheitsdauer ($t= 0,56$, $df= 1,28$, $p= 0.58$), Alter bei Beginn der Erkrankung ($t= 1.4$, $df= 1,28$, $p= 0.16$), Schwere der Erkrankung bei Erstuntersuchung (HAM-D score: $t= 1.0$, $df= 1,28$; $p= 0.77$), oder Medikation bei der Follow-Up Untersuchung ($\chi^2= 1.1$, $df= 1,28$, $p= 0.77$) (Tabelle 1).

Es waren mehr Patienten die sich zum Follow-up Zeitpunkt in Remission befanden ohne antidepressive Medikation (N= 4), als Patienten ohne Remission (N= 1). Das lässt sich daraus erklären, dass bei Patienten, die sich in Remission befanden und keine Symptome hatten, die Medikation wieder beendet werden konnte. Es bestand eine statistische Tendenz zu einer größeren Anzahl von Patienten mit wiederkehrenden Episoden einer MDD in der Patientengruppe ohne Remission.

Es wurde das relative Verhältnis von Hippocampusvolumen / Gesamtintrakranielles Volumen einer ANCOVA unterzogen, um die Werte in Bezug auf das gesamte Hirnvolumen zu kontrollieren. Diese veränderte keine Resultate, so dass die absoluten Werte im Detail beschrieben werden.

4.3.3 Hippocampusvolumina der Subgruppe der Patienten in voller Remission zum Follow-Up Zeitpunkt

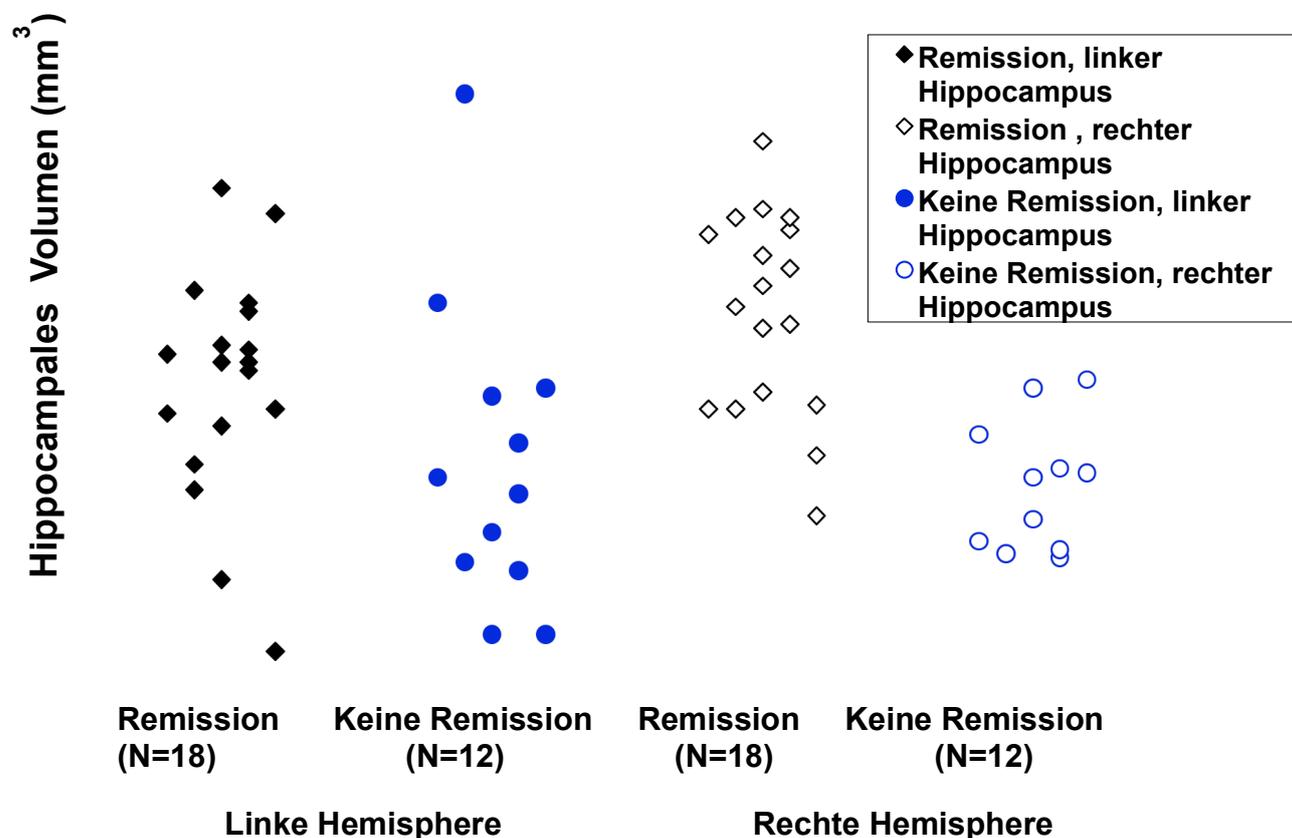
Patienten die sich zum Zeitpunkt der Follow-Up Untersuchung in Remission befanden unterschieden sich nicht von den gesunden Probanden in Bezug auf linksseitige (Erstuntersuchung: $t= 0.58$, $df= 34$, $p= 0.57$; Follow-up: $t= 0.18$, $df=34$, $p= 0.86$) und rechtsseitige Hippocampus Volumina (Erstuntersuchung: $t= 0.11$, $df= 34$, $p= 0.91$; Follow-up: $t= 0.09$, $df= 34$, $p= 0.93$).

4.3.4 Subgruppe der Patienten ohne Remission zum 1- Jahres Follow-up Zeitpunkt

In der ANOVA Analyse für mögliche Interaktion zwischen Remission zum 1- Jahres Follow- Up-Termin (remittiert/ nicht-remittiert) als Intersubjektfaktor und dem Hippocampusvolumen der Patienten zeigte sich ein signifikanter Remissionseffekt ($F= 6,7$, $df= 1,27$; $p= 0,15$, siehe Abbildung2).

Die Patienten, die sich zum Zeitpunkt der 1- Jahres Follow- Up Untersuchung nicht in Remission befanden, hatten signifikant kleinere links- und rechtshippocampale Volumina bei der Erstuntersuchung und bei der 1- Jahres- Untersuchung, im Vergleich zu den remittierten Patienten.

Abbildung 4.1: Hippocampusvolumen Linke/Rechte Hemisphere bei Remission/Keine Remission



Es zeigte sich kein signifikanter Effekt der Zeit ($F = 0.070$, $df=1,27$; $p = 0.79$), kein Hemisphäreneffekt ($F = 0.017$, $df = 1,27$; $p = 0.90$), keine Interaktion von Zeit und Remission ($F = 0.43$, $df = 1,27$; $p = 0.52$), und keine Interaktion zwischen Hemisphäre und Remission ($F = 1.5$, $df = 1,27$; $p = 0.24$).

Im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen hatten die Patienten ohne Remission kleinere rechtshippocampale Volumina bei Erstuntersuchung ($t = 2.9$, $df = 22$, $p = 0.009$) als auch bei Follow-up ($t = 2.6$, $df = 22$, $p = 0.016$).

Linkshippocampale Volumina unterschieden sich nicht signifikant von nichtremittierten Patienten und der Kontrollgruppe (Erstuntersuchung: $t = 1.4$, $df = 22$, $p = 0.16$; follow-up: $t = 1.4$, $df = 22$, $p = 0.18$).

Es wurden keine signifikanten Unterschiede der Hippocampusvolumina zwischen Patienten mit einer Erstepisode oder wiederkehrenden Episoden einer Depression beobachtet, weder bei den Patienten in Remission noch bei den nichtremittierten Patienten.

4.4 Hippocampusvolumen und klinische Parameter

Nach Aufteilung der Patientengruppen in 2 gleichgroße Gruppen gemäß des Medians entsprechend den Gruppen großes und kleines Hippocampusvolumen rechts (Median= 3,7525), bestand im T- Test in der Patientengruppe mit einem kleinen Hippocampusvolumen ein signifikanter Zusammenhang zu einem schlechten Krankheitsverlauf, gemäß einem hohen Hamilton-D Score bei der Follow- Up Untersuchung ($t= 3.380$, $df= 28$, $p= .002$).

Des Weiteren bestand ein signifikant negatives Korrelat zwischen dem klinischen Verlauf (entsprechend den HAM-D Werten) und dem Hirnvolumen der grauen Hippocampussubstanz (Erstuntersuchung: $r= -0.58$, $p= .001$; Follow-Up: $r= -0.38$, $p= .04$). Kleine Hippocampusvolumina sind also mit höheren HAM-D Werten und somit einem schlechteren klinischen Verlauf korreliert.

4.5 Weitere klinische Variablen

Das Alter korrelierte bei den gesunden Probanden signifikant mit dem Hippocampusvolumen (links Erstuntersuchung: $r= -0.50$, $p= .004$, Anstieg= -0.0134 ml/Jahr; rechts Erstuntersuchung: $r= -0.46$, $p= .010$, Anstieg= -0.0127 ml/Jahr; links Follow-Up: $r= -0.49$, $p= .006$, Anstieg= -0.0153 ml/Jahr; rechts bei Follow-Up: $r= -0.45$, $p= .013$, Anstieg= -0.0134 ml/Jahr). Es wurde jedoch keine signifikante Alterskorrelation des Hippocampusvolumen in der Gruppe der Patienten entdeckt.

Das Alter bei Beginn der Erkrankung und die Dauer der Erkrankung waren bei den Patienten nicht mit den Hippocampusvolumen korreliert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Medikamentengruppen bei den Patienten und der Hippocampusvolumina gefunden.

5. Diskussion

5.1 Überblick über Zielsetzung und Ergebnisse der vorliegenden Studie

In dieser prospektiven in vivo cMRT Studie wurde untersucht, ob es bei Patienten mit einer Major Depression zu progredienten Veränderungen der Hippocampusvolumina innerhalb eines Jahres kommt und ob sich das Kollektiv der Patienten bezüglich der Hippocampusvolumina von dem Kollektiv der Probanden unterscheidet. Außerdem wurde untersucht, ob sich Patienten mit einem guten klinischen Verlauf (gemessen anhand psychopathologischer Symptome) bezüglich morphometrischer Daten von Patienten mit einem schlechten klinischen Verlauf unterscheiden. Zur genauen volumetrischen Analyse der Zielregion erfolgte die genaue anatomische Differenzierung des Hippocampus von den umliegenden Strukturen, sowie die anschließende Messung durch ein etabliertes standardisiertes computergeführtes Verfahren.

Die psychiatrischen Symptome der Patienten wurden ebenfalls mit etablierten standardisierten Instrumentarien erfasst.

Ein bedeutendes Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass keine signifikanten Veränderungen der Hippocampusvolumina im Patienten- und Probandenkollektiv zwischen der Erstuntersuchung und der Wiederholungsuntersuchung auftraten. Dieses Ergebnis wird durch die Tatsache gestützt, dass keine signifikante Korrelation zwischen den Hippocampusvolumina und dem Alter der Patienten bestand. Auch in dem gesunden Probandenkollektiv traten keine signifikanten Veränderungen der Hippocampusvolumina auf (Abnahme nur zwischen 0,0111 ml/Jahr und 0,0155 ml/Jahr). Nachdem die Test-Retest Reliabilitäten bei zwei Untersuchungen im Abstand von einem Jahr sehr hoch sind, lässt sich nachweisen, dass die volumetrische Messung des Hippocampus eine stabile Untersuchungsmethode ist.

