

Aus der Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

**Strukturelle Hippocampusveränderungen
im Erkrankungsverlauf bei depressiven Patienten
im Vergleich zu gesunden Probanden**

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

vorgelegt von
Ivana Šmajstrlová
aus
Čeladná

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Frodl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hartmut Brückmann
Prof. Dr. Wilfried Günther

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Nikolaos Koutsouleris

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 22.01.2009

Meiner lieben Schwester Kamila

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	III
VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABBILDUNGEN	V
VERZEICHNIS DER VERWENDETEN TABELLEN	VI
1 EINLEITUNG	1
1.1 DEPRESSION	1
1.1.1 Historischer Überblick	1
1.1.2 Begriffbestimmung	1
1.1.3 Definition und Symptomatik	2
1.1.4 Epidemiologie	2
1.1.5 Verlaufsformen	3
1.1.6 Ätiologie und Pathogenese	4
1.1.7 Fazit für hirnmorphologische Untersuchungen	7
1.2 LIMBISCHES SYSTEM UND SEINE FUNKTION	9
1.3 HIPPOCAMPUS	10
1.3.1 Anatomische Gliederung	10
1.3.2 Funktionelle Bedeutung	12
1.4 HIRNSTRUKTURELLE VERÄNDERUNGEN BEI DEPRESSIVEN STÖRUNGEN	13
1.4.1 Hippocampusvolumen	13
1.4.2 Amygdala	15
1.4.3 Gyrus cinguli	16
1.4.4 Thalamus	17
1.4.5 Präfrontaler Kortex, Basalganglien und Kleinhirn	17
2 FRAGESTELLUNG	18
3 METHODIK	19
3.1 Ethikkommission	19
3.2 Patienten	19
3.3 Probanden	22
3.4 Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer	22
3.5 Untersuchungsablauf	22

3.6 Zerebrale Magnetresonanztomographie	23
3.7 Experimentelle Untersuchungsbedingungen	25
3.7.1 MRT-Gerät und Protokoll	26
3.7.2 Nachbearbeitung der Datensätze mit Softwareprogrammen	26
3.7.3 Segmentierung der Datensätze	27
3.7.4 Bearbeitung der Zielregionen	29
3.7.5 Hippocampus	30
3.8 Demographische Daten	31
3.9 Hamilton Depressionsskala	32
3.10 Statistische Verfahren	32
3.11 Statistische Analysen	33
4 ERGEBNISSE	34
4.1 Demographische Daten	34
4.2 Hippocampusvolumen	37
4.3 Hippocampusvolumen und klinische Remission	39
4.4 Antidepressiva	42
4.5 Klinische Variablen und deren Korrelationen	44
5 DISKUSSION	45
5.1 Hypothese 1	45
5.2 Hypothese 2	47
5.3 Hypothese 3	49
5.3.1 Hippocampusvolumen im 3-Jahres Verlauf	49
5.4 Hypothese 4	50
5.5 Hypothese 5	53
5.6 Einschränkungen	55
6 ZUSAMMENFASSUNG	57
7 LITERATURVERZEICHNIS	59
8 DANKSAGUNG	71
9 CURRICULUM VITAE	72

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

3-D-MPRAGE	3-D-Magnetic prepared rapid acquisition gradientecho, T1 - gewichtete 3 - dimensionale MRT - Untersuchungssequenz
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANALYZE	Softwareverfahren
ANCOVA	Analysis of Covariance, Kovarianzanalyse
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BRAINS	Brain Research: Analysis of Images, Bildverarbeitungssoftware
CA3-Region	hippocampale Region im Cornu ammonis
cm	Zentimeter
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
d	Tag
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Diagnostischen und Statistisches Manual Psychischer Störungen, 4. Auflage
FOV	Field of View, dreidimensionales Bilderfassungsfeld
FTP	File Transfer Protocol, Protokoll zum Datentransfer zwischen Computern
H	Hypothalamus
HAMD	Hamilton Depressionsskala
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse
g	Gramm
ICD-10	International Classification of Diseases, Internationale Klassifikation der Erkrankungen 10. Auflage
kg	Kilogramm
KST	Kernspintomographie
l	links
LMA	limbisches Mittelhirnareal
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LTP	Langzeitpotenzierung

m	männlich
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
NO-Synthetase	Stickoxid-Synthetase
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PD	Protonendichte
PO	Area preoptica
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
r	rechts
ROI	Regions of Interest, Zielregionen
S	Septumkerne
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer
T1	T1 - gewichtete Sequenz in der Magnetresonanztomographie
T2	T2 - gewichtete Sequenz in der Magnetresonanztomographie
TE	Time of Echo, Echozeit
TR	Time of Repeat, Repetitionszeit, Wiederholungszeit
w	weiblich

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABBILDUNGEN

Abbildung 1	Kreislauf der Stimmungsregulation nach Soares und Mann	8
Abbildung 2	Teile des limbischen Systems	10
Abbildung 3	Zusammenfassendes Schema des limbischen Systems	11
Abbildung 4	Eigenschaften der verschiedenen MRT-Sequenzen	25
Abbildung 5	Darstellung des individuell angepassten Talairach-Koordinatensystems an einem strukturellen dreidimensionalen MRT-Datensatz	28
Abbildung 6	MRT-Aufnahmen vom Hippocampus und seinen anatomischen Grenzen	31
Abbildung 7	HAMD - Ergebnisse von Patienten mit großem Hippocampusvolumen im Vergleich zu Patienten mit kleinem Hippocampusvolumen	40
Abbildung 8	HAMD - Ergebnisse von Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden und großen hippocampalen Volumina im Vergleich zu Patienten mit kleinen hippocampalen Volumina	41
Abbildung 9	Signifikante Vergrößerung der linken hippocampalen Volumina bei Patienten, welche ihre Antidepressiva über die gesamten drei Jahre hinweg einnahmen	43

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN TABELLEN

Tabelle 1	Demographische und klinische Daten bei Patienten mit Major Depression (remittiert, nicht remittiert) und gesunden Kontrollpersonen	21
Tabelle 2	Demographische und klinische Daten bei Patienten mit Major Depression und gesunden Kontrollpersonen	35
Tabelle 3	Demographische und klinische Daten bei remittierten und nicht remittierten Patienten	36
Tabelle 4	Messdaten der hippocampalen Volumina bei Patienten mit Major Depression und gesunden Kontrollpersonen bei Baseline und Follow-up	38

1 EINLEITUNG

1.1 DEPRESSION

1.1.1 Historischer Überblick

Erste Kenntnisse über eine Philosophie der Affekte finden sich in der griechischen Antike zur Zeit der Vorsokratiker (Möller et al. 2003). Im sog. Corpus Hippokratikum, einer Sammlung medizinischer Schriften aus dem fünften Jahrhundert vor Christus, wird eine „Vier-Säfte-Lehre“ beschrieben. Unterschiedliche Temperamente gehen darin auf das Mischungsverhältnis der vier Körpersäfte Blut (sanguis), Schleim (phlegma), gelbe (chole) und schwarze Galle (melan - chole) zurück (Toellner et al. 2000). Ein Mensch, dessen vier Körpersäfte sich im Ungleichgewicht befinden, gilt als krank. Überwiegt beispielsweise die schwarze Galle, leidet der Mensch an **Melancholie**, einem mutlos-traurigen Zustand der Schwermütigkeit (Möller et al. 2003). Im Mittelalter versteht man unter dem Begriff Melancholie Traurigkeit und fixe Ideen. Erst im 19. Jahrhundert wird das Phänomen der Melancholie von der Bezeichnung Depression abgelöst. Emil Kraepelin (1856 – 1926), einer der wichtigsten Psychiater und Hirnforscher, ordnete im Jahre 1913 die Arten der Melancholie als „depressive Zustände“ in das „manisch-depressive Irresein“ ein (Möller et al. 2003). Henry Maudsley (1835 – 1918) verwendete den Begriff der affektiven Störung, Adolf Meyer (1866 – 1950) bevorzugte das Wort Depression (Toellner et al. 2000).

1.1.2 Begriffbestimmung

Der ethymologische Ursprung des Begriffs **Depression** leitet sich vom lateinischen *deprimere* ab, was in etwa niederdrücken bedeutet. Gemeint ist damit eine allgemeine seelisch-körperliche Herabgestimmtheit. Im wissenschaftlichen Bereich wird in diesem Zusammenhang häufig von affektiven Störungen oder affektiven Psychosen gesprochen (Faust et al. 1995).

1.1.3 Definition und Symptomatik

Eine Depression ist nach heutigem Verständnis eine seelische Erkrankung, welche durch Störungen des Gefühls, der Stimmung und des psychomotorischen Antriebs gekennzeichnet ist, und von körperlichen Störungen, anderen psychopathologischen Symptomen und sozialen Folgeerscheinungen begleitet sein kann (Machleidt et al. 2004).

Nach der gegenwärtig gültigen Internationalen Klassifikation der Erkrankungen (ICD-10) werden mindestens zwei der drei Hauptsymptome sowie zwei bis vier Zusatzsymptome benötigt, um die Diagnose einer Depression stellen zu können (Kasper 2000). Zu den Hauptsymptomen zählen depressive Verstimmung, Verlust von Interesse und Freude, verminderter Antrieb und erhöhte Ermüdbarkeit, zu den Zusatzsymptomen Schuld- und Wertlosigkeitsgefühle, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsminderung, Suizidgedanken und -handlungen, Schlafstörungen, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, außerdem das Auftreten psychotischer Symptomatik, eines somatischen Syndroms und einer Appetitminderung. Um eine Depression definieren zu können, müssen diese Haupt- oder Zusatzmerkmale mindestens zwei Wochen lang andauern.

1.1.4 Epidemiologie

Depression gehört zu den häufigsten psychischen Erkrankungen und tritt bei Menschen aller Nationalitäten, Kulturen und sozialen Schichten auf. Da diese psychische Störung von verschiedenen Wissenschaftlern unterschiedlich definiert wird, ist es schwierig, eine eindeutige Prävalenz anzugeben. Oft liegt dies an den definierenden Kriterien.

Die Lebenszeitprävalenz einer Depression variiert zwischen 10 und 18 %, ihre Punktprävalenz erreicht bis zu 7 %. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer. Das Erstmanifestationsalter liegt bei 50 % der Betroffenen vor dem 32. Lebensjahr (Rudolf et al. 2006). Die Punktprävalenz gemäß ICD-10 beträgt 10,9 % (Wittchen, Pittrow 2002). Unipolare Depressionen mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 20 % treten häufiger als bipolare affektive Störungen auf (Nöthen et al. 2004). 70 – 80 % aller depressiven

Erkrankungen rezidivieren und 20 – 30 % dauern vom Symptomverlauf her mindestens zwei Jahre (Kornacher, Wolfersdorf 2007).

Depressionen treten offensichtlich in allen sozialen Schichten ähnlich häufig auf (Weissman et al. 1991). In der Allgemeinpraxis weist mindestens jeder zehnte Patient eine depressive Störung auf (Rudolf et al. 2006). In Deutschland erkranken jährlich zwischen 2,4 und 4,5 von 1000 Erwachsenen neu an einer depressiven Erkrankung (Brunnhuber et al. 2005). Die Prävalenz der Altersdepression wird mit 15 bis 25 % angegeben (Rupprecht, Hampel 2006). Durchschnittlich 40 % der Bewohner in Heimen zeigen eine depressive Symptomatik, etwa 10 % leiden an einer Major Depression (Riedel-Heller et al. 2001). Auch im Rahmen somatischer Erkrankungen treten Depressionen auf, beispielsweise bei Morbus Parkinson, mit 30 bis 50 %, oder bei Karzinompatienten, mit 25 bis 40 % (Möller et al. 2003).

Die Major Depression ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Suizid (Birmaher et al. 1996). Zirka 90 % aller Suizide erfolgen im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen (Hegerl 2005). 20 bis 60 % aller depressiven Patienten geben Suizidversuche an, bei 15 % kommt es zur Selbsttötung (Brunnhuber et al. 2005). Dies führt zu dem Schluss, dass es sich bei Depression um die gefährlichste psychische Erkrankung handelt (Kornacher, Wolfersdorf 2007). Eine Depression mit psychotischen Merkmalen weist ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu einer schweren nicht psychotischen Major Depression auf (Vythilingam et al. 2003). Etwa ein Drittel aller schwer depressiven Patienten leiden zusätzlich an weiteren psychischen Störungen (Rudolf et al. 2006).

1.1.5 Verlaufsformen

Depressionen verlaufen in Form von Krankheitsphasen (Episoden), welche Wochen bis Monate, manchmal auch Jahre anhalten können. Bei 65 % aller Verlaufsformen handelt es sich um unipolare, bei 30 % um bipolare, und nur bei 5 % um ausschließlich manische Phasen (Rupprecht, Hampel 2006). 51 % der depressiven Patienten in einer Studie zeigten einen chronischen und/oder wiederkehrenden Krankheitsverlauf (Wittchen, Pittrow 2002). Das Auftreten einer depressiven Symptomatik kann je nach Kombination und Ausprägung zur Diagnose einer leichten, mittelgradigen oder schweren depressiven Störung führen.

1.1.6 Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen depressiver Syndrome sind in Anlage und Umwelt der Patienten zu suchen (Machleidt et al. 2004). Allgemein gesprochen bestimmt eine Vielzahl von Faktoren die individuelle Anfälligkeit einer Person, eine Krankheit zu entwickeln (Scherk et al. 2004). Im Fall einer Depression wird von einer multifaktoriellen Depressionsgenese oder auch von einem **Vulnerabilitätsmodell** gesprochen. Man unterscheidet darin die Faktoren Persönlichkeit, aktuelle psychosoziale Belastungen, genetische Prädisposition, Lichtentzug und Verlusterlebnisse. Eine fehlerhafte Interaktion dieser Faktoren kann zur Dysfunktion der Neurotransmittersysteme führen (Möller et al. 2003). Im Folgenden werden die wichtigsten Grundlagen der Depressionsgenese erläutert.

Psychosoziale Faktoren

Es wird angenommen, dass bei einem Teil depressiver Patienten **kritische Lebensereignisse** („life events“) von ätiopathologischer Bedeutung sind. Bei diesen einschneidenden biographischen Ereignissen handelt es sich vorwiegend um Verluste von Personen, die den Betroffenen nahe gestanden sind. Allerdings ist der Zusammenhang zwischen psychosozialen Auslösefaktoren und Depression offenbar unspezifisch (Rupprecht, Hampel 2006). In einer Studie wurde berichtet, dass sowohl psychosoziale wie auch physikalische Stressparadigmen in der klinischen Forschung und bei einigen Tiermodellen der Depression, eine Verminderung der hippocampalen Zellproliferation und Neurogenese verursachen (Malberg 2004). Ein geringeres hippocampales Volumen sieht eine erhöhte Vulnerabilität für psychologische Traumatisierung voraus (Vollmert et al. 2004). Es ist fraglich, ob das reduzierte Hippocampusvolumen als direkte Traumafolge einzuordnen ist oder später vielleicht als Folge im Zusammenhang mit einer Depression entstand. Frauen mit Missbrauch und posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) zeigten einen 16 % kleineren Hippocampus im Vergleich zu Frauen mit Missbrauch und ohne PTBS. Frauen mit Missbrauch und PTBS wiesen ein 19 % kleineres hippocampales Volumen relativ zu Frauen ohne Missbrauch oder PTBS auf (Bremner et al. 2003).

Genetik

Die genetische Disposition affektiver Erkrankungen konnte in vielen Studien und mittels molekulargenetischer Untersuchungen belegt werden. Bei den bipolaren Formen ist die Bedeutung der genetischen Prädisposition höher zu veranschlagen (Rupprecht, Hampel 2006).

Affektive Störungen sind genetisch komplex. Die Entstehung dieser Krankheiten wird durch das Auftreten von Mutationen in mehreren Genen einer Person bedingt. Diese Krankheitsdisposition kann durch den Einfluss exogener Faktoren zu einer Manifestation der Erkrankung führen (Nöthen et al. 2004).

Neurochemische Aspekte und Neuroanatomie der Neurotransmittersysteme

Verschiedene Neurotransmitter, hauptsächlich Serotonin, Noradrenalin und Acetylcholin wurden mit der Depression in Verbindung gebracht. Serotoninerge Neurone befinden sich in den Raphe-Kernen, vor allem im Nucleus raphe dorsalis. Die Faserprojektion erfolgt zu Hypothalamus, Riechhirn und limbischem System. Noradrenerge Neurone liegen im Locus coeruleus und in der Formatio reticularis der Medulla oblongata und der Pons. Die Fasern projizieren zu Hypothalamus, limbischem System, diffus in Neocortex, Vorderhorn und Seitenhorn des Rückenmarks. Die Fasern cholinergischer Neuronen verlaufen von Nucleus basalis, bestimmten Septumkernen über Gyrus cinguli und Fornix zum Neocortex und Hippocampus (Kahle, Frotscher 2002). Als Ursache einer Depression wird ein pathologisch verändertes Gleichgewicht dieser Neurotransmitter oder deren Mangel angesehen. In den Sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts wurden zahlreiche Hypothesen aufgestellt, die einen Serotonin-, Katecholamin- und Noradrenalinmangel als Ursache für die Entstehung depressiver Erkrankungen angesehen haben. Es wird von einer so genannten Amindefizithypothese gesprochen (Möller et al. 2003). In dieser wird postuliert, dass bei der Depression eine Noradrenalin- bzw. Serotonin-Regulationsstörung am Rezeptor vorliegt (Benkert 1979). Die Dysbalance im Stoffwechsel der biogenen Amine wird psychisch und/oder physiologisch ausgelöst (Stotz-Ingenlath, Frick 2006). In einigen PET-Studien konnte bei depressiven Patienten ein erhöhtes Serotonin-Bindungspotential im Thalamus oder eine Abnahme der striatalen Serotonin-Rezeptordichte unter Citalopram- sowie Paroxetin-Therapie nachgewiesen werden (Vollmert et al. 2004).

Affektive Störungen werden als Störungsbilder verstanden, die auf funktionelle Dysregulation zurückzuführen sind (Baumann et al. 2003). Die Neurotransmitter-Imbalancen verursachen ein gestörtes Überleben bestimmter Neuronenpopulationen im Hippocampus (Brunnhuber et al. 2005).

