

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

Die Bedeutung des anterioren Gyrus cinguli in der  
Pathogenese depressiver Störungen

Eine magnetresonanztomographische in-vivo-Untersuchung  
zur Quantifizierung hirnstruktureller Veränderungen

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

vorgelegt von  
Sabine Ritter

aus Bochum  
2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Thomas Frodl  
Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann  
Prof. Dr. med. W. Zieglgänsberger  
Priv. Doz. Dr. med. Walter Koch

**Mitbetreuer durch den  
Promovierten Mitarbeiter:** Priv. Doz. Dr. med. E. Meisenzahl

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

**Tag der mündlichen Prüfung:** 05.02.2009

meinen lieben Eltern

„Wer nicht an sich selber gespürt hat, was Schwermut ist, versteht das nicht. Wie soll ich es beschreiben? Ich hatte das Gefühl einer schauerlichen Einsamkeit. Zwischen mir und den Menschen und dem Leben der Stadt, der Plätze, Häuser und Straßen war fortwährend eine breite Kluft. Es geschah ein großes Unglück, es standen wichtige Dinge in den Zeitungen - mich ging es nichts an.“ (Hermann Hesse 1903)

---

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
<b>1.1 Depressive Störung</b>	<b>1</b>
1.1.1 Historisches	1
1.1.2 Epidemiologie	3
1.1.3 Einteilung und Krankheitsbild	4
1.1.4 Therapiemöglichkeiten	7
1.1.4.1 Medikamentöse Therapie	7
1.1.4.2 Psychotherapie und weitere Therapieformen	9
1.1.4.3 Elektrokrampftherapie (EKT)	10
1.1.5 Ursachen	10
1.1.5.1 Psychosoziale Ursachen	11
1.1.5.2 Genetische Faktoren	11
1.1.5.3 Biochemische Ursachen	14
1.1.5.4 Organische Ursachen	16
<b>1.2 Cerebrale Kernspintomographie (MRT)</b>	<b>18</b>
<b>1.3 Kernspintomographische Ergebnisse bei Depression</b>	<b>21</b>
<b>1.4 Gyrus cinguli</b>	<b>24</b>
1.4.1 Neuroanatomie	24
1.4.2 Funktion	27
<b>1.5 Fragestellung</b>	<b>30</b>
2 Methodik	31
<b>2.1 Allgemeine Methodik</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Ethische Aspekte</b>	<b>31</b>
<b>2.3 Untersuchte Patienten und Kontrollpersonen</b>	<b>32</b>
<b>2.4 Untersuchungsmethoden</b>	<b>34</b>
2.4.1 Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsplanung	34
2.4.2 Daten- Nachbearbeitung	35
<b>2.5 Bildauswertung</b>	<b>36</b>
2.5.1 Segmentierung der Datensätze	36
2.5.2 Bearbeitung der „Regions of Interest“ (ROI)	37
2.5.3 Anteriorer Gyrus cinguli (ACC)	39

---

2.5.3.1 Anatomische Grenzen und Einteilung in vier Subregionen	39
(entsprechend Paus et al. 2001)	39
2.5.3.2 Strukturvariabilitäten und Unterteilung des ACC in vier Subgruppen	41
(entsprechend Vogt et al. 1995)	41
2.5.4 Volumenberechnung	42
<b>2.6 Demographische Daten</b>	<b>42</b>
<b>2.7 Psychopathologie</b>	<b>43</b>
<b>2.8 Statistische Auswertung</b>	<b>43</b>
3 Ergebnisse	45
<b>3.1 Intra- und Inter-Rater-Reliabilität</b>	<b>45</b>
<b>3.2 Demographische Variablen</b>	<b>46</b>
<b>3.3 Gruppenunterschiede</b>	<b>47</b>
<b>3.4 Klinische Charakteristika</b>	<b>50</b>
<b>3.5 Korrelation zum Alter</b>	<b>51</b>
4 Diskussion	52
<b>4.1 Übersicht der vorliegenden Studienergebnisse und deren Zielsetzung</b>	<b>52</b>
<b>4.2 Volumenänderungen des anterioren Gyrus cinguli bei depressiven Patienten</b>	<b>53</b>
<b>4.3 Pathophysiologische und pathologische Erklärungsansätze</b>	<b>55</b>
<b>4.4 Einschränkende Faktoren der vorliegenden Studie</b>	<b>59</b>
5 Zusammenfassung	61
6 Literaturverzeichnis	63
7 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	77
8 Verzeichnis der Abbildungen	81
9 Verzeichnis der Tabellen	82
10 Anlage	83
11 Danksagung	87
12 Lebenslauf	88

# 1 Einleitung

## 1.1 Depressive Störung

### 1.1.1 Historisches

In der medizinischen Literatur aller Jahrhunderte, von den Pharaonen über die alten Griechen bis hin in die Neuzeit, finden sich Beschreibungen der Symptome des Krankheitsbildes, das heute unter dem Begriff „depressive Störung“ zusammengefasst wird.

Immer wieder stellten sich Mediziner, Philosophen und andere Denker aus Psychologie, Literatur, Religion und der Kunst verschiedener Kulturen die Frage nach der Ursache. Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Definitionen und Theorien festgesetzt. Die genetische Epidemiologie war bei der Formgebung und der Validierung der psychiatrischen Nosologie immer einflussreich (Robins et al. 1970).

Hippokrates argumentierte um 400 v. Chr. entgegen der damals populären Auffassung, die "Geisteskrankheit" sei eine Manifestation magischer oder übernatürlicher Kräfte, zugunsten eines biologischen Ursprungs. Dabei stand seine Theorie im Einklang mit der damals vorherrschenden Humoralpathologie, der sog. „Viersäftelehre“, die besagte, dass die Krankheiten im Ungleichgewicht der Körpersäfte begründet lägen. Etwa ab 146 n. Chr. wurde durch Galenus von Pergamon die Viersäftelehre mit der Lehre von den vier Temperamenten verknüpft, indem er den vier Flüssigkeiten des Körpers, die sog. "humores", je ein Temperament zuordnete. Im Mittelalter wurde die „Temperamentenlehre“ Galens noch durch entsprechende Sternzeichen und Tonarten erweitert. Ein Fragment, zeitweise Aristoteles zugeordnet, vermutlich aber von Theophrast verfasst, äußerte sich als einziges antikes Zeugnis auch positiv über die Melancholie, wo sie zur Voraussetzung für den "göttlichen Wahnsinn" (mania) wird. Dieser Gedanke sollte später die Genieästhetik des 18. und 19. Jahrhunderts stark beeinflussen.

Mit der Entdeckung des Blutkreislaufs 1628 durch den englischen Forscher William Harvey entsprach diese Theorie zum körperlichen Ursprung der Melancholie nicht mehr dem wissenschaftlichen Stand der Zeit.

Auch die Religion beschäftigte sich mit dem Thema der Melancholie. Im Mittelalter wurde die Melancholie als „Mönchskrankheit“ bekannt. Sie wird lateinisch als „acedia“ bezeichnet und ist ein häufiges Thema in der theologischen Literatur, z. B. bei Thomas

von Aquin in der „Summa Theologica“. Sie galt gleichzeitig als eine der sieben Todsünden. Im Protestantismus des 16. Jahrhunderts erfuhr die Melancholie dann eine gewisse Umdeutung: Sie galt nicht mehr in erster Linie als zu vermeidende Sünde, sondern als eine Versuchung des Teufels, die der Gläubige wie eine Prüfung bestehen müsse. Gerade das zeitweise Versinken in Verzweiflungszuständen erschien vor diesem Hintergrund als eine Bestätigung der Ernsthaftigkeit des eigenen Glaubens. Andererseits erkannte man auch die zerstörerische Kraft der Melancholie und empfahl als Therapie geistliche Mittel wie Gebete oder geistliche Lieder, weltliche Zerstreung durch Musik, nach dem biblischen Vorbild von David und Saul, und heitere Gesellschaft. Dabei spielte auch die persönliche Erfahrung Luthers, der häufig von Schwermut überfallen wurde, eine stilbildende Rolle. Luther und seine Nachfolger aus der protestantischen Orthodoxie des 16. Jahrhunderts haben sich in zahlreichen Trostschriften mit der Melancholie auseinandergesetzt. In der ab der zweiten Hälfte des 16. Jahrhunderts einsetzenden Propaganda der katholischen Kirchenreform wurde die Melancholie deswegen häufig als typische Krankheit der Protestanten bezeichnet.

Psychologische Deutungen wurden beispielsweise durch Sigmund Freud vorgenommen. In seinem Aufsatz „Trauer und Melancholie“ von 1917 grenzt er die Melancholie von der Trauer ab: sie sei dadurch gekennzeichnet, dass die Herabsetzung des Selbstgefühls nicht durch die positive Trauerarbeit behoben wird. Freud sieht selbstzerstörerische Aspekte als Ursache für die Selbstmord-Gefährdung der Melancholiker. In der heutigen Diskussion ist der Begriff der Melancholie fast völlig durch den der Depression ersetzt worden. Dabei ist es die endogen psychotische Depression, die der Melancholie am nächsten kommt.

Emil Kraepelin führte 1913 ein Klassifikationssystem für psychische Erkrankungen ein, während Eugen Bleuler 1916 die Gliederung „Depressive Trias“ veröffentlichte. Kraepelin sagte, dass schwerwiegende geistige Erkrankung nachträglich aufgrund von zwei Krankheiten charakterisiert wurde, als Störungen der Gedanken versus Störungen der Stimmung, unter dem Begriff „Kraepelinische Dichotomie“ bekannt (Raymond, 2008). Die Dichotomie bildete die Basis der funktionsfähigen diagnostischen Kriterien, die ein Ausmaß von Strenge und Reproduzierbarkeit in die psychiatrische Forschung brachte (Craddock et al. 2005).

Zusammenfassend lassen sich grundsätzlich zwei Anschauungen herauskristallisieren. Zum einen ein eher abstrahiertes, versachlichendes Modell von körperlichen Kräften und Strukturen, hippokratische Säftelehre und moderne Neuronenlehre. Zum zweiten



ein eher konkretisierendes und personalisierendes Modell magischer Art, Dämonen- oder Geisterglaube (Hell 2001).

### 1.1.2 Epidemiologie

Depressionen zählen gemeinsam mit kardiovaskulären Erkrankungen zu den häufigsten Erkrankungen (Kasper et al. 2001). Nach Untersuchungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltbank kommt in industrialisierten Ländern der depressiven Störung eine der größten Bedeutungen zu, wenn man die Schwere der Beeinträchtigung bezogen auf die Erkrankungsjahre heranzieht (Murray et al. 1997).

Über viele Jahrzehnte vermutete man, dass depressive Störungen hauptsächlich ein Problem der westlichen Gesellschaften sei. Ein 1993 veröffentlichter Bericht der Weltbank ließ allerdings erkennen, dass die Major Depression bereits an fünfter Stelle der „Global Burden of Disease“ (GBD) unter den Frauen aus den entwicklungsmäßig benachteiligten Ländern steht (Aichberger et al. 2008). Die internationale WHO-Studie ergab sogar eine durchschnittliche Depressionsprävalenz von 10,4% (Ustön et al. 1995). Im Jahre 2001 schätzt die WHO die derzeit an einer Depression Erkrankten weltweit auf 121 Millionen. Schätzungsweise 5,8% der Männer und 9,5% der Frauen werden innerhalb eines beliebigen Jahres an einer depressiven Episode erkranken. Diese Zahlen können innerhalb der verschiedenen Bevölkerungen variieren (WHO, 2001). In den USA leiden innerhalb eines Jahres 9,5 % der Bevölkerung an einer depressiven Störung; das entspricht 18,8 Millionen amerikanischer Erwachsene (Robins et al. 1990).