In der Gesamtgruppe der Patienten ergab sich weder bei Erstuntersuchung noch nach einem Jahr ein signifikanter Volumenunterschied des Hippocampus im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Als neues und besonders interessantes Ergebnis zeigt sich jedoch in der Untergruppe der Patienten mit einem schlechten Krankheitsverlauf (d.h. die Patienten, die während des Untersuchungszeitraumes nicht in Remission gingen) ein vermindertes Hippocampusvolumen beidseits im Vergleich zu den Patienten mit gutem klinischen Verlauf (d.h. die Patienten, die in Remission gelangten) und zwar bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraumes als auch zum Follow-Up Zeitpunkt nach einem Jahr. Diese Patientenuntergruppe wies auch im Vergleich zu den gesunden Probanden ein vermindertes rechtsseitiges Hippocampusvolumen auf- ebenfalls sowohl bei Erstuntersuchung als auch nach einem Jahr.

Des Weiteren bestand bei den Patienten eine inverse Korrelation zwischen den rechtsseitigen Hippocampusvolumina und der Schwere der depressiven Symptomatik. Es bestanden statistische Tendenzen für eine höhere Anzahl von Patienten mit wiederkehrenden Episoden einer Depression in der Gruppe der nicht-remittierten Patienten.

Der Nachweis einer Volumenreduktion des Hippocampus mittels struktureller MRT-Untersuchung bei Patienten mit Depression steht in Einklang mit einer Vielzahl von bestehenden Studien. Jedoch gibt es auch einige Studien mit diskrepanten Ergebnissen. Die Übereinstimmungen und Unterschiede zu anderen Studienergebnissen mit möglichen Erklärungsansätzen sollen in den folgenden Kapiteln erörtert werden.

Zusammenfassend sprechen die Befunde der vorliegenden Untersuchung dafür, dass strukturelle Hirnveränderungen wie ein reduziertes Hippocampusvolumen Individuen zu einem schlechteren klinischen Verlauf einer Depression, ohne Erlangen einer Remission prädisponieren können.

5.2. Volumenveränderungen des Hippocampus

In der vorliegenden Studie wurden Veränderungen des Hippocampusvolumens bei Patienten mit Depression und schlechtem Krankheitsverlauf gefunden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Mehrzahl anderer Bildgebungsstudien, die ebenfalls verminderte Hippocampusvolumina bei Patienten mit Depression gefunden haben (Bell-McGinty et al. 2002, Bremner et al. 2002, MacQueen 2003, Shah et al. 1998, Sheline et al. 1996 und 1999 und 2003b, Steffens et al. 2000, Mervaala et al. 2000, Frodl et al. 2002, McMaster et al. 2004, Caetano et al. 2004, Campbell et al. 2004, Neumeister et al. 2005, Janssen et al. 2004, O'Brien et al. 2004, Stratmann et al. 2014). Allerdings gibt es auch einige Studien, die keine solchen Veränderungen bei Patienten mit Depression gefunden haben (Ashtari et al. 1999, Axelson et al. 1993, Coffey et al. 1993, Pantel et al. 1997, Vakili et al. 2000, von Gunten et al. 2000, Posener et al. 2003, Rusch et al. 2001, Hastings et al. 2004, Ahdidan J et al. 2013).

Sieben Metaanalysen nach Pooling der bis dato gesammelten Studien kamen zu dem Ergebnis, dass in der Gesamtheit aller Patienten mit Depression eine signifikante Volumenreduktion des Hippocampus im Vergleich zu gesunden Probanden bestand (Campbell et al. 2004, Videbech et al. 2004, Konarski et al. 2008, Kempton et al. 2011, Arnone et al. 2012, Sexton et al. 2013, Schmaal et al. 2015).

5.2.1 Einflüsse des Krankheitsverlaufes auf die Struktur des Hippocampus

Es deutet vieles darauf hin, dass mehrere Variablen bei der Entstehung von strukturellen Hirnveränderungen bei der Depression eine wichtige Rolle spielen.

Die Art und Dauer des Krankheitsverlaufes scheint Einfluss auf die Hippocampusregion zu haben. Auch vermutet man, dass Ereignisse vor Erkrankungsbeginn (sogenannte stressful life events) bereits zu anatomischen Veränderungen führen können. Bei alten Patienten mit Depression und einem späten Erkrankungsbeginn tragen vaskuläre Risikofaktoren zur Entstehung der anatomischen Veränderungen bei. Verschiedene anatomische Definitionen innerhalb der limbischen Hirnregion können zu unterschiedlichen Ergebnissen beitragen. Besonders scheint eine getrennte Untersuchung des Hippocampus bzw. des Amygdalakomplexes wichtig zu sein (Campbell et al. 2004). Auch methodisch technische Unterschiede wie z.B. eine verschiedenartige Bildauflösung der Datensätze kann zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Außerdem ist bekannt, dass es einen interindividuellen genetischen Einfluss auf das Hippocampusvolumen gibt.

Der neue Befund dieser Studie war, dass Patienten, die einen schlechten klinischen Verlauf der Erkrankung hatten, also nach einem Jahr nicht in Remission gelangten, signifikante Volumenminderungen des Hippocampus beidseits hatten. Die Veränderungen waren sowohl bei der Erstuntersuchung als auch bei der Folgeuntersuchung nach einem Jahr im Vergleich zu den restlichen Patienten vorhanden. Für das Gesamtkollektiv der Patienten mit Depression wurden keine strukturellen Veränderungen im Vergleich zu den gesunden Probanden gefunden. Die vorliegenden Daten unterstützen die Hypothese, dass ein vermindertes Hippocampusvolumen Patienten zu einem schlechten Krankheitsverlauf prädisponieren kann. Es gibt bereits mehrere Untersuchungen, die zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen strukturellen Hirnveränderungen und der Art des Krankheitsverlaufes bei Depression besteht.

5.2.2 Dauer der Erkrankung, Chronizität und Alter bei Erkrankung

Es wurde bereits von manchen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Krankheitsverlauf einer Depression und den strukturellen Hirnveränderungen beschrieben. Besonders Studien mit alten Patienten, die eine rezidivierende depressive Störung hatten, konnten übereinstimmend deutliche Veränderungen des Hippocampus zeigen (Bell-McGinty et al. 2002, Sheline et al. 1999, Steffens et al. 2000, Janssen et al. 2004, O'Brien et al. 2004). In einigen Studien wurde auch klar eine inverse Korrelation von langer Gesamterkrankungsdauer und verminderten Hippocampusvolumen beschrieben (Sheline 1996 und 2003, Bell-McGinty et al. 2002, McQueen et al. 2003, Caetano et al. 2004). Übereinstimmend mit unseren Daten gibt es auch andere Studien, die keine Korrelation von Erkrankungsdauer bzw. Anzahl der depressiven Episoden und dem Hippocampusvolumen fanden (Bremner et al. 2000, Posener et al. 2003, Ashtari et al. 1999).

Dass ein chronischer, behandlungsresistenter Krankheitsverlauf mit strukturellen ZNS Veränderungen assoziiert sein kann, zeigte bereits eine Studie von 1998. Die Patienten, die einen chronischen Verlauf einer Depression aufwiesen, hatten die größten Volumenverluste der grauen Hippocampussubstanz links, im Vergleich zu den Patienten mit schnellerem Krankheitsverlauf (Shah et al. 1998). Bei Sämann et al. (2013) sind es besonders die Patienten mit Major Depression und wiederkehrenden depressiven Episoden, die verminderte Hippocampusvolumina links aufweisen. Auch in einer aktuellen Metaanalyse (Schmaal et al. 2015), sind Volumenminderungen des Hippocampus bei Patienten mit Major Depression statistisch assoziiert mit einerseits einem Erkrankungsverlauf mit rezidivierenden depressiven Episoden und andererseits einem frühen Erkrankungsalter von kleiner/gleich 21 Jahren.

Eine lange Gesamtkrankheitsdauer könnte z.B. über eine verlängerte Cortisolexposition des Gehirns zu Veränderungen des Hippocampus führen (Sapolsky et al. 1990), die im Verlauf der Erkrankung noch weiter zunehmen können (Sheline et al. 1999). Da die Patientenkollektive der verschiedenen Studien sehr unterschiedlich in Bezug auf die Gesamterkrankungsdauer sind, könnten hierdurch unterschiedliche Ergebnisse teilweise erklärt werden.

Die Daten zu jüngeren Patienten mit einer Depression sind divergenter. So weist eine Studie an sehr jungen Patienten (Durchschnittsalter 16.7 Jahre) mit frühem Beginn einer Major Depression (Early onset Depression) verminderte Hippocampi links im Vergleich zu Probanden (MacMaster et al. 2004) auf. Eine weitere Studie an Kindern mit Depression (Caetano et al. 2007) findet ebenfalls kleinere Hippocampusvolumina links bei den kranken Kindern im Vergleich zu den gesunden Probanden.

Im Gegensatz dazu konnten andere Studien an jüngeren Patienten mit Depression keine signifikanten Veränderungen des Hippocampus finden (Rusch et al. 2001, Posener et al. 2003, Vakili 2000, Axelson et al. 1993). Eine Metaanalyse mutmaßt, dass eventuell die niedrige Krankheitslast bei diesen Patienten für die negativen Resultate bei dreien dieser Studien (Rusch, Posener, Vakili) verantwortlich sein könnten (Campbell et al. 2004).

Bekannt sind auch Veränderungen bei Patienten mit einer Erstepisode einer Depression. Bei Frodl et al. (2002) konnten die Volumenänderungen des Hippocampus bei männlichen Patienten bereits ohne lange bestehende kumulative Erkrankungsdauer nachgewiesen werden. Jedoch gibt es auch Studien mit Patienten, die an einer Erstepisode einer Depression erkrankten, bei denen keine Veränderungen des Hippocampus im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden wurden (MacQueen et al. 2003, Campbell et al. 2004). MacQueen et al. führten 2003 eine Studie durch, die Patienten mit Erstepisode und mehreren Episoden einer Major Depression untersuchte. Dieses Patientenkollektiv war deutlich jünger (Durchschnittsalter 28.4 Jahre). Die Patienten mit Erstepisode hatten noch nie eine pharmakologische oder verhaltenstherapeutische Behandlung erhalten. Die zweite Patientengruppe

hatte eine wesentlich stärkere Krankheitslast. Diese Patienten waren seit durchschnittlich zehn Jahren an einer Major Depression erkrankt und hatten durchschnittlich sechs Krankheitsepisoden durchgemacht. Es konnten keine Veränderungen an den Patienten mit Erstepisode festgestellt werden, allerdings signifikante Volumenminderungen bei den Patienten mit mehreren Krankheitsepisoden. Ein chronischer Erkrankungsverlauf einer Depression ist außerdem mit schwereren Veränderungen subkortikal und innerhalb der weißen Hirnsubstanz assoziiert (Hickie et al. 1995, Coffey et al. 1989).

Die Metaanalyse der MRT-Studien bei MDD von Videbech et al. (2004), wie auch die Studie von Stratmann et al. (2014) kann eine Korrelation zwischen der Anzahl der depressiven Episoden und einem verminderten rechtsseitigen Hippocampusvolumen nach Pooling der untersuchten Studien zeigen.