Neuroendokrinologie

Bei der Entstehung depressiver Erkrankungen spielen Störungen neuroendokriner Systeme eine Rolle. Von besonderer Bedeutung ist die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HHN-Achse) (Holsboer 2001). Der Hippocampus kontrolliert das System der HHN-Achse und interagiert mit ihm. Der Hypothalamus schüttet nach seiner Aktivierung durch Stressoren Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Vasopressin aus. Diese beiden Hormone gelten als zentrale Regulatoren der HHN-Achse und regen die Hypophyse zur Freisetzung von adrenokortikotropem Hormon (ACTH) an. ACTH stimuliert die Nebennierenrinde zur Bildung und Sekretion von Kortisol. Kortisol hemmt über eine negative Rückkopplung (Feedback) die Aktivität der HHN-Achse. Rezeptoren des CRH und des Vasopressins befinden sich in limbischen Regionen und regulieren somit als Modulatoren das emotionale Verhalten des Menschen (Ebner et al. 1999). Depressive Patienten haben Veränderungen in diesem Regelkreis, welche sich auf die Stressverarbeitung des Menschen auswirken. Störungen dieses Regelkreises können mittels des kombinierten Dexamethason-Tests nachgewiesen werden. Dieser Test gibt Hinweise auf die Wirksamkeit der antidepressiven Medikamente (Ising et al. 2005). Mit dem Dexamethason-Suppressionstest kann die Dysfunktion der HHN-Achse gemessen werden. Bis zu 50 % der Patienten mit Major Depression zeigen eine Dysregulation der HHN-Achse und dadurch keine Kortisol-Suppression nach Gabe von Dexamethason (Tiller et al. 1988). Die anhaltende Hyperkortisolämie bei depressiv Erkrankten führt zu einer verminderten Neuronenzahl im Hippocampus (Vollmert et al. 2004) und folglich zu einem reduzierten Hippocampusvolumen. Bei endogen depressiven Patienten wurde eine erhöhte Sekretion von Kortisol und bei ca. 65 % der Patienten eine fehlende oder stark verminderte Kortisol-Suppression nach Verabreichung von Dexamethason festgestellt (Benkert 1979).

Neuroanatomisches Modell der Depression und somatische Erkrankungen

Es gibt eine Reihe von somatischen und degenerativen Erkrankungen bei denen Depression vorkommen kann. Es handelt sich z. B. um Tumorleiden, Hirninfektionen, Epilepsie, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und Schädel-Hirn-Trauma (Möller et al. 2003). Bei diesen Krankheiten sind verschiedene Hirnstrukturen pathologisch verändert. Soares und Mann haben ein so genanntes neuroanatomisches Modell der Depression beschrieben. Das limbische System nimmt darin eine relevante Rolle ein. In diesem Modell wird angenommen, dass Veränderungen in Hirnstrukturen und deren Funktionen zur Entwicklung einer Depression führen können (Soares, Mann 1997). In Abbildung 1 wird dieses Modell

schematisch dargestellt. Der so genannte limbisch-thalamisch-kortikale Hauptregelkreis besteht aus Amygdala, Nucleus mediodorsalis thalami und medialem sowie ventrolateralem präfrontalen Kortex, der limbisch-striatal-pallidal-thalamischer Regelkreis besteht aus Striatum, dem ventralen Pallidum und den Strukturen des erstgenannten Regelkreises. Der zweite erwähnte Schaltkreis wirkt sich bei affektiven Erkrankungen vermindert inhibitorisch auf thalamo-kortikale Verbindungen aus (Bielau 2006). Auch das Kleinhirn beteiligt sich über Verbindungen zum Hirnstamm und zu limbischen Strukturen an der Stimmungsregulation (Scherk et al. 2004).

1.1.7 Fazit für hirnmorphologische Untersuchungen

In allen Fakten des Vulnerabilitätsmodells spielt der Hippocampus eine erhebliche Rolle. Im Hippocampus findet eine wesentliche Interaktion zwischen serotonerger System und endokrinologischem Regelkreis statt. Zudem spielt der Hippocampus im Neuroanatomischen Modell eine Hauptrolle. Herrmann et al. untersuchten beispielsweise depressive Veränderungen bei insgesamt 42 Patienten mit einzelnen linksseitigen Schlaganfällen. 21 Patienten davon litten an akuter, 21 an chronischer Aphasie. Die an akuter Aphasie erkrankten Patienten zeigten mittels einer CT-Scan-Analyse eine Korrelation zwischen der Schwere der Depression und ihren anterioren Gehirnläsionen (Herrmann et al. 1993). Einer anderen Studie zufolge führen Schädel-Hirn-Traumen sowie maligne Erkrankungen des zentralen Nervensystems zur Entwicklung einer depressiven Störung (Cummings 1994).

Zum einen scheinen Stressfaktoren direkt die Hippocampusmorphologie zu beeinflussen. Zum anderen ist die Hippocampusgröße sehr stark genetisch bedingt. Interessante Ergebnisse präsentierten Sullivan und Pitman in zwei Studien mit menschlichen Zwillingen. Demnach ist die Größe des Hippocampus vorwiegend genetisch bestimmt. Sullivan betont darüber hinaus aber auch, dass auch die Umwelt an der Größe des Hippocampus verantwortlich ist (Schatzberg 2002). Damit ist der Hippocampus eine sehr interessante Hirnregion für hirnstukturelle Untersuchungen.

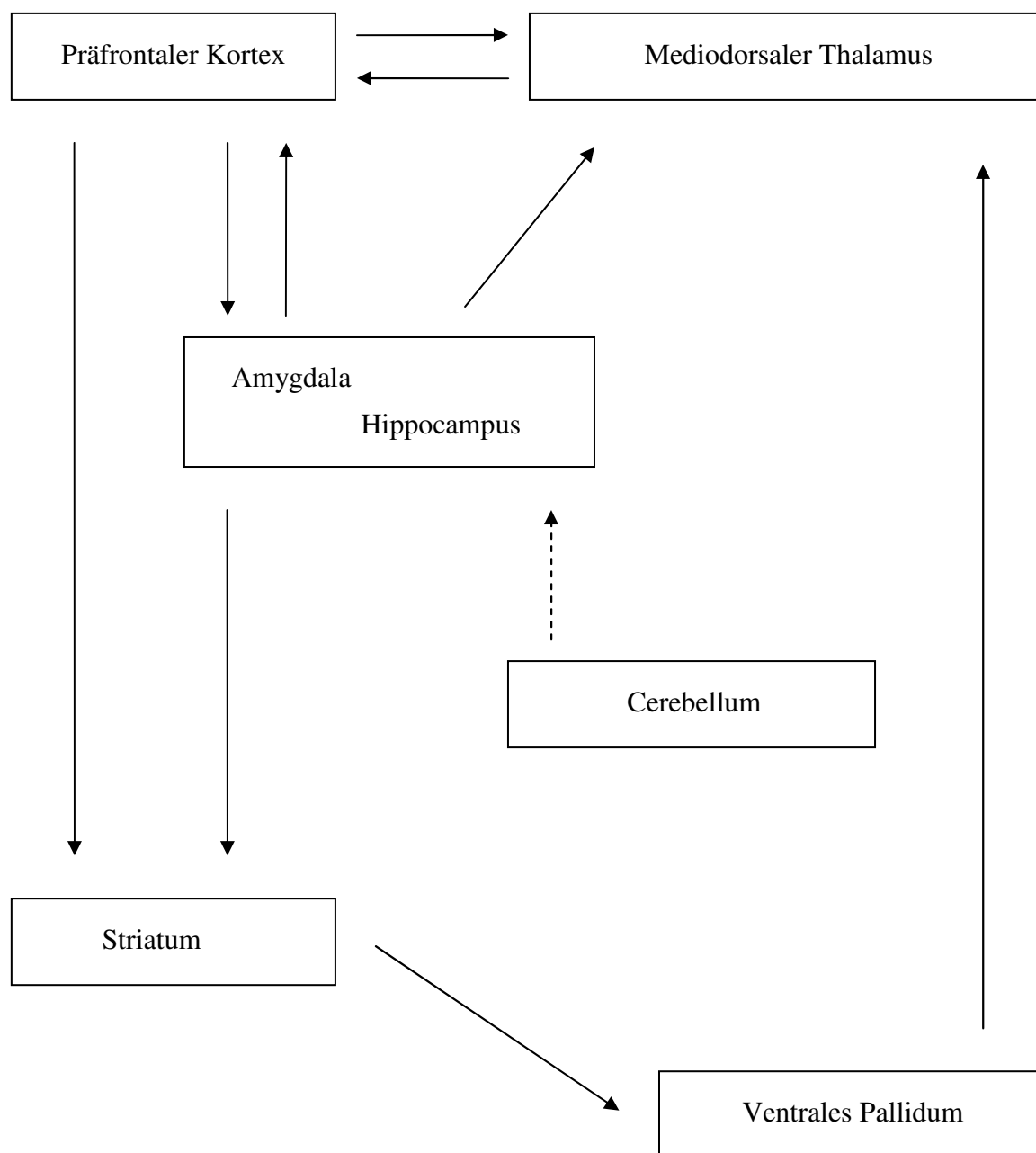


Abbildung 1: Kreislauf der Stimmungsregulation nach Soares und Mann. Übernommen aus Scherk et al. 2004.

1.2 LIMBISCHES SYSTEM UND SEINE FUNKTION

Der Begriff „limbus“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „Saum“. Dem limbischen System (Abbildung 2) werden Strukturen aus dem Telencephalon, Diencephalon und Mesencephalon zugeschrieben. Das Corpus callosum wird von diesen saumartig umgeben (Schiebler et al. 2003). Ein äußerer ringförmiger Abschnitt des limbischen Systems wird von Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli und Cortex entorhinalis gebildet. Zum inneren ringförmigen Abschnitt gehören Hippocampus retrocommissuralis, Hippocampus supracommissuralis und Corpus amygdaloideum. Fornix, Gyrus dentatus und Corpus mamillare sind weitere relevante Regionen des limbischen Systems.

Ferner zählen zum System Thalamusanteile, Riechhirn, Indusium griseum und Septumregion mit dem diagonalen Band von Broca. Diese Strukturen üben einen starken Einfluss auf emotionale und vegetative Parameter aus. Ebenso spielen sie eine große Rolle für Motivations- und Lernprozesse. Die Funktionsüberschneidungen im Bereich Emotion, Affektverhalten, Antrieb und Gedächtnis haben dazu geführt, das limbische System als zerebralen Manifestations- bzw. Entstehungsort von Gefühlen, Stimmungen, Strebungen und zahlreichen intellektuellen und kognitiven Leistungen anzusehen. Es wird auch als „viscerales Gehirn“ (visceral brain) bezeichnet (Goller 2000), weil es emotionale Vorgänge, die beispielsweise bei Wut, Freude, Sexualität, Angst, Hunger, Durst, Schlaf und Glück vorkommen, steuert. Das limbische System verbindet Informationen aus der Umwelt mit Informationen aus dem Körperinneren (Goller 2000).

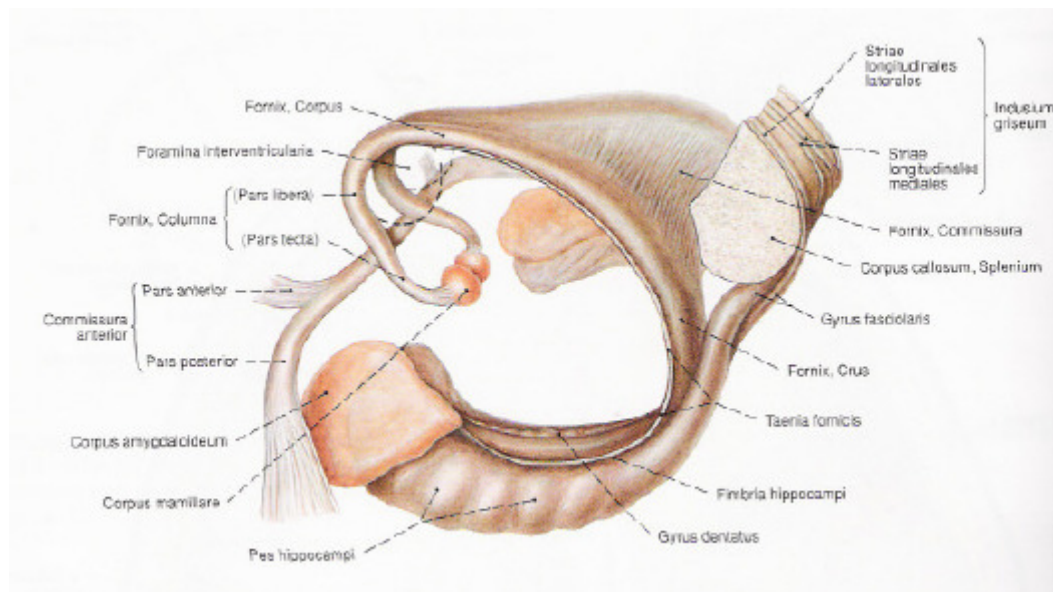


Abbildung 2: Teile des limbischen Systems ► beide Gewölbe, Fornices, und Commissura anterior; räumliches Schema; von links hinten gesehen. Übernommen aus Sobotta 2000.

1.3 HIPPOCAMPUS

1.3.1 Anatomische Gliederung

Der Hippocampus ist ein phylogenetisch altes Gebiet des Kortex cerebri und wurde zu großen Teilen durch die Neencephalisation in die Tiefe des Großhirns verlagert. Er befindet sich an der medialen Fläche des Lobus temporalis jeder Hemisphäre und nimmt eine C-Form ein. Sein Bogen ist nach okzipital gerichtet. Der basal liegenden Struktur *Hippocampus retrocommissuralis* (Abbildung 3), die um einen längs verlaufenden *Sulcus parahippocampalis* eingerollt ist, wird die meiste Differenzierung zugeschrieben. Ihre Fortsetzung wird als *Hippocampus supracommissuralis* bezeichnet. Der fast senkrecht stehende *Hippocampus precommissuralis* liegt rostral vor dem Genu corporis callosi.

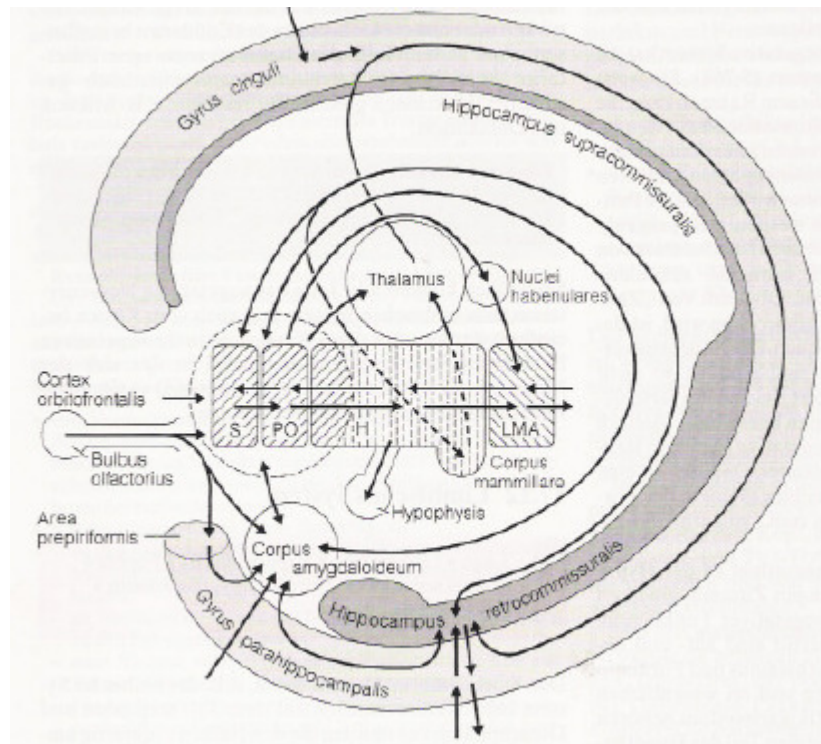


Abbildung 3: Zusammenfassendes Schema des limbischen Systems, bestehend aus dem ringförmig angeordneten limbischen Kortex mit einem inneren Ring (Hippocampus retrocommissuralis, Hippocampus supra-commissuralis, Corpus amygdaloideum) und einem äußeren Ring (Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli) sowie einer zentralen Einheit: S Septumkerne, PO Area preoptica, H Hypothalamus, LMA limbisches Mittelhirnareal; dazu gehören außerdem Teile des Thalamus und Nuclei habenulares. Übernommen aus Schiebler et al. 2003.

Der Gyrus parahippocampalis ist an der unteren Oberfläche des Gehirns erkennbar. Der Hippocampus wölbt sich von unten her in das Unterhorn des Seitenventrikels vor. Seine anterioren Abschnitte, *Pes hippocampi*, sind lappenartig vergrößert und bilden die *Digitationes hippocampi*. Am vorderen Ende des Gyrus parahippocampalis hat der Hippocampus Verbindung mit einer hakenförmigen Verdickung, dem *Uncus*. *Presubiculum* und *Parasubiculum* sowie die *Regio entorhinalis*, die zwischen Hippocampus und Gyrus parahippocampalis liegen, gehören zum Periarchicortex.

Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und Gyrus dentatus werden auch unter dem Begriff **Hippocampusformation** zusammen gefasst. Diese wird aus mehreren Gründen in die Pathogenese affektiver Störungen einbezogen.

Der **Fornix** ist das morphologisch auffälligste efferente Bündel des Hippocampus. Er beginnt mit der *Fimbria hippocampi*, einem Faserbügel und bildet einen posterioren Bogen, *Crus fornicis*. Unter dem Corpus callosum folgt das *Corpus fornicis*, das in der *Commissura fornicis*, mit dem Fornix der Gegenseite in Verbindung steht. Dann zieht der Fornix bis zur Commissura anterior, wo er sich in die beiden *Columnae fornicis* teilt und in den *Corpora mammillaria* endet (Abbildung 2).

Die dem Balken aufliegende Zellschicht *Indusium griseum* sowie zwei längs verlaufende Faserbündel, *Stria longitudinalis medialis* und *Stria longitudinalis lateralis*, bilden den Hippocampus supracommissuralis. Anterior folgt der Hippocampus precommissuralis.