Epidemiologische Daten haben ergeben, dass die Prävalenzen an Depressionen zunehmen (Kasper et al. 2001). Basierend auf standardisierten und operationalisierten Messinstrumenten sind in den letzten Jahren zuverlässige Prävalenz- und Inzidenzraten für die depressive Störung erhoben worden. Die Punktprävalenzen für die unipolaren Depressionen lagen etwa bei 4 pro 100 Männern und bei 6 pro 100 Frauen (Ohayon et al. 1999). Die Lebenszeitprävalenz lag für die Major Depression bei 17,85% und für alle Subgruppen der Depression, einschließlich der Dysthymia, Minor Depression und wiederkehrenden kurzen Episoden und der Major Depression bei 35,4% (Angst 1995).

Allein in Deutschland leiden über vier Millionen Menschen an depressiven Störungen, wobei man von einer Dunkelziffer ausgehen kann, die diesen Wert weit höher ausfallen lassen würde.

Frauen leiden etwa doppelt so häufig an einer depressiven Störung oder Dysthymia wie Männer. Dieses 2:1 Verhältnis wurde aus zehn anderen Ländern aus der ganzen Welt berichtet (Weissman et al. 1996).

Als besonders besorgniserregend gilt die hohe Suizidrate bei Menschen mit einer depressiven Störung. Nach offiziellen Statistiken nehmen sich in Deutschland jedes Jahr zwischen 11.000 und 13.000 Menschen das Leben.

Im Jahre 2002 wurden in Deutschland 11.163 Suizide gemeldet (Felber 2007). Es wird geschätzt, dass über 75 % der Personen, die einen Selbstmord versuchen, an schwerer Depression leiden (Willutzki 2005).

In den USA starben im Jahre 2000 29.350 Menschen an einem Suizid und unter den 15 bis 24-Jährigen stellte der Suizid sogar die dritthäufigste Todesursache dar (Minino et al. 2002).

Über 90% der Menschen, die sich das Leben nahmen, wiesen eine diagnostizierbare geistige Erkrankung auf, im Allgemeinen eine depressive Störung oder eine Drogenabhängigkeit (Conwell et al. 1995). Während Männer viermal so häufig am Selbstmordversuch sterben (Minino et al. 2002), ist die Zahl der Selbstmordversuche bei Frauen zwei- bis dreimal höher, als bei Männern (Weissman et al. 1999).

### 1.1.3 Einteilung und Krankheitsbild

Die depressive Störung (lat.: deprimere = niederdrücken) gehört zur Gruppe der affektiven Störungen. Während man noch vor wenigen Jahren hypothetische, ursachenorientierte bzw. monokausale Einteilungsversuche, endogene versus psychogene Depression, vornahm, charakterisiert man heute stattdessen depressive Zustandsbilder rein deskriptiv nach Schweregrad und Verlauf (Hell 1993).

Man unterscheidet in Hinsicht auf die Schwere der Erkrankung eine leichte, mittelgradige oder schwere Form.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelte in den letzten Jahren die internationale Klassifikation ICD-10 (International Classification of Diseases) und die Amerikanische Psychiatrische Vereinigung veröffentlichte das Diagnostische und Statistische Manual psychischer Störungen DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Beide Einteilungskonzepte sind derzeit wegweisend. Die neue

Klassifikation nach ICD-10 der WHO orientiert sich an rein deskriptiven klinischen Querschnitts- und Verlaufsaspekten. Es werden einzelne depressive Episoden von rezidivierenden depressiven Episoden unterschieden. Darüber hinaus muss man eine unipolare Verlaufsform mit ausschließlich depressiven Episoden, von einer bipolaren Verlaufsform mit sowohl depressiven als auch manischen Episoden diagnostisch abgrenzen. Als Dysthymia bezeichnet man eine depressive Störung mit nur leichter Ausprägung, die über mindestens zwei Jahre anhält. Auch eine Anpassungsstörung, die dadurch charakterisiert ist, dass sie durch aktuelle psychosoziale Belastungen ausgelöst wurde, kann mit einer depressiven Verstimmung einhergehen und muss somit diagnostisch mit in Erwägung gezogen werden. Schließlich werden kombinierte Krankheitsbilder aus Depression oder manischer Hochstimmung einerseits und Schizophrenie andererseits nach ICD-10 als schizodepressive Erkrankung bezeichnet. Zur Diagnosestellung der depressiven Episode müssen eine bestimmte Anzahl von festgelegten Hauptsymptomen und zusätzlich dazu sogenannte häufig auftretende Krankheitszeichen vorhanden sein. Zudem muss die Symptomatik über mindestens zwei Wochen bestehen.

Als affektive Störung wird die Depression im DSM-IV wie folgt eingeteilt. Die sog. „Major Depression“ beschreibt die typische klassische Form der Depression mit einem schwerwiegenden Verlauf und ist definiert als eine mindestens über zwei Wochen anhaltende schwermütige Stimmung und /oder der Verlust des Interesses und der Freude an fast allen Aktivitäten. Zusätzlich müssen mindestens vier Symptome aus einer festgelegten Liste bestehen, die mindestens zwei Wochen täglich und permanent vorhanden sind. Früher wurde diese Form der Depression als „endogene“ Depression bezeichnet. Die Major Depression ist eine chronische Erkrankung mit einer hohen Morbidität und Mortalität (Joffe 2007).

Manche Patienten erleiden im Laufe ihres Lebens nur eine Episode einer Major Depression, andere mehrere Episoden.

Depressive Beschwerden können sich in heterogener Symptomatik äußern und die verschiedenen Krankheitszeichen können unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Freudlosigkeit und niedergedrückte Stimmung, Interessenverlust und Mangel an Antrieb sind vorherrschende Leitsymptome (ICD-10 1992).

Altersabhängig stehen verschiedene Symptome im Vordergrund (Fountoulakis et al. 2003). So finden sich bei älteren Menschen gehäuft Klagen über somatische Beschwerden, Obstipation, Appetitlosigkeit und Schlafstörungen, während jüngere

Menschen eher Libidoverlust, Schuldgefühl und familiäre Probleme angeben (Hell 1993).

Um von einem somatischen depressiven Syndrom sprechen zu können, müssen mindestens vier Symptome aus einer festgelegten Liste an Symptomen vorliegen. Hierzu gehören beispielsweise das Früherwachen, das Morgentief, seelisch-körperliche Hemmung oder Agitiertheit, Appetit-, Gewichts- und Libidoverlust.

Insgesamt leiden die Patienten zudem unter Interessenverlust, Mangel an emotionalem Berührtsein sowie dem Gefühl von Einsamkeit.

Häufig wird eine verzerrte, negative Selbstwahrnehmung und -bewertung beschrieben. Schuldgefühle bis hin zu Suizidgedanken oder -wünschen können zu einer nihilistischen Lebenseinstellung führen, die eine ernstzunehmende Gefahr für den Patienten darstellt. Depressive Patienten sind nicht selten misserfolgsorientiert, erleben das Gefühl des Kontrollverlustes und der Hilflosigkeit und fühlen sich mit alltäglichen Anforderungen überfordert. Auch vegetative Symptome wie innere Unruhe, Spannungsgefühl und Reizbarkeit, Schlafstörungen, Appetitverlust oder -zunahme sind zu beobachten (ICD-10 1992).

#### 1.1.4 Therapiemöglichkeiten

Eine Depressive Störung kann zuverlässig in der Primärversorgung diagnostiziert werden. Antidepressive Medikation und kurzweilige, strukturierte Psychotherapie sind für 60-80% der Betroffenen effektiv und können durch Primärversorgung durchgeführt werden. Trotzdem erhalten weniger als 25%, in einigen Ländern sogar weniger als 10%, solch eine adäquate Behandlung. Die Hindernisse zu einer effektiven Behandlung bestehen in mangelnden Ressourcen, fehlendem ausgebildeten Personal und in der sozialen Stigmatisierung psychischer Erkrankungen, einschließlich der Depression (Rosenthal et al. 2003).

Insgesamt gibt es heutzutage vielfältige Behandlungsmöglichkeiten, die bei richtiger und vor allem frühzeitiger Diagnosestellung eine Besserung oder Heilung der Erkrankung bewirken können. Die am häufigsten angewandten Behandlungsformen bestehen in der antidepressiven Medikation, der Psychotherapie oder einer Kombination aus beidem. Welche dieser Behandlungsformen für das einzelne Individuum die richtige ist, hängt von der Art und der Schwere der Depression ab und bis zu einem gewissen Grade von der individuellen Präferenz. Bei leichter oder mittelmäßiger Depression können eine oder beide der Behandlungsformen nützlich sein, während bei schwerer oder stark beeinträchtigender Depression Medikamente im allgemeinen als ein erster Schritt empfohlen wird (Frank et al. 1993).

##### 1.1.4.1 Medikamentöse Therapie

Zu den verwendeten Medikamenten zählen trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva sowie Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), kombinierte Serotonin- und Noradrenalin-Sekretions- bzw. Wiederaufnahme-Hemmer oder Monoaminoxidase-Hemmer.

Anerkannte Behandlungsformen für die Major Depression schließt zur Zeit eine Monotherapie mit Antidepressiva der verschiedenen pharmakologischen Klassen ein. Zunehmend und weit verbreitet werden zwei weitere Möglichkeiten genutzt: die Verstärkung, also die Hinzunahme eines zweiten Präparates, welches allein genutzt, kein Antidepressivum darstellt und die Kombination, welches das gleichzeitige

Einsetzen zweier Antidepressiva zur Verbesserung oder Beschleunigung des Ansprechens beschreibt (Joffe 2007).

Die SSRI und andere neuere Medikamente, die sich auf die Neurotransmitter, wie Dopamin oder Norepinephrin, auswirken, haben in der Regel geringere Nebenwirkungen als die trizyklischen Antidepressiva. Die SSRI bieten im Vergleich zu den früheren Erste-Generation Antidepressiva, wie z. B. den trizyklischen Antidepressiva, einen signifikanten Fortschritt, indem sie die Verträglichkeit und die Sicherheit verbessern, ohne unbedingt die Rate der ansprechenden Patienten zu erhöhen (Joffe 2003).

Obwohl die neueren Medikamentenklassen sich gegenüber den früheren Medikamenten generell in Hinsicht auf Verträglichkeit und Sicherheit verbessert haben, gibt es keine universell effektive pharmakologische Behandlung von Gemütskrankheiten und ein vorsichtiges medizinisches Vorgehen mit diesen Medikamenten ist berechtigt (Thase et al. 2008).

Jedes Medikament wirkt auf verschiedene chemische Abläufe des menschlichen Gehirns, die mit der Stimmungsbildung in Zusammenhang stehen. Antidepressiva formen nicht das Verhalten.

Zwar bemerken einige Menschen in den ersten Wochen der Behandlung eine Besserung der Symptomatik, aber die Medikamente müssen, beginnend mit einer einschleichenden und im weiteren Verlauf gesteigerten Dosierung über eine Zeitspanne von vier, in manchen Fällen acht Wochen regelmäßig eingenommen werden, bevor sich der volle therapeutische Effekt zeigt. Um eine effektive Behandlung zu erreichen und um einem Rückfall in die Depression vorzubeugen, müssen die Medikamente über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Monaten eingenommen werden und eine hohe Compliance der Patienten ist eine wichtige Voraussetzung. Damit die optimale Dosierung mit dem besten therapeutischen Effekt und zugleich einer Minimierung der Nebenwirkungen gefunden werden kann, muss die Medikamentenwirkung regelmäßig kontrolliert werden. Für Patienten, die bereits mehrere Episoden der Erkrankung erlitten haben, ist die Langzeiteinnahme der Medikamente die beste Prävention vor einer erneuten wiederkehrenden Episode.

Bis vor kurzem wurde die Nützlichkeit eines Medikamentes nach der Rate des Ansprechens in Abwägung mit einem akzeptablen Maß an Nebenwirkungen bewertet. Neueste Forschungsversuche konzentrierten sich darauf, ob eine bestimmte Medikamentenklasse wahrscheinlicher zu einer Remission führt als eine andere und es

wurden Behauptungen darüber gemacht, dass bestimmte Antidepressiva einen besseren Rückgang der depressiven Symptomatik bieten könnten als andere.

Eine Behandlungsvorgehensweise, die eine komplette Lösung für die Erkrankung anstrebt, liefert den Patienten die besten Ergebnisse, nicht nur in Form von Reduktion der augenblicklichen Symptome, sondern auch in Hinsicht auf die Wahrscheinlichkeit eines Wiederauftretens (Joffe 2003).