Eine weitere aktuelle Metaanalyse der Studien über Hippocampusvolumina bei Patienten mit MDD von McKinnon et al. (2009) reproduziert den Befund von reduzierten Hippocampusvolumina bei der Gruppe der Patienten. Der Effekt besteht jedoch nur bei Patienten, die eine mindeste Krankheitsdauer von zwei Jahren haben oder mehr als eine Krankheitsepisode aufweisen. Des Weiteren zeigte sich der Effekt nur bei Kindern, mittelalten (34-64 Jahre) und alten (65 Jahre plus) Patienten, nicht jedoch bei der Gruppe der jungen adulten Patienten (18-33 Jahre). Diese Analyse bestätigt die Vermutung, dass klinische Variable für die Ausprägung der anatomischen Veränderungen ausschlaggebend sein könnten. Möglicherweise besteht bei der Gruppe der jungen adulten Patienten eine reduzierte Krankheitslast sowie eine reduzierte Vulnerabilität des Hippocampus. Bei Kindern kann eine erhöhte neuronale Vulnerabilität vermutet werden.

In unserer Studie gab es einen statistischen Trend, dass vor allem die Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung den schlechten klinischen Verlauf hatten. Es wäre möglich, dass bereits vorherige Episoden der Depression zu Veränderungen des Hippocampus geführt haben und diese Veränderungen wiederum verantwortlich für einen schlechten klinischen Krankheitsverlauf ohne Remission waren. Allerdings unterschieden sich die Hippocampusvolumina bei der Erstuntersuchung der Patienten mit gutartigem Krankheitsverlauf nicht von den Volumina der Patienten mit wiederkehrenden Episoden einer Depression, weder von den später remittierten, noch von den später nicht-remittierten Patienten. Die Anzahl der durchgemachten Krankheitsepisoden scheint also nicht alleine für die Unterschiede im Krankheitsverlauf verantwortlich.

Andererseits wäre es auch denkbar, dass die Patienten mit kleineren Hippocampusvolumina öfter zu wiederkehrenden Episoden einer Depression neigen.

Einen wichtigen Hinweis, dass ein vermindertes Hippocampusvolumen auch einen Risikofaktor für das Entstehen einer Depression darstellen kann, lieferte die Studie von MacMaster et al. (2008). Es wurden

32 junge Personen untersucht, deren Verwandte 1. Grades eine Major Depression mit frühem Beginn hatten. Im Vergleich zu den gematchten Probanden konnte bereits bei den gesunden Personen mit familiärer Belastung einer „Early onset depression“ (EOD) ein vermindertes Hippocampusvolumen beidseits nachgewiesen werden. Dieser Befund wird unterstützt von den zwei prospektiven Studie von Whittle et al. (2014) und Little et al. (2014), die zeigen konnten, dass es bereits volumetrische Minderungen u.a. der Hippocampusregion bei gesunden Jugendlichen (Alter 12-16 Jahre) gibt. In den Studien waren volumetrische Veränderungen u.a. im Bereich des Hippocampus bei diesen Probanden assoziiert mit dem Beginn einer Major Depression in der Adoleszenz. In einer weiteren Studie (Amico et al. 2011) konnte bei einer Hochrisikokohorte (gesunde Probanden mit positiver Familienanamnese bezüglich einer Major Depression) eine verkleinertes Volumen des rechtsseitigen hippocampalen grauen Hirngewebe im Vergleich zur Normalkohorte (Probanden ohne Familienanamnese bezüglich einer MDD) aufgezeigt werden. Diese Studien bestätigen die mögliche Schlussfolgerung aus unserer Untersuchung, dass bereits Veränderungen vor Erkrankungsbeginn im Sinne einer Prädisposition vorliegen können und zusätzlich den Erkrankungsverlauf negativ beeinflussen können.

Mutmaßlich unterlag das in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenkollektiv einer niedrigeren Krankheitslast (jüngeres Alter als bei anderen Studien, zum Teil Erstepisoden der Erkrankung) als die Patienten anderer Studien, so dass die Volumenminderung der Hippocampusregion nicht in der Gesamtgruppe der Patienten im Vergleich zu den Probanden gefunden werden konnte.

Außerdem befanden sich in der vorliegenden Untersuchung z.T. auch junge adulte Patienten, teils ohne rezidivierende Erkrankungsepisoden, also die Patienten, bei denen laut der Metaanalyse von McKinnon et al. (2009) Hippocampusveränderungen nicht offensichtlich zu Tage treten.

Möglicherweise ist die Patientenzahl von 30 auch zu gering gewesen, um eine ausreichende statistische Aussagekraft für reduzierte Hippocampusvolumina in der Gesamtgruppe der Patienten zu erreichen.

5.2.3 Momentaner Erkrankungszustand als Einflussfaktor auf die Hippocampusstruktur (Zustand einer Remission gegenüber dem Zustand einer aktiven Depression)

Die Studie von Caetano et al. 2004 untersuchte Patienten, die in voller Remission waren und Patienten, die noch im depressiven Zustand waren im Vergleich zu gesunden Probanden. Das Kollektiv der Patienten in Remission und der Patienten in depressiven Zustand glichen sich sehr in Alter, Alter bei Erkrankungsbeginn, Gesamtdauer der Erkrankung und Anzahl der durchgemachten Krankheitsepisoden. Für das Gesamtkollektiv der depressiven Patienten in Remission zu Probanden wurden keine signifikanten Veränderungen gefunden, allerdings fanden sich deutliche

Hippocampusveränderungen der grauen Substanz beidseits bei depressiven Patienten im depressiven Zustand im Vergleich zu den Patienten in Remission. Die Autoren vermuten, dass strukturelle Hippocampusveränderungen nicht nur Folge eines langen Krankheitsverlaufes sein könnten (Sheline et al. 1999), oder möglicherweise eine Prädisposition für die Entwicklung einer Depression darstellen (Frodl et al. 2002), sondern auch charakteristisch für den depressiven Zustand sein könnten (Caetano et al. 2004), welcher bei Patienten in Remission nicht mehr vorhanden ist.

In einer 11-Jahres longitudinalen Follow-Up Studie (Ahdidan et al. 2011) bestehen rechtsseitige hippocampale Volumenminderung bei Patienten mit MDD nur zum Untersuchungsbeginn. Elf Jahre später konnten diese Veränderungen bei den Patienten, die in Remission gelangt, waren nicht mehr nachgewiesen werden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass alle Patienten in dieser Studie eine antidepressive Medikation erhalten hatten und somit der antidepressive Effekt der Medikation ebenfalls zur plastischen Modulation der Hippocampusregion im Beobachtungszeitraum beigetragen haben kann.

Diese Studie zeigt sehr schön, dass neuronale Strukturen im menschlichen Gehirn nicht deterministisch/statisch angelegt sind, sondern zu dynamischen Veränderungen fähig sind.

Eine weitere Studie untersuchte ebenfalls Patienten mit Depression, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in Remission befanden (Neumeister et al. 2005). Im Vergleich zu Caetano et al. 2004 waren diese Patienten etwas älter (Alter 40.1 Jahre), mit einem etwas früheren Krankheitsbeginn (durchschnittlich mit 24.6 Jahren). Es fanden sich bei diesen Patienten signifikante Veränderungen des Hippocampus beidseits (Neumeister et al. 2005). Möglicherweise war bei diesen Patienten durch das höhere Alter und dem früheren Krankheitsbeginn die Krankheitslast größer, so dass signifikante Veränderungen auch im Zustand der Remission hervorgerufen wurden.

Auch eine aktuelle Metaanalyse (Kempton et al. 2011) zeigt, dass die Patienten, die sich in einer Episode einer MDD befinden, signifikant kleinere Hippocampusvolumina haben, als die Patienten, die sich in Remission befinden. Ein vergrößerter Hippocampus in Zeiten der klinischen Remission könnte für einen Erholungseffekt sprechen, der z.B. durch Neurogenese induziert ist (Jacobs et al. 2000).

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass Unterschiede innerhalb der klinischen Variablen wie chronischer Verlauf, Behandlungsresistenz, früher- vs. später Erkrankungsbeginn, Gesamtdauer der Erkrankung, sowie der Erkrankungszustand (aktive Erkrankung vs. Remission) für verschiedene Ergebnisse der Studien verantwortlich sein können (Frodl et al. 2004, Sheline 2003, Campbell et al. 2004).

5.2.4 Möglicher Einfluss von Medikamenten

Da die Patienten dieser Untersuchung verschiedene Medikamente im Untersuchungszeitraum eingenommen haben, könnte das einen möglichen Einfluss auf die Ergebnisse ausgeübt haben.

Patienten in Remission hatten häufiger keine Antidepressiva mehr zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung (N=4), als die nicht-remittierten Patienten (N=1), da aufgrund der frühen Remission die Medikation reduziert und abgesetzt wurde. Die fehlende Remission von Patienten lag also nicht an einer Verweigerung der Medikamenteneinnahme. Die Patienten wurden kontinuierlich behandelt, sprachen aber nicht ausreichend auf die Medikamente an.

Es wird schon seit einigen Jahren vermutet, dass die antidepressive Medikation einen neuroprotektiven Effekt haben kann (Tanis et al. 2007). Bei Patienten mit bipolaren Erkrankungen, die unter Lithiumtherapie stehen, ist bekannt, dass es im Verlauf der Therapie zu Vergrößerungen der Hippocampusvolumina kommt (Yucel et al. 2007, Yucel et al. 2008).

In einer weiterführenden prospektiven Untersuchung der Patienten mit MDD über drei Jahre von Frodl et al. (2008) traten auch nach drei Jahren keine Veränderungen des Hippocampusvolumen bei der Gesamtgruppe der Patienten oder Probanden auf. Allerdings haben sich die linksseitigen Hippocampusvolumina in der Subgruppe der Patienten, die kontinuierliche antidepressive Medikamente einnahmen, im Verlauf zur Erstuntersuchung signifikant vergrößert. Dies könnte auf einen Effekt der Medikation hinweisen. Die Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung und kleinen Hippocampusvolumina wiesen auch einen schlechteren klinischen Verlauf auf, als die Patienten mit einer rezidivierenden depressiven Störung und größeren Hippocampusvolumina.

Bei der Studie von Caetano et al (2007) an pädiatrischen Patienten mit Depression gab es ebenfalls eine Tendenz, dass die Hippocampusvolumina der unmedizierten Patienten kleiner als die der Patienten mit antidepressiver Medikation waren.

In einer Postmortemstudie bestand ein nachweisbarer neuroanatomischer Effekt von antidepressiven Medikamenten in Form von einer höheren Anzahl von Progenitorzellen im Gyrus dentatus (Boldrini et al. 2009).

Auch in einer fMRT Untersuchung an unmedizierten Patienten mit MDD konnte nach erfolgreichen Psychotherapiesitzungen neben einem signifikanten Rückgang der Symptome eine veränderte Hirnaktivierung u.a. innerhalb des linken Hippocampus nachgewiesen werden (Straub et al. 2015).

Aufgrund dieser Befunde lässt sich vermuten, dass auch die Art und die Dauer der antidepressiven Medikation bzw. des allgemeinen antidepressiven Therapiekonzepts zu unterschiedlichen Einflüssen bei den bisherigen Studien führen können.