1.3.2 Funktionelle Bedeutung

Der Hippocampus ist ein großes Integrationsgebiet, das über seine Verbindungen mit dem Hypothalamus, dem Gyrus cinguli und den Septumkernen das endokrine, viszerale und emotionale Geschehen beeinflusst. Er ist eine entscheidende Struktur, die bei Lern- und Gedächtnisprozessen eine große Rolle spielt, beispielsweise bei der Übernahme vom Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis. Weiters ist sie lebenswichtig für das episodische und deklarative Gedächtnis (Dhikav, Anand 2007). Neben diesen Funktionen scheinen ihm zahlreiche Aufgaben für das Zustandekommen von **Aggression**, **Affektverhalten**, **Bewusstsein**, **Motivation** und **Kognition** zuzukommen (Goller 2000). Der Hippocampus ist auch für die zeitliche Einordnung von Wahrnehmungen und Erlebnissen verantwortlich. In ihm fließen Informationen verschiedener sensorischer Systeme zusammen, die nach der Verarbeitung zum Kortex zurückgesendet werden. Der Hippocampus wird als supramodales Assoziationszentrum angesehen (Falkai et al. 2001). Im Gyrus dentatus des Hippocampus ereignen sich Zellgeburten, Reifungen zu Neuronen oder Neurogenese während der gesamten Lebenszeit von Menschen und Tieren (Malberg 2004).

1.4 HIRNSTRUKTURELLE VERÄNDERUNGEN BEI DEPRESSIVEN STÖRUNGEN

Hippocampus und Amygdala sind für schädigende Veränderungen besonders anfällig. Beide Hirnregionen sind für die Interpretation stressreicher Erfahrungen und die Wahl der geeigneten Reaktionen verantwortlich. Viele Botenstoffe und Hormone wie Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol sind an diesen Vorgängen beteiligt (McEwen 2004).

Daneben steuert das vegetative Nervensystem Atmung und Herztätigkeit, die körperlichen Grundfunktionen und auch das Immunsystem. Bestehen im Falle einer Depression langfristig chemische Ungleichgewichte in diesen Systemen, führen diese zu Veränderungen im menschlichen Körper. Chronischer Stress blockiert die Ausbildung neuer Neurone im Gyrus dentatus des Hippocampus während des Erwachsenenlebens. Aufgrund dieser Blockade werden viele Neurone im Hippocampus kleiner. Diesen Prozess bezeichnet man als *Remodeling* (McEwen 2004).

Im Folgenden werden Ergebnisse einiger Studien über hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit unipolaren affektiven Störungen beschrieben. Betroffen sind dabei vor allem diese Hirnregionen: Hippocampus, Amygdala, Gyrus cinguli, Thalamus, präfrontaler Kortex, Basalganglien und Kleinhirn.

1.4.1 Hippocampusvolumen

In einer Metaanalyse wiesen sieben von zwölf Studien ein reduziertes Hippocampusvolumen bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden nach. Es handelte sich dabei vor allem um die linke Struktur, die häufiger stärker betroffen war als die rechte (Campbell et al. 2004). Ein signifikanter Unterschied im Hippocampusvolumen wurde in einer aktuellen Studie zwischen nicht medizierten depressiven Patienten und gesunden Probanden beobachtet (Saylam et al. 2006). Eine weitere Untersuchung zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Verminderung der linken hippocampalen grauen Substanz und chronischer Depression (Shah et al. 1998). In einer anderen Metaanalyse zeichnete sich der gemessene Durchschnitt durch eine Reduktion des Hippocampusvolumens von 8 % auf der linken Seite und 10 % auf der rechten aus. Die Gesamtanzahl der depressiven

Episoden korrelierte signifikant mit der rechten, aber nicht mit der linken hippocampalen Volumenreduktion (Videbech, Ravnkilde 2004).

Bei Vorliegen einer rezidivierenden depressiven Störung wurde häufig eine Volumenreduktion des Hippocampus beschrieben. Auch bei Erstmanifestation einer depressiven Episode trat bei Männern eine Verkleinerung der grauen Substanz des Hippocampus auf, bei beiden Geschlechtern eine Verkleinerung der weißen Substanz dieser Struktur (Frodl et al. 2004a). Depressive Patienten mit spätem Krankheitsausbruch zeigten vermehrt links medial temporale Atrophie im Vergleich zu depressiven Patienten mit frühem Ausbruch (Greenwald et al. 1997). Bremner et al. fanden 19 % kleinere linke hippocampale Volumina bei 16 depressiven Patienten in Remission bei gleicher Anzahl von Kontrollpersonen. Unterschiede bei der Größe des Temporallappens bestätigten sich nicht (Bremner et al. 2000). Depressive im Alter von über 65 Jahren hatten kleinere rechte und linke Hippocampusvolumina (Steffens et al. 2000).

Signifikante Haupteffekte der Diagnose Major Depression wurden für das gesamte sowie posteriore, aber nicht für das anteriore Hippocampusvolumen gefunden (Neumeister et al. 2005). Einige Studien mit nicht medizierten symptomatisch depressiven Patienten sowie remittierten Patienten mit Major Depression zeigten neurokognitive Defizite, welche Gedächtnis sowie räumliches Lernen mit einschlossen. Diese Defizite wurden in Verbindung mit einer posterioren hippocampalen Dysfunktion im Gegensatz zu einer anterioren Hippocampusfunktion gebracht (Dudel et al. 2001).

Ein reduziertes Volumen des linken Hippocampus zeigte sich bei Frauen mit Major Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, die in der Kindheit traumatische Erlebnisse erlitten hatten (Vythilingam et al. 2002).

Bei vielen, aber nicht bei allen neurobildgebenden Studien über Major Depression wurde von einem reduzierten Hippocampusvolumen berichtet. In einer Studie mit jüngeren Depressiven (Posener et al. 2003), die im Durchschnitt weniger als eine vorhergehende depressive Episode aufwiesen und in der akuten depressiven Phase untersucht wurden, fand sich kein Unterschied im rechten oder linken Hippocampusvolumen im Vergleich zu Testpersonen. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der Form des Hippocampus. In einer älteren Studie (Pantel et al. 1998) unterschieden sich depressive

Patienten von gesunden Probanden sowie kognitiv beeinträchtigte Depressive, kognitiv unbeeinträchtigte Depressive und gesunde Testpersonen in Bezug auf die Volumina der Amygdala-Hippocampus-Komplexes nicht.

Eine negative Korrelation zwischen dem Hippocampusvolumen und der Anzahl der Tage, in der die Patientinnen nicht mit Antidepressiva therapiert wurden, stellten die Autoren in einer Studie fest. Für den Zeitraum, in welchem die Betroffenen Antidepressiva einnahmen, bestand kein signifikanter Zusammenhang. Daraus folgernd vermuten die Untersuchenden einen möglichen neuroprotektiven Effekt von Antidepressiva. Eine Wechselwirkung zeigte sich auch zwischen abnehmendem hippocampalen Volumen und längerer kumulativer Krankheitsdauer (Sheline et al. 2003). Die Summe der vorherigen depressiven Episoden, das frühe Alter beim Krankheitsausbruch und die längere Dauer, während der die Major Depression unbehandelt blieb, trugen zu einem hippocampalen Volumenverlust bei (Neumeister et al. 2005). Die Volumenabnahme dieser Struktur korreliert mit der Erkrankungsdauer, dem Ausmaß der Depression sowie der Ausprägung bestimmter Persönlichkeitsmerkmale (Vollmert et al. 2004).

Diese Ergebnisse stützen damit die Stresstoxizitätshypothese. Diese erwartet während des Fortgangs einer depressiven Episode niedrige hippocampale Volumina. Aus diesem Grund wurde eine prospektive Verlaufsuntersuchung durchgeführt (Frodl et al. 2004b). Nach einem Jahr hatten sich keine signifikanten Veränderungen im Hippocampusvolumen bei Patienten oder gesunden Kontrollpersonen bei Baseline und während des 1-Jahres Follow-up ergeben. Trotzdem zeigten sich zur Zeit der Verlaufsuntersuchung bei nicht remittierten Patienten signifikant verminderte hippocampale Volumina beidseits im Vergleich zu remittierten Patienten.

1.4.2 Amygdala

In einer bildgebenden Untersuchung zeigten 30 stationäre Patienten, die sich derzeit in ihrer ersten depressiven Episode befanden, signifikant größere Amygdalavolumina in beiden Hemisphären im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. In der Patientengruppe bestand keine signifikante Korrelation zwischen den Amygdalavolumina und dem Alter, dem Alter

bei Krankheitsausbruch, Krankheitsdauer sowie der Schwere der Depression (Frodl et al. 2002b). In einer anderen Arbeit präsentierten Patienten mit der rezidivierenden Episode einer Major Depression signifikant kleinere Amygdalavolumina im Vergleich zu Patienten mit der ersten depressiven Episode (Frodl et al. 2003).

Eine aktuelle Studie beschrieb vergrößerte Amygdala bei Individuen mit kürzlich begonnener Major Depression und bipolarer Störung. Vermindert war diese Struktur dagegen bei Kindern und Jugendlichen mit Major Depression und bei Jugendlichen mit bipolarer Störung (Leppänen 2006). 62 Patienten mit Temporallappenepilepsie und Major Depression zeigten eine Vergrößerung beider Amygdala. Es fanden sich keine Befunde betreffend der Amygdalavolumina in Verbindung mit Aggression, Dysthymie oder Geschlecht (van Elst et al. 2000). Patienten mit Dysthymie wiesen eine Vergrößerung der rechten und linken Amygdalavolumina auf. Unter diesen Patienten wiesen Frauen im Vergleich zu Männern größere Amygdalavolumina auf (van Elst et al. 1999).

1.4.3 Gyrus cinguli

In einer aktuellen Studie von Hajek und Kollegen zeigte sich eine signifikante Volumenreduktion des subgenualen Cingulums bei Patienten mit unipolarer Depression. Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit war die signifikante Abnahme des Volumens des linken subgenualen Cingulums bei Patienten mit positiver Familienanamnese im Vergleich zu gesunden Probanden ohne positive Familienanamnese (Hajek et al. 2008).

Weiterhin wies eine Studie, bei der 31 Patienten mit unipolarer Depression (24 weiblich, 7 männlich) mit 31 gesunden Probanden verglichen wurden, bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen signifikant kleinere mittlere Volumina des anterioren wie auch posterioren bilateralen cingulären Cortex nach (Caetano et al. 2006). In einer anderen Studie zeigten Untersuchungen an verstorbenen depressiven Patienten neuropathologische Veränderungen mit einer verminderten Gliazellen-Dichte im anterioren Gyrus cinguli (Cotter et al. 2002).

1.4.4 Thalamus

Dupont et al. und Strakowski et al. fanden in ihren Studien bei Patienten mit Depression keine Volumenzunahme des Thalamus im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Dupont et al. 1995, Strakowski et al. 1999). Eine andere bildgebende Untersuchung stellte bei Patienten mit unipolarer depressiver Störung keine strukturellen Veränderungen des Thalamus fest (Beyer, Krishnan 2002).

1.4.5 Präfrontaler Kortex, Basalganglien und Kleinhirn

Eine Studie aus dem Jahr 2004 beschrieb bei Patienten mit unipolarer depressiver Störung eine Volumenverminderung einzelner Kleinhirnregionen, im präfrontalen Kortex, in den Basalganglien, vor allem aber im Pallidum und im Nucleus caudatus auf. Weiterhin zeigte sich bei diesen Patienten ein verkleinerter Hippocampus. Auch fanden sich zahlreiche Läsionen der weißen Substanz sowie eine vergrößerte Hypophyse (Scherk et al. 2004). Ein verringertes Frontallappenvolumen und eine verringerte zerebrale Asymmetrie wurden bei Patienten mit einer Major Depression festgestellt. Neben struktureller Volumenverminderung in subgenualen präfrontalen Arealen (Drevets et al. 1997) wurde in dorsolateralen und orbitalen präfrontalen Kortexarealen in einer Studie zu unipolarer Depression eine Verminderung von Neuronenzahl und Gliazellen-Dichte in einer oder mehreren Kortexschichten gedeutet. Es kamen fokale Signalhyperintensitäten in der T2-Wichtung vorzugsweise im tiefen subkortikalen Marklager, in den Basalganglien und auch periventrikulär vor (Bielau 2006).

Im externen Pallidum und im Hypothalamus einer jüngeren Untersuchung ergaben sich strukturelle Veränderungen. Die Volumenreduktion fiel bei bipolaren affektiven Störungen deutlicher als bei unipolarer Depression aus (Baumann et al. 2003).

2 FRAGESTELLUNG

In verschiedenen Studien wurde beschrieben, dass Patienten mit der Diagnose einer Major Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen kleinere Hippocampusvolumina aufweisen. Die Stresstoxizitätshypothese bei Depression nimmt an, dass sich die hippocampalen Volumina mit Fortdauer des Krankheitsprozesses vermindern.

In der vorliegenden Arbeit werden Veränderungen im Hippocampusvolumen zwischen depressiven Patienten und gesunden Testpersonen bei Baseline und nach einem 3-jährigen Verlauf untersucht. Darüber hinaus wird die Bedeutung der reduzierten Hippocampusvolumina für das Krankheitsgeschehen dargestellt.

Folgende Hypothesen werden überprüft:

- 1) Das Hippocampusvolumen bei depressiven Patienten ist im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vermindert.
- 2) Die kumulative Erkrankungsdauer und die Dauer der unbehandelten Depression korreliert negativ mit dem Hippocampusvolumen.
- 3) Das Hippocampusvolumen nimmt im Verlauf der Depression ab, insbesondere bei den Patienten, die nicht remittieren.
- 4) Das Hippocampusvolumen normalisiert sich unter Einnahme von Antidepressiva.
- 5) Patienten mit kleinem Hippocampus haben einen schlechten Krankheitsverlauf.

3 METHODIK

Im Folgenden werden die allgemeinen Aspekte der Methodik dieser Studie beschrieben. Dazu zählen die ethischen Aspekte, die Patienten- und Probandenauswahlkriterien, der Untersuchungsablauf, die Magnetresonanztomographie, die experimentellen Untersuchungsbedingungen, die Nachbearbeitung der Daten mit den Softwareprogrammen ANALYZE und BRAINS, weiter dann die Segmentierung der Datensätze, die anatomische Bearbeitung der Zielregion Hippocampus, die Erhebung der demographischen Daten und die statistischen Verfahren.

3.1 Ethikkommission

Bei allen klinischen Studien muss die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission vorliegen. Die Projektpläne aller wissenschaftlichen Untersuchungen wurden vor Untersuchungsbeginn durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität geprüft und genehmigt. Die Studiengestaltung wurde entsprechend den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.2 Patienten

An dieser Studie nahmen insgesamt 30 Patienten (19 Frauen, 11 Männer) mit Major Depression teil. Diese hielten sich freiwillig stationär in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München auf. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $45,0 \pm 11,1$ Jahre. Die Altersspanne lag zwischen 18 – 65 Jahren. Die psychiatrischen Diagnosen wurden nach den Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)* (Saß et al. 1998) und nach dem *Strukturierten Klinischen Interview für DSM-IV (SKID)* gestellt. Mindestens zwei Psychiater stimmten in der Diagnose überein. 11 Patienten wurden während ihrer ersten depressiven Episode untersucht, 19 dagegen während ihren rezidivierenden Phasen. Der Ausbruch der Krankheit ereignete sich bei einem

durchschnittlichen Alter von $39,3 \pm 13,4$ Jahren. Die Dauer der kumulativen Erkrankung betrug $25,5 \pm 20,0$ Monate. Die Schwere der Depression wurde anhand der Hamilton Depressionsskala beurteilt (Hamilton 1969). Ein Überblick über die demographischen Daten wird in Tabelle 1 gegeben.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten bei Patienten mit Major Depression (remittiert, nicht remittiert) und gesunden Kontrollpersonen. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen (SD). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Testpersonen gefunden.

Variable	Patienten (n = 30)	Remittierte Patienten (n = 17)	Nicht remittierte Patienten (n = 13)	Gesunde Kontrollpersonen (n = 30)
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD
Alter [Jahre]	45,0 \pm 11,1	42,7 \pm 10,5	48,1 \pm 11,7	43,6 \pm 13,1
Geschlecht (w/m)	19 / 11	12 / 5	7 / 6	19 / 11
Alter bei Krankheitsausbruch [Jahre]	39,3 \pm 13,4	36,2 \pm 10,9	41,2 \pm 12,2	--
Kumulative Krankheitsdauer [Monate]	25,5 \pm 20,0	24,8 \pm 20,6	26,4 \pm 19,8	--
Erste / rezidivierende Episode	11 / 19	7 / 10	4 / 9	--

3.3 Probanden

Die Studie untersuchte 30 gesunde Kontrollpersonen im Alter zwischen 22 – 64 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei $43,6 \pm 13,1$ Jahren. Es wurden das Geschlecht und die Händigkeit mitberücksichtigt. Zur Erfassung der Händigkeit wurde das Edinburgh Handedness Inventory angewendet (Oldfield 1971). Die gesunden Probanden wurden passend zu den Patienten hinsichtlich Alter (± 3 Jahre), Geschlecht und Händigkeit gesucht.

3.4 Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer

Frühere Kopfverletzungen mit Bewusstseinsverlust, neurologische Erkrankungen und Kortisoleinnahme in der Vorgeschichte, weiters Alkohol- oder sonstiger Substanzabusus gehörten zu den Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden. Von der Teilnahme an der Studie wurden auch Personen mit anderen psychiatrischen Leiden, einer Persönlichkeitsstörung oder nach Erhalt einer Elektrokonvulsivtherapie ausgeschlossen.

Die Verwandten ersten Grades aller gesunden Kontrollpersonen durften weder psychiatrische noch neurologische Erkrankungen aufweisen.

Auch die Ausschlusskriterien der Radiologischen Klinik waren von großer Relevanz. Dabei handelte es sich um Herzschrittmacher, Metallteile im Körper z. B. Metallprothesen, Metallclips, Granatsplitter sowie Insulin- oder Zytostatikapumpen. Eine bestehende Schwangerschaft war nicht erlaubt.