Bei sehr starkem Verlauf einer depressiven Störung können auch Neuroleptika verabreicht werden. Bei leichteren Formen können Phytotherapeutika wie z.B. Johanniskraut hilfreich sein.

Antidepressiva helfen den meisten Patienten mit einer Major Depression, aber einige Patienten sind resistent gegen die Behandlung und haben schwierige Langzeitverläufe (Nierenberg et al. 2008).

#### 1.1.4.2 Psychotherapie und weitere Therapieformen

Eine Psychotherapie oder eine psychotherapeutische Begleitung kann, gegebenenfalls auch unter Einbeziehung der Angehörigen und des sozialen Umfeldes von großer Wichtigkeit sein. Die interpersonelle Psychotherapie zeigte sich sowohl in Kombination mit antidepressiver Medikation, als eine fortgeführte Behandlung neben medikamentöser Behandlung, als auch als Monotherapie (mit Placebo) als eine gut erprobte effiziente Behandlung der Major Depression (Miller 2008).

Die Leitlinien zur Behandlung der Depression befürworten typischerweise die kognitive Verhaltenstherapie und/oder die interpersonelle Therapie als akute Behandlung der leichten Form der Depression. Einige neue Entwicklungen sprechen allerdings für den Nutzen einer psychosozialen Intervention als akute und kontinuierliche Behandlung von Depressionen (Lau 2008).

Man unterscheidet die supportive Psychotherapie von der störungsspezifischen Psychotherapie, zu der die kognitive Verhaltenstherapie, die systematische Paar-Familientherapie, die interventionelle Psychotherapie und die psychodynamischen Therapien, bzw. die Einzel- und Gruppentherapien gehören.

Ausschlaggebend für eine Indikationsstellung der jeweiligen Form und Dauer einer Psychotherapie sind die bestehende Symptomatik, die sozialen Strukturen und die individuelle Lebenssituation, in der sich der Patient befindet.

Beschäftigungs-, Kunst- und Gesprächsgruppen können dem sozialen Rückzug und der Vereinsamung entgegenwirken. Schlafentzug und Lichttherapie haben ebenfalls eine antidepressive Wirkung.

#### 1.1.4.3 Elektrokrampftherapie (EKT)

Bei medikamentöser Therapieresistenz ist eine Elektrokrampftherapie (EKT) in Erwägung zu ziehen.

Die Elektrokrampftherapie (EKT) wird zur Behandlung schwerer psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt. Das Verfahren, bei dem ein generalisierter epileptischer Krampfanfall durch elektrische Stimulation des Gehirns ausgelöst wird, erfolgt unter Narkose und Muskelrelaxation. Nach sorgfältigen Voruntersuchungen und unter Berücksichtigung anästhesiologischer und internistischer Kontraindikationen gilt die EKT als nebenwirkungsarme Behandlungsform (Grundmann et al. 2007).

Die EKT hat sich insbesondere bei Menschen als nützlich erwiesen, die an einer besonders schweren oder lebensbedrohlichen Depression leiden oder keine antidepressiven Medikamente einnehmen können (Frank et al. 1993).

Einige technische Fragen bleiben sehr empirisch: die Festlegung der Krampfanfallsschwelle, die Anzahl der Sitzungen und die begleitende Pharmakotherapie (Vanelle et al. 2008).

Die EKT ist oft hilfreich in Fällen, in denen antidepressive Medikation keine suffiziente Linderung der Symptome erreicht.

Die kurative Elektrokrampftherapie bleibt eine sehr nützliche Behandlung, die für einige wenige spezifische Fälle weiterhin unersetzlich ist, solange andere hirnstimulierende Methoden, wie z.B. die transkranielle Magnetstimulation noch experimentell sind (Vanelle et al. 2008).

#### 1.1.5 Ursachen

Bis heute konnten die Ursachen für depressive Störungen nicht vollständig geklärt werden. Man geht derzeit von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese aus. Die auslösenden Faktoren sind vielfältig und das Gewicht der einzelnen Faktoren ist von Individuum zu Individuum unterschiedlich. Akuter und chronischer psychischer Stress,



schwere traumatische Erfahrungen in der Vorgeschichte, somatische Erkrankungen und genetische Faktoren spielen eine Rolle (Claes et al. 2004).

In empirischen Untersuchungen konnten im Wesentlichen die folgenden Ursachen, Faktoren und Entstehungsbedingungen für depressive Erkrankungen nachgewiesen werden: genetische Faktoren, Störung der Neurotransmission (insbesondere von Serotonin und Noradrenalin), neuroendokrinologische Störungen (insbesondere der Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden- Achse), chronobiologische, psychophysiologische, soziale und psychologische Faktoren, wie z.B. plötzlicher unerwarteter oder chronischer Stress (Kasper et al. 2007).

#### 1.1.5.1 Psychosoziale Ursachen

Die zunehmende Häufung der Depression wird mit den veränderten Lebensumständen in Zusammenhang gebracht, z.B. mit dem Zerfall der Großfamilien und der zunehmenden Beschleunigung des Informationsprozesses, der ein höheres, nicht selten überforderndes Ausmaß an Coping- Strategien von einzelnen Individuen fordert (Kasper et al. 2007).

Es wurde beobachtet, dass arbeitslose, getrennt lebende, geschiedene und verwitwete Personen ein höheres Risiko für Depressionen haben (Ohayon et al. 1999). Die Faktoren, die das Risiko für eine Erkrankung erhöhen, sind höheres Alter, weibliches Geschlecht, chronische Krankheiten und sozioökonomische Einflüsse. Arbeitslose haben ein doppelt so hohes Depressionsrisiko wie Erwerbstätige (Bühning 2007).

Psychosoziale Faktoren am Arbeitsplatz könnten das Auftreten von depressiven Störungen beeinflussen, aber dies sind bisher nur Anscheinsbeweise (Bonde 2008).

#### 1.1.5.2 Genetische Faktoren

Obwohl es durch Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien inzwischen als gesichert gilt, dass genetische Faktoren eine wesentliche Rolle in der Ätiologie affektiver Störungen spielen, sind allerdings die exakten Mechanismen der Vererbung bis heute noch unklar. Eine Vielzahl molekulargenetischer Untersuchungen konnte bislang positive Assoziationen und signifikante Kopplungen zwischen genetischen Markern bzw. möglichen Kandidatengenen und psychiatrischen Störungen aufzeigen (Zill et al. 2003).

Die meisten publizierten Assoziationsanalysen fokussieren auf funktionelle Kandidatengene der Depression: den Serotonintransporter (5-HTT), den Serotoninrezeptor 2A (5-HT2A), die Tyrosinhydroxylase (TH; limitierendes Enzym der Dopaminsynthese), die Tryptophanhydroxylase 1 (TPH1; Serotoninsynthese) und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT; Dopaminkatabolismus) (Schosser et al. 2006). Signifikante Ergebnisse betreffen bis dato besonders eine Variation in der Promotorregion des Serotonin-Transportergens (5-HTTLPR), wobei das kurze Allel im Vergleich zum langen Allel mit einer verminderten Verfügbarkeit von Serotonin assoziiert ist und Träger des kurzen Allels (homo- und heterozygot) ein erhöhtes Risiko für Depression haben (Lesch et al. 1996).

Insgesamt divergieren verschiedene Studien bezüglich der prozentualen Angaben. So wird in einer Studie die Erbllichkeit der Depression anhand von Zwillingsuntersuchungen auf über 70 % geschätzt (McGuffin et al.).

Eine andere Studie berichtet, dass aus den Ergebnissen von Zwillingsstudien die Erbllichkeit für die Major Depression auf -40% geschätzt wird, was im Vergleich zur Schizophrenie (-80%) und bipolare affektive Störungen (-90%) relativ gering ist.

Dies deutet darauf hin, dass sowohl genetische, als auch umfeldbedingte Faktoren bei der Ätiologie der Major Depression eine Rolle spielen.

Schätzungsweise 800 Studien über die Kandidatengene der Depression wurden veröffentlicht und unter ihnen wurden mittels Meta-Analysen mehrere Gene als Risiko für eine erhöhte Anfälligkeit für eine Major Depression bestätigt (Itokawa et al. 2007).

Neueste Untersuchungen bezüglich der Pathophysiologie der Depression konzentrierten sich auf den Hippocampus als Modulator der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse). Molekularbiologische Studien, die die Interaktion zwischen Stress, Hippocampus und HHN-Achse untersuchten, entdeckten dass Glucocorticoid und „Brain-Derived Neurotrophic Factor“ (BDNF) Schlüsselmoleküle zur Erschließung und Heilung der depressiven Störung darstellen (Itokawa et al. 2007).

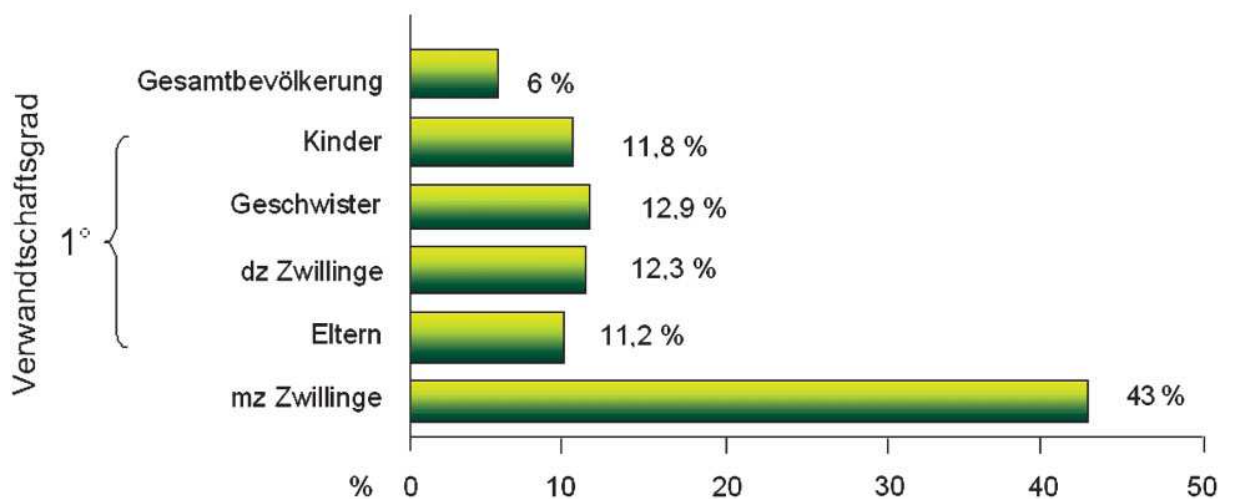
Eine Aktivierung der HHN-Achse ist ein bei der Major Depression häufig beobachtetes Phänomen (Young et al. 2004).

Genetische Risiken für eine Depression könnten sich durch eine größere Aussetzung gegenüber umweltbedingten Stressoren (gene-environment correlation, rGE) und eine

gesteigerte Anfälligkeit für diese Stressoren (gene-environment interaction, G x E). ausdrücken (Lau 2008).

Bestimmte klinische Befunde der Major Depression sind signifikante, wenn auch mäßige Anzeichen einer familiären Anfälligkeit für eine Major Depression. Individuen mit einem hohen familiären Risiko für eine Major Depression neigen zu einem frühen Krankheitsbeginn, weisen die meisten Symptome der DSM-Kriterien auf und leiden an wiederauftretenden Episoden (Kendler et al. 2007).

Insgesamt deuten die Befunde von Familien- und Zwillingsuntersuchungen (Abb. 1.1) auf einen erheblichen genetischen Beitrag zur Genese der Depression hin, vor allem bei der rezidivierenden Form (Schosser et al.2006).