5.2.5 Genetische Disposition des Hippocampus

Die Hirnregion des Hippocampus unterliegt in Ihrer Entwicklung starken genetischen Einflüssen (Schatzberg 2002). In einem Tiermodell an Totenkopffäffchen konnte gezeigt werden, dass vor allem der genetische Einfluss des Vaters ausschlaggebend für die Hippocampusgröße seiner Nachkommen war, nicht die frühen Stresssituationen, denen diese ausgesetzt waren (Lyons et al. 2001). Die Tiere mit den angeborenen kleineren Hippocampi zeigten auch eine stärkere Cortisolantwort im Blut, als sie von den Eltern entwöhnt wurden- ebenfalls ein mutmaßlicher Risikofaktor zur Entwicklung einer Depression. Auch eine Bildgebungsstudie an menschlichen Zwillingen konnte die größtenteils genetische Determination der Hippocampusgröße darstellen (Sullivan et al. 2001). Allerdings spielen zusätzlich auch Umweltfaktoren eine Rolle für das Volumen des Hippocampus (Sullivan et al. 2001). Das Volumen des Hippocampus ist unter den normalen Bedingungen des Alterns keinen, bis sehr geringen Veränderungen unterworfen, wie von in- vivo (Blatter et al. 1995, Jack et al. 1998, Raz et al. 1997) und postmortem Studien (Coleman et Flood 1987, Gallagher et al. 1996, Hanks et Flood 1991, Harding et al. 1998) gezeigt wurde. Auch von anderen Hirnstrukturen ist ein starker erblicher Einfluss bekannt, z.B. für die Struktur des Corpus Callosum (Pfefferbaum et al. 2000) und für das Gesamthirnvolumen (Bartley et al. 1997).

Auch das System des Neurotransmitters Serotonin scheint einen gewissen genetisch determinierten Einfluss auf die Struktur des Hippocampus auszuüben. In der Hippocampusregion finden sich moderate Konzentrationen an Serotonintransportern (Varnäs et al. 2004). Die Serotonin-Transporter-Gene kontrollieren die Transportenzym-Produktion und sind ein Schlüsselregulator der serotonergen Neurotransmission. Mittels PET-Untersuchung hat man eine starke links-rechts Asymmetrie bezüglich der Serotonin-Transporter Verteilung entdeckt, mit stärkerer Expression der Serotonin-Transporter-Gene in der linken hippocampalen Struktur (Kranz et al. 2014).

In einer prospektiven longitudinalen Studie (Little et al. 2014) war das Vorhandensein des S-Allel Genotyps des Serotonin Transporter Polymorphismus (5-HTTLPR) mit kleineren links hippocampalen Volumina bei Jugendlichen Probanden assoziiert. Auch in einer Studie an depressiven Patienten, war die ererbte Homozygotität für das L-Allel des Serotonin Transporter Polymorphismus (5-HTTLPR) mit geringeren Hippocampusvolumina assoziiert (Frodl et al. 2004). Es ist bekannt, daß der serotonerge Signalweg ein wichtiger Regulator, sowohl der frühen ZNS -Entwicklung (Lauder1993), als auch der adulten Neurogenese (Gould1999) ist.

Es scheint jedoch noch mehrere vererbare Einflussgrößen für das Hirnvolumen zu geben. Die Homozygotität für die Aminosäure Methionin an einer bestimmten Stelle des Prion Protein ist z.B. mit einer Reduktion der weißen Hirnsubstanz und einem vermehrten cerebrosinalen Volumen bei

Patienten mit Schizophrenie verbunden (Rujescu et al. 2002). Patienten mit geriatrischer Depression und mindestens einem APOEε4 Allel hatten signifikante Verminderungen des rechten Hippocampus in einer anderen Studie (Kim et al. 2002).

Dass sich das Hippocampusvolumen der in der vorliegenden Studie untersuchten Probanden und Patienten innerhalb eines Jahres nicht verändert, steht im Einklang mit bisherigen Untersuchungen des Hippocampus unter physiologischen Bedingungen des Alterns, die nur geringe Veränderungen im Zeitverlauf feststellen. Dass die Größe des Hippocampus bereits genetisch bedingten Einflüssen unterliegen kann, ist ein wichtiger Befund der erklären könnte, warum bestimmte Patienten einen schlechteren klinischen Verlauf nehmen, als andere.

5.2.6 Einflüsse von Lebensereignissen auf den Hippocampus

Es scheint wahrscheinlich, daß anatomische Veränderungen bereits vor Erkrankungsbeginn einer Depression auftreten können. Abgesehen von einer direkt genetisch vererbten Veränderung, ist es denkbar, daß bestimmte Lebensereignisse oder biologische Faktoren wie z.B. pre- peri- oder postnatale Infektionen die Hippocampusstruktur verändern und eine Person anfälliger machen, eine depressive Erkrankung zu entwickeln.

In einer Studie von Vythillingham et al. (2002) wurden Frauen mit Depression und einer vorliegenden bzw. fehlenden Anamnese für schwere und wiederholte körperliche und sexuelle Misshandlungen vor der Pubertät im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht.

Die Frauen mit erlebter Misshandlung hatten signifikant kleinere Hippocampusvolumina links, als die Patientinnen ohne Missbrauchsanamnese. Die Hippocampusvolumina der Patientinnen ohne Missbrauch unterschieden sich nicht von denen der gesunden Probandinnen. Diese Studie macht deutlich, daß bereits frühe traumatisierende Lebensereignisse, wie körperliche Misshandlung und sexueller Mißbrauch zu strukturellen Gehirnveränderungen führen können.

Carballedo et al. (2012) konnten zeigen, dass die Patienten mit MDD, die das Vorhandensein eines genetischen Polymorphismus des BDNF-Faktors aufwiesen dann signifikant kleinere Hippocampale Volumina aufwiesen, wenn Sie zusätzlich eine positive Anamnese bezüglich unglücklicher Kindheitserlebnisse (Misshandlung, Deprivation, Elterliche Instabilität, etc) aufwiesen. Diese Studien machen deutlich, dass auch Umwelteinflüsse auf die neuronale Entwicklung einwirken können und möglicherweise auch synergistisch mit dem Vorhandensein einer genetischen Risikokonstellation die Entwicklung bzw. den Verlauf einer Depression beeinflussen können.

5.2.7 Altersbedingte Veränderungen

Interessant ist die Tatsache, dass ältere Patienten die Hippocampus Veränderungen vor allem unilateral rechts aufweisen (Bell-McGinty et al. 2002, Steffens et al. 2000, Janssen et al. 2004, O'Brien et al. 2004), während diese bei jüngeren Patienten eher unilateral links auftreten (Mervaala et al. 2000, Bremner et al. 2000, Frodl et al. 2002, McMaster et al. 2004). Da das Volumen des Hippocampus rechts physiologischer Weise größer als das der linken Gehirnhälfte ist, ist diese Seite eventuell auch empfänglicher für eine lang andauernde Atrophie (O'Brien et al. 2004). Möglicherweise sind die Veränderungen auch von Anfang an bilateral, nur reicht die Aussagekraft der Studien nicht aus, dies zu demonstrieren. Dafür spräche, dass die meisten Studien, die signifikante Unterschiede einseitig fanden, auch Veränderungen auf der Gegenseite fanden, allerdings zu einem geringeren Grad (O'Brien et al. 2004). Eventuell unterscheidet sich auch die Pathogenese der Depression bei jüngeren Patienten teilweise von der älterer Patienten. Bei der Entstehung einer Depression mit spätem Erkrankungsbeginn sind zum Beispiel vaskuläre Risikofaktoren entdeckt worden (Alexopoulos et al. 1997, Baldwin et al. 2002).

5.2.8 Einflüsse der Messmethoden (Magnetresonanztomographie und

Definition der Hippocampusregion)

Die anatomischen Definitionen innerhalb der limbischen Hirnregion könnten zu unterschiedlichen Ergebnissen beitragen. Besonders scheint eine getrennte Untersuchung des Hippocampus bzw. des Amygdalakomplexes wichtig zu sein (Campbell et al. 2004). Studien die diese Strukturen gemeinsam untersuchten fanden keine Unterschiede (Ashtari et al. 1999, Pantel et al. 1997, Coffey et al. 1993). Die getrennte Untersuchung dieser Strukturen scheint besonders deshalb wichtig zu sein, da auch vergrößerte Amygdalavolumen bei Patienten mit Depression gefunden wurden (Frodl et al. 2002, Bremner et al. 2000), also ein verkleinerter Hippocampus durch diese Volumenzunahme bei gemeinsamer Messung verdeckt sein könnte. Ein Metaanalyse, die alle Bildgebungsstudien analysiert, kommt zu dem Schluss, dass eine getrennte Untersuchung von Amygdala und Hippocampus die wichtigste Voraussetzung ist, Veränderungen des Hippocampus zu entdecken (Campbell et al. 2004).

In der Studie von MacQueen et al. (2008) hatten die Patienten, die nach 8 Wochen Behandlung einer MDD eine Remission erzielten, größere posteriore Hippocampusvolumina als die Patienten, die in dieser Zeit nicht in Remission gelangten. Der Unterschied zeigte sich hier nur in der posterioren Hippocampusregion nach einem frühen Untersuchungszeitpunkt.

Die vielen, oben aufgeführten klinischen und technischen Einflüsse machen deutlich, warum Studien zu teils divergenten Ergebnissen bezüglich des Hippocampusvolumens gelangen können, insbesondere

da oftmals verschiedene klinische Voraussetzungen der untersuchten Patienten vorliegen (Wiederkehrende vs. einmalige Krankheitsepisoden, Erkrankungsdauer, Geschlecht, etc.).

Es besteht die Annahme, dass nicht nur einzelne Veränderungen vor, während oder nach einer Erkrankung einer MDD bestehen, sondern dass es einen dynamischer Prozess von Veränderungen des Nervensystems gibt, der vor- sowie während des Beginns, sowie während des Langzeitverlaufes einer Depression besteht. In diesem Prozess spielen vermutlich mehrere Variablen wie Geschlechtseinflüsse, Stress, neuroprotektive Faktoren und antidepressive Medikationen eine wichtige Rolle (Kronmüller et al. 2009).

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend zeigt sich in der hier vorgestellten prospektiven in-vivo cMRT Untersuchung an 30 Patienten mit einer Major Depression und 30 im Hinblick auf Alter, Händigkeit, Geschlecht und Schulbildung gematchten gesunden Probanden keine Änderung der Hippocampusvolumina in dem Zeitraum von der Erstuntersuchung zu der Follow-Up Untersuchung nach einem Jahr.

Dass sich während des Ein-Jahres-Zeitraums keine signifikanten Hippocampusveränderungen finden, steht im Einklang mit in vivo Untersuchungen (Blatter et al. 1995, Jack et al. 1998, Raz et al. 1997, Sullivan et al. 2001) und post mortem Studien (Gallagher et al. 1996, Hanks and Flood 1991, Harding et al. 1998), die auch keine relevanten Veränderungen der Hippocampusvolumina mit steigendem Alter ergeben hatten. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Test-Retest Reliabilitäten bei zwei Untersuchungen im Abstand von einem Jahr für die Struktur des Hippocampus sehr hoch sind und die volumetrische Messung des Hippocampus damit eine stabile Untersuchungsmethode darstellt.