3.5 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung aller Teilnehmer fand in der Radiologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München – Innenstadt statt. Alle Patienten und gesunde Kontrollpersonen erhielten anhand von Merkblättern eine ausführliche Aufklärung. Diese beinhaltete Informationen über den Zweck dieser Studie, über ärztliche Schweigepflicht der erhobenen Daten und über den Ablauf der jeweiligen Untersuchung. Danach erfolgte von

allen Patienten und Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung. Es wurde erwähnt, dass die freiwillige Teilnahme jederzeit, ohne Angaben von Gründen und ohne für den Untersuchten entstehende Nachteile widerrufen werden kann. Die Teilnahme der Patienten wurde nicht honoriert. Gesunde Kontrollpersonen erhielten nur bei Wiederholungsuntersuchungen eine Aufwandentschädigung. Die anamnestiche Erhebung mit allen psychometrischen Untersuchungen der Studienteilnehmer wurde in einem separaten Behandlungszimmer in der Psychiatrischen Klinik durch den ärztlichen Projektleiter durchgeführt. Alle Patienten- und Probandendaten wurden zur Wahrung des Datenschutzes anonymisiert.

Mit Hilfe einer strukturierten Anamnese durch einen ärztlichen Projektleiter ließen sich die Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer feststellen. Am Untersuchungstag erhielten die Patienten folgende Medikamente: 6 Patienten nahmen SSRI → selective serotonin reuptake inhibitors ein. (2 Sertralin, 3 Citalopram, 1 Paroxetin), 9 Patienten trizyklische Antidepressiva (3 Amitriptylin, 3 Amitriptylinoxid, 3 Doxepin), 12 Patienten andere neue Antidepressiva (4 Venlafaxin, 3 Reboxetin, 5 Mirtazapin), 2 Patienten Maprotilin und 1 Patient kein Antidepressivum.

3.6 Zerebrale Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird häufig Kernspintomographie (KST) oder Nuclear Magnetic Resonance (NMR) genannt, und seit den Achtzigern Jahren zunehmend in der Diagnostik eingesetzt. Die hohe Kontrastauflösung und multiplanare Darstellungsweise macht die MRT zur wichtigsten neuroradiologischen Untersuchungsmethode. Sie liefert detaillierte Informationen über Strukturen und deren Funktionen. Ihre Grundlage ist das Phänomen der Kernresonanz.

Die MRT basiert auf der elektromagnetischen Anregung von positiv geladenen Protonen. Diese Teilchen rotieren um eigene Achse und bilden dabei einen Eigendrehimpuls (Kernspin). Die bewegte elektrische Ladung führt zur Entstehung eines magnetischen Dipolmoments. Man könnte sich die bewegten Teilchen als winzige Dipolmagnete vorstellen. Die Ausrichtung und die Achsenrotation der Wasserstoffkerne werden durch ein starkes äußeres Magnetfeld und über eine elektromagnetische Welle in der Resonanzfrequenz geändert. Bei

Beendigung des Auslenkimpulses wird die zugefügte Energie entsprechend ihrer Dauer und Intensität als ein Signal abgegeben. Unmittelbar nach der Anregung erfolgt der Rückfall der Protonen in deren Grundzustand (Relaxation). Es werden zwei Relaxationszeiten unterschieden. Die Zeitkonstante der Längsrelaxation heißt T1 (Spin-Gitter-Relaxationszeit), die Zeitkonstante der Querrelaxation heißt T2 (Spin-Spin-Relaxationszeit). Die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungszyklen bezeichnet man als Repetitionszeit (TR) und die Zeit zwischen Anregung und Empfang des Signals als Echozeit (TE). Mit diesen beiden Parametern lässt sich die Gewichtung der MRT-Bilder interpretieren. Die Abfolge der einzelnen Hochfrequenz- und Gradientenschaltungen wird als Sequenz bezeichnet. Neben der TR, der TE, der Protonendichte (PD, Dichte der nicht fest gebundenen Protonen) und dem Sequenzentyp ist das unterschiedliche Relaxationsverhalten von Geweben Hauptursache für den MR-Kontrast. Die Eigenschaften der MRT-Sequenzen sind in Abbildung 4 dargestellt.

Am normalen Hirngewebe führt ein vermehrter Flüssigkeitsgehalt in T1-gewichteten Aufnahmen zu hypointensen Arealen. Diese erscheinen als dunkle Flecken. Der Liquor stellt sich grauschwarz dar. Deutlicher werden auch morphologische Veränderungen. Dagegen zeigt sich die Flüssigkeit in der T2-gewichteten Abbildung als intensiv helle Protonensignale, die sich hyperintens zum Hirngewebe abgrenzen. Die PD-gewichteten Aufnahmen zeichnen sich durch hohe räumliche Auflösung und dreidimensionale Erfassung der Hirnstrukturen.

Die MRT erlangte auf der Basis einer höheren Sensitivität komplementäre und konkurrierende Aussagekraft. Der Vorteil dieses Schnittbildverfahrens der Hirnmorphologie liegt in einer genaueren Abgrenzbarkeit anatomischer Strukturen, in der freien Wahl der Schichtebene, in der Dreidimensionalität und in dem Fehlen von Knochenartefakten.

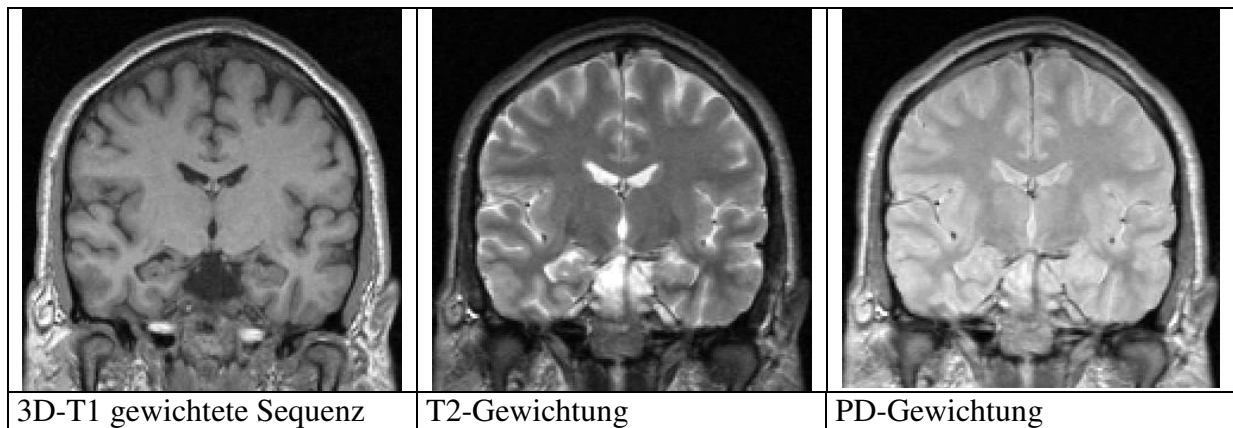


Abbildung 4: Eigenschaften der verschiedenen MRT-Sequenzen

3.7 Experimentelle Untersuchungsbedingungen

Alle experimentellen Untersuchungen erfolgten mit dem Verfahren der strukturellen Magnetresonanztomographie (MRT) am frühen Vormittag in der Radiologischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München – Innenstadt. Das ärztliche radiologische Team klärte alle Studienteilnehmer über die Durchführung der MRT-Untersuchung auf und ließ sich deren schriftliches Einverständnis geben.

Zum Gewinn der Datensätze lagen die Patienten und gesunden Probanden über einen Zeitraum von ca. 18 Minuten ruhig und entspannt auf einer Liege in der Öffnung des Magnetresonanztomographen. Die lauten Klopfgeräusche wurden durch Ohrstöpsel gedämpft. Alle Studienteilnehmer standen während der Durchführung der MRT-Aufnahmen über einen Druckknopf, eine Kamera und ein Mikrofon in ständigem Kontakt zu den Untersuchenden. Da es sich um eine indirekte Untersuchung handelte, erfolgte keine Kontrastmittelgabe.

Ein diagnostischer Befund wurde für Patienten und Probanden durch die Radiologen erstellt.

3.7.1 MRT-Gerät und Protokoll

Die Untersuchungen mittels der Magnetresonanztomographie erfolgten in einem MRT-Gerät MAGNETOM VISION (Firma Siemens, Erlangen) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und einer maximalen Gradientenstärke von 25 mT/m. Die Datenerhebung wurde nach einem einheitlichen Sequenzprotokoll (Abbildung 4) für alle Datensätze der Studie durchgeführt.

Das Protokoll beinhaltete:

- 1) eine koronare T2- und Protonen-gewichtete Dual-Echo-Sequenz mit einer Schichtdicke von 3 mm. (Die Wiederholungszeit (TR) = 3710 ms, die Echozeit (TE) = 22 ms (PD), 90 ms (T2)). Die Akquisitionszeit betrug 9 Minuten. Die Anzahl der Akquisition: 1. Die Bilderfassung erfolgte über ein Untersuchungsfeld „Field of View“ (FOV) von 230 mm und eine Auflösungsmatrix von 240 x 256.
- 2) eine 3D-MPRAGE-Sequenz (dreidimensionale magnetization prepared rapid acquisition gradientecho) mit einer Schichtdicke von 1,5 mm (TR = 11,6 ms, TE = 4,9 ms). Die Akquisitionszeit machte 9 Minuten aus. Die Anzahl der Akquisition:1; FOW 230 mm; Matrix 512 x 512.

Die Datensätze wurden über einen FTP-Server von der Radiologischen in die Psychiatrische Klinik gesendet.

3.7.2 Nachbearbeitung der Datensätze mit Softwareprogrammen

In der Psychiatrischen Klinik erfolgte die Nachbearbeitung der 3D-Datensätze auf einem Silicon Graphics PC unter Verwendung der Segmentierungsprogramme ANALYZE (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, Minnesota) und BRAINS. Darüber hinaus wurden die 3D-Datensätze in die grauen, weißen sowie Liquor- (CSF-) Substanzklassen segmentiert.

Die einzelnen Datensätze wurden mittels des Softwareverfahrens ANALYZE von 16 Bit auf 8 Bit sowie auf eine einheitliche Matrix von 256 x 256 bei 126 Schichten mit 1 mm Schichtdicke konvertiert.

Die Voxelgröße lag bei $0,9 \times 0,9 \times 1,5 \text{ mm}^3$. Mit Hilfe des Softwareprogramms BRAINS erfolgte durch Interpolation eine Anpassung der Voxelgröße auf $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ und damit eine Erweiterung der 126 auf 192 tomographische Schichten.

Für die nachfolgenden Arbeitsschritte wurden die Datensätze zur Wahrung des Datenschutzes durch die Zuteilung von pseudorandomisierten Nummern durch den Informatiker der Forschungsgruppe verblindet. Nach diesem Schritt ließ sich bei Auswertung der MRT-Aufnahmen nicht mehr zwischen den Datensätzen eines Patienten oder einer Kontrollperson unterscheiden.

3.7.3 Segmentierung der Datensätze

Für die Segmentierung der Datensätze wurde das international anerkannte amerikanische Segmentierungsprogramm BRAINS (Brain Research: Analysis of Images, Networks and Systems) der Forschungsgruppe um Nancy C. Andreasen aus den USA verwendet. Durch die unterschiedlichen Graustufen des MRT-Bildes lassen sich bestimmte Gehirnregionen von anderen Strukturen abgrenzen, quantitativ bestimmen und deren Volumetrie durchführen.

Zu Beginn nahm der Projektleiter eine Anpassung jedes Datensatzes der untersuchten Studienperson in allen drei Ebenen an das in BRAINS integrierte stereotaktische Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux vor (Abbildung 5). Die Anpassung erfolgte entlang der anterior-posterioren Kommissurallinie. In einem ersten Segmentierungsschritt wurde der Segmentierungsalgorithmus auf jeden Datensatz angewendet. Durch die erste Segmentierung wurden berechnete „Bildmasken“ zur Trennung des Hirngewebes von der Schädelkalotte und den Meningen ausgegeben und diejenige „Maske“ weiterbearbeitet, welche visuell sichtbar die genaueste Trennung des Hirngewebes errechnet hatte. Diese „Maske“ wurde anschließend manuell durch den Projektleiter kontrolliert und, wenn notwendig, über 192 Schichten des jeweiligen Datensatzes nachkorrigiert, um eine genauere Eingrenzung zu garantieren. In der zweiten Segmentierungsberechnung wurden die Voxellemente mit Hilfe des Algorithmus in den durch die letzte Segmentierung bestimmten Substanzklassen „graue Substanz“, „weiße Substanz“, „Cerebrospinalflüssigkeit“, „Blut“ und „nicht klassifizierte Gewebetypen“ berechnet.

Zusammenfassend erfolgte die Substanzklassenzuteilung jedes einzelnen Voxels auf Grundlage von Intensitätswerten der MRT-Datensätze und anhand der Gewebeinformationen aus den T1, T2 und PD-gewichteten Sequenzen. Die Substanzklassen konnten anschließend durch die zuvor individuell angepassten stereotaktischen Talairach-Koordinaten (Abbildung 5) den verschiedenen Hirnloben automatisiert zugeordnet werden.

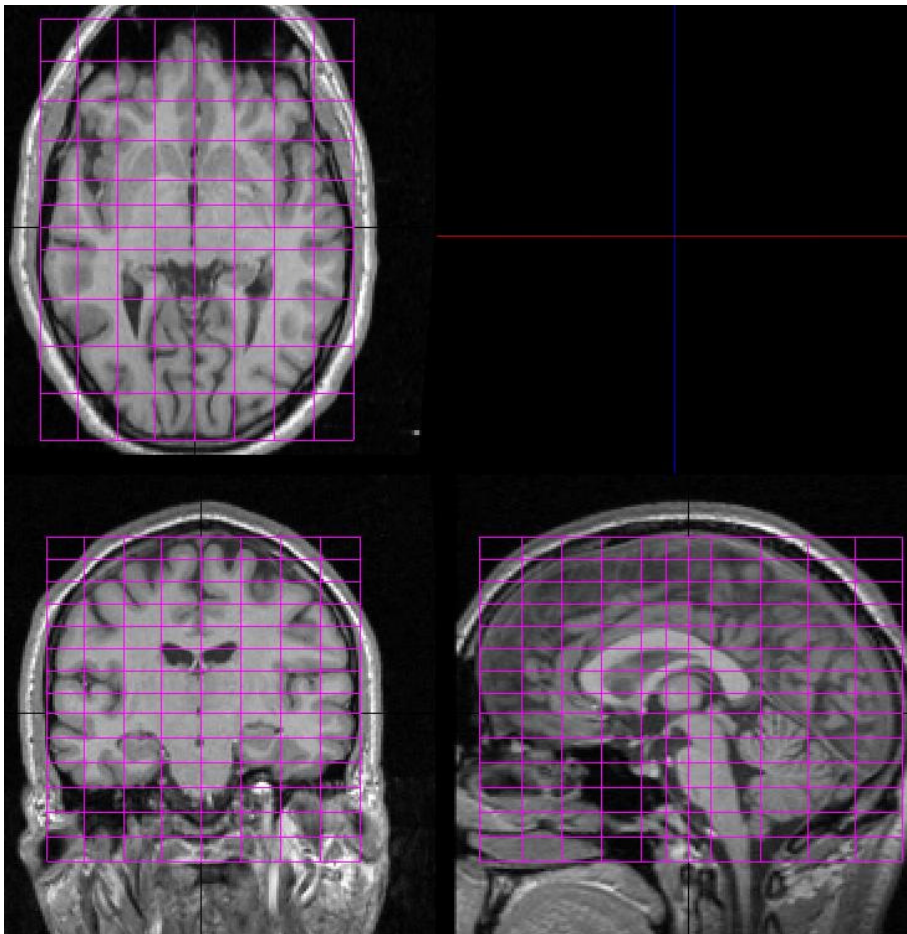


Abbildung 5: Darstellung des individuell angepassten Talairach-Koordinatensystems an einem strukturellen dreidimensionalen MRT-Datensatz

3.7.4 Bearbeitung der Zielregionen

Die relevanten Zielregionen „Regions of Interest“ (ROI) wurden anhand der verblindeten Datensätze unter Verwendung des Softwareprogrammes BRAINS in dreidimensionaler Datendarstellung mit koronarer, transversaler und sagittaler Schnittführung unter flexibler Betrachtung der T1-, T2- und PD-gewichteten Sequenzen auf einem Silicon Graphics PC in der Psychiatrischen Klinik bearbeitet.

Die eigentliche manuelle Umrandung des Hippocampus und seine Bearbeitung erfolgten nach anatomischen Kriterien in der koronaren Schichtebene. Die Datensätze waren verblindet, so dass die Untersucher die Diagnose, den Untersuchungstermin und das Geschlecht der Probanden nicht wissen konnten. Um die Zuverlässigkeit der Messmethode der Zielregion bestimmen zu können, wurde die Berechnung der Inter- und Intrarater-Reliabilität durchgeführt. Zuerst musste die Evaluation der Interrater-Reliabilität an jeweils 10 zufallsverteilten, verblindeten Datensätzen durch zwei verschiedene wissenschaftliche Mitarbeiter (I.S. und T.F.) vorgenommen werden. Die Intrarater-Reliabilität wurde durch die zweimalige Ausmessung 10 MRT-Datensätze vom gleichen wissenschaftlichen Mitarbeiter ermittelt. Die Substanzklassen wurden nach dem oben erläuterten Prinzip des Segmentierungsalgorithmus aus den Voxel-elementen der ROI's automatisiert berechnet.

Die Intraklassen-Korrelation für die Interrater-Reliabilität wie für die Intrarater-Reliabilität in den zu diesem Zweck zufällig ausgewählten Gehirnen war hoch.

Die Beschreibung der detaillierten anatomischen Grenzziehung mit Illustration für den Hippocampus und die jeweiligen Reliabilitätsbewertungen folgen gesondert im nächsten Abschnitt.

3.7.5 Hippocampus

Die Grenzen des Hippocampus wurden anhand etablierter Verfahren festgelegt. Für die eigentliche hippocampale Struktur wurden die Kriterien von Niemann und Kollegen (Niemann et al. 2000) herangezogen. Die Abgrenzung des Hippocampus von der Struktur der Amygdala wurde nach den Kriterien von Convit und Kollegen (Convit et al. 1999) (Abbildung 6) vollzogen.