Quelle: Schosser et al 2006; Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie . Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie 2006; 7 (4), 19-24

**Abbildung 1.1:** Risiko für unipolare Depression bei Verwandten unipolar Depressiver. Erstgradig Verwandte (Eltern, Geschwister, Kinder) von Depressiven haben ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an einer Depression zu erkranken; monozygote Zwillinge haben eine höhere Konkordanzrate als dizygote Zwillinge. Modifiziert entsprechend Zahlen aus der Literatur nach [1]; die Zahlen entsprechen dem Durchschnitt aus den vorliegenden Studienergebnissen.

dz Zwillinge = dizygote (zweieiige) Zwillinge; mz Zwillinge = eineiige (monozygote) Zwillinge

### 1.1.5.3 Biochemische Ursachen

Seit den 50er Jahren wurde mit Einführung der ersten Generation der Antidepressiva offensichtlich, dass es sich bei der Depression um eine biologische Störung handelt (Sapolsky 2001).

Serotonin (5-HT) und Noradrenalin (NA) sind wichtige Monoamintransmitter, die ubiquitär im peripheren und zentralen Nervensystem verteilt vorkommen und lebenswichtige Funktionen modulieren. Beide Neurotransmitter könnten in den pathophysiologischen Prozess oder dessen Behandlung verschiedener Erkrankungen, u.a. der Major Depression involviert sein (Thor et al. 2007).

Fehlfunktionen in monoaminen Systemen von Serotonin (5HT), Norepinephrin (NE) und Dopamin (DA) könnten ursächlich für die Major Depression sein. Studien untersuchten die direkten Effekte der Monoamine auf die Stimmung bei einer Depletion, also einem pathologischen Verbrauch.

Es zeigte sich eine herabgesetzte Stimmung bei Personen mit einer positiven Familienanamnese für Major Depression und bei medikamentös nicht behandelten Patienten mit einer Major Depression in Remission, aber keine herabgesetzte Stimmung bei gesunden Personen (Ruhe et al. 2007).

Die Monoamin-Theorie, die dysfunktionelle noradrenerge und serotonerge Systeme als zugrunde liegende Auslöser der Depression postuliert, war wertvoll in der Entwicklung der konventionellen Antidepressiva (Leonard 2007).

Die Depression wurde mit einem beeinträchtigten Feedback des Mineralocorticoid-Rezeptorfunktion auf der Ebene der HHN-Achse, erhöhtem Cortisonspiegel und gesteigerter Corticotropin-Releasingfaktor- Aktivität in Zusammenhang gebracht, die durch ihr Zusammenwirken die Anzeichen und Symptome der Erkrankung herbeiführen könnten.

Präklinische und klinische Hinweise deuten daraufhin, dass bei depressiven Patienten beides, genetische und umweltbedingte Faktoren zu einer Entwicklung der Abnormalitäten auf der Ebene der HHN-Achse beitragen.

Anlass für diese Sichtweise geben Modelle, die unter Verwendung genetisch veränderter Tiere und/oder chronischer Stressaussetzung auf verschiedenen Entwicklungsebenen entstanden, wenn auch alle derzeitigen Ansätze innerhalb ihrer Grenzen angesehen werden müssen.

Dennoch zeigen sowohl die Studien mit Tieren als auch die mit Menschen, die sich mit der Erforschung der HHN-Achse befassen, zumindest einige neuroendokrine Veränderungen und Verhaltensänderungen, die mit denen, die bei der Depression auftreten, vergleichbar sind, was darauf hindeutet, dass einige der depressiven Symptome auf eine Hyperaktivität der HHN-Achse zurückzuführen sind.

Darüber hinaus scheint die Normalisierung der neuroendokrinen Funktion im Anschluss an eine chronische antidepressive Therapie die Grundvoraussetzung für eine dauerhafte Remission der depressiven Psychopathologie zu sein; d.h. eine Normalisierung der HHN-Achsen-Funktion ist entscheidend für die Befreiung von der klinischen Symptomatik dieser Erkrankung (Steckler et al. 1999).

In einigen Studien wurden bestimmte Symptome der Major Depression in Abhängigkeit von Veränderungen der biochemischen Abläufe im Gehirn untersucht.

So weisen die Ergebnisse z.B. auf eine Beziehung zwischen der Reaktivität der HHN-Achse und somatoformen dissoziativen Symptomen bei unipolar depressiven Patienten hin (Bob et al. 2008).

Suizidales Verhalten bei depressiven Patienten, dazu gehören vergangene und zukünftige Suizidversuche und Suizidgedanken, wurde mit einer herabgesetzten Rückantwort des Adrenocortikotropin und Cortisol im kombinierten Dex/CHH-Test in Verbindung gebracht und niedrigste Hormonspiegel wurden bei Patienten mit früheren Suizidversuchen beobachtet (Pfennig et al. 2005).

Desweiteren wird angenommen, dass Angiotensin-converting enzyme (ACE) die Aktivität des HHN-Systems beeinflusst, was eine Hyperaktivität bei der Mehrzahl der Patienten mit einer Major Depression zeigt (Baghai 2006).

Es können heute verschiedene neurobiologische Befunde bei depressiven Patienten erhoben werden, die zwar keine validen biologischen Marker für die klinische Beurteilung in der Diagnostik der Depression sind, aber die für die Grundlagenforschung wesentliche Ausgangspunkte für weitere wissenschaftliche Untersuchungen darstellen. Zu biologischen Korrelaten gehört z.B. ein pathologischer Dexamethason-Hemmtest. Die Kortisolkonzentration im Blut wird bei manchen depressiven Patienten – vermutlich durch eine hypothalamisch-hypophysäre Entkoppelung – nach Gabe des synthetischen Kortikoids Dexamethason nicht erniedrigt (der physiologische Feedback-Mechanismus ist unterbrochen). Im Weiteren zeigt sich bei 20-40% der depressiven Patienten ein pathologischer TRH-Belastungstest. Die

Gabe von TRH (thyroid-releasing-hormone) führt nicht zu einem TSH- bzw. Schilddrüsenhormonanstieg.

Es wurde in Untersuchungen eine Verminderung der Konzentration des Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) im Liquor depressiver, vor allem suizidaler impulsiver Patienten als Ausdruck eines reduzierten Serotonin-Turnovers im ZNS festgestellt.

Ein pathologischer Glukose-Metabolismus im Sinne eines reduzierten Glucose-Umsatzes im präfrontalen Kortex könnte ein Hinweis auf eine verminderte neuronale metabolische Aktivität sein.

Bei remittierten depressiven Patienten kommt es nach Absenkung zentraler Neurotransmitter (5HT, NA) zu einer subklinisch-ausgeprägten Symptomatik (positiver Neurotransmitter-Depletionstest) (Kasper et al. 2007).

#### 1.1.5.4 Organische Ursachen

Eine organische Gemüteserkrankung hat eine vermutete direkte Begründung durch eine cerebrale oder andere physische Störung (World Health Organization 1992).

Neben den pathologisch veränderten biochemischen Prozessen des ZNS wurden in einer großen Anzahl von Studien organische Veränderungen als mögliche zugrunde liegende Faktoren der Depression untersucht.

So berichten einige Forscher von Volumenminderung bestimmter cerebraler Strukturen sowie funktionellen Veränderungen, die in ähnlicher Form bei Patienten mit Depression in Verbindung mit einer Reihe neurologischer Erkrankungen, wie z.B. Schlaganfall, M. Parkinson, Epilepsie, Alzheimer-Demenz festgestellt wurden.

Außerdem haben neueste Daten gezeigt, dass die Depression ein Risikofaktor für mehrere neurologische Erkrankungen, einschließlich Epilepsie, Schlaganfall und M. Parkinson darstellt und negative Auswirkungen auf den Verlauf und den Ausgang der meisten neurologischen Erkrankungen mit sich bringt (Kanner 2004).

Eine Depression nach Schlaganfall (Poststroke Depression, PSD) tritt mit einer Häufigkeit von 20-25% als Major- und in weiteren 10-20% als Minorvariante nach dem Akutereignis auf. Unklar bleibt der Zusammenhang zu Läsionsort und -größe (Huff et al. 2003).

Verschiedene Mechanismen wurden für die Erklärung der bidirektionalen Beziehung zwischen vaskulärer Erkrankung und Depression in Betracht gezogen: autonome Dysfunktion, Plättchenaktivierung, Aktivierung der HPA-Achse, endotheliale Dysfunktion, Zytokine, Omega-3-Fettsäuren, genetische Faktoren, Homocystein und Effekte der Behandlung.

Die Beziehung zwischen vaskulärer Erkrankung und Depression kann allerdings nicht ausschließlich mit augenblicklich bestehenden Risikofaktoren erklärt werden (Teper et al. 2008).

Es existieren verschiedene Hypothesen über die Pathophysiologie einer "poststroke"-Depression. Eine Studie stellt die Hypothese auf, dass eine erhöhte Produktion an proinflammatorischen Cytokinen, die aus der Hirnischämie resultieren, zur Pathogenese der Gemütsstörung führt. Die erhöhte Produktion an proinflammatorischen Cytokinen wie IL-1beta, TNF-alpha oder IL-18 könnten zu einer Verstärkung des inflammatorischen Prozesses, insbesondere in den limbischen Regionen und einer ausgedehnten Aktivierung Indoleamin 2,3-dioxygenase (IDO) und anschließend zu einer Entleerung von Serotonin in paralimbischen Regionen, wie dem ventral lateralen frontalen Kortex, dem polaren temporalen Kortex und den Basalganglien führen. Die resultierende physiologische Dysfunktion könnte zu einer „poststroke“- Depression führen (Spalletta et al. 2006).

Ebenso wurden bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen des ZNS vermehrt Depressionen beobachtet.

Die ähnliche Frequenz von Depression und der Schweregrad der depressiven Symptome bei Patienten mit einer multiplen Sklerose und bei chronisch kranken Patienten, der signifikante Unterschied in dieser Hinsicht zu gesunden Kontrollen und die signifikante Korrelation zwischen Depression und dem Ausmaß an Behinderung würde auf eine psychologische Reaktion auf die Belastung durch die Erkrankung hinweisen, aber die Verbindung zwischen Depression und den Veränderungen im Lobus frontalis und temporalis der rechten Hemisphäre sprechen im Gegenteil für eine kausale Rolle eines organischen Hirnschadens (Zorzon et al. 2001).

Umfassende Literatur der letzten Jahrzehnte hat gezeigt, dass anhaltender Stress oder eine anhaltende Aussetzung gegenüber Glucocorticoiden, dem adrenalen Steroid, das bei Stress sezerniert wird, ungünstige Effekte auf den Hippocampus von Nagetieren haben kann.

Neuere Untersuchungsergebnisse deuten auf ein ähnliches Phänomen beim menschlichen Hippocampus hin. Eine Studie untersuchte die Anhaltspunkte für die hippocampale Atrophie beim Cushing Syndrom, welches durch eine pathologische Hypersekretion von Glucokortikoiden charakterisiert ist sowie bei rezidivierenden und schweren Episoden einer Major Depression, die häufig mit einer Hypersekretion von Glucocorticoiden assoziiert ist und bei posttraumatischer Belastungsstörung. Es stellt sich die Frage, ob die hippocampale Atrophie aus der neuropsychiatrischen Störung hervorgeht oder ihr vorausgeht und für sie prädisponiert (Sapolsky 2000).

Depressive Störungen sind die häufigsten psychiatrischen Begleiterkrankungen bei Patienten mit Epilepsie. Sie treten wahrscheinlich vermehrt bei Patienten mit fokalen Anfällen mit Ursprung im Temporal- und Frontallappen auf und sind häufiger unter Patienten mit schlecht zu kontrollierenden Anfällen zu finden.

Es ist nicht nur wahrscheinlicher, dass Patienten mit Epilepsie eine depressive Störung erleiden werden, sondern ebenso wahrscheinlicher findet sich eine depressive Störung in der Vorgeschichte vor dem Einsetzen eines Anfallsleidens bei Patienten mit Epilepsie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Damit könnten depressive Störungen und Epilepsie gemeinsame pathogenetische Mechanismen teilen, die das Auftreten der einen Erkrankung bei Vorhandenseins der anderen fördert (Kanner et al. 2002).