Wenn man berücksichtigt, dass bereits Hippocampusverminderungen sowohl bei Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Major Depression (Vythillingham et al. 2002) als auch bei Patienten mit einer ersten Episode einer Major Depression nachgewiesen wurden (Frodl et al. 2002), kann man vermuten, dass zusätzliche Stressoren oder biologische Faktoren, welche die neuronale Entwicklung beeinflussen (prä-, peri- oder postnatale Infektionen, genetische Vulnerabilität) die Struktur des Hippocampus weiter verändern können, und Personen zur Entwicklung einer Major Depression prädisponieren. Es spricht vieles dafür, dass Hippocampusveränderungen bei manchen Patienten bereits vor dem Auftreten der Major Depression vorhanden sind und nicht erst im Verlauf der Erkrankung entstehen.

Das weitere Hauptergebnis der vorliegenden Studie war, dass sich in der Subgruppe der Patienten mit einem schlechten klinischen Verlauf (kein Erreichen einer klinischen Remission nach einem Jahr) kleinere beidseitige Hippocampusvolumina fanden, als in der Subgruppe der Patienten, die nach einem Jahr in Remission gelangten, und zwar bereits zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, als auch zum

Zeitpunkt der Wiederholungsuntersuchung nach einem Jahr. Im Vergleich zu den gesunden Probanden fand sich in der Subgruppe der Patienten mit einem schlechten klinischen Verlauf ein verringertes rechtsseitiges Hippocampusvolumen. Darüber hinaus konnte eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem rechtsseitigen grauen Hippocampusvolumen der Patienten und der Schwere der klinischen Symptomatik nachgewiesen werden.

Die vorliegende Studie war zum Zeitpunkt der Durchführung die erste MRT-Bildgebungsstudie an Patienten mit Major Depression, die prospektiv einen longitudinalen Zeitraum untersuchte. Die oben genannten Ergebnisse in dieser Studie können Vermutungen aus Querschnittsuntersuchungen bestätigen, die Zusammenhänge zwischen Hirnstrukturellen Veränderungen und dem klinischen Verlauf einer Major Depression postulieren. So sind zum Beispiel die Dauer der Erkrankung, die Chronizität der Erkrankung oder die Anzahl der Erkrankungsepisoden in verschiedenen Studien mit einem verminderten Hippocampusvolumen assoziiert. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie scheint diese Korrelation dadurch entstanden zu sein, dass ein vorhandenes kleineres Hippocampusvolumen bereits vor dem Erkrankungsbeginn einen ungünstigen klinischen Verlauf und damit einen längeren Erkrankungszeitraum bedingt.

Die Hippocampusvolumina waren in der Gesamtgruppe der 30 Patienten im Vergleich zu den 30 gesunden Probanden nicht signifikant reduziert. Spekulativ könnte ein Studienbias vorliegen, indem vor allem Patienten mit einem guten Krankheitsverlauf an der Follow-Up Untersuchung teilnahmen, während Patienten mit einem schlechteren Erkrankungsverlauf aus gesundheitlichen Gründen die Teilnahme ablehnten, so dass keine signifikant reduzierten Hippocampusvolumina in der Gesamtgruppe der Patienten gefunden werden konnten. Die kleine Anzahl der Studienteilnehmer in der vorliegenden Studie mag auch ein Grund sein, dass eine zu geringe statistische Aussagekraft erreicht wurde.

Die in der aktuellen Studie nachgewiesenen Veränderungen des Hippocampus bestätigen die Annahme, dass diese neuroanatomische Struktur in die Pathogenese der Depression einbezogen ist. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein kleineres Hippocampusvolumen in Beziehung zu einem ungünstigen klinischen Verlauf steht. Nachdem gezeigt wurde, dass die Hippocampusstruktur im Verlauf der Zeit stabil ist, kann vermutet werden, dass die Volumenminderung bereits vor dem Auftreten der Erkrankung vorhanden ist. Es ist möglich, dass im Verlauf der Erkrankung weitere Hippocampusveränderungen auftreten, die z.B. durch die Stress-Toxizitäts-Hypothese oder durch das Konzept der gestörten Regulation von neurotrophen Faktoren erklärt werden können.

Es werden weitere prospektive Untersuchungen folgen müssen, um den genauen Einfluss des zeitlichen Erkrankungsverlaufes und der verschiedenen klinischen Einflussfaktoren auf die beschriebenen neuroanatomischen Veränderungen besser zu verstehen.

6. Zusammenfassung

Der Hippocampus ist eine bekannte Schlüsselstelle innerhalb des limbischen Systems und als solche ein wichtiges Ziel bei der Erforschung von depressiven Erkrankungen.

Bei Patienten mit Depression stehen vor allem Störungen des Affekts, des Gedächtnisses und des Antriebs im Vordergrund. Zum regelrechten Ablauf dieser Funktionen spielt der Hippocampus eine zentrale Rolle. Zahlreiche in-vivo Bildgebungsuntersuchungen wie auch postmortem-Studien weisen auf eine Schädigung dieser Hirnregion bei depressiven Störungen hin. Bisherige Untersuchungen waren allesamt Querschnittsuntersuchungen, woraus nicht ersichtlich war, wie sich die neuroanatomischen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung verändern. Deshalb wurden in der vorliegenden prospektiven Studie, standardisiert mit der strukturellen Kernspintomographie und eines etablierten Datenverarbeitungsverfahrens (BRAINS), die Volumina der Hippocampusregion bei Patienten mit MDD und gesunden Probanden über den Verlauf eines Jahres untersucht. Die Gruppe der gesunden Probanden war genau definiert und nach Alter, Geschlecht, Ausbildungsniveau und Händigkeit zu den Patienten abgeglichen.

Im Verlauf eines Jahres kam es zu keinen Volumenveränderungen des Hippocampus, wodurch gezeigt werden konnte, dass diese Hirnstruktur im Verlauf dieses Zeitraumes sehr stabil ist. Die Gesamtgruppe der Patienten wies keine Unterschiede der Hippocampusvolumina zu den Probanden auf. Jedoch zeigte die Patientensubgruppe mit einem schlechten klinischen Verlauf bereits bei Erstuntersuchung wie bei der Folgeuntersuchung nach einem Jahr signifikant kleinere beidseitige Hippocampusvolumina, als die Patientensubgruppe mit einem besseren klinischen Verlauf. Im Vergleich zu den Probanden wies die Patientengruppe mit dem schlechten klinischen Verlauf kleinere rechtsseitige Hippocampusvolumina auf- ebenfalls sowohl bei der Erst- wie auch bei der Wiederholungsuntersuchung.

Es ließ sich eine inverse Korrelation der Volumenreduktion der grauen rechtsseitigen Hippocampusregion und der Schwere der depressiven Symptomatik nachweisen.

Zusammenfassend konnte bei einer Patientenstichprobe keine Veränderung der Hippocampusregion bei depressiven Patienten im Verlauf eines Jahres festgestellt werden. Ein vermindertes Hippocampusvolumen bereits bei Untersuchungsbeginn steht jedoch in Zusammenhang mit einem ungünstigen klinischen Verlauf. Dies unterstützt die Hypothese, dass reduzierte Hippocampusvolumina

Personen empfindlicher machen eine Depression zu entwickeln und es diesen gleichzeitig erschweren wieder gesund zu werden. Es kann vermutet werden, dass das Hippocampusvolumen der Patienten mit einem schlechten Krankheitsverlauf bereits vor dem Auftreten der Erkrankung vermindert ist. Durch weitere Longitudinalstudien sollte die genauere Bedeutung der Hippocampusvolumenreduktion für den Verlauf der Major Depression untersucht werden. Durch die Kombination von genetischen und molekularbiologischen Untersuchungsmethoden mit strukturellen und funktionellen Bildgebungsverfahren sollten weitere Einflussfaktoren auf den Erkrankungsverlauf der Major Depression identifiziert werden.

7. Literaturverzeichnis

Abrahams S, Pickering A, Polkey CE, Morris RG. Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation..*Neuropsychologia*. 1997 Jan;35(1):11-24.

Aggleton JP. Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: Implications for hippocampal function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Aug;36(7):1579-96

Ahdidan J, Foldager L, Rosenberg R, Rodell A, Videbech P, Mors O. Hippocampal volume and serotonin transporter polymorphism in major depressive disorder. *Acta Neuropsychiatr*. 2013 Aug;25(4):206-14.

Ahdidan J, Hviid LB, Chakravarty MM, Ravnkilde B, Rosenberg R, Rodell A, Stødkilde-Jørgensen H, Videbech P. Longitudinal MR study of brain structure and hippocampus volume in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Mar;123(3):211-9.

Akiskal HS. Mood disorders: introduction and overview. *Comprehensive Textbook of psychiatry*, B.A. Sadock and V.A. Sadock, eds. (New York: Lippincott, Williams & Wilkins). 2000; pp. 1284-1298.

Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. `Vascular depression` hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Oct; 54 (10): 915-22.

Alonso J, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand*.

Amico F, Meisenzahl E, Koutsouleris N, Reiser M, Möller HJ, Frodl T. Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Jan;36(1):15-22.

Andreasen NC, Cizdalo T, Harris G, Swayze V 2nd, O`Leary DS, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT. Voxel processing techniques for the antemortem study of neuroanatomy and neuropathology using magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*. 1993; 5: 121-30.

Andreasen NC, Cohen G, Harris G, Cizadlo T, Parkkinen J, Rezai K, Swayze VW2nd. Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*. 1992; 4: 125-133.

Angelucci F, Mathe AA, Aloe L. Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog Brain Res*. 2004; 46: 151-165.

Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*.

Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafo MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology*. 2012 Jan;22(1):1-16.

Aronson SM. Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1973; 32: 183-196.

Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Hu J, Wu H, Patel M, Aupperle P, Pollack S. Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. *Psychol Med*. 1999; 29: 629-638.

Axelson DA, Doraiswamy PM, McDonald WM, Boyko OB, Tupler LA, Patterson LJ, Nemeroff CB, Ellinwood EH JR, Krishnan KR. Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Res*. 1993; 47: 163-173.

Axelson DA, Doraiswamy PM, Boyko OB, Rodrigo Escalona P, McDonald WM, Ritchie JC, Patterson LJ, Ellinwood EH Jr, Nemeroff CB, Krishnan KR. In vivo assessment of pituitary volume with magnetic resonance imaging and systemic stereology: relationship to dexamethasone suppression test result in patients. *Psychiatry Res*. 1992; 44: 63-70.

Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, Goka E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1256-60.

Baron M, Mendlewicz J, Klotz J. Age-of-onset and genetic transmission in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1981; 64: 373-380.

Bartley AJ, Jones DW, Weinberger DR. Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain.* 1997; 120: 257-269.

Baumann B, Bielau H, Krell D, Agelink MW, Diekmann S, Wurthmann C, Trübner K, Bernstein HG, Danos P, Bogerts B. Circumscribed numerical deficit of dorsal raphe neurons in mood disorders. *Psychol Med.* 2002 Jan;32(1):93-103.

Baumann B, Danos P, Krell D, Diekmann S, Leschinger A, Stauch R, Wurthmann C, Bernstein HG, Bogerts B. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999 Winter;11(1):71-8.

Bazin N, Perruchet P, De Bonis M, Féline A. The dissociation of explicit and implicit memory in depressed patients. *Psychol Med.* 1994; 24: 239-245.

Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF 3rd, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1424-1427.