Die manuelle Bearbeitung der Hippocampusregion wurde an der am weitesten posterior gelegenen koronaren Schichtebene begonnen, weil an dieser Stelle die Struktur noch eindeutig zu erkennen war (Abbildung 6a). Dort wurden die Fimbrien und der Subikulum umrandet. Die weitere Bestimmung des Hippocampus erfolgte von posterior nach anterior in jeder koronaren Schicht (Abbildung 6b – 6c). Später nahm die für uns relevante Region eine klassische Form eines Hasen ein, dessen Kopf vertikal nach oben gerichtet ist. Dabei wurde die mediale Zisterne vom Temporalhorn des Seitenventrikels getrennt (Abbildung 6d). Der parahippocampale Gyrus liegt unter dem Hippocampus. So bildet er die untere Hippocampusgrenze und grenzt zudem an den Sulcus des Uncus. In diesem Bereich zeigt sich ein schmales Band mit grauer Substanz, genannt Hippocampus-Amygdala-Übergangszone. In der transversalen Schichtebene ist diese Struktur am besten aufzufinden. Ihre Abgrenzung erfolgte dann an der dem Hippocampus nächstgelegenen Stelle (Abbildung 6e). Der frontale Spalt wurde verwendet, um den vorderen Hippocampusteil von der Amygdala abzutrennen. War dieser Spalt nicht sichtbar, wurde die Myelinschicht des Alveus als Abgrenzung zur Amygdala herangezogen. Am deutlichsten ist die Grenze zwischen Hippocampus und Amygdala in der sagittalen Schicht zu erkennen (Abbildung 6f). Das Ende des vorderen Teiles des Hippocampus ist am Cornu inferior des Seitenventrikels.

MR-Volumetrie ist ein fester Bestandteil der klinischen Forschung in der Psychiatrie. Durch das Softwareprogramm BRAINS wurden mittels des segmentierten Bildsatzes das Gesamthirnvolumen und die manuell definierten ROI's volumetrisch berechnet.

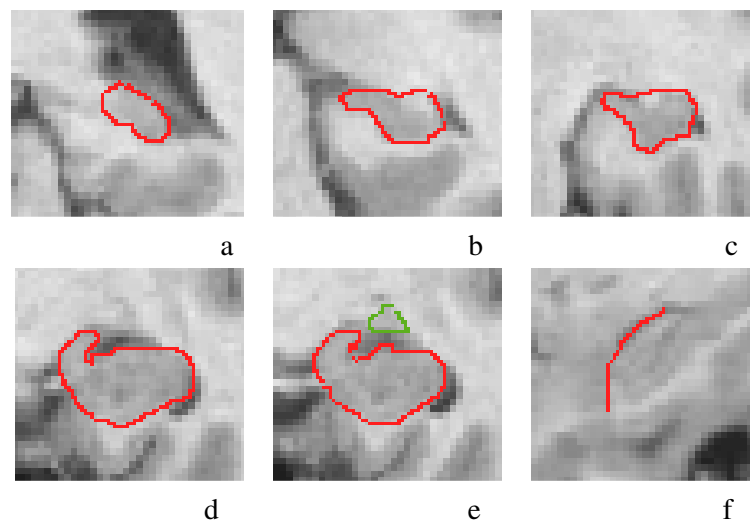


Abbildung 6: MRT-Aufnahmen vom Hippocampus und seinen anatomischen Grenzen. 6a) noch klar erkennbarer Hippocampus in hinterer koronaren Schicht, 6b – 6c) Hippocampuskörper, 6d) die klassische Form eines Hasen, 6e) Hippocampus-Amygdala-Übergangszone, 6f) sagittale Differenzierung der Amygdala vom Hippocampus

3.8 Demographische Daten

Durch den Projektleiter wurde bei Patienten und gesunden Probanden ein standardisierter Fragenbogen bezüglich demographischer, medizinischer, sozialer und familiärer Aspekte erhoben. Dokumentiert wurden Alter, Größe, Gewicht, Medikamenteneinnahme, Alkohol- und Nikotinkonsum. Notiert wurden außerdem Schädelhirntraumata, frühere somatische Erkrankungen sowie Erkrankungen in der Familie. Mit dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) wurde die Händigkeit beurteilt.

3.9 Hamilton Depressionsskala

Die Psychopathologie der depressiven Patienten wurde durch einen erfahrenen Psychiater mittels der Hamilton Depressionsskala (HAMD) erfasst (Hamilton 1969). Es handelt sich um eine der ersten Fremdbeurteilungsskalen, die den Schweregrad der Depression abschätzen soll. Die HAMD beinhaltet insgesamt 21 Items. Diese sind Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeit, Depressive Hemmung, Erregung, Psychische Angstsymptome, Somatische Angstsymptome, Gastrointestinale körperliche Symptome, Allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, Paranoide Symptome und Zwangssymptome.

3.10 Statistische Verfahren

Mit Hilfe der statistischen Methoden wurden mögliche Zusammenhänge zwischen der klinischen Symptomatik und der untersuchten Zielregionen angesehen.

Die statistischen Berechnungen erfolgten auf Siemens Personal Computern unter Verwendung des Softwareprogramms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Version 11®. Die Durchführung der statistischen Tests war grundsätzlich zweiseitig. Alle volumetrischen Daten wurden anhand des Kolmogorov-Smirnov Tests auf ihre Normalverteilung geprüft. Die Berechnung der Test-Retest-Reliabilitäten für die ROI's geschah anhand von Intraklassenkorrelationskoeffizienten. Es wurden Kovarianzanalysen (ANCOVA, Analysis of Covariance) angewendet, welche entsprechend der experimentellen Fragestellung häufig mit Messwiederholungen durchgeführt wurden. Die häufigste Verwendung fand eine ANCOVA unter Berücksichtigung des Innersubjektfaktors der linken und der rechten Hemisphäre, dem festen Faktor Diagnose (depressive Patienten und gesunde Kontrollpersonen) und der Kovariate Gesamthirnvolumen. Musste eine Kovariate berücksichtigt werden, wurden signifikante Interaktionen mit Post-hoc ANCOVA's geprüft. In allen anderen Fällen kamen Post-hoc T-Tests für unabhängige Stichproben zur Anwendung.

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

3.11 Statistische Analysen

Von allen statistischen Tests wurde angenommen, dass sie auf dem Niveau von $p < 0,05$ signifikant sind. Morphometrische Messungen in beiden Gruppen wurden auf normale Verteilung und Homogenität der Varianz hin getestet. Die Kovarianzanalyse (ANCOVA) fand Verwendung unter Berücksichtigung des Haupt- und Zwischeneffektes der Innersubjektfaktoren Follow-up (Baseline, nach 3 Jahren) und Hemisphäre (links, rechts) sowie der Zwischensubjektfaktoren Diagnose (depressive Patienten, gesunde Kontrollpersonen) sowie erster oder rezidivierender Episode. Unter den Patienten wurde dasselbe ANCOVA-Muster mit dem Faktor Remission statt dem Faktor Diagnose verwendet. Post-hoc Analysen wurden mit Hilfe von ANCOVA durchgeführt, um die hippocampalen Volumina auf Differenzen zwischen den Gruppen hin zu testen.

Darüber hinaus wurden Chi-Quadrat Tests angewendet, um die Auswirkung der Hippocampusvolumina auf das klinische Ergebnis hin einzuschätzen. Für die Beziehung zwischen Volumina und kumulativer Krankheitsdauer wurden Teilkorrelationen mit dem Alter als Co-Faktor durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

Nachfolgend werden die demographischen Daten sowie statistischen Analysen der Studie erläutert. Weiterhin werden vor allem die Unterschiede in den Veränderungen im Hippocampusvolumen zwischen depressiven Patienten und gesunden Testpersonen bei Baseline und während des 3-Jahres Follow-up untersucht und die Korrelationen der untersuchten Variablen wie Hippocampusvolumen, Einnahme der Antidepressiva, kumulative Krankheitsdauer und HAMD - Ergebnisse nach einem, zwei sowie drei Jahren beschrieben.

4.1 Demographische Daten

Die vorliegende Arbeit untersuchte 30 gesunde Kontrollpersonen und 30 Patienten mit Major Depression. Die Testpersonen wurden überstimmend nach Alter, Geschlecht und Händigkeit ausgewählt. Bei allen Studienteilnehmern erfolgte eine Befragung zu Alter, Händigkeit, Körpergröße, Körpergewicht sowie Alkoholkonsum. Bei den Patienten wurden die HAMD - Werte bei Baseline, Entlassung und nach drei Jahren erfasst (Tabelle 2). 11 Patienten wurden während ihrer ersten depressiven Episode untersucht, 19 dagegen während ihrer rezidivierenden Phasen (Tabelle 1).

Bei beiden Untersuchungsgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Durchschnittsalter und Geschlecht (Tabelle 1) sowie Händigkeit, Körpergröße, Körpergewicht und Gesamthirnvolumen. Darüber hinaus unterschieden sich remittierte und nicht remittierte Patienten in diesen Variablen nicht. Ebenso unterschieden sich remittierte und nicht remittierte Patienten nicht hinsichtlich Alter bei Ausbruch der Erkrankung, kumulativer Krankheitsdauer, HAMD bei Baseline sowie bei Entlassung aus der Psychiatrischen Klinik der LMU München – Innenstadt.

Die Schwere der Depression, die nach drei Jahren mit der HAMD erfasst wurde, war bei aktuell depressiven Patienten durchgehend höher im Vergleich zu Patienten, welche innerhalb des 3-Jahres Follow-up remittiert waren ($t = 3,8$; $df = 1,28$; $p = 0,001$). Bei Testpersonen wurde ein doppelt so hoher Alkoholkonsum im Vergleich zu Patienten beobachtet. Bei nicht remittierten Patienten war dieser sogar noch höher ($8,6 \pm 15,5$). Ein Überblick über die oben genannten Daten wird in Tabelle 2 gegeben.

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten bei Patienten mit Major Depression und gesunden Kontrollpersonen. Dargestellt werden die Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte. Die Messung erfolgte mittels ANCOVA oder dem Chi-Quadrat Test.

Variable	Patienten (n = 30)	Gesunde Kontroll- personen (n = 30)	p-Wert (Signifikanz)
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	--
Alter [Jahre]	45,0 \pm 11,1	43,6 \pm 13,1	0,643
Geschlecht (w/m)	19 / 11	19 / 11	1,0
Händigkeit (r/l)	28 / 2	28 / 2	1,0
Körpergröße [cm]	170,3 \pm 8,2	170,9 \pm 9,6	0,763
Körpergewicht [kg]	66,6 \pm 15,1	69,8 \pm 10,5	0,336
Alkohol- konsum [g/d]	3,8 \pm 11,2	7,4 \pm 7,6	0,159
HAMD – bei Baseline	24,0 \pm 7,1	--	--
HAMD – nach Entlassung	6,9 \pm 3,9	--	--
HAMD – nach 3 Jahren	5,7 \pm 7,6	--	--

Tabelle 3: Demographische und klinische Daten bei remittierten und nicht remittierten Patienten. Dargestellt werden die Mittelwerte, Standardabweichungen (SD) und Signifikanzwerte. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen remittierten und nicht remittierten Patienten gefunden, bis auf HAMD nach 3 Jahren. Die Messung erfolgte mittels ANCOVA oder dem Chi-Quadrat Test.

Variable	Remittierte Patienten (n = 17)	Nicht remittierte Patienten (n = 13)	p-Wert (Signifikanz)
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	--
Alter [Jahre]	42,7 \pm 10,5	48,1 \pm 11,7	0,196
Geschlecht (w/m)	12 / 5	7 / 6	0,346
Händigkeit (r/l)	16 / 1	12 / 1	0,844
Körpergröße [cm]	171,2 \pm 7,3	169,0 \pm 9,3	0,469
Körpergewicht [kg]	64,4 \pm 14,9	69,5 \pm 15,4	0,366
Alkoholkonsum [g/d]	5,4 \pm 8,5	8,6 \pm 15,5	0,499
HAMD – bei Baseline	23,1 \pm 7,2	25,2 \pm 7,0	--
HAMD – nach Entlassung	5,0 \pm 3,8	7,4 \pm 3,7	--
HAMD – nach 3 Jahren	1,9 \pm 2,0	10,8 \pm 9,4	0,001

4.2 Hippocampusvolumen

Die Hippocampusvolumina bei Baseline und Follow-up werden in Tabelle 4 dargestellt. Es fanden sich keine signifikanten Auswirkungen für die Faktoren Diagnose ($F = 0,12$; $df = 1,56$; $p = 0,73$) und Zeit ($F = 0,15$; $df = 1,56$; $p = 0,70$). Darüber hinaus lag keine signifikante Interaktion zwischen Zeit und Diagnose vor, welche anzeigte, dass sich das Hippocampusvolumen weder bei Patienten noch bei gesunden Testpersonen änderte ($F = 0,005$; $df = 1,56$; $p = 0,95$). Es zeigten sich keine signifikanten Wechselwirkungen zwischen Hemisphäre, Diagnose und Episode ($F = 5,8$; $df = 1,56$; $p = 0,019$). Post-hoc Tests wiesen bei Patienten mit rezidivierender Depression größere linksseitige hippocampale Volumina im Vergleich zu Patienten mit einer ersten depressiven Episode nach (Baseline: $F = 3,8$; $df = 1,28$; $p = 0,062$; Follow-up: $F = 4,6$; $df = 1,28$; $p = 0,040$).

Tabelle 4: Messdaten der hippocampalen Volumina bei Patienten mit Major Depression (N = 30) und gesunden Kontrollpersonen (N = 30) bei Baseline und Follow-up. Weiterhin die Hippocampusvolumina für remittierte (N = 17) und nicht remittierte (N = 13) Patienten. Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) sind gegeben.

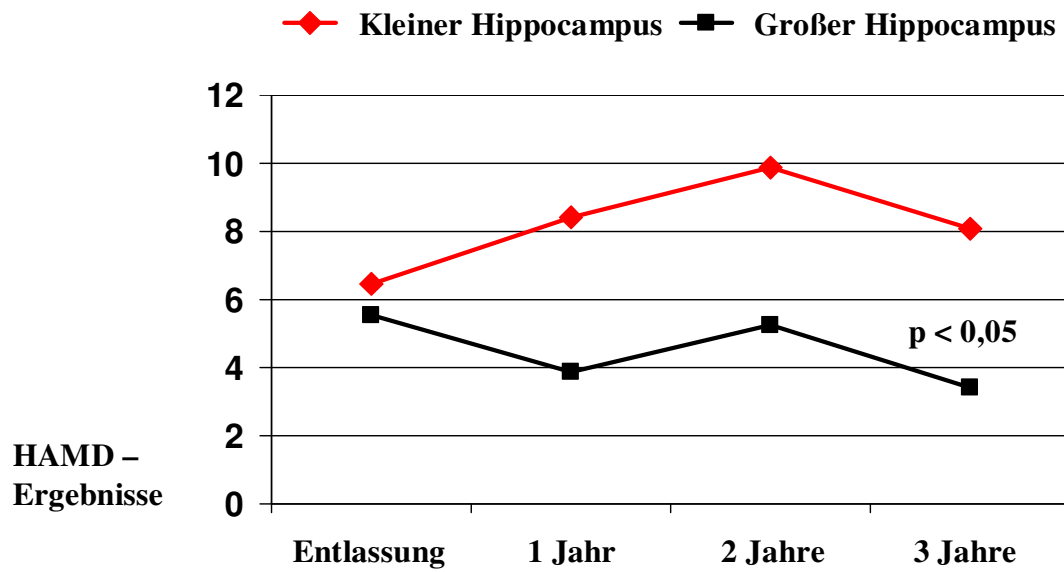
Variable	Patienten Baseline	Patienten Follow-up	Gesunde Probanden Baseline	Gesunde Probanden Follow-up
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
Hippocampusvolumen links [mm ³]				
gesamt	3,62 ± 0,32	3,66 ± 0,35	3,60 ± 0,35	3,63 ± 0,36
remittiert	3,65 ± 0,37	3,72 ± 0,30	--	--
nicht remittiert	3,57 ± 0,27	3,57 ± 0,41	--	--
Hippocampusvolumen rechts [mm ³]				
gesamt	3,75 ± 0,33	3,74 ± 0,32	3,71 ± 0,45	3,70 ± 0,40
remittiert	3,79 ± 0,34	3,82 ± 0,26	--	--
nicht remittiert	3,70 ± 0,32	3,63 ± 0,37	--	--

4.3 Hippocampusvolumen und klinische Remission

Es wurde eine signifikante Interaktion zwischen Remission und Episode beobachtet ($F = 7,6$; $df = 1,26$; $p = 0,011$). Patienten mit wiederkehrender Depression, welche beim 3-Jahres Follow-up remittiert waren, hatten signifikant größere rechte und linke hippocampale Volumina bei Baseline und zum Zeitpunkt des 3-Jahres Follow-up im Vergleich zu nicht remittierten Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden ($F = 7,8$; $df = 1,17$; $p = 0,012$). Bei Patienten mit erster depressiver Episode wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Hippocampusvolumina zwischen remittierten und nicht remittierten Patienten entdeckt ($F = 1,9$; $df = 1,9$; $p = 0,20$).

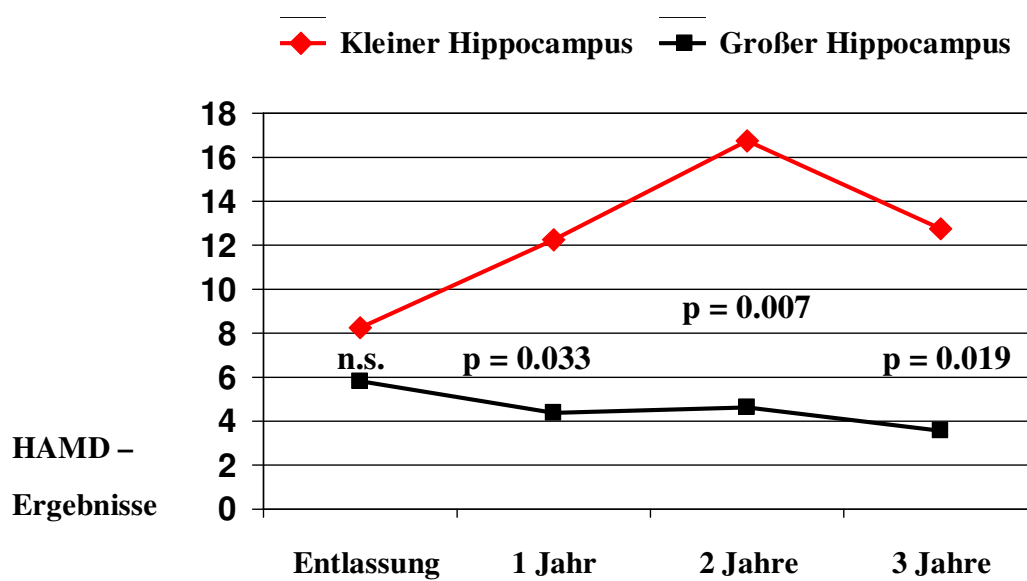
Die gesamte Gruppe von Patienten, welche größere hippocampale Volumina besaßen, zeigte Tendenzen zu weniger Punkten in der HAMD nach einem Jahr ($t = 2,0$; $df = 1,28$; $p = 0,058$), keinen Unterschieden nach zwei Jahren ($t = 1,7$; $df = 1,28$; $p = 0,10$) und signifikant niedrigeren Ergebnissen in der HAMD nach drei Jahren ($t = 2,1$; $df = 1,28$; $p = 0,049$) im Vergleich zu Patienten mit kleinerem Hippocampusvolumen bei Baseline (Abbildung 7).