## **1.2 Cerebrale Kernspintomographie (MRT)**

Die Kernspintomographie (MRT) gehört zu den bildgebenden Verfahren, die Untersuchungen der Morphologie, Funktion, Pharmakologie und Neurochemie z.B. des Gehirns in vivo erlauben. Der Kernspinresonanzeffekt (Nuclear Magnetic Resonance: NMR) wurde durch F. Bloch und E.M Purcell 1948 etwa gleichzeitig unabhängig voneinander beschrieben.

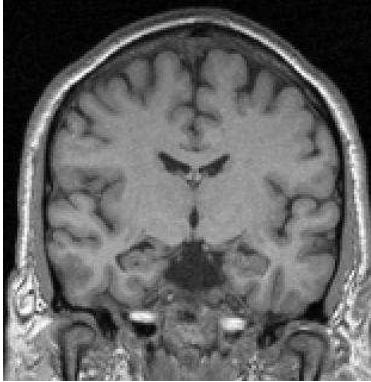
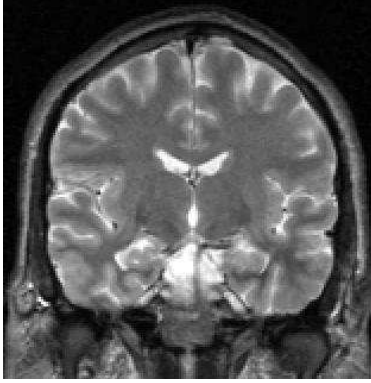
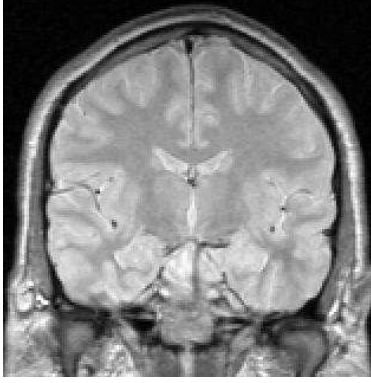
Der Effekt beruht darauf, dass Atomkerne mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl über eine Eigendrehung, den sog. Spin, und damit über ein magnetisches Moment verfügen. Dieser Effekt lässt sich auch im medizinischen Bereich ausnützen. Grundlage dafür ist der hohe Anteil von Wasserstoffatomen in Proteinen, Lipiden und Makromolekülen des menschlichen Gewebes. Da Wasserstoffatome einen Kern aus einfach positiv geladenen Elementarteilchen, den sogenannten Protonen, enthalten, kommt es durch Anlegen eines äußeren Magnetfeldes an das wasserstoffhaltige



Material zur Auslenkung der Protonen. Die Protonen zeigen die magnetischen Eigenschaften von Atomkernen und besitzen einen Netto-Drehimpuls (Spin). Unter Einwirkung eines starken Magnetfeldes einer Feldstärke von 0,3 bis 1,5 Tesla können sich die magnetischen Dipolmomente der Wasserstoffatome ausrichten, wobei die Auslenkung entweder parallel oder antiparallel zur Feldstärke sein kann. Aus der Summation der ausgerichteten Dipolmomente ergibt sich der sogenannte M-Vektor, der als Netto-Magnetisierungsvektor bezeichnet wird. Durch Einstrahlung eines hochfrequenten elektromagnetischen Impulses wird der M-Vektor unter Aufnahme von Energie aus seiner parallelen Richtung ausgelenkt. Nach Beendigung des Impulses kehrt die Netto-Magnetisierung in ihre parallele Ausrichtung zurück (Relaxation). Die Energie, die dadurch abgegeben wird, kann im MR-Tomographen als Signal gemessen werden. Die Abnahme der Signalintensität wird durch die beiden Relaxationsmechanismen, die Spin-Gitter oder T1- und Spin-Spin- oder T2-Relaxation beschrieben. Je nach Variation der einzelnen Relaxationszeiten lässt sich ein T1- oder T2- gewichtetes Bild erstellen. Die dadurch entstehenden unterschiedlichen Signalintensitäten ermöglichen es, unterschiedliche Gewebearten gut zu differenzieren und von pathologischen Prozessen abzugrenzen. Zudem können durch schnelle Sequenzen dreidimensionale Datensätze erstellt werden, die sich mit einer Auflösung bis zu 1mm in beliebiger räumlicher Orientierung darstellen lassen.

Dadurch können sehr kleine oder räumlich komplex angeordnete cerebrale Strukturen gut zur Darstellung gebracht werden. Es wurde in zahlreichen Studien am Tier, am Menschen und in vitro untersucht, ob es bei der Kernspintomographie durch die Verwendung starker Magnetfelder, durch die rasch wechselnden Gradientenfelder und die elektromagnetischen Impulse langfristig gesehen zu neoplastischen oder anderen Erkrankungen kommen kann. Bisher ließen sich jedoch keine Hinweise auf eine akute oder chronische Gefährdung durch Magnetresonanztomographie nachweisen.

**Abbildung 1.2 MRT-Sequenzen**

<p><u>T1- gewichtete Sequenz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kurze TR („time to repeat“, Repetitionszeit), (&lt; 500 ms), kurze TE ( „time to echo“, Echozeit), (&lt; 30ms)</li> <li>- freie Flüssigkeit (Liquor) hypointens im Vergleich zur grauen Substanz</li> <li>- gute Abgrenzung zwischen grauer und weißer Substanz</li> <li>- Darstellung morphologischer Veränderungen</li> </ul> <p>→ Auftrennung grauer / weißer Substanz erleichtert</p>	
<p><u>T2- gewichtete Sequenz:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lange TE ( 2000-3000 ms), lange TE ( &gt; 80 ms)</li> <li>- freie Flüssigkeit (Liquor) hyperintens im Vergleich zur grauen Substanz</li> <li>- hochsensitiv zur Darstellung ischämischer Veränderungen und Ödeme</li> </ul> <p>→ maximaler Kontrast zur T1-Gewichtung in der Liquordarstellung</p>	
<p><u>Protonen-/ Spindichte- Wichtung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lange TR (1500-2000 ms), kurze TE (&lt; 20 ms)</li> <li>- freie Flüssigkeit (Liquor) hypointens, jedoch Signal stärker als in T1- Wichtung</li> <li>- Kontrast zwischen der grauen und weißen Substanz ist umgekehrt im Vergleich zur T1-Wichtung</li> <li>- aufgrund höheren Wassergehaltes, d.h. Vorliegen von mehr Protonen, der grauen Substanz, ist ihr Signal stärker als das der weißen Substanz</li> </ul>	

### 1.3 Kernspintomographische Ergebnisse bei Depression

In den letzten zehn Jahren haben mehrere Forschungsgruppen strukturelle Veränderungen verschiedener neuroanatomischer Strukturen bei Patienten mit idiopathischer Major Depression identifizieren können (Kanner 2004).

In Studien, in denen hochauflösende MRT des Gehirns und funktionelles Neuroimaging wie z.B. PET oder SPECT genutzt wurden, beschrieben Forscher eine Volumenminderung der hippocampalen Formation, der Amygdala, des entorhinalen Kortex, verschiedener Strukturen des frontalen Lobus und der Basalganglien und außerdem einen abnormen cerebralen Blutfluss, eine metabolische Aktivität in diesen Strukturen und in den Thalamuskernen (Kanner 2004).

Weitere MRT-Studien bei depressiven Patienten ergaben kleinere Volumina der Amygdala, des Hippocampus, des inferioren anterioren Gyrus cinguli und des orbitopräfrontalen Kortex (OPFC), Komponenten des limbischen-cortico-thalamischen Circuits (Hastings et al. 2004).

Die MRT Literatur bestätigt strukturelle Abnormalitäten in bestimmten Regionen und hat neuropathologische Untersuchungen angeregt, aus welchen sich histologische Korrelate abzuzeichnen begannen. Insbesondere gibt es einige Berichte über zytoarchitektonische Veränderungen im anterioren Gyrus cinguli und im präfrontalen Kortex, die durch eine Verminderung der Anzahl oder der Dichte der Gliazellen charakterisiert sind.

Ein separater pathologischer Prozess wird hinter dem Übermaß an fokalen subcorticalen Läsionen vermutet, welche besonders bei älteren Patienten im MRT zu sehen sind. Wahrscheinlich zeigt sich hier ein vaskulär bedingter Schaden weißer Substanz. Diese beiden Typen der Pathologie zeigten sich bei unipolarer und bipolarer Gemütsstörung mehr oder weniger ausgeprägt (Harrison 2002).

Die Basalganglien bilden einen Teil des neuroanatomischen cerebralen Circuits, welches in die Stimmungsregulation involviert sein könnte.

Es war von verminderten Volumina in den Basalganglien bei Patienten mit einer Major Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollen berichtet worden (Lacerda et al. 2003). In einer anderen Studie wurde mittels hochauflösender MRT Caudatum, Putamen und Globus pallidus bei 25 Patienten mit Major Depression und 48 gesunden Kontrollen ausgemessen, mit dem Versuch die früheren Ergebnisse zu replizieren.

Anders als in den meisten vorausgegangenen Studien wurden hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten- und Kontrollgruppen bei den volumetrischen Messungen der Basalganglien festgestellt. Jedoch wurde eine signifikante Interaktion zwischen Diagnose und cerebraler Hemisphäre beobachtet. Patienten mit Major Depression zeigten eine verminderte Asymmetrie in den Volumina des Globus pallidus im Vergleich zu gesunden Probanden. Außerdem korrelierten die Volumina des linken Putamen in der Patientengruppe umgekehrt mit der Erkrankungsdauer und die Volumina des linken Globus pallidus korrelierten direkt mit der Anzahl der vorangegangenen depressiven Episoden. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass Abnormalitäten in der Lateralisation und mögliche neurodegenerative Veränderungen der Struktur der Basalganglien an der Pathophysiologie der Major Depression beteiligt sind (Lacerda et al. 2003).

Neuroanatomische Studien über Patienten mit einer Depression untersuchten häufig hippocampale und amydalare Strukturen, da diese zwei Schlüsselstrukturen des limbischen Systems sind. Die Untersuchung ergab oft, aber nicht immer, verminderte Volumina des Hippocampus bei Patienten mit einer Major Depression (Keller et al. 2008).

Zwei frühere Studien fanden vergrößerte Amygdala bei Patienten mit Ausbruch einer Major Depression in jüngster Vergangenheit. Eine spätere Studie stellte bei depressiven Patienten signifikant größere (+13%) Volumina der Amygdala und signifikant kleinere (-12%) hippocampale Volumina fest (Irle et al. 2004).

Im Gegensatz dazu berichtet eine weitere Studie von einem Trend zu kleineren Volumina der linken Amygdala bei allen depressiven Patienten verglichen mit gesunden Kontrollen. Es wurden signifikant bilateral kleinere hippocampale Volumina bei derzeit depressiven Patienten gefunden, als bei Patienten in Remission. Außerdem fand sich eine statistisch signifikante inverse Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und den Volumina der linken Hippocampi und den Volumina der rechten superioren temporalen Gyri (Caetano et al. 2004).

Es könnte angenommen werden, dass die Größe der Amygdala in den ersten Jahren der Erkrankung zunimmt und mit zunehmender Erkrankungsdauer abnimmt (Irle et al. 2004).

Eine Studie führte nach einem Jahr eine Verlaufskontrolle durch. Hier wurden keine signifikanten Volumenänderungen des Hippocampus oder der Amygdala bei Patienten oder Kontrollen am Ausgangszeitpunkt und in der Verlaufsuntersuchung nach einem

Jahr beobachtet. Allerdings zeigte die Untergruppe der Patienten, die zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung nicht remittiert waren, im Vergleich zu den remittierten Patienten, signifikant verkleinerte linke und rechte hippocampale Volumina, sowohl zum Ausgangszeitpunkt als auch in der Verlaufsuntersuchung. Darüber hinaus waren die rechten hippocampalen Volumina der nicht-remittierten Patienten im Vergleich zu den zugeordneten gesunden Kontrollen signifikant kleiner (Frodl et al. 2004).