Bessa, J. M., Ferreira, D., Melo, I., Marques, F., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., et al. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol. Psychiatry.* 2009; 14, 739, 764–773.

Biebl M, Cooper CM, Winkler J, Kuhn HG. Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain. *Neurosci Lett.* 2000; 291 (1): 17-20.

Bielau H, Trübner K, Krell D, Agelink MW, Bernstein HG, Stauch R, Mawrin C, Danos P, Gerhard L, Bogerts B, Baumann B. Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders: A postmortem study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005 Dec;255(6):401-12.

Blatter DD, Biegler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson C, Burnett BM, Parker N, Kurth S, Horn S. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995; 16 (2): 241-251.

Boccia M, Acierno M, Piccardi L. Neuroanatomy of Alzheimer's Disease and Late-Life Depression: A Coordinate-Based Meta-Analysis of MRI Studies. *J Alzheimers Dis*. 2015 Apr 13.

Bohbot VD, Kalina M, Stepankova K, Spackova N, Petrides M, Nadel L. Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia*. 1998 Nov;36(11):1217-38.

Boldrini M, Underwood MD, Hen R, Rosoklja GB, Dwork AJ, John Mann J, Arango V. Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34(11): 2376-2389.

Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry*. 2002; 51: 342-344.

Bremner JD. Does stress damage the brain?. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 797-805.

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, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS. Reduced Volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2002; 51: 273-279.

Brummelte, S., and Galea, L. A. Chronic high corticosterone reduces neurogenesis in the dentate gyrus of adult male and female rats. *Neuroscience* 2010b; 168, 680–690.

Burmeister M. Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 522-532.

Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G. Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol Bull.* 1995; 117: 285-305.

Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2004; 132: 141-147.

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.

Carballedo A, Morris D, Zill P, Fahey C, Reinhold E, Meisenzahl E, Bondy B, Gill M, Möller HJ, Frodl T. Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism and Early Life Adversity Affect Hippocampal Volume. *AmJ Med Genet Part B.* 2013 Mar; 162B: 183-190.

Charness ME. Brain lesions in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1993; 17: 2-11.

Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J. Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl 14:11-4.

Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry.* 2001b; 50: 260-265.

Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Saunders WB, Weiner RD. White matter hyperintensity on magnetic resonance imaging: clinical and neuroanatomic correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience.* 1989; 1: 135-144.

Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, Figiel MC, Spritzer CE. Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50: 7-16.

Coleman PD, Flood DG. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1987; 8: 521-545.

Convit A, McHugh P, Wolf OT, de Leon MJ, Bobinski M, De Santi S, Roche A, Tsui W. MRI volume of the amygdala: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. *Psychiatry Res.* 1999; 90 (2): 113-123.

Cotter D, Hudson L, Landau S. Evidence for orbitofrontal pathology in bipolar disorder and major depression, but not in schizophrenia. *Bipolar disorders.* 2005 Aug;7(4):358-69.

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

De Kloet ER, Rosenfeld P, Van Ekelan JA, Suntuano W, and Levine S. Stress, glucocorticoids and development. *Prog Brain Res.* 1988; 73: 101-120.

De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998; 19: 269-301.

Deveci A, Aydemir O, Taskin O, Tanelli F, Esen-Danaci A. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in conversion disorder: a comparative study with depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;61:571-3.

Dinan T. Novel approaches to the treatment of depression by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Hum Psychopharmacol.* 2001 Jan; 16(1): 89-93.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature.* 1997; 386(6627): 824-827.

Drevets WC, Raichle ME. Neuroanatomical circuits in depression: implications for treatment mechanisms. *Psychopharmacol Bull.* 1992; 28(3):261-74.

Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: The anatomy of melancholia. *Ann Rev Med.* 1998; 49: 341-361.

Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11: 240-249.

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

Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropharmacology*. 2001; 25: 836-844.

Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52: 747-755.

Eichenbaum H, Otto T, Cohen NJ. The hippocampus- what does it do? *Behav Neural Biol*. 1992; 57 (1): 2-36.

Eichenbaum, H. What H.M. taught us. *J. Cogn. Neurosci.* (2013). 25, 14–21. doi:10.1162/jocn_a_00285

Fava, M, und Kendler, K.S. Major depressive disorder. *Neuron*. 2000; 28: 335-341.

Figiel GS, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Rao VP, Nemeroff CB, Boyo OB. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: A comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. *Neurobiol Aging*. 1991; 12: 245-247.

Finke C, Kopp UA, Pajkert A, Behrens JR, Leypoldt F, Wuerfel JT, Ploner CJ, Prüss H, Paul F. Structural Hippocampal Damage Following Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Biol Psychiatry*. 2015 Feb 26. pii: S0006-3223(15)00149-3.

Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Map*. 2008 Jun;29(6):683-95.

Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *European Neuropsychopharmacology*. 2004 ;14 Suppl 5:S503-10.

Frank E. Conceptualization and rationale for consensus definitions. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48: 851-855.

Frazer A. Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.* 1997; 17 Suppl. 1: 2S- 18S.

Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Hahn K, Möller HJ. Enlargement of amygdala volumes in patients with a first episode of major depression. *Biol Psychiatry.* 2002; 51: 708-714.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Möller HJ. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1112-1118.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Jäger M, Groll C, Bottlender R, Leinsinger G, Möller HJ. Larger amygdala volumes in first depressive episode. *Biol Psychiatry.* 2003; 53: 338-344.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, Baghai T, Rujescu D, Leinsinger G, Bottlender R, Schüle C, Zwanzger P, Engel R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61: 177-183.

Frodl T, Schüle C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, Bottlender R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Apr;64(4):410-6.

Frodl T, Skokauskas N, Frey EM, Morris D, Gill M, Carballo A. BDNF Val66Met genotype interacts with childhood adversity and influences the formation of hippocampal subfields. *Hum Brain Mapp.* 2014. Dec;35(12):5776-83.

Fuchs E. Alterations of neuroplasticity in depression: the hippocampus and beyond. *European Neuropsychopharmacology.* 2004; 14: S481-S490.

Gallagher M, Landfield PW, McEwen B, Meaney MJ, Rapp PR, Sapolsky R, West MJ. Hippocampal neurodegeneration in aging. *Science.* 1996; 274: 484-485.

Gervasoni N., Aubry JM, Bondolfi G, Osiek C, Schwab M, Bertschy G, Karege F. Partial normalization of serum brain-derived neurotrophic factor in remitted patients after a major depressive episode. *Biol Psychiatry*. 2005; 51:234-8.

Glickman SE, Higgins TJ, Isaacson RL. Some effects of hippocampal lesions on the behavior of Mongolian gerbils. *Physiol Behav*. 1970 Aug;5(8):931-8.

Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255:381-6.

Gould E. Serotonin hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21: 46S-51S.

Graham J, Salimi-Khorshidi G, Hagan C, Walsh N, Goodyer I, Lennox B, Suckling J. Meta-analytic evidence for neuroimaging models of depression: state or trait? *J Affect Disord*. 2013 Nov;151(2):423-31.

Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER. Depression: a neglected major illness. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54(11): 419-24.

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

Gross G, Klosterkötter J, Schüttler R. 50 Jahre Psychiatrie. Schattauer Verlag. 1999.

Guy W. ECDEU Assessment manual for Psychopharmacology. US Dept. Health. 1976.

Guze BH, Szuba MP. Leukencephalopathy and major depression. *Psychiatry Res*. 1992; 45: 169-175.

Hanks SD, Flood DG. Region-specific stability of dendritic extent in normal human aging and regression in Alzheimer's disease. *Brain Res*. 1991; 540: 62-82.

Harding AJ, Halliday GM, Krill JJ. Variation in hippocampal neuron number with age and brain volume. *Cereb Cortex*. 1998; 8: 710-718.

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.

Hayley S, Du L, Litteljohn D, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, Poulter MO, Anisman H. Gender and brain regions specific differences in brain derived neurotrophic factor protein levels of depressed individuals who died through suicide. *Neurosci Lett*. 2015 May 29;600:12-16.

Herrmann M, Wallesch CW. Depressive changes in stroke patients. *Disabil Rehabil*. 1993; 15(2): 55-66.

Hickie I, Naismith S, Ward PB, Turner K, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late- onset depression. *Br J Psychiatry*. 2005; 186: 197-202.

Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance. *Biol Psychiatry*. 1995; 37: 151-160.

Holsboer F, Gerken A, Stalla G, Muller O. Blunted aldosterone and ACTH release after human CRH administration in depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1987; 144: 229-231.

Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord*. 2001; 62: 77-91.

Hong YP, Lee HC, Kim HT. J Treadmill exercise after social isolation increases the levels of NGF, BDNF, and synapsin I to induce survival of neurons in the hippocampus, and improves depression-like behavior. *Exerc Nutrition Biochem*. 2015 Mar;19(1):11-8.

Howard RJ. White matter changes in late onset depression: A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1993; 8: 183.185.

Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2008;42:521-5.

Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM, Figiel GS, Na C, Escalona PR, Boyko OB, Nemeroff CB, Krishnan KR. A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Res.* 1991; 40: 95-99.

Illesley JE, Mofitt APR, O'Carroll RE. An analysis of memory dysfunction in major depression. *J Affect Disord.* 1995; 35: 1-9.

Isacsson G, Boethius G, Bergman U. Low level of antidepressant prescription for people who later commit suicide: 15 years of experience from a population-based drug database in Sweden. *Acta Psychiatr Scand.* 1992; 85(6): 444-8.

Jack CR, Petersen R, Xu Y, O'Brien P, Smith G, Ivnik R, Tangalos E, Kokmen E. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998; 51: 993-999.

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

Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev.* 1991; 12: 118-134.

Jacoby RJ, Levy R, Bird JM. Computed tomography and the outcome of affective disorder: A follow-up study of elderly patients. *Br J Psychiatry.* 1981; 139: 288-292.

Janssen J, Hulshoff Pol HE, Lampe IK, Schnack HG, de Leeuw FE, Kahn RS, Heeren TJ. Hippocampal Changes and White Matter Lesions in Early-Onset Depression. *Biol Psychiatry.* 2004; 56: 825-831.

Jarrard LE. On the role of hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav Neural Biol.* (1993) 60(1):9-26

Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet.* 1976;2: 924-926.

Kempton MJ, Salvador Z, Munafo M, Geddes J, Simmons A, Frangou S, Williams S. Structural Neuroimaging Studies in Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68 (07): 675-690.

Kendler KS. Gender differences in the genetic epidemiology of major depression. *J Gender Specific Med.* 1998; 1: 28-31.

Kendler KS. Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 587-593.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003; 289: 3095-3105.

Khan AA, Gardner CO, Prescott CA, Kendler KS. Gender differences in the symptoms of major depression in opposite-sex dizygotic twin pairs. *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 1427-1429.

Kim DH, Payne ME, Levy RM, MacFall JR, Steffens DC. APOE genotype and hippocampal volume change in geriatric depression. *Biol Psychiatry.* 2002; 51: 426-429.

Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci.* 1996; 58: 1475-1483.

Kobayashi S, Okada K, Yamashita K. Incident of silent lacunar lesions in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factors. *Stroke.* 1991; 22: 1379-1383.

Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar disorders.* 2008;10(1):1-37.