Abbildung 7: HAMD - Ergebnisse von Patienten mit großem Hippocampusvolumen im Vergleich zu Patienten mit kleinem Hippocampusvolumen (N = 15).



Weiter kamen bei Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden und größeren hippocampalen Volumina niedrige HAMD - Werte nach einem Jahr ($t = 2,3$; $df = 1,17$; $p = 0,033$), nach zwei Jahren ($t = 3,1$; $df = 1,17$; $p = 0,007$) sowie nach drei Jahren vor ($t = 2,6$; $df = 1,17$; $p = 0,019$) im Vergleich zu Patienten mit kleineren Hippocampusvolumina bei Baseline (Abbildung 8).

Abbildung 8: HAMD - Ergebnisse von Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden und großen hippocampalen Volumina ($N = 11$) im Vergleich zu Patienten mit kleinen hippocampalen Volumina ($N = 8$).

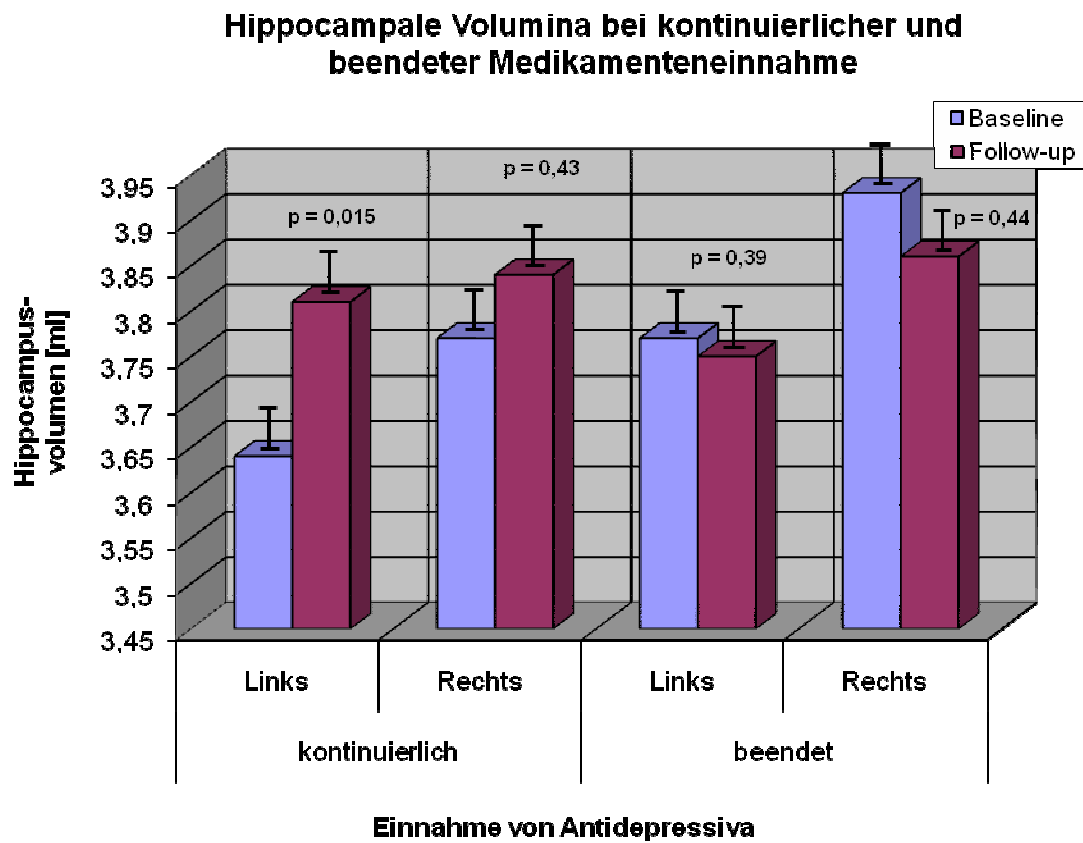


Die Patienten mit großem hippocampalen Volumen waren nach drei Jahren öfter remittiert als Patienten mit kleineren Hippocampusvolumina (Chi-Quadrat = 4,1; df = 1,30; p = 0,044). Bei Patienten mit wiederkehrenden depressiven Episoden wurde herausgefunden, dass ein kleines hippocampales Volumen im Zusammenhang mit einem schlechten klinischen Outcome während eines 3-Jahres Follow-up steht (Chi-Quadrat = 4,2; df = 1,19; p = 0,040).

4.4 Antidepressiva

Es gab eine Tendenz zu einer signifikanten Wechselwirkung zwischen Einnahme von Antidepressiva und hippocampalen Volumina ($F = 3,7$; $df = 1,28$; $p = 0,064$). Patienten, die ihre Medikamenteneinnahme nicht fortsetzten, zeigten keine signifikanten Veränderungen während des Follow-up (linker Hippocampus: $F = 0,8$; $df = 1,13$; $p = 0,39$; rechter Hippocampus: $F = 0,65$; $df = 1,13$; $p = 0,44$). Jedoch stiegen die linken Hippocampusvolumina von Patienten, welche weiter ihre Medikation einnahmen während des 3-Jahres Follow-up signifikant (linker Hippocampus: $F = 7,5$; $df = 1,15$; $p = 0,015$; rechter Hippocampus: $F = 0,65$; $df = 1,15$; $p = 0,43$) (Abbildung 9).

Abbildung 9: Signifikante Vergrößerung der linken hippocampalen Volumina bei Patienten, welche ihre Antidepressiva über die gesamten drei Jahre hinweg einnahmen.



4.5 Klinische Variablen und deren Korrelationen

Das Alter der Patienten stand nicht im signifikanten Zusammenhang mit deren hippocampalen Volumina, auch das Alter der Patienten bei Ausbruch der Erkrankung korrelierte nicht signifikant mit diesen. Die linken Hippocampusvolumina bei Baseline korrelierten mit der kumulativen Krankheitsdauer ($r = 0,39$; $p = 0,035$) und der Dauer unbehandelter depressiver Episoden ($r = 0,40$; $p = 0,027$).

Die HAMD - Ergebnisse bei Baseline, bei Entlassung aus der Klinik und im 3-Jahres Follow-up korrelierten nicht signifikant mit hippocampalen Volumina.

5 DISKUSSION

Um festzustellen, ob eine Depression in einer weiteren Verminderung des Hippocampusvolumens resultieren kann oder ob ein kleineres hippocampales Volumen eines Menschen zur Entwicklung einer Depression prädisponiert, wurden eine strukturierte Magnetresonanztomographie (MRT) sowie psychiatrische Untersuchungen bei Baseline und nach drei Jahren durchgeführt.

5.1 Hypothese 1

Das Hippocampusvolumen bei depressiven Patienten ist im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vermindert.

In unserer Studie fand sich keine Reduktion der Hippocampusvolumina depressiver Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Ebenso fanden sich in einer volumetrischen Analyse keine signifikanten Unterschiede betreffend des Hippocampusvolumens bei 18 Depressiven und 18 gesunden Testpersonen (Hastings et al. 2004). Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden in den hippocampalen Volumina bei 38 Patienten mit primär unipolarer Major Depression, die jünger als sechzig Jahre waren, festgestellt. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 38,5 Jahre (Vakili et al. 2000). Dagegen wiesen eine ganze Anzahl früherer Studien eine Reduktion des Hippocampusvolumens bei depressiven Patienten nach (Sheline et al. 1996, Bremner et al. 2000, Mervaala et al. 2000, Frodl et al. 2002a). In einer weiteren Studie, in der Frauen mit Major Depression im Alter von 23 – 86 Jahren untersucht wurden, zeigten sich die linken und die rechten Volumina der hippocampalen grauen Substanz im Gesamtdurchschnitt signifikant kleiner (Sheline et al. 1999). Lange und Irle stellten ein beidseits reduziertes hippocampales Volumen bei jungen Frauen mit Major Depression fest. Diese Betroffenen waren jung bei Krankheitsausbruch und besaßen eine kurze Krankheitsgeschichte. Unterschiede im Gesamthirnvolumen der oben Genannten verglichen mit gesunden Probanden haben sich nicht bestätigt. Die Volumendifferenz des rechten Hippocampus zwischen Patienten und gesunden Probanden war dabei größer als diejenige des linken Hippocampus (Lange, Irle 2004). Eine anatomische

MRT-Studie präsentierte eine verkleinerte linke und rechte hippocampale graue Substanz bei depressiven Patienten (Caetano et al. 2004).

Die Ursache, warum depressive Patienten in der vorliegenden Studie keine Reduktion ihrer Hippocampusvolumina aufwiesen, soll an dieser Stelle diskutiert werden.

Es ist denkbar, dass depressive Patienten mit strukturellen Veränderungen des Gehirns nicht an unserer Untersuchung teilnahmen. Derart erkrankte Patienten haben meist einen längeren und schweren Depressionsverlauf hinter sich (Frodl et al. 2004b). Möglicherweise war es einigen Patienten aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung nicht möglich, regelmäßig an der Verlaufsuntersuchung teilzunehmen. Ein Grund für deren Abwesenheit in unserer Studie könnte krankheitsbedingt auch eine akute Aufnahme in eine andere Klinik gewesen sein.

Eine Hippocampusatrophie wurde bei einer Vielzahl von psychiatrischen und neurologischen Störungen beobachtet. Zu diesen Störungen zählen rezidivierende Depression, bipolare Störung, Schizophrenie, posttraumatische Störung, Alzheimersche Erkrankung, Epilepsie und Verletzungen des Kopfes. In vielen Fällen, z. B. bei der Alzheimerschen Erkrankung, schreitet die Hippocampusatrophie der Entwicklung von Symptomen voran, während in anderen Fällen eine temporäre Verbindung zwischen einer Atrophie und Symptomatologie besteht (Dhikav, Anand 2007).

Auch bei Individuen mit Schizophrenie wurde eine hippocampale Größenreduktion beschrieben (Wright et al. 2000). Dasselbe Ergebnis zeigte sich bei Frauen mit Major Depression und Kindheitstraumata (Vythilingam et al. 2002). Gilbertson et al. fanden in einer Studie Beweise für die Hypothese, dass die Summe der Hippocampusvolumenreduktion in Verbindung mit der Schwere der Angstsymptome steht. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie besagt, dass ein vermindertes Hippocampusvolumen möglicherweise einen Risikofaktor für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung darstellt (Gilbertson et al. 2002). Ferner wird die posttraumatische Belastungsstörung als eine mögliche Ursache für hippocampale Atrophie gesehen (Sapolsky 2000). Darüber hinaus vermutet Pitman in einer Studie, dass ein kleiner Hippocampus einen Risikofaktor für die Entstehung dieser Störung sein kann (Schatzberg 2002).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Reduktion des Hippocampus als nicht spezifisch für eine psychiatrische Erkrankung anzusehen ist. Insgesamt scheint die Reduktion

des Hippocampus bei Depression gering ausgeprägt zu sein und macht im Mittel ca. 5 % Reduktion aus (Campbell et al. 2004).

5.2 Hypothese 2

Die kumulative Erkrankungsdauer und die Dauer der unbehandelten Depression korreliert negativ mit dem Hippocampusvolumen.

Die linken Hippocampusvolumina bei Baseline korrelierten mit der kumulativen Krankheitsdauer und der Dauer unbehandelter depressiver Episoden.

In einer unter „Hypothese 1“ bereits erwähnten Studie, in der Frauen mit Major Depression im Alter von 23 – 86 Jahren untersucht wurden, zeigten sich die linken und die rechten Volumina der hippocampalen grauen Substanz im Gesamtdurchschnitt signifikant kleiner. Die Hippocampusvolumina korrelierten dabei negativ mit der kumulativen Erkrankungsdauer (Sheline et al. 2003), so dass die Autoren von einem progredienten Prozess im Rahmen der Erkrankung ausgingen (Sheline et al. 1999). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2004 untersuchte 17 depressive Jugendliche im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Dabei wurden bei den erkrankten Jugendlichen kleinere linke Hippocampusvolumina beobachtet. Diese Volumina korrelierten positiv mit der Krankheitsdauer und spiegeln möglicherweise einen unterschiedlichen Entwicklungsverlauf wider, hervorgerufen durch die Störung oder einen Versuch der Wiederherstellung durch den Körper. Die Krankheitsdauer bei depressiven Jugendlichen belief sich in dieser Studie auf 2,89 Jahre (MacMaster, Kusumakar 2004).

Sheline et al. erkannten bei zum Untersuchungszeitpunkt nicht depressiven Patientinnen mit Major Depression im Alter zwischen 51 – 86 Jahren ein signifikant reduziertes Hippocampusvolumen. Das Ausmaß der Volumenreduktion korrelierte dabei mit der Gesamtdauer der bisherigen depressiven Episoden. Dieser Zusammenhang wird mit einer möglicherweise neurotoxischen Wirkung eines Glukokortikoid-Überschusses erklärt (Sheline et al. 1996). Der Volumenverlust des Hippocampus im Vergleich zu anderen Gehirnstrukturen wie z. B. Amygdala, Nucleus caudatus, Putamen oder frontaler Cortex, ist die einzige durchgehend beobachtete gehirnstrukturelle Veränderung, welche nach Auflösung der

Depression weiter besteht. Möglicherweise führen wiederholte Episoden von Hyperkortisolämie in dieser Region zu diesem neuronalen Verlust (Sheline 2000).

Eine anatomische MRT-Studie stellte eine signifikant inverse Korrelation zwischen der grauen Substanz des linken Hippocampus und der Krankheitsdauer fest (Caetano et al. 2004). Eine frühere klinische Untersuchung (Bremner et al. 2000) beobachtete, dass keine Korrelation zwischen dem linken Hippocampusvolumen und verschiedenen klinischen Variablen, wie z. B. Zahl der Wochen in Remission, Zahl vorheriger depressiver Episoden oder Zahl der Aufenthalte in der Klinik zum Zweck der Depressionstherapie, besteht. Eine ältere Studie von Axelson konnte keine Unterschiede im Hippocampusvolumen zwischen Probanden und depressiven Patienten feststellen. Allerdings fand sich dabei eine negative Korrelation der Hippocampusgröße zwischen Alter bei Ausbruch der Depression und Zahl der Einlieferungen in die Klinik (Axelson et al. 1993).

Stress- und Steroid-Ausgesetztheit modulieren die Apoptoserate im hippocampalen Gyrus dentatus. Im Gegensatz zu früheren Studien ist die Wirkung von chronischem Stress auf strukturelle Parameter des Hippocampus wie Zellzahl und Volumen eher gering. Erst nach einer verlängerten sowie schweren Stress-Ausgesetztheit, werden kleine Reduktionen des Hippocampus (kleiner 10 %) auffindbar. Interessanterweise scheinen die meisten strukturellen hippocampalen Plastizitätsveränderungen vorübergehend zu sein und verhalten sich generell nach angemessenen Erholungszeiträumen reversibel (Lucassen et al. 2006).

Jüngere Theorien deuten darauf hin, dass Major Depression möglicherweise auch im Zusammenhang mit der Beeinträchtigung der funktionalen Plastizität und zellulären Flexibilität des Hippocampus steht (Faure et al. 2006). Die Ergebnisse einer neueren Studie deuten darauf hin, dass das Hippocampusvolumen bei nicht medizierten depressiven Patienten auf der linken Seite reduziert ist. Darüber hinaus korrelierte der linke Hippocampus mit der Gesamtkrankheitsdauer und der rechte mit den HAMD - Ergebnissen (Saylam et al. 2006).

Cateano et al. beurteilten die Symptome der gesamten Patientengruppe mit einer Depression unter Verwendung der 17-Itemform Hamilton Depressionsskala. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der MRT - Untersuchung für mindestens zwei Wochen keine psychisch wirksame Medikamente eingenommen. Eine signifikant inverse Korrelation zeigte sich zwischen Krankheitsdauer, der grauen Masse des linken Hippocampus und der grauen Masse

des rechten Gyrus temporalis superior (Caetano et al. 2004).

Post-hoc Tests jedoch wiesen bei Patienten mit rezidivierender Depression größere linksseitige hippocampale Volumina im Vergleich zu Patienten mit erster depressiver Episode nach. Diese Ergebnisse sprechen gegen einen Abbau von Hippocampusvolumen bei depressiv Erkrankten. Die Hippocampusvolumina bei Baseline und Follow-up werden in Tabelle 4 dargestellt.

5.3 Hypothese 3

Das Hippocampusvolumen nimmt im Verlauf der Depression ab, insbesondere bei den Patienten, die nicht remittieren.

5.3.1 Hippocampusvolumen im 3-Jahres Verlauf

In der vorliegenden Studie verringerten sich die Hippocampusvolumina bei Patienten während des 3-Jahres Follow-up nicht signifikant. Im Verlauf zeigten Patienten und Probanden entgegen unserer Hypothese keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Hippocampusvolumina.