In einer anatomischen MRT Studie, in der Volumina des Gyrus cinguli bei unipolar depressiven Patienten mit alters- und geschlechts- gematchten gesunden Kontrollen verglichen wurden, zeigten sich im Vergleich zu den gesunden Kontrollen bei den unipolar Erkrankten signifikant kleinere anteriore und posteriore cinguläre Volumina. Bei Einteilung der Patienten in gegenwärtig depressive (n=21) und remittierte (n=10) Untergruppen wiesen die derzeit depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen beidseits signifikant kleinere anteriore und posteriore cinguläre Volumina auf, während die Patienten in Remission im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant kleinere linke anteriore cinguläre Volumina hatten (Caetano et al. 2006).

24 ältere Patienten mit einer Major Depression hatten signifikant kleinere ACC Volumina im Vergleich zu 19 alters- gematchten gesunden Kontrollen (Ballmeier et al. 2004). Darüberhinaus wurde herausgefunden, dass im Vergleich von Jugendlichen mit einer Major Depression mit gesunden Kontrollen, der subgenuale präfrontale Kortex, welcher Teil des ACC ist, bei frühem Ausbruch verkleinert ist (Drevets et al. 1997).

Von dem gleichen Institut wurde in einer Studie mit einer größeren Gruppe an Patienten einschließlich jüngerer Patienten zwischen 17 und 23 Jahren eine signifikante Reduktion des subgenualen Kortex im Vergleich zu gesunden Kontrollen repliziert (Botteron et al. 2002).

Allerdings wurden bei unipolar erkrankten Patienten in Remission oder mit leichtgradigen Manifestationen keine Unterschiede im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachtet (Bremner et al. 2002).

Interessanterweise war ein größeres Volumen der grauen Substanz des anterioren Gyrus cinguli, der Inselregion und des rechten temporo-parietalen Kortex mit schnelleren Raten einer Symptomverbesserung nach 8 Wochen Behandlung mit Fluoxetin bei 17 Patienten mit Major Depression assoziiert (Chen et al. 2007).

Somit könnten strukturelle MRT Messungen des anterioren Kortex einen nützlichen Prädiktor für das Ansprechen auf antidepressive Behandlung liefern.

## 1.4 Gyrus cinguli

### 1.4.1 Neuroanatomie

Unter dem Begriff "Limbisches System" (limbus: lat. Saum) werden verschiedene Strukturen des ZNS (Zentralnervensystem) zusammengefasst, die zwar nicht in direkter topographischer Beziehung, aber funktionell in enger Verbindung zueinander stehen. Der Gyrus cinguli macht einen großen Teil des „anatomischen limbischen Systems“ aus (Vogt et al. 1992).

Ursprünglich wurde der Begriff „Limbisches System“ als Bezeichnung bestimmter Hirnareale benutzt, die saumförmig um den Balken, die Basalganglien und das Zwischenhirn angeordnet sind und so eine Zwischenzone zwischen Neokortex und Hirnstamm darstellen sollten. Durch die fortschreitende Erforschung des Gehirns wurde die Bezeichnung limbisches System immer mehr als Zusammenfassung bestimmter Hirnareale verwendet, die im Sinne der Lokalisation der Emotionen im Gehirn eine Rolle spielen. Verschiedene Autoren definieren die Zusammensetzung unterschiedlich. Meist werden Hippocampus mit Fornix, Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis mit Regio entorhinalis, Corpus amygdaloideum und Corpora mamillaria dazugezählt, aber auch Septumregion mit dem diagonalen Band von Broca, großen Teilen des Riechhirns, Induseum griseum, Gyrus dentatus und Thalamusanteilen werden von manchen Forschern eine Zugehörigkeit zugeschrieben (Trepel 1995).

Dem Gyrus cinguli als relativ großer Windung des Telencephalons kommt zusammen mit dem Hippocampus eine besondere Bedeutung zu; sie bilden die wichtigsten Anteile des limbischen Systems. Anatomische Daten ließen eine Häufung (83%) einer hemispherischen Asymmetrie der Oberfläche des anterioren Gyrus cinguli erkennen.

Der Gyrus cinguli verläuft bilateral oberhalb und parallel des Balkens (Corpus callosum). Anterior beginnt er im subgenualen Bereich, verläuft um das vordere Ende des Balkens und am oberen Rand des Corpus callosum und geht schließlich in den Gyrus parahippocampalis über. Über ein Assoziationsfaserbündel ist der Gyrus cinguli mit dem Hippocampus verbunden.

Durch den Sulcus cinguli, einer stark ausgeprägten Furche der medialen Kortexoberfläche, wird der Gyrus cinguli gegenüber dem Neokortex abgegrenzt.

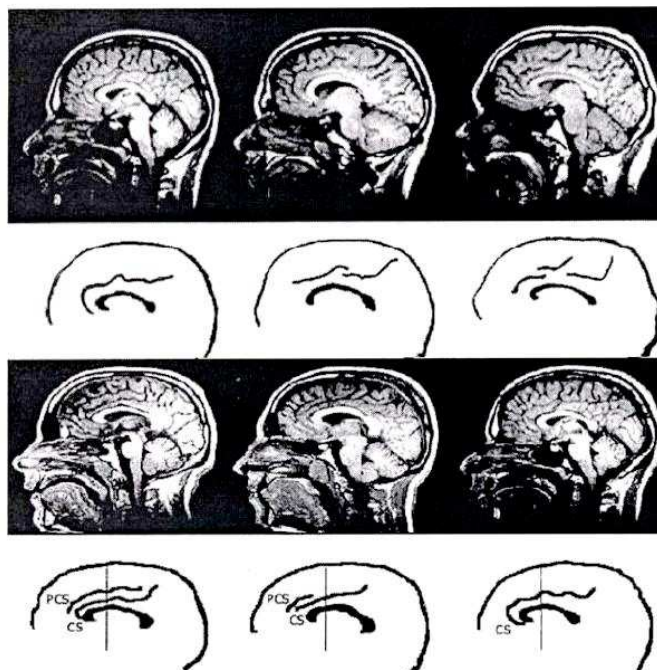
Der Gyrus cinguli stellt anatomisch und funktionell gewissermassen eine Verbindung zwischen den limbischen Strukturen, die mit Gedächtnis und Emotionen assoziiert sind, und den übrigen kortikalen Arealen, die für ausführende motorische Funktionen zuständig sind, dar (Devinsky et al. 1995).



individuell bezüglich der Lage und der Kontinuität des Sulcus cinguli (CS) sowie in Bezug auf das Vorkommen bzw. das Fehlen eines sogenannten paracingulären Sulcus (PCS). Als PCS wird ein zusätzlicher Sulcus bezeichnet, der dorsal des Sulcus cinguli liegt und den Gyrus cinguli in zwei einzelne, parallel zueinander verlaufende Gyri aufteilt (Paus et al. 1996a, Paus et al. 1996b, Yücel et al. 2001).

Die Einteilung nach Vogt et al. (1995), die von einem einfachen und doppelten, sowie einem segmentierten und nicht-segmentierten Gyrus cinguli ausgeht, dient weit verbreitet der Beschreibung interindividueller Strukturvariationen des cingulären Kortex. Bei Auftreten eines paracingulären Sulcus spricht man von einem sogenannten „doppelten“ Gyrus cinguli. Ist in einer Strukturvariante ein in rostro-kaudaler Richtung, quer zum Sulcus cinguli verlaufender Sulcus zu finden, wird von einem „segmentierten“ Gyrus cinguli gesprochen.

**Abbildung 1.4:** Interindividuelle Strukturvariationen des Gyrus cinguli mit und ohne Auftreten eines PCS (Yücel et al. 2003).



CS= Sulcus cinguli, PCS= paracingulärer Sulcus



### 1.4.2 Funktion

Das limbische System hat eine wesentliche Bedeutung bei emotionalen Prozessen (Keller et al. 2008). Neuere Studien mit funktioneller MRT weisen darauf hin, dass insbesondere die funktionelle Interaktion zwischen limbischen Hirnregionen und präfrontalen Hirnregionen bei der Generierung von emotionalen Prozessen wichtig ist (Fu et al. 2004, Scheuerecker et al. 2007). Im limbischen System wiederum ist der ACC ganz entscheidend.

Der anteriore Gyrus cinguli (ACC) ist ein wichtiger Teil des limbischen Systems, das in Emotionen, Kognition und ausführende Funktionen involviert ist. Der ACC hat ausgeprägte strukturelle Subregionen sowohl mikroskopisch als auch funktionell, die mit verschiedenen schwerwiegenden psychiatrischen Störungen in Verbindung gebracht wurden (McCormick et al. 2006).

In fMRT Untersuchungen und PET-Untersuchungen wurde bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden eine Hyperaktivität des ACC gefunden. Diese Hyperaktivität scheint auch mit einem klinischen Ansprechen auf die nachfolgende antidepressive Therapie und auch EKT verbunden zu sein (Mayberg et al. 1997, WU et al. 1999) Dagegen ist das Ansprechen auf Psychotherapie eher mit einer Hypoaktivität des ACC verbunden.

Der cinguläre Cortex umfasst zahlreiche spezialisierte Unterbereiche, die einer Unmenge an kognitiven, emotionalen, motorischen, nocizeptiven und visuospatialen Funktionen dienlich sind (Vogt et al. 1992).

Der anteriore Gyrus cinguli kann auf der Basis der Zytoarchitektur und der Projektionsmuster vom posterioren cingulären Kortex differenziert werden. Die Grenze zwischen kognitiven und emotionalen Bereichen kann in Form einer vertikalen Linie zu der Verbindung der anterioren und posterioren Kommissur durch den anterioren Teil des Corpus callosum gezogen werden. Es wurde beobachtet, dass diese beiden Regionen basierend auf konvergenten Daten von Studien, die die Zytoarchitektur, Läsionen und Elektrophysiologie betrafen, voneinander abgrenzbar sind (Vogt et al. 1992, Devinsky et al. 1995).

Funktionell wurde der ACC als ausführend, die posteriore Region hingegen als bewertend charakterisiert (Bush et al. 2000).

Das anteriore und das posteriore Cingulum haben verschiedene Verbindungen zum Thalamus und zum Cortex. Das anteriore Cingulum hat im Gegensatz zum posterioren Cingulum gegenseitige Verbindungen mit der Amygdala.

Während der anteriore Cortex des Gyrus cinguli eine entscheidende Rolle in Hinsicht auf die Initiation, die Motivation und das zielgerichtete Verhalten zu spielen scheint (Devinsky et al. 1995), ist der posteriore Kortex mehr für die Regulation der Motorik zuständig.

Vier Hauptmerkmale dominieren die aktuellen Diskussionen über die Rolle des ACC in Hinsicht auf das Verhalten.

Zum einen schließt der ACC spezifische Bearbeitungsmodule für die emotionale Information ein.

Zum zweiten sprechen reziproke Verbindungen zwischen ACC und lateralem präfrontalem Kortex für seine Rolle bei der Kognition.

Drittens deuten ausgedehnte Afferenzen vom Mittellinienthalamus und den Hirnstammkernen auf die Wichtigkeit bezüglich des Antriebs als Funktion des ACC hin (Paus 2001).

Viertens scheinen dichte Projektionen vom ACC zum Motokortex und Rückenmark diese Region in die motorische Kontrolle einzubeziehen.

Bei der Major Depression sind emotionale und kognitive Funktionen deutlich beeinträchtigt, so dass der ACC einen Schlüsselbereich für die Forschung zu spielen scheint.

Seit der Studie von Papez (1937) vom Hippocampo-mamillo-thalamo-cortical-System wird weitgehend akzeptiert, dass der Gyrus cinguli für eine Art „Farbgebung“ der Sinneseindrücke, einschließlich Schmerz und motorischer Ausdruck von Emotionen verantwortlich ist (Baleydier et al. 1980).

Außerdem ist der Gyrus cinguli an sensorischen, motorischen und kognitiven Prozessen beteiligt (Vogt et al. 1992).

Entsprechend der Ansicht von Powell und Hines (1974) bezüglich der Funktionen des limbischen Systems, kann der Gyrus cinguli als eine Kopplungsstelle zwischen Aufmerksamkeit und Emotion angesehen werden (Baleydier et al. 1980).