Kraft A, Grimsen C, Kehrer S, Bahnemann M, Spang K, Prass M, Irlbacher K, Köhnlein M, Lipfert A, Brunner F, Kastrop A, Fahle M, Brandt SA. Neurological and neuropsychological characteristics of occipital, occipito-temporal and occipito-parietal infarction. *Cortex.* 2014 Jul;56:38-50.

Kranz GS, Hahn A, Baldinger P, Haeusler D, Philippe C, Kaufmann U, Wadsak W, Savli M, Hoeflich A, Kraus C, Vanicek T, Mitterhauser M, Kasper S, Lanzenberger R. Cerebral serotonin transporter

asymmetry in females, males and male-to-female transsexuals measured by PET in vivo. *Brain Struct Funct.* 2014 Jan;219(1):171-83.

Krishnan K, Hays J, Blazer DG. MRI-Defined vascular depression. *Am J Psychiatry.* 1997; 154: 497-501.

Krishnan KR, Goli V, Ellinwood EH, France RD, Blazer DG, Nemeroff CB. Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. *Biol Psychiatry.* 1988; 23: 519-522.

Krishnan KR, McDonald WM, Doraiswamy PM, Tupler LA, Husain M, Boyko OB, Figiel GS, Ellinwood EJ JR. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1993; 243: 41-46.

Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, Figiel GS, Boyko OB, Ellinwood EH, Nemeroff CB. Magnetic Resonance imaging of the caudate nuclei in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49: 553-557.

Kronmüller KT, Schröder J, Köhler S, Götz B, Victor D, Unger J, Giesel F, Magnotta V, Mundt C, Essig M, Pantel H. Hippocampal volume in first episode and recurrent depression. *Psychiatry Res.* 2009; 174(1): 62-6.

Kuhn HG, Palmer TD, Fuchs E. Adult neurogenesis: a compensatory mechanism for neural damage. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251: 152-158.

Kuroda Y, McEwen BS. Effect of chronic restraint stress and tianeptine on growth factors, growth-associated protein-43, and microtubule-associated protein 2 mRNA expression in rat hippocampus. *Mol Brain Res.* 1998; 59: 35-39.

Landfield PW, Eldridge JC. Evolving aspects of the glucocorticoid hypothesis of brain aging: hormonal modulation of neuronal calcium homeostasis. *Neurobiol Aging.* 1994; 15: 579-588.

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

Lauder JM. Neurotransmitter as growth regulatory signals: a role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci.* 1993; 16: 233-240.

Lenze E, Sheline Y. Absence of striatal volume differences between healthy depressed subjects and matched comparisons. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 1989-1992.

Lesser IM, Miller BL, Boone KB, Hill-Gutierrez E, Mehringer CM, Wong K, Mena I. Brain injury and cognitive function in late-onset psychotic depression. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience.* 1991; 3: 33-40.

Liotti, M., and Mayberg, H.S. The role of functional neuroimaging in the neuropsychology of depression. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2001; 23, 121-136.

Little K, Olsson CA, Whittle S, Youssef GJ, Byrne ML, Simmons JG, Yücel M, Foley DL, Allen NB. Association between serotonin transporter genotype, brain structure and adolescent-onset major depressive disorder: a longitudinal prospective study. *Transl Psychiatry.* 2014 Sep 16;4

Lloyd AJ, Ferrier IN, Barber R, Gholkar A, Young AH, O'Brien JT. Hippocampal volume change in depression: late- and early-onset illness compared. *Br J Psychiatry.* 2004; 184: 488-495.

Lyons DM, Parker KJ, Zeitzer JM, Buckmaster CL, Schatzberg AF. Preliminary evidence that hippocampal volumes in monkeys predict stress levels of adrenocorticotrophic hormone. *Biol Psychiatry.* 2007 Nov 15; 62 (10): 1171-4.

Lyons DM, Yang C, Sawyer-Glover AM, Moseley ME, Schatzberg AF. Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58: 1145-1151.

MacMaster FP, Kusumakar V. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Medicine.* 2004; 2: 1-6.

MacQueen GM, Galway TM, Hay J, Young LT, Joffe RT. Recollection memory deficits in patients with major depressive disorder predicted by past depressions but not current mood state or treatment status. *Psychol Med.* 2002; 32: 251-258.

- MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2008; 64:880-3.
- MacQueen GM. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci*. 2003; 100: 1387-1392.
- MacQueen GM. Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neuroscience*. 2009; 34(5): 343-9.
- Madsen TM, Kristjansen PE, Bolwig TG, Wörtwein G. Arrested neuronal proliferation and impaired hippocampal function following fractionated brain irradiation in the adult rat. *Neuroscience*. 2003; 119: 635-642.
- Maguire EA, Nannery R, Spiers HJ. London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*. 2006;16(12):1091-101.
- Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jan;38:173-92.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neuroscience*. 2000; 20: 9104-9110.
- Manji, H.K., Drevets, W.C., and Charney, D.S. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med*. 2001; 7, 541-547.
- Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*. 1994; 6: 428-442.
- McDonald WM, Krishnan KR. Magnetic Resonance in patients with affective illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1992; 241: 283-290.

- McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in Patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neuroscience*. 2009;;34: 41-54.
- Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*. 1994; 6: 358-370.
- Mervaala E, Föhr J, Könönen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J. Quantitative MRI of the Hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med*. 2000; 30: 117-125.
- Mesulam MM. Neuroplasticity failure in Alzheimer`s disease: bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron*. 1999; 24: 521-529.
- Möller J.-J., LauxG., Kapfhammer H.-P. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Springer. 2008.
- Moser MB, Moser EI. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*. 1998;8(6):608-19
- Müller MB, Lucassen PJ, Yassouridis A, Hoogendijk WJ, Holsboer F, Swaab DF.. Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2001 Nov;14(10):1603-12.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349(9064): 1498-504.
- Nadel L, Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*. 1997 Apr;7(2):217-27.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002; 34: 13-25.

- Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 935-937.
- Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Crafts S, Richards K, Alderson AI. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 527-533.
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neuroscience*. 1995; 15: 7539-7547.
- Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neuroscience*. 1996; 16: 2365-2373.
- Niemann K, Hammers A, Coenen VA, Thron A, Klosterkötter J. Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn. *Psychiatry Res*. 2000; 99: 93-110.
- Nolen-Hoeksema S. Sex differences in unipolar depression: evidence and theory. *Psychol Bull*. 1987; 101: 259-282.
- Norrholm SD, Ouimet CC. Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse*. 2001; 42: 151-163.
- O'Brien JT. The "glucocorticoid cascade" hypothesis in man. *Br J Psychiatry*. 1997; 170: 199-201.
- O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels and cognition in elderly depressed subjects. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 2081-2090.
- Oh DH, Son H, Hwang S, Kim SH. Neuropathological abnormalities of astrocytes, GABAergic neurons, and pyramidal neurons in the dorsolateral prefrontal cortices of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 May;22(5):330-8.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971; 9: 97-113.

Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci*. 1998; 95: 13290-13295.

Palmer SM, Crewther SG, Carey LM; START Project Team. A meta-analysis of changes in brain activity in clinical depression. *Front Hum Neurosci*. 015 Jan 14;8:1045.

Pantel J, Schröder J, Essig M, Popp D, Dech H, Knopp MV, Schad LR, Eysenbach K, Backenstrass M, Friedlinger M. Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. *J Affect Disord*. 1997; 42: 69-83.

Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11: 272-280.

Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 2005; 15(4): 411-23.

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Swan GE, Carmelli D. Brain structure in men remains highly heritable in the seventh and eighth decades of life. *Neurobiol Aging*. 2000; 21: 63-74.

Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Del Debbio A, Bianchi C, Mannari C, Martini C, Da Pozzo E, Schiavi E, Mariotti A, Roncaglia I, Palla A, Consoli G, Giovannini L, Massimetti G, Dell'Osso L. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord*. 2008;105:279-83.

Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, Young AH. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 214-220.

Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI, Babb CM, Csernansky JG. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 83-89.

Rabins PV, Pearlson GD, Aylward E, Kumar AJ, Dowell K. Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression. *Am J Psychiatry*. 1991; 148: 617-620.

Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, Overholser JC, Roth BL, Stockmeier CA. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 1085-1098.

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

Rajkowska, G. Histopathology of the prefrontal cortex in major depression: What does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits? *Prog Brain Res*. 2000a; 126, 397-412.

Raskin A, Friedman AS, DiMascio A. Cognitive and performance deficits in depression. *Psychopharmacol Bull*. 1982; 18: 196-202.

Rawlins JNP. A place for space and smells. *Nature*. 1999; 397:561-563

Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, Loken WJ, Thornton AE, Acker JD. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability. *Cereb Cortex*. 1997; 7: 268-282.

Rempel-Clower NL, Zola SM, Squire LR, Amaral DG. Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci*. 1996 Aug 15;16(16):5233-55.

Rothschild AJ, Benes F, Hebben N, Woods B, Luciana M, Bakanas E, Samson JA, Schatzberg AF. Relationships between brain CT scan findings and cortisol in psychotic and nonpsychotic depressed patients. *Biol Psychiatry*. 1989; 26: 565-575.

Rujescu D, Meisenzahl EM, Giegling I, Kirner A, Leinsinger G, Hegerl U, Hahn K, Möler H-J. Methionine homozygosity at codon 129 in the prion protein is associated with white matter reduction and enlargement of CSF compartments in healthy volunteers and schizophrenic patients. *Neuroimage*. 2002; 15: 200-206.

Rusch BD, Abercrombie HC, Oakes TR, Schaefer SM, Davidson RJ. Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: relations to anxiety syndroms. *Biol Psychiatry*. 2001; 50: 960-964.

Sacco R, Bisecco A, Corbo D, Della Corte M, d'Ambrosio A, Docimo R, Gallo A, Esposito F, Esposito S, Cirillo M, Lavorgna L, Tedeschi G, Bonavita S. Cognitive impairment and memory disorders in relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus. *J Neurol*. 2015 May 10.

Sanders AR, Detera-Wadleigh SD, Gershorn ES. Molecular genetics of mood disorders. *Neurobiology of Mental Illness*, Charney, Nestler, Bunney, eds. (New York: Oxford). 1999; pp. 299-316.

Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neuroscience*. 1990; 10(9): 2897-2902.

Sapolsky RM, Zola-Morgan S, Squire L. Inhibition of glucocorticoid secretion by the hippocampal formation in the primate. *J Neuroscience*. 1991; 11: 3695-3704.

Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 925- 935.

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

Saylam C, Uçerler H, Kitiş O, Ozand E, Gönül AS. Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. *Surg Radiol Anat*. 2006;28: 82-87.

Schatzberg AF. Major depression: causes or effects? *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1077-1079.

Schmaal, et al.. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry*. 2015 Jun 30.

Schwarze EW, Pawlitschko J. Autopsie in Deutschland: Derzeitiger Stand, Gründe für den Rückgang der Obduktionszahlen und deren Folgen. *Dtsch Arztebl*. 2003; 100(43): A 2802–8

Scott ML, Golden CJ, Ruedrich SL, Bisop RJ. Ventricular enlargement in major depression. *Psychiatry Res.* 1983 Feb;8(2):91-3.

Selye H, Tuchweber B. Stress in relation to aging and disease. In: Everitt A, Burgess J, editors. *Hypothalamus, Pituitary and Aging.* Springfield, IL: C.C. Thomas. 1976.

Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013 Feb;21(2):184-95.

Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. *Br J Psychiatry.* 1998; 172: 527-532.