In ähnlicher Weise fanden sich in einer Studie von Lange und Irle aus dem Jahr 2004 bei depressiven Patientinnen keine Korrelationen zwischen krankheitsspezifischen Variablen wie Krankheitsdauer oder Schwere der depressiven Episoden und Hippocampusvolumen (Lange, Irle 2004). Villarreal et al. präsentierten einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen dem linken Hippocampusvolumen und der depressiven Symptomatik (Villarreal et al. 2002). Interessante Ergebnisse in Verbindung mit dem Fehlen einer hippocampalen Reduktion im 3-Jahres Follow-up unserer Arbeit präsentierten Sullivan und Pitman in zwei Studien mit menschlichen Zwillingen. Demnach ist die Größe des Hippocampus vorwiegend genetisch bestimmt. Sullivan betont darüber hinaus aber auch, dass die Umwelt für die Größe des Hippocampus verantwortlich ist (Schatzberg 2002). Das Fehlen der hippocampalen Reduktion im 3-Jahres Follow-up unserer Studie wird im Folgenden diskutiert.

Ursachen für die Verkleinerungen des Hippocampus bei depressiven Patienten könnten unterschiedliche Einflüsse, wie z. B. genetische Prädisposition, Geburtsschäden sowie postnatale Einwirkungen sein.

Eine mögliche Überlegung, warum das Hippocampusvolumen im Verlauf der Depression nicht abgenommen hat, könnte die Einnahme der antidepressiven Medikation sein. Dieses Thema wird ausführlich in Hypothese 4 erläutert.

Es gibt eine Reihe von Studien, die Hippocampusveränderungen bei depressiven Patienten mit steigendem Alter untersucht haben. Diese Studien beschreiben allerdings nur kleine Hippocampusveränderungen (Jack et al. 1998, Sullivan et al. 2001), so dass angenommen werden kann, dass größere Veränderungen dieser Hirnstruktur erst nach einer Zeit von mehreren Jahren auftreten. Auch eine Arbeit von Sheline et al. präsentierte eine Korrelation zwischen Hippocampusreduktion und einer längeren Erkrankungsdauer. Ferner wurde bei Patienten mit depressiven Episoden im Vergleich zu Patienten mit Verdacht auf Morbus Alzheimer aufgrund neurodegenerativer Prozesse ein deutlicher struktureller Abbau vom Hippocampus festgestellt (Jack et al. 2000). Eine aktuelle Studie zeigte eine Veränderung zwischen Hippocampusvolumen und dem BDNF-Polymorphismus. Weiter wird darin diskutiert, dass das Hippocampusvolumen möglicherweise früh während der neuronalen Entwicklung determiniert ist (Frodl et al. 2007). Dieses Ergebnis und das der vorliegenden Studie lassen vermuten, dass der Hippocampus zu einem großen Teil stabil ist, und dass zusätzliche Veränderungen aufgrund neuroplastischer Prozesse auftreten. Eine weitere mögliche Annahme zur Unterstützung der Hypothese 3 wäre, dass nur die gesünderen Depressiven die 3-Jahres Verlaufsuntersuchung absolviert haben, da die Patienten mit schwerer Depression aus gesundheitlichen Gründen nicht an dieser teilnehmen konnten.

5.4 Hypothese 4

Das Hippocampusvolumen normalisiert sich unter Einnahme von Antidepressiva.

In unserer Arbeit zeigte sich, dass sich die linken Hippocampusvolumina jener Patienten signifikant vergrößerten, welche ihre Antidepressiva über die ganzen drei Jahre hinweg

einnahmen. Weiterhin korrelierten die linken Hippocampusvolumina der Patienten bei Baseline mit der kumulativen Krankheitsdauer und der Dauer unbehandelter depressiver Episoden. Bei Patienten, die ihre Medikamenteneinnahme nicht fortsetzten, veränderte sich die Struktur des Hippocampus während des Follow-up nicht signifikant.

Alle Patienten in der vorliegenden Studie waren mit Antidepressiva vorbehandelt. Jedoch ist der Effekt dieser Medikamentengruppe auf die Morphologie des Gehirns depressiv Erkrankter noch nicht genau bekannt. Es wäre deshalb günstiger gewesen, unbehandelte depressive Patienten für diese Studie zu verwenden. Da diese jedoch nicht zur Verfügung standen, blieb allein die Möglichkeit, mit bereits vorbehandelten depressiven Patienten zu arbeiten. Es bleibt daher fraglich, ob die strukturellen Veränderungen des Gehirns durch die Auswirkung der Antidepressiva oder durch eine Verbesserung des Krankheitszustandes verursacht waren.

In die folgende Studie wurden 24 Patienten mit der Diagnose Major Depression miteinbezogen. Diese Betroffenen durften in den vorhergehenden vier Wochen keine Antidepressiva einnehmen. 11 Patienten befanden sich in ihrer ersten Episode. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Hippocampusvolumen bei nicht medizierten depressiven Patienten auf der linken Seite reduziert ist. Darüber hinaus korrelierte der linke Hippocampus mit der Gesamtkrankheitsdauer und der rechte mit den HAMD - Ergebnissen (Saylam et al. 2006). Caetano et al. fanden bei nicht medizierten, gegenwärtig depressiven Patienten kleinere Hippocampusvolumina als bei Patienten mit remittierter Depression. Von insgesamt 31 Patienten waren 21 zur Zeit der MRT - Untersuchung depressiv erkrankt, 10 befanden sich in Remission. Die Symptome der gesamten Patientengruppe wurden unter Verwendung der 17-Itemform Hamilton Depressionsskala beurteilt. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt der MRT - Untersuchung für mindestens zwei Wochen keine psychisch wirksame Medikamente eingenommen. Eine signifikant inverse Korrelation zeigte sich zwischen Krankheitsdauer, der grauen Masse des linken Hippocampus und der grauen Masse des rechten Gyrus temporalis superior (Caetano et al. 2004).

Es wird berichtet, dass bei Tierversuchen Depression eine Verminderung der hippocampalen Zellproliferation und Neurogenese bewirkt. Langzeitbehandlungen mit verschiedenen Klassen von Antidepressiva erhöhen die hippocampale Zellproliferation und Neurogenese (Malberg 2004). Tierversuche wiesen neuroplastische Effekte von

Antidepressiva nach. Es handelte sich dabei z. B. um eine Steigerung der Expression von BDNF sowie eine erhöhte hippocampale Neurogenese im Gyrus dentatus (Baumann et al. 2003). Bei Menschen, die an Depression oder Schizophrenie leiden, ist das Volumen des Hippocampus reduziert. Anhand von Tierstudien wird vermutet, dass manche Antidepressiva und Antipsychotika die Neurogenese und BDNF-Expression im Hippocampus der oben genannten Patienten erhöhen. Die Kombination kleinerer Dosen von Venlafaxin und Quetiapin erhöhten die hippocampale Zellproliferation und verhinderten die BDNF-Abnahme bei gestressten Ratten (Xu et al. 2006).

In einer aktuellen Studie haben sich die Autoren mit verschiedenen Medikamenten unterschiedlicher pharmakologischer Klassen (z. B. Tianeptin, Phenytoin, Fluoxetin, Lithium und Antipsychotika) beschäftigt, die sich präventiv gegenüber hippocampaler Atrophie zeigen und für verschiedene andere neuroprotektive Wirkungen verantwortlich sind. Die Wirkungen des Tianeptins werden möglicherweise durch die Reduktion des chronischen Einschränkungsstresses vermittelt, wobei diese durch den Anstieg von Glutamatrezeptoren im Gyrus dentatus sowie der CA3-Region im Cornu ammonis induziert werden. Phenytoin hemmt nicht nur die stressinduzierte Verminderung der Zahl der pyramidalen Neuronen in der hippocampalen CA3-Region, sondern auch die Gesamtlänge der apikalen Dendriten. Außerdem vermindert Phenytoin die Neurodegenerationen. Fluoxetin renormalisiert die dendritische Atrophie hippocampaler Neurone, welche durch NO-Synthetase-Over-Expression verursacht wird. Lithium erhöht die Spiegel des zytoprotektiven B-Zell-Lymphom-Proteins 2 in verschiedenen Regionen des Nagetiergehirns und in kultivierten Zellen. Dies resultiert in neuroprotektiven Eigenschaften des Medikaments. Lithium erhöht ebenso die hippocampale Neurogenese und fördert die LTP (long-term potentiation). Clozapin, Olanzapin und Haloperidol beeinflussen möglicherweise die Zahl sich teilenden Zellen im Hippocampus. Ein neueres atypisches Antipsychotikum z. B. Quetiapin konnte stressinduzierte neuronale Suppression rückgängig machen (Dhikav, Anand 2007).

Verschiedene experimentelle Studien weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Antidepressiva den Hippocampus aufgrund neuroplastischer Prozesse vor der Ausbildung struktureller Veränderungen schützt (Santarelli et al. 2003).

In einer Studie von Vermetten et al. aus dem Jahr 2003 war einer der Haupteffekte der Therapie mit Paroxetin bei Patienten, die an einer posttraumatischen Belastungsstörung litten, ein Anstieg des durchschnittlichen Hippocampusvolumens um 4,6 %. Diese Erhöhung des

Hippocampusvolumens wurde gleichermaßen im linken und rechten Hippocampus beobachtet. Eine Veränderung des Gesamthirnvolumens durch die Therapie mit Paroxetin ließ sich in dieser Studie nicht feststellen (Vermetten et al. 2003).

Im Gegensatz zu dieser medikamenteninduzierten Volumenzunahme des Hippocampus konnten Lange und Irle keine Korrelation zwischen dem Hippocampusvolumen und der Dauer der Erkrankung sowie der Dauer der damit verbundenen Medikamenteneinnahme bei depressiven Frauen finden (Lange, Irle 2004). Hypothese 4 fand sich auch in der Arbeit von Vythilingam et al. aus dem Jahr 2004 nicht bestätigt. Die Autoren beschreiben darin, dass sich das Hippocampusvolumen unbehandelter Patienten mit Major Depression nicht vom Hippocampusvolumen gesunder Kontrollpersonen unterschied. Weiterhin fanden die Verfasser keine Veränderung des Hippocampusvolumens nach erfolgreicher Behandlung mit Antidepressiva (Vythilingam et al. 2004). Vakili et al. beobachteten in einer klinischen Untersuchung eine signifikant negative Korrelationen zwischen absolutem Hippocampusvolumen und HAMD - Ergebnissen (Vakili et al. 2000).

5.5 Hypothese 5

Patienten mit kleinem Hippocampus haben einen schlechten Krankheitsverlauf.

In unserer Studie zeigte sich, dass Patienten mit großen hippocampalen Volumina nach drei Jahren öfter remittiert waren als Patienten mit kleineren Hippocampusvolumina. Überdies konnte bei Patienten mit wiederkehrenden depressiven Episoden ein Zusammenhang zwischen kleinem hippocampalen Volumen und einem schlechten klinischen Outcome während des 3-Jahres Follow-up hergestellt werden. Daraus lässt sich folgern, dass nicht remittierte Patienten, die vermehrt an rezidivierende Depression leiden, strukturelle Auffälligkeiten im Hippocampus zeigen. Diese Auffälligkeiten befördern aus pathogenetischer Sicht die Entwicklung einer depressiven Störung, die durch einen chronischen und schlechteren Krankheitsverlauf charakterisiert wird.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen somit die Hypothese, dass verminderte hippocampale Volumina möglicherweise zu einem schlechten klinischen Outcome ohne vollständige Heilung der Depression prädisponieren und zusätzlich die

Genesung der Depression hemmen. Ein kleines Hippocampusvolumen führt also möglicherweise zur Entwicklung einer Depression oder deren Rückfall.

Sapolsky hat in seiner Studie beschrieben, dass hippocampale Veränderungen negative Effekte auf das klinische Outcome von Patienten mit Major Depression haben. So hat er bei Tierversuchen beobachtet, dass stressverbundene Hippocampusveränderungen möglicherweise durch antidepressive Therapie reversibel sind (Sapolsky 2000). MacQueen et al. untersuchten 20 Patienten, die sich in der ersten Episode einer nicht psychotischen unipolaren Depression befanden, im Vergleich zu 20 gesunden Kontrollprobanden. Keiner dieser Patienten erhielt jemals pharmakologische oder psychotherapeutische Behandlung. Dabei stellten die Untersuchenden kleinere Hippocampusvolumina bei Individuen mit längerer Krankheitsdauer fest. Das könnte darauf hinweisen, dass eine Reduktion des Hippocampusvolumens möglicherweise die Länge des Krankheitsverlaufes zunehmen lässt. Die Kontrollprobanden besaßen keine erstgradigen Verwandten mit der Diagnose einer Depression. Das Altersspektrum der Patienten war breit (MacQueen et al. 2003). Darüber hinaus erbrachte eine jüngere Arbeit Hinweise, dass Patienten mit kleinem hippocampalen Volumen ein schlechteres klinisches Outcome aufweisen als Patienten mit normalen Hippocampusvolumina.

In der folgenden Studie wurden die Volumina der grauen sowie weißen Substanz älterer depressiver Patienten mit jenen nicht depressiver älterer Personen unter Verwendung voxelbasierter Morphometrie verglichen. Die Dauer der Ausbildung war bei den depressiven Patienten kürzer als bei den Kontrollpersonen. Die Gesamtdauer der Lebenszeitepisode der Major Depression betrug bei den Patienten durchschnittlich 1,8 Jahre. Die Depressiven hatten signifikant kleinere Volumina der grauen Substanz des rechten Hippocampus sowie des bilateralen mittleren frontalen Gyrus im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Die älteren Patienten mit Major Depression hatten signifikant kleinere hippocampale sowie präfrontale Volumina des Kortex als die älteren Probanden ohne Depression. Weiterhin bestand eine inverse Korrelation zwischen dem bilateralen hippocampalen entorhinalen Volumen und den Jahren seit dem Ausbruch der Depression (Bell-McGinty et al. 2002). Diese inverse Korrelation ist konsistent mit einer Studie, in welcher beschrieben wurde, dass die in Tagen gemessene Gesamtlebenszeitdauer signifikant und bilateral mit dem Hippocampusvolumen assoziiert ist (Sheline et al. 1999).

In einer älteren Studie wurden insgesamt 20 stationäre und ambulante Patienten im Alter zwischen 21 – 65 Jahren mit therapieresistenter Major Depression rekrutiert. Zu den Ergebnissen dieser Arbeit gehört ein Zusammenhang zwischen der Reduktion der grauen Substanz des linken Hippocampus und einem chronischen Erkrankungsverlauf der Depression (Shah et al. 1998). Als Erklärung für ein kleineres linkes hippocampales Volumen bei remittierter Major Depression wird häufig ein erhöhter Cortisolspiegel während der Depression diskutiert (Bremner et al. 2000). Eine verstärkte Hypercortisolämie erzeugt eine Herunterregulierung der Glukokortikoid-Rezeptoren und hemmt schließlich die hippocampale Neurogenese (Höschl, Hajek 2001). Diese könnte einen Schaden im Hippocampus verursachen, was zu einer Volumenreduktion beitragen würde. Möglicherweise führen wiederholte depressive Episoden so zu einer progressiven hippocampalen Atrophie (Sapolsky 2000), was das Risiko weiterer depressiver Rückfälle erhöht (Bremner et al. 2000).

5.6 Einschränkungen

Untersuchungen sind stets nur von beschränkter Aussagekraft. Diese ist abhängig von der angewandten Methode.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine relativ kleine Gruppe von 30 Patienten untersucht. Da bei einer geringen Gruppengröße die Schwierigkeit entsteht, dass bestehende Unterschiede nur signifikant werden, wenn sie verhältnismäßig stark sind, könnte dies zu Problemen für die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse dieser Studie führen.

Ferner könnten methodische Probleme von Bedeutung sein, z. B. durch die verwendete Meßmethode, die Qualität der Aufnahme (evtl. Artefakte) oder die verwendete Schichtdicke.

Eine weitere mögliche Einschränkung unserer Studie könnte sein, dass die Patienten verschiedene Medikamente, nicht allein Antidepressiva eingenommen haben. Außerdem ist unklar, ob unsere Patienten mit der ersten Episode der Major Depression unipolar bleiben, bei manchen wird später vielleicht eine bipolare Erkrankung diagnostiziert, möglicherweise werden diese Patienten niemals mehr eine weitere depressive Episode erleiden. Auch lässt sich überlegen, ob, im Gegensatz zu Patienten mit einem guten klinischen Outcome, die weiter an der Follow-up Untersuchung teilgenommen haben, remittierte Depressive mit einem schlechten klinischen Outcome dies aufgrund ihres Gesundheitszustandes nicht getan haben.

Auch die Geschlechtsunterschiede bei der Gehirnentwicklung sollten erwähnt werden, da sie seit langer Zeit bekannt sind (MacLusky, Naftolin 1981). Darüber hinaus scheint eine beträchtliche Zahl von Gehirnerkrankungen männliche Patienten schwerer zu treffen als weibliche Patienten (Briellmann et al. 2000). In Untersuchungen von Schlaganfallpatienten (Alkayed et al. 1998) sowie in Tierstudien (Miller et al. 1998) wurde gezeigt, dass eine mögliche Erklärung für geschlechtsspezifische Befunde die neuroprotektiven Effekte des Östrogens sein könnte. Eine andere Studie erklärt dies durch die Tatsache, dass Testosteron die Vulnerabilität auf neurotoxische Prozesse exazerbiert (Nishino et al. 1998). Auch ist nicht geklärt, wie sich der Zellverlust aufgrund toxischer Substanzen, die Altersprozesse, die Atrophie, die vaskuläre Perfusion und der Einfluss der synaptischen Plastizität auf die Gehirnstrukturen auswirken.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Depression ist eine seelische Störung, die sich durch eine gedrückte Stimmungslage charakterisiert, und gehört zu den häufigsten psychischen Erkrankungen und am weitesten verbreiteten Volkskrankheiten. Die Ursachen einer Depression liegen in der individuellen Anlage und der Umwelt des Betroffenen, wobei die genauen neurobiologischen Mechanismen, die zur Entstehung der Erkrankung beitragen noch nicht geklärt sind.