Tierexperimentelle Studien lassen vermuten, dass der limbische präfrontale Kortex einschließlich des anterioren cingulären Kortex in die Regulation der Hypothalamus-

Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) involviert ist (MacLulich et al. 2006). Untersuchungen am Menschen zeigten kleinere anteriore cinguläre Volumina, die in Verbindung mit einer Dysregulation der HHN-Achse stehen könnten (MacLulich et al. 2006).

Bei einer anterioren Cingulotomie (ACING), bei der als neurochirurgische Intervention bilaterale Läsionen im anterioren Cingulum unter stereotaktischer Führung gesetzt werden (Steele et al. 2008), wurden bei chronisch refraktärer Depression, Schmerzen und Zwangserkrankungen Besserung beobachtet.

## 1.5 Fragestellung

Bis heute liegt uns keine bekannte MRT Studie vor, die untersucht, welche ACC-Subregion bei Patienten mit einer Major Depression strukturelle Abnormalitäten zeigt. Wir prüften in einer großen Gruppe, ob die ACC-Volumina bei Patienten mit Major Depression verkleinert sind, ob sich die Patienten mit einer ersten Episode von denen mit wiederkehrenden Episoden unterscheiden und ob die Volumina der ACC mit der Erkrankungsdauer oder der Anzahl der Krankenhausaufenthalte korreliert.

In der vorliegenden Studie wurden mittels standardisiert nach einem Protokoll erhobenen magnetresonanztomographischen (MRT) Datensätzen von 78 Patienten mit depressiven Störungen und 78 alters-, geschlechts-, ausbildungs- und händigkeitsgematchten Kontrollen folgende Hypothesen untersucht:

1. dass sich das Muster des ACC zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden nicht unterscheidet
2. dass das Volumen des ACC bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden vermindert ist, insbesondere das des anterioren Teils
3. dass die Patienten umso kleinere ACC Volumina aufweisen, desto länger sie erkrankt sind oder desto mehr Krankenhausaufenthalte sie hatten
4. dass ein kleiner ACC mit einer schweren depressiven Symptomatik assoziiert ist

## **2 Methodik**

### **2.1 Allgemeine Methodik**

Nachfolgend werden die allgemeinen Aspekte der Methodik dargestellt, die von studienübergreifender Relevanz sind. Dazu zählen ethische Aspekte, die Methodik der Probanden- und Patientenauswahl, die Darstellung der Datensatz-Akquisition und deren Nachverarbeitung mit dem Verfahren ANALYZE, die Auswertung mit den Softwareverfahren BRAINS und die anatomische Bearbeitung der einzelnen vermessenen Regionen. Außerdem werden Versuchsplanung, Erhebung der Psychopathologie und statistische Methoden beschrieben.

### **2.2 Ethische Aspekte**

Vor Untersuchungsbeginn wurden die Projektpläne der durchgeführten Untersuchungen durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität geprüft und genehmigt. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Erklärung von Helsinki ausgeführt. Die gesunden Probanden und die Patienten wurden ausführlich über den Ablauf der jeweiligen Untersuchungen und über die damit verbundenen Risiken und die Möglichkeit, die Teilnahme jederzeit, ohne Angabe von Gründen oder Inkaufnahme von Nachteilen widerrufen zu können, aufgeklärt.

Alle Patienten und Kontrollpersonen unterzeichneten nach ausführlicher Aufklärung über Methodik und Ziel der Untersuchung eine Einverständniserklärung, an der von der Ethikkommission befürworteten Studie teilzunehmen. Die Teilnahme der Patienten wurde nicht honoriert. Gesunde Probanden und Patienten erhielten Informationen über den Befund ihrer Untersuchung. Wenn gewollt, wurden den gesunden Probanden die MRT-Bilder ausgedruckt.

### 2.3 Untersuchte Patienten und Kontrollpersonen

Es wurden insgesamt 78 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren beider Geschlechter, die in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität behandelt wurden, rekrutiert. Davon litten 38 Patienten an einer ersten Episode einer Major Depression (F-MD), die übrigen 40 Patienten wiesen wiederkehrende Episoden einer Major Depression auf (R-MD). Nach der Übereinstimmung von mindestens zwei Psychiatern, erfüllten alle Patienten die Diagnosekriterien der DSM-IV für eine Major Depression. Die meisten Patienten erhielten antidepressive Medikamente.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme erhielten 18 Patienten trizyklische Antidepressiva (1 Trimipramin, 11 Amitriptylin, 6 Doxepin), 21 Patienten SSRIs (8 Citalopram, 6 Paroxetin, 6 Sertalin, 7 Fluvoxamin), 27 Patienten andere neue Antidepressiva (10 Mitazapin, 10 Venlafaxin, 7 Reboxetin), 2 Nefazadon, 2 Maprotilin und 8 Patienten erhielten keine Medikamente. 17 Patienten erhielten zusätzlich Benzodiazepine, 9 Patienten hatten eine Kombination mit einem Moodstabilizer und 8 Patienten mit einem Neuroleptikum.

Die Erkrankungsdauer reichte von einem Monat bis zu 37 Jahren (Haupterkrankungsalter: F-MD:  $1.1 \pm 2.7$  Jahre, R-MD:  $9.6 \pm 8.9$  Jahre).

Klinische Variablen wurden für alle Patienten mit Hilfe des Clinical global Impression (CGI, Guy 2000) und der Hamilton Depressionsskala (HRDS, Hamilton 1969) dokumentiert. Die Händigkeit wurde durch die Edinburgh Händigkeitstest (Oldfield 1971) festgesetzt. Der Bildungsgrad wurde in drei Typen des deutschen Schulsystems (5 Jahre, 6 Jahre, 9 Jahre), die auf 4 Grundschuljahre folgen, eingeteilt.

Zudem wurden die Erkrankungsdauer und das Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn nach Anamneseerhebung dokumentiert. Bei allen untersuchten Patienten wurde zur Ermittlung eines sprachlichen Intelligenzquotienten ein Wortschatztest (WST) durchgeführt.

Zur Heranziehung eines gesunden Vergleichskollektivs wurden Kontrollgruppen (HC) rekrutiert, die nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Ausbildungsniveau passend zur Patientengruppe ausgewählt wurde. Die Rekrutierung erfolgte als Zufallsstichprobe aus der Gesamtbevölkerung Münchens. Dabei wurden 38 Kontrollpersonen (F-HC) den Patienten mit einer ersten depressiven Episode und 40 weitere Kontrollpersonen (R-HC) den Patienten mit wiederkehrenden depressiven Episoden zugeordnet.

Alle Patienten und Probanden wurden anamnestisch ausführlich voruntersucht, um Erkrankungen, die möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten, auszuschließen.

Weder die gesunden Probanden selbst noch deren Verwandte ersten Grades hatten in der Vorgeschichte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen. Ausschlusskriterien waren für die Patienten sowie für die Probanden der Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma mit Bewusstseinsverlust oder Elektrokrampftherapie, systemische Behandlung mit Kortisol oder mit Benzodiazepinen oder massive Gewichtsverluste in den vergangenen drei Monaten vor Studieneinschluss und neurologische Erkrankungen oder Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen.

Durch die radiologische Abteilung erfolgte die genaue Einhaltung der Ausschlusskriterien für die Untersuchung mit der Kernspintomographie. Ausschlusskriterien waren für Patienten und Probanden neben dem Fehlen der Zustimmungsfähigkeit auch das Vorliegen von Metallobjekten im Körper (zum Beispiel Herzschrittmacher, Prothesen, Insulinpumpen etc.) und bei weiblichen Personen eine bestehende Schwangerschaft. Des Weiteren galten als Ausschlusskriterien für beide Untersuchungsgruppen das Bestehen eines Abhängigkeitssyndroms.

Sowohl Patienten als auch Probanden wurden hinsichtlich Alter, Größe, Körpergewicht und Nikotinkonsum befragt.

## 2.4 Untersuchungsmethoden

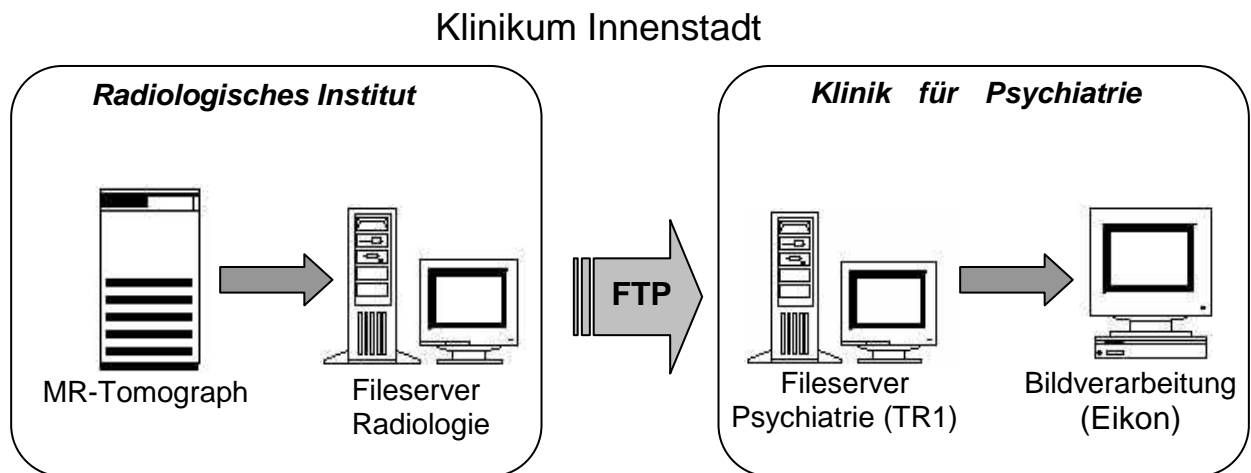
### 2.4.1 Experimentelle Untersuchungsbedingungen und Versuchsplanung

Zur Erhebung der MRT-Aufnahmen lagen die Patienten und Kontrollprobanden im Durchschnitt für einen Zeitraum von etwa 18 Minuten in der Röhre des Kernspintomographen. Eine Kontrastmittel- Applikation war nicht vorgesehen.

Die Studienteilnehmer waren während des Zeitraums der Untersuchung unter ständiger Aufsicht der radiologischen Kollegen und konnten über einen Druckknopf Sprechkontakt zum Untersucher erhalten. Die lauten Klickgeräusche des MRT-Gerätes wurden durch Ohrstöpsel gedämpft.

Zur hochauflösenden räumlichen Erfassung wurde eine T1-gewichtete 3 D MPRAGE- (Magnetic prepared rapid gradientecho) Sequenz in koronarer Ausrichtung mit einer Schichtdicke von 1,5 mm angewandt. Die Echozeit (TE) betrug 4,9 Millisekunden (ms), die Wiederholungszeit (TR) 11,6 ms. Die Bilderfassung erfolgte über ein Untersuchungsfeld („Field of View“, FOV) von 230x230x190 Millimeter in einer Auflösungsmatrix von 512x512x126 Bildpunkten (Picture Elements, Pixel). Um die für die Bildsegmentierung notwendigen Kontrastunterschiede zu erhalten, wurden neben der T1-Darstellung zusätzlich T2 und PD (Protonendichte)-gewichtete Bilddaten mit einer Schichtdicke von 3mm erstellt (TE = 22ms(PD), 90ms(T2); TR=3710ms; FOV 230mm; Matrix 256 x 256 x 63). Für jede Untersuchung wurde durch das radiologische Fachpersonal für Patienten und Probanden ein Befund erstellt. Die Datensätze wurden über einen FTP-Server von der radiologischen in die psychiatrische Klinik gesendet und anschließend auf eine Workstation der Firma Silicon Graphics transferiert und dort nachbearbeitet.