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry.* 2003b; 160(8): 1516-1518.

Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport.* 1998; 9: 2023-2028.

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 Neuroscience.* 1999; 19: 5034-5043.

Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry.* 2000; 48: 791-800.

Sheline YI. Hippocampal atrophy in recurrent major depression a result of depression-induced neurotoxicity? *Proc Natl Acad Sci.* 1996; 93: 3908-3913.

Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry.* 2003a; 54(3):338-52.

Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns AS. Is subcortical disease associated with a poor response to antidepressants? Neurological, neuropsychological and neuroradiologic findings in late-life depression. *Psychol Med.* 1998; 28: 1015-1026.

Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of the brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neuroscience*. 1995; 15: 1768-1777.

Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders: review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*. 1997; 41: 86-106.

Soares JC. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neurosci Lett*. 2007; 427(3):142-7.

Starkmann MN, Gebarski SS, Berent S, Scheingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry*. 1992; 32: 756-765.

Starkmann MN, Giordani B, Berent S, Schork MA, Scheingart DE. Elevated cortisol levels in Cushing's disease are associated with cognitive decrements. *Psychosom Med*. 2001; 63: 985-993.

Stefanacci, L., Buffalo, E. A., Schmolck, H., and Squire, L. R. Profound amnesia after damage to the medial temporal lobe: a neuroanatomical and neuropsychological profile of patient E.P. *J. Neurosci.* (2000). 20, 7024–7036.

Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, MacFall JR, Krishnan KR. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry*. 2000; 48: 301-309.

Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: Recent findings, implications for classification, and future directions. *Biol Psychiatry*. 1998; 43: 705-712.

Stetler, C., and Miller, G. E. (2011). Depression and hypothalamic-pituitary- adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom. Med.* 73, 114–126. doi: 10.1097/PSY.0b013e31820ad12b

Strange BA, Fletcher PC, Henson RN, Friston KJ, Dolan RJ. Segregating the functions of human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Mar 30;96(7):4034-9.

Stratmann M, Konrad C, Kugel H, Krug A, Schöning S, Ohrmann P, Uhlmann C, Postert C, Suslow T, Heindel W, Arolt V, Kircher T, Dannlowski U. Insular and hippocampal gray matter volume reductions in patients with major depressive disorder. *PLoS One*. 2014 Jul 22;9(7)

Straub J, Plener PL, Sproeber N, Sprenger L, Koelch MG, Groen G, Abler B. Neural correlates of successful psychotherapy of depression in adolescents. *J Affect Disord*. 2015 Sep 1;183:239-46.

Sullivan EV, Pfefferbaum A, Swan GE, Carmelli D. Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus*. 2001; 11: 754-762.

Swerdlow NR, Koob GF. Dopamine, schizophrenia, mania and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behav Brain Sci*. 1987; 10: 197-245.

Tanis KQ, Newton SS, Duman RS. Targeting neurotrophic/ growth factor expression and signalling for antidepressant drug development. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 925-35.

Tham A, Engelbrektson K, Mathé AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58: 26-29.

Thome J, Sakai N, Shin K, Steffen C, Zhang YJ, Impey S, Storm D, Duman RS. cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment. *J Neuroscience*. 2000; 20: 4030-4036.

Thomas SJ, Shin M, McInnis MG, Bostwick JR. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy*. 2015 Apr;35(4): 433-49.

Ustün TB, Goldberg D, Cooper J, Simon GE, Sartorius N. New classification for mental disorders with management guidelines for use in primary care: ICD-10 PHC chapter five. *Br J Gen Pract*. 1995; 45(393):211-5.

- Vaidya VA, Marek GJ, Aghajanian GK, Duman RS. 5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex. *J Neuroscience*. 1997; 17: 2785-2795.
- Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA. Hippocampal volume in primary unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2000; 47: 1087-1090.
- Varnäs K, Halldin C, Hall H. Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Hum Brain Mapp*. 2004 Jul;22(3):246-60.
- Vasic N, Wolf ND, Grön G, Sasic-Vasic Z, Connemann BJ, Sambataro F, von Strombeck A, Lang D, Otte S, Dudek M, Wolf RC. Baseline brain perfusion and brain structure in patients with major depression: a multimodal magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*. 2015 Jun 30;40(4):140246.
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1957-1966.
- Voets NL, Zamboni G, Stokes MG, Carpenter K, Stacey R, Adcock JE.. Aberrant functional connectivity in dissociable hippocampal networks is associated with deficits in memory. *J Neurosci*. 2014 Apr 2;34(14):4920-8.
- Vogel T, Victor N, Lange HJ. Significance of pneumoencephalographic findings in schizophrenics. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1972;216(1):1-19.
- Von Gunten A, Fox NC, Cicolotti L, Ron MA. A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience*. 2000; 12: 493-498.
- Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(12): 2072-80.

Walter H. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. Schattauer. 2005.

Wang L, Leonards CO, Sterzer P, Ebinger M. White matter lesions and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2014 Sep;56:56-64.

Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, Charney DS, Neumeister A. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord.* 2004; 82: 253-258.

Whittle S, Lichter R, Dennison M, Vijayakumar N, Schwartz O, Byrne ML, Simmons JG, Yücel M, Pantelis C, McGorry P, Allen NB. Structural brain development and depression onset during adolescence: a prospective longitudinal study. *Am J Psychiatry.* 2014 May;171(5):564-71.

Williams MR, Galvin K, O'Sullivan B, MacDonald CD, Ching EW, Turkheimer F, Howes OD, Pearce RK, Hirsch SR, Maier M.. Neuropathological changes in the substantia nigra in schizophrenia but not depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Jun;264(4):285-96.

Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Loss of glucocorticoids fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 693-698.

Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT, MacQueen GM. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology.* 2007; 195: 357-67.

Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2008; 33: 361-7.

Zhu MY, Klimek V, Dilley GE, Haycock JW, Stockmeier C, Overholser JC, Meltzer HY, Ordway GA. Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry.* 1999; 46, 1275-1286.

Zola SM, Squire LR, Teng E, Stefanacci L, Buffalo EA, Clark RE. *J Neurosci*. Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. 2000; 1;20(1):451-63.

Zola-Morgan, S., Squire, L. R. & Amaral, D. G. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J. Neurosci.* (1986)6, 2950 –2967.

Zola-Morgan SM, Squire LR. The primate hippocampal formation: evidence for a time limited role in memory stage. *Science*. 1990; 250: 288-300.

Caetano SC, Fonseca M, Hatch JP, Olvera RL, Nicoletti M, Hunter K, Lafer B, Pliszka SR,

8. Abkürzungen

3-D-MPRAGE	T-1 gewichtetet dreidimensionale MRT-Untersuchungssequenz (3D-Magnetic prepared rapid gradientecho)
ACTH	<u>Adrenocorticotropes</u> Hormon- Hormon des Hypophysenvorderlappens
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
BDNF	Neurotropher Faktor (Brain-Derived Neurotrophic Factor)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BRAINS	Bildverarbeitungssoftware (Brain Research: Analysis of Images)
CA	Ammonshorn (Cornu Ammonis)- Anatomischer Bestandteil des Hippocampus
CGI	Clinical Global Impression
CREB	Intrazelluläres Signaltransduktionselement (cAMP response binding element)
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DSM IV	4. Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen
ECT	Elektrokrampftherapie (Electroconvulsive Therapy)
EHI	Edinburgh Handeness Inventory

fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of View (dreidimensionales Bilderfassungsfeld)
FTP	Protokoll zum Datentransfer zwischen Computern (File Transfer Protocol)
HDT	Hand Dominance Test
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (hypothalamic-pituitary-adrenal axis)
ICD 10	10. Auflage des Internationalen Klassifikationssystems (international classification of diseases)
LCSPT	Limbisch-Cortical-Striatum-Pallidum-Thalamischer Trakt-neuroanatomischer Regelkreis
NMDA	N-Methyl-D- Aspartat (NMDA)
MDD	Depressionserkrankung (Major Depressive Disease)
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NGF	Neurotropher Faktor (Nerve-Growth Factor)
PD	Protonendichte
PET	Positronenemissionstomographie
Pixel	Bildpunkt (picture of element)

ROI	zu untersuchende Region (Region of Interest)
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
T2H	Hyperintensitäten der weißen Hirnsubstanz auf T2 gewichteten MRT Sequenzen (T2 Hyperintensities)
TE	Echozeit (Time of Echo)
TR	Repetitionszeit (Time of Repeat)
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon (Schilddrüsensteuerhormon aus dem Hypophysenvorderlappen)
WST	Wortschatztest
VBM	Voxel basierte Morphometrie (Voxel-based Morphometry)
Voxel	Volumenelement (volume element)

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Relevante Symptome zur Diagnosestellung der Depression nach ICD-10; aus Möller et al. 2008

Abbildung 1.2: Diagnosestellung einer depressiven Episode nach ICD-10; aus Möller et al. 2008

Abbildung 1.3: Modellvorstellung zur Ätiopathogenese von Depressionen; aus Möller et al. 2008

Abbildung 1.4: Übersicht der Depressionsbehandlung; aus Möller et al. 2008

Abbildung 1.5: Topographie von Hippocampus, Fornix und Corpus callosum (aus Prometheus Atlas der Anatomie 2006)

Abbildung 1.6: Papez-Neuronenkreis (aus Trepel Lehrbuch der Neuroanatomie 4. Auflage 2008)

Abbildung 1.7: Limbisches System (Prometheus Atlas der Anatomie 2006).

Abbildung 1.8: Neuroanatomisches Modell der Stimmungsregulation (Schaubild aus Soares et Mann 1997)

Abbildung 1.9: Anatomisches Modell des Limbisch-Cortical-Striatal-Pallidal-Thalamischen Traktes (aus Sheline 2000)

Abbildung 1.10: Darstellung des Verhältnisses zwischen Hippocampus und der Hypothalamisch-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) unter Stresseinfluss (aus Sheline 2000).

Abbildung 3.1: Darstellung mehrerer MRT-Wichtungen

Abbildung 3.2: Transfer der MRT Daten

Abbildung 3.3: : Beispiel eines angepassten Koordinatensystems an die MRT-Sequenzen

Abbildung 3.4: Definition der Hippocampusstruktur

Abbildung 4.1 Hippocampusvolumen Linke/Rechte Hemisphere bei Remission/Keine Remission

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1: Demographische und klinische Daten

Tabelle 4.2: Hippocampusvolumina für Patienten und Kontrollprobande

11. Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwigs-Maximilians-Universität München.

Herrn Prof. H.-J. Möller danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit an seiner Klinik durchzuführen

Frau Prof. Dr. E. Meisenzahl-Lechner danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe

Herrn Prof. Dr. T. Frodl gilt mein Dank für die stets freundliche Betreuung, sowie die methodische und inhaltliche Unterstützung

Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. P. Falkai, der mir die Möglichkeit gab meine Arbeit unter seiner Führung zu Ende zu bringen und mir außerordentlich freundlich und hilfsbereit mit Rat und Tat zur Seite stand

Danken möchte ich auch allen anderen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Bildgebung“, sowie den Doktorandinnen und Doktoranden, die mit mir zusammen arbeiteten

Zuletzt möchte ich meiner Familie sehr herzlich danken, die viel Geduld und Rücksicht während der Fertigstellung der Arbeit aufbrachte und so maßgeblich zu ihrem Gelingen beitrugen