Das limbische System verbindet Informationen aus der Umwelt mit Informationen aus dem Körperinneren. Eine der wichtigsten Strukturen dieses Systems ist der Hippocampus. Er beeinflusst das emotionale sowie endokrine Geschehen einer Person. Der Hippocampus ist ferner durch eine rege Neuroplastizität gekennzeichnet, d. h., dass hier neben den Reorganisationsmechanismen sogar neue Neurone ausgebildet werden können. In der Stress-Toxizitäts-Hypothese wird vermutet, dass bei depressiven Patienten, die vermehrt chronischem Stress, der als eine der vielfältigen Ursachen für Depression gilt, ausgesetzt werden, die Ausbildung der hippocampalen Nervenzellen blockiert wird. Auf diesem Weg könnte es zu einer Verminderung des Hippocampusvolumens kommen. Eine andere Ursache für Depression bildet eine Störung der Neurotransmittersysteme des Gehirns. Dabei handelt es vor allem um einen Mangel an Serotonin und Noradrenalin. Antidepressiva werden eingesetzt, um diesen Hormonmangel zu beheben.

Zahlreiche Studien weltweit beschreiben strukturelle Veränderungen des Hippocampus bei Patienten mit der Diagnose einer Major Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die Stresstoxizitätshypothese bei Depression nimmt an, dass sich die hippocampalen Volumina mit Fortdauer des Krankheitsprozesses vermindern. Um festzustellen, ob eine Depression in einer weiteren Verminderung des Hippocampusvolumens resultieren kann oder ob ein kleineres hippocampales Volumen eines Menschen zur Entwicklung einer Depression prädisponiert, wurden in der vorliegenden Arbeit eine strukturelle Magnetresonanztomographie sowie psychiatrische Untersuchungen bei Baseline und nach drei Jahren durchgeführt.

Insbesondere wurden Veränderungen im Hippocampusvolumen zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden bei Baseline und während des 3-Jahres Follow-up

untersucht. Darüber hinaus wurde die Einwirkung der reduzierten Hippocampusvolumina auf das Krankheitsergebnis dargestellt. An unserer Studie nahmen insgesamt 30 Patienten mit Major Depression teil. Die 30 gesunden Probanden wurden passend zu den Patienten hinsichtlich Alter, Geschlecht und Händigkeit gesucht. Die Hippocampi beider Gruppen wurden mit Hilfe der strukturellen Magnetresonanztomographie untersucht.

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse dieser Studie folgendermaßen darstellen:

- 1) Patienten und Probanden zeigten keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Hippocampusvolumina während des 3-Jahres Follow-up.
- 2) Die Patienten mit großem hippocampalen Volumen hatten ein besseres klinisches Outcome als die Patienten mit kleinem Hippocampusvolumen.
- 3) Die linken Hippocampusvolumina jener Patienten, welche ihre Antidepressiva über die ganzen drei Jahre hinweg einnahmen, vergrößerten sich signifikant.

Jene Patienten in vorliegender Studie, die nach drei Jahren öfter remittiert waren, zeigten ein größeres hippocampales Volumen bereits zu Beginn der Studie. Überdies konnte bei Patienten mit wiederkehrenden depressiven Episoden ein Zusammenhang zwischen kleinem hippocampalen Volumen und einem schlechten klinischen Outcome während des 3-Jahres Follow-up hergestellt werden. Daraus lässt sich folgern, dass nicht remittierte Patienten, die vermehrt an rezidivierender Depression leiden, mit großer Wahrscheinlichkeit strukturelle Auffälligkeiten im Hippocampus zeigen. Diese Auffälligkeiten befördern aus pathogenetischer Sicht die Entwicklung einer depressiven Störung, die durch einen chronischen und schlechteren Krankheitsverlauf charakterisiert wird.

Alle Patienten in unserer Arbeit waren mit Antidepressiva vorbehandelt. Jedoch ist der Effekt dieser Medikamentengruppe auf die Morphologie des Gehirns depressiv Erkrankter noch nicht genau bekannt. Es bleibt daher fraglich, ob die strukturellen Veränderungen des Gehirns durch die Auswirkung der Antidepressiva oder durch eine Verbesserung des Krankheitszustandes verursacht waren. In weiteren Studien sollten deshalb unbehandelte depressive Patienten im Behandlungsverlauf untersucht werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Alkayed NJ, Harukuni I, Kimes AS, London ED, Traystman RJ, Hurn PD. Gender-linked brain injury in experimental stroke. *Stroke*. 1998; 29: 159-166

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

Baumann B, Normann C, Biela H. Neurobiologische Grundlagen bipolarer affektiver Erkrankungen. *Der Nervenarzt*. 2003; 74: 607-625

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. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159(8): 1424-1427

Benkert O. Biochemische Grundlagen der Depression. *Journal of Molecular Medicine*. 1979; 57: 651-660

Beyer JL, Krishnan KRR. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disorder*. 2002; 4: 89-104

Biela H. Untersuchungen zu bipolaren affektiven Störungen. *Neurotransmitter*. 2006; 6: 60-63

Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, Perel J, Nelson B. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1996; 35 (11): 1427-1439

Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157: 115-117

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, Khan S, Vaccarino LV, Soufer R, Garg PK, Ng CK, Staib LH, Duncan JS, Charney DS. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2003; 160: 924-932

Briellmann RS, Berkovic SF, Jackson GD. Men may be more vulnerable to seizure-associated brain damage. *Neurology*. 2000; 55: 1479-1485

Brunnhuber S, Frauenknecht S, Lieb K. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 5. Auflage. Urban & Fischer Verlag München. 2005

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

Caetano SC, Kaur S, Brambilla P, Nicoletti M, Hatch JP, Sassi RB, Mallinger AG, Keshavan MS, Kupfer DJ, Frank E, Soares JC. Smaller cingulated volumens in unipolar depressed patients. *Biological Psychiatry*. 2006; 59: 702-706

Campbell S, Marriot M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2004; 161: 598-607

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

Cotter D, Landau S, Beasley C, Stevenson R, Chana G, MacMillan L, Everall I. The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2002; 51: 377-386

- Cummings JL. Depression in neurologic diseases. *Psychiatric annals*. 1994; 24: 535-541
- Dhikav V, Anand KS. Is hippocampal atrophy a future drug target? *Medical Hypotheses*. 2007; 68 (6): 1300-1306
- 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
- Dudel J, Menzel R, Schmid RF. *Neurowissenschaft vom Molekül zur Kognition*. 2. Auflage. Springer Verlag Berlin, Heidelberg. 2001
- 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. *Archives of general psychiatry*. 1995; 52: 747-755
- Ebner K, Wotjak CT, Holsboer F, Landgraf R, Engelmann M. Vasopressin released within the septal brain area during swim stress modulates the behavioural stress response in rats. *European Journal of Neuroscience*. 1999; 11(3): 997-1002
- Elst LT v, Woermann R, Lemieux L, Trimble MR. Amygdala enlargement in dysthymia – a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biological Psychiatry*. 1999; 46: 1614-1623
- Elst LT v, Woermann R, Lemieux L, Trimble MR. Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Neuroscience letters*. 2000, 281: 103-106
- Falkai P, Vogele K, Maier W. Hirnstrukturelle Veränderungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen. *Der Nervenarzt*. 2001; 72: 331-341
- Faure C, Mnie-Filali O, Haddjeri N. Long-term adaptive changes induced by serotonergic antidepressant drugs. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2006; 6 (2): 235-245

Faust V. Psychiatrie. 1. Auflage. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York. 1995

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 first episode of major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2002a; 159: 1112-1118

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

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 as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biological Psychiatry*. 2003; 53: 338-344

Frodl T, Meisenzahl EM, Möller HJ. Bedeutung der bildgebenden Verfahren in der Beurteilung der Elektrokonvulsivtherapie. *Der Nervenarzt*. 2004a; 75: 227-233

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, Jager M, Leinsinger G, Reiser M, Möller HJ. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *Journal of clinical Psychiatry*. 2004b; 65: 492-499

Frodl T, Schüle C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, Bottlender R, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl E. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. 2007; 64: 410-416

Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, Pitman RK. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*. 2002; 5: 1242-1247

Goller H. Hirnforschung und Menschenbild: Die Bedeutung von Körper und Emotion für Bewusstsein und Selbst. *Stimmen der Zeit*, 218. 2000; 9: 579-594

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? *Psychological Medicine*. 1997; 27: 421-431

Hajek T, Kozeny J, Kopecek M, Alda M, Höschl C. Reduced subgenual cingulate volumes in mood disorders: a meta-analysis. *Journal of psychiatry & neuroscience*. 2008; 33 (2): 91-99

Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal for Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1969; 12: 56-62

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

Hegerl U. Depression und Suizidalität. *Verhaltenstherapie*. 2005; 15: 6-11

Herrmann M, Bartels C, Wallesch CW. Depression in acute and chronic aphasia: symptoms, pathoanatomical-clinical correlations and functional implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1993; 56: 672-678

Höschl C, Hajek T. Hippocampal damage mediated by corticosteroids – a neuropsychiatric research challenge. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2001; 251: Suppl. 2, II/81-II/88

Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *Journal-of-Affective-Disorders*. 2001; 62 (1-2): 77-91

Ising M, Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Modell S, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005; 29 (6): 1085-1093

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

Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos EG, Kokmen E. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*. 2000; 55: 484-489

Kahle W, Frotscher M. Taschenatlas der Anatomie: Nervensystem und Sinnesorgane. 8. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2002.

Kasper S. Diagnose und Therapie der uni- und bipolaren Depression. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 2000; 1 (1): 7-16

Kornacher J, Wolfersdorf M. Große Fortschritte bei der Verträglichkeit. *Der Neurologe & Psychiater*. 2007; 06: 27 - 32

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

Leppänen JM. Emotional information processing in mood disorder: a review of behavioral and neuroimaging findings. *Current Opinion in Psychiatry*. 2006; 19: 34-39

Lucassen PJ, Heine VM, Muller MB, Beek EM v d, Wiegant VM, De Kloet ER, Joels M, Fuchs E, Swaab DF, Czeh B. Stress, depression and hippocampal apoptosis. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2006; 5 (5): 531-546

Machleidt W, Bauer M, Lamprecht F, Rose HK, Rohde-Dachser C. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 7. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart. 2004

MacLusky NJ, Naftolin F. Sexual differentiation of the central nervous system. *Science*. 1981; 211: 1294-1303

MacMaster FP, Kusumakar V. Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Medicine*. 2004; Jan 29; 2:2

MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100: 1387-1392

Malberg JE. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *Review Psychiatry Neuroscience*. 2004; 29 (3): 196-205

McEwen BS. Unbehandelte Depressionen machen den ganzen Körper krank. *Project Syndicate*. 2004: 1-2

Mervaala E, Föhr J, Könönen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J, Viinamäki H, Karjalainen AK, Lehtonen J. Quantitative MRI of hippocampus and amygdala in severe Depression. *Psychological Medicine*. 2000; 30: 117-125

Miller DB, Ali SF, O'Callaghan JP, Laws SC. The impact of gender and estrogen on striatal dopaminergic neurotoxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998; 844:153-165

Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2. Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. 2003

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. *Biological Psychiatry*. 2005; 57: 935-937

Niemann K, Hammers A, Coenen VA, Thron A, Klosterkötter J. Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Research*. 2000; 99: 93-110

Nishino H, Nakajima K, Kumazaki M, Fukuda A, Muramatsu K, Deshpande SB, Inubushi T, Morikawa S, Borlongan CV, Sanberg PR. Estrogen protects against while testosterone exacerbates vulnerability of the lateral striatal artery to chemical hypoxia by 3-nitropropionic acid. *Neuroscience research*. 1998; 30: 303-312

Nöthen MM, Rietschel M, Propping P, Maier W. Fortschritte in der Ursachenforschung affektiver und schizophrener Störungen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2004; 101; 49: 3343-3347

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

Pantel J, Schröder J, Essig M, Schad LR, Popp D, Eysenbach K, Jauß M, Knopp MV. Hirnvolumetrische Befunde bei der Spätdepression. *Der Nervenarzt*. 1998; 69: 968-974

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

Riedel-Heller SG, Matschinger H, Schork A, Angermeyer MC. The utilization of antidepressants in community-dwelling and institutionalized elderly-results form a representative survey in Germany. *Pharmacopsychiatry*. 2001; 34: 6-12

Rudolf S, Bermejo I, Schweiger U, Hohagen F, Härter M. Diagnostik depressiver Störungen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006; 103; 25: 1754-1762

Rupprecht R, Hampel H. *Psychiatrie und Psychotherapie*. 1. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 2006

Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003; 301: 805-809

Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry*. 2000; 57: 925-935

Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostische Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen DSM-IV. Hogrefe Verlag. 1998

Saylam C, Üçerler H, Kitiş Ö, Ozand E, Gönül AS. Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. Surgical and radiologic anatomy: SRA. 2006; 28:82-87

Schatzberg AF. Major Depression: Causes or Effects? American Journal of Psychiatry. 2002; 159: 1077-1079

Scherk H, Reith W, Falkai P. Hirnstrukturelle Veränderungen bei bipolaren affektiven Störungen. Der Nervenarzt. 2004; 75: 861-872

Schiebler TH, Schmidt W, Arnold G, Beier HM, Herrmann M, Kaufmann P, Kretschmann HJ, Kühnel W, Steiniger B, Winckler J, Zypen E. v. d., Zilles K. Anatomie. 8. Auflage. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. 2003

Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. The British journal of psychiatry; the journal of mental science. 1998; 172: 527-532

Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1996; 93: 3908-3913

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. The Journal of Neuroscience. 1999; 19 (12): 5034-5043

Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: The Role of Stress and Medical Comorbidity. Society of Biological Psychiatry. 2000; 48: 791-800

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. American Journal of Psychiatry. 2003; 160: 1516-1518

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

Sobotta J. Atlas der Anatomie des Menschen. Herausgegeben von R. Putz und R. Pabst. 21. Auflage. Band 1. Urban & Fischer Verlag München, Jena. 2000

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

Stotz-Ingenlath G, Frick E. Depressives Schulterleben: Symptomatologie und Diagnostik. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*. 2006; 157: 3: 94-102

Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmermann ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*. 1999; 56: 254-260

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

Tiller JW, Biddle N, Maguire KP, Davies BM. The dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone in generalized anxiety disorder. *Biological Psychiatry*. 1988; 23 (3): 261-270

Toellner R, Tsouyopoulos N, Eckart W, Murken AH, Hucklenbroich P. *Illustrierte Geschichte der Medizin*. Band 1. 1. Auflage. Bechtermünz Verlag, Augsburg. 2000

Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: A magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*. 2000; 47: 1087-1090

Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Society of Biological Psychiatry*. 2003; 54: 693-702

Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*. 2004; 161: 1957-1966

Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H, Driscoll I, Rowland LM, Griego JA, Kodituwakku PW, Hart BL, Escalona R, Brooks WM. Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*. 2002; 52: 119-125

Vollmert C, Tost H, Brassen S, Jatzko A, Braus DF. Depression und moderne Bildung: Eine Übersicht des aktuellen Forschungsstandes zur Anwendung bildgebender Verfahren bei depressiven Störungen. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie*. 2004; 72: 435-445

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. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159: 2072-2080

Vythilingam M, Chen J, Bremner JD, Mazure CM, Maciejewski PK, Nelson JC. Psychotic depression and mortality. *American Journal of Psychiatry*. 2003; 160: 574-576

Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, Staib LH, Charney DS, Bremner JD. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Society of Biological Psychiatry*. 2004; 56: 101-112

Weissman MM, Livingston Bruce M, Leaf PJ, Florio LP, Holzer C. Affective disorders. In LN Robins & DA Regier. *Psychiatric disorders in America. The Epidemiologic Catchment Area Study*. 1991; (pp. 53-80). New York, Toronto, Oxford, Singapore, Sydney: The Free Press

Wittchen HU, Pittrow D. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Human psychopharmacology*. 2002; 17 Suppl 1: S1-11

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PWR, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2000; 157: 16-25

Xu H, Chen Z, He J, Haimanot S, Li X, Dyck L, Li XM. Synergetic effects of quetiapine and venlafaxine in preventing the chronic restraint stress-induced decrease in cell proliferation and BDNF expression in rat hippocampus. *Hippocampus*. 2006; 16: 551-559

8 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Thomas Frodl für die freundliche Überlassung des interessanten Dissertationsthemas, seine kompetente Betreuung sowie fachliche Beratung.

Meinen herzlichsten Dank verdient mein Arbeitskollege Herr Patrick Beham, der mich bei den Übersetzungen der englischen Fachliteratur geduldig unterstützt hat. Ich danke ihm sehr für seine hilfreichen Ratschläge und die viele Zeit. Herr Beham hat zur Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen.

Darüber hinaus gebührt ein ganz großes Dankeschön meinen Stationsleitungen im Inn-Salzach-Klinikum, Herrn Franz Fertl und Frau Anni Wiefarn, die es mir ermöglicht haben, meine Dienstzeiten als examinierte Krankenschwester an die zeitlichen Anforderungen meines Medizinstudiums anzupassen.

Zuletzt noch ein persönlicher Dank an alle meine Freunde, meine Schwester Kamila sowie meine Mutter Libuše und ihren Ehemann Helmut, die während meines Medizinstudiums immer an mich geglaubt haben.

9 CURRICULUM VITAE

Persönliche Angaben

Name	Šmajstrlová
Vorname	Ivana
Geburtsdatum	05.05.1979
Geburtsort	Čeladná (Tschechien)
Nationalität	Tschechisch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1985 - 1989	Grundschule Trojanovice - Lomná
1989 - 1993	Hauptschule Frenštát pod Radhoštěm
1993 - 1997	Gymnasium Rožnov pod Radhoštěm
1997	Abitur

Berufliche Ausbildung

1998 - 2001	Ausbildung zur examinierten Krankenschwester im Bezirksklinikum Gabersee (jetzt Inn-Salzach-Klinikum) (Fachklinik für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie)
2001	Examen

Studium

2001 - 2008	Medizinstudium an der Ludwig- Maximilians-Universität München		
2004	Physikum		
2004 - 2006	Famulatur in Fachrichtung: Kardiologie Psychiatrie und Psychotherapie Gastroenterologie Allgemeinmedizin		
2007 - 2008	Praktisches Jahr:	Chirurgie	Klinikum Traunstein
		Psychiatrie	LMU München
		Innere Medizin	Klinikum Traunstein
Juni 2008	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung		

Praktische Tätigkeit

1997	Krankenpflegepraktikum im Klinikum Trostberg		
2006 - 2008	Promotionsarbeit in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie (LMU München - Nussbaumstraße)		

Berufliche Tätigkeit

2001 - 2007	halbtags als examinierte Krankenschwester im Inn-Salzach-Klinikum (Fachklinik für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie)		
-------------	---	--	--