**Abbildung 2.1** Transfer der MR-Datensätze

#### 2.4.2 Daten- Nachbearbeitung

In der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgte die Nachbearbeitung der 3D-Datensätze auf der Workstation Silicon Graphics unter Verwendung der Segmentierungsprogramme ANALYZE und BRAINS (Andreasen et al. 1992, Andreasen et al. 1993). Die Datensätze wurden auf ihre Eignung überprüft und räumlich neu angeordnet. Die Aufnahmeschichten der 3D-MPRAGE- und T2 / PD- Sequenzen wurden nach Gewichtung getrennt. Mit Hilfe des Softwareverfahrens ANALYZE erfolgte eine Konvertierung der T1 gewichteten eD-MPRAGE-Sequenz von 16 Bit auf für das Auswertungsprogramm notwendige und in den T2/ PD- Datensätzen bereits bestehende 8 Bit. Ebenfalls wurde die T1-gewichtete Bildmatrix von 512x 512 Pixel auf die T2/PD-Matrix von 256x256 Pixel reduziert. Nach der Vorformatierung ergaben sich Datensätze mit 256 x 256 Pixel großen, T1- T2- und PD- gewichteten Bildschichten mit 126 Schichten zu je 1,5 Millimeter Schichttiefe. Die Voxelgröße betrug 0,9 x 0,9 x 1,5 mm<sup>3</sup>. Durch das Verschlüsseln bestand bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen keine Kenntnis darüber, ob es sich um den Datensatz eines Patienten oder gesunden Probanden handelte.

## 2.5 Bildauswertung

### 2.5.1 Segmentierung der Datensätze

Die Methodik der Segmentierung, welche sich in den vergangenen zehn Jahren entwickelt hat, ist ein etabliertes Verfahren der strukturellen in-vivo- Hirnforschung.

Ausgangspunkt des Segmentierungsprozesses sind die unterschiedlichen Graustufen des MRT-Bildes. Dadurch ist es möglich, bestimmte Gehirnregionen von anderen Strukturen abzugrenzen, quantitativ zu bestimmen und dadurch eine volumetrische Untersuchung dieser definierten Strukturen durchzuführen.

Für den Segmentierungsvorgang des anterioren Teils des Gyrus cinguli wurde das international anerkannte Verfahren BRAINS, welches 1992 durch die Arbeitsgruppe von Nancy Andreasen in den USA vorgestellt wurde, verwendet. Grundlage dieser Methode ist die Überlagerung des zu untersuchenden Datensatzes durch ein dreidimensionales Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux, das die räumliche Unterteilung des Gehirns ermöglicht. Die Datensätze der untersuchten Studienteilnehmer wurden durch einen Rater in allen drei Ebenen an dieses stereotaktische Koordinatensystem angepasst. Anschließend erfolgte die manuelle Definition von Beispielvoxel für die Gewebeklassen „left venous blood“, „right venous blood“, „basal white“ und „basal grey“, um dem Segmentierungsalgorithmus für erschwert klassifizierbare Teilbereiche des Datensatzes Klassifikatoren zu bieten. In dem daran anschließenden ersten Schritt des Segmentierungsalgorithmus wurden Bildmasken berechnet, durch welche eine Abtrennung des Gehirngewebes von der umliegenden Schädelkalotte und den Meningen ermöglicht wurde. Diese automatisch erstellte „Maske“ wurde dann über die 192 Schichten des jeweiligen Datensatzes durch den Rater kontrolliert und, wenn notwendig, manuell nachkorrigiert, um eine genaue Berechnung des gesamten Hirngewebes zu garantieren. In dem zweiten Schritt der Segmentierungsberechnung wurde durch die zuvor manuell bestimmten Gewebeklassen eine qualitativ hohe automatische Gewebeklassifikation generiert. Es wurden dabei die vier Substanzklassen „graue Substanz“ (gm), „weiße Substanz“ (wm), „Zerebrospinalflüssigkeit“ (CSF) und „nicht klassifizierbare Gewebetypen“ (na) berechnet. Durch die Bestimmung der Intensitätswerte der MRT-Datensätze anhand der Gewebeinformationen aus den T1-, T2- und protonengewichteten Sequenzen konnten die Substanzklassen auf der Grundlage der zuvor individuell angepassten

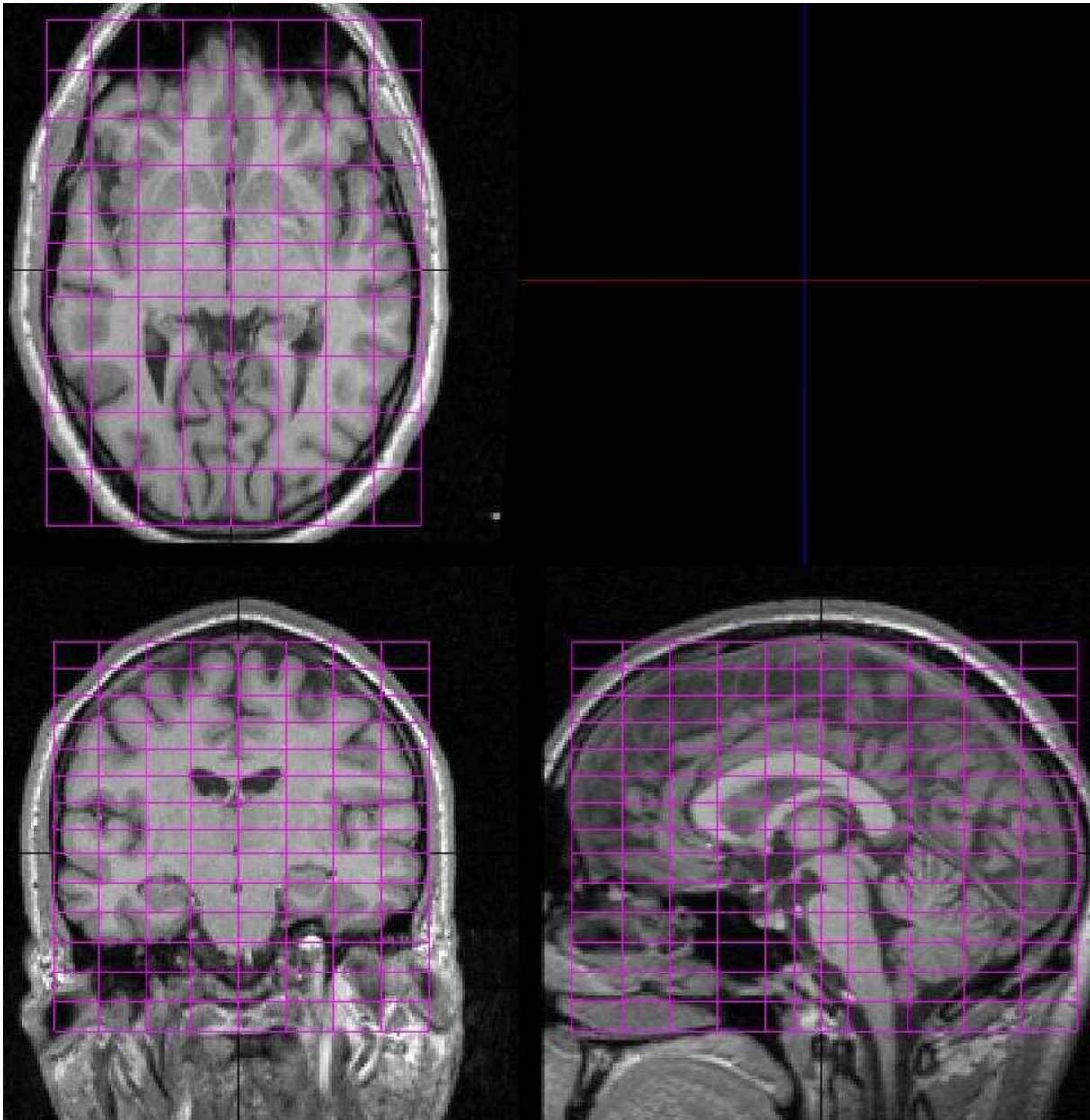
stereotaktischen Talairach-Koordinaten den verschiedenen Hirnlappen zugeordnet werden. In Abbildung 1 ist das Talairach- Koordinatensystem dargestellt.

### 2.5.2 Bearbeitung der „Regions of Interest“ (ROI)

Die relevanten „Regions of Interest“(ROI) wurden durch zwei Rater anhand von verblindeten Datensätzen unter Verwendung des Softwareprogramms BRAINS in koronarer, transversaler und sagittaler Schnitfführung unter Betrachtung der T1, T2- und PD-gewichteten Sequenzen an der Workstation Silicon Graphics bearbeitet. Die Abgrenzung des anterioren Gyrus cinguli vom übrigen Hirngewebe erfolgte durch eine manuelle Umfahrung der definierten Struktur. Der ACC konnte am besten in den sagittalen Mittellinienschichten gesehen werden. Daher wurde eine Region of interest (ROI) für den linken und den rechten ACC in den sagittalen Schichten festgelegt, die in die koronare Ebene projiziert wurde, um so die koronare Abgrenzung leichter vornehmen zu können.

Dies ermöglichte die anschließende volumetrische Berechnung der definierten Struktur. Um die Reliabilität, also die Zuverlässigkeit der Messmethode zu bestimmen, wurde die Inter- und Intrarater- Reliabilität berechnet. Zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität erfolgte die Evaluation an jeweils 10 zufallsverteilten, verblindeten Datensätzen durch zwei verschiedene Rater. Zur Ermittlung der Intrarater-Reliabilität wurden 10 Datensätze zweimal durch den Rater ausgemessen, der schließlich die gesamte ROI-Messung an allen Datensätzen durchführte.

**Abbildung 2.2:** Darstellung des individuell angepassten Talairach-Koordinatensystems an einem strukturellen MRT-Datensatz



### 2.5.3 Anteriorer Gyrus cinguli (ACC)

#### 2.5.3.1 Anatomische Grenzen und Einteilung in vier Subregionen (entsprechend Paus et al. 2001)

Die anatomische Unterteilung des anterioren Gyrus cinguli erfolgte anhand der Arbeiten von Paus et al. (2001) und Vogt et al. (1995).

Die Grenzziehung wurde zunächst entsprechend der Arbeit von Paus et al. (2001) durchgeführt: Nachdem in sagittaler Schnitfführung sowohl links- als auch rechtshemispherisch der Gyrus cinguli mit einer Hilfslinie vom übrigen Gewebe grob abgegrenzt wurde, erfolgte die genaue Bearbeitung der zu bearbeitenden Gehirnstruktur in koronarer Schnitfführung am T1-gewichteten Datensatz. Die Grenzen des anterioren Gyrus cinguli wurden anhand etablierter Verfahren festgelegt. Sie wurden durch folgende Strukturen definiert:

Die rostrale (anteriore) Grenze wurde durch die Vorderkante des Sulcus cinguli gebildet. Dadurch wurde der ACC vom frontalen Kortex abgegrenzt. Die am weitesten dorsal (posterior) gelegene Schicht des von uns definierten anterioren Gyrus cinguli stellte die koronare Schnittebene dar, welche die senkrechte Tangente durch die Mitte des Corpus callosum bildete. Nach kranial wurde der anteriore Gyrus cinguli durch den Sulcus cinguli, nach kaudal durch den Sulcus callosus von dem übrigen Gehirngewebe abgegrenzt. Die Gesamtstruktur des ACC wurde in vier Subregionen eingeteilt.

Durch die Einteilung des ACC in die vier Subregionen konnten sowohl das Gesamtvolumen der definierten Gehirnstruktur als auch die Volumina der einzelnen vier Regionen getrennt voneinander bestimmt werden.

1. Präcallosales Cingulum
2. Subgenuales Cingulum
3. Rostral anteriores ( präcommisurales) Cingulum
4. Kaudal anteriores ( postcommisurales) Cingulum

Das präcallosale Cingulum stellt die Subregion dar, die vor dem Corpus callosum gelegen ist. Sie wurde durch folgende Strukturen begrenzt: nach rostral von der Vorderkante des Sulcus cinguli, nach dorsal von der senkrechten Tangente auf die

AC-Linie, unmittelbar am Vorderrand des Corpus callosum. Nach kranial wurde der präcallosale Teil des ACC durch des Sulcus cinguli, nach kaudal durch den Sulcus callosus abgegrenzt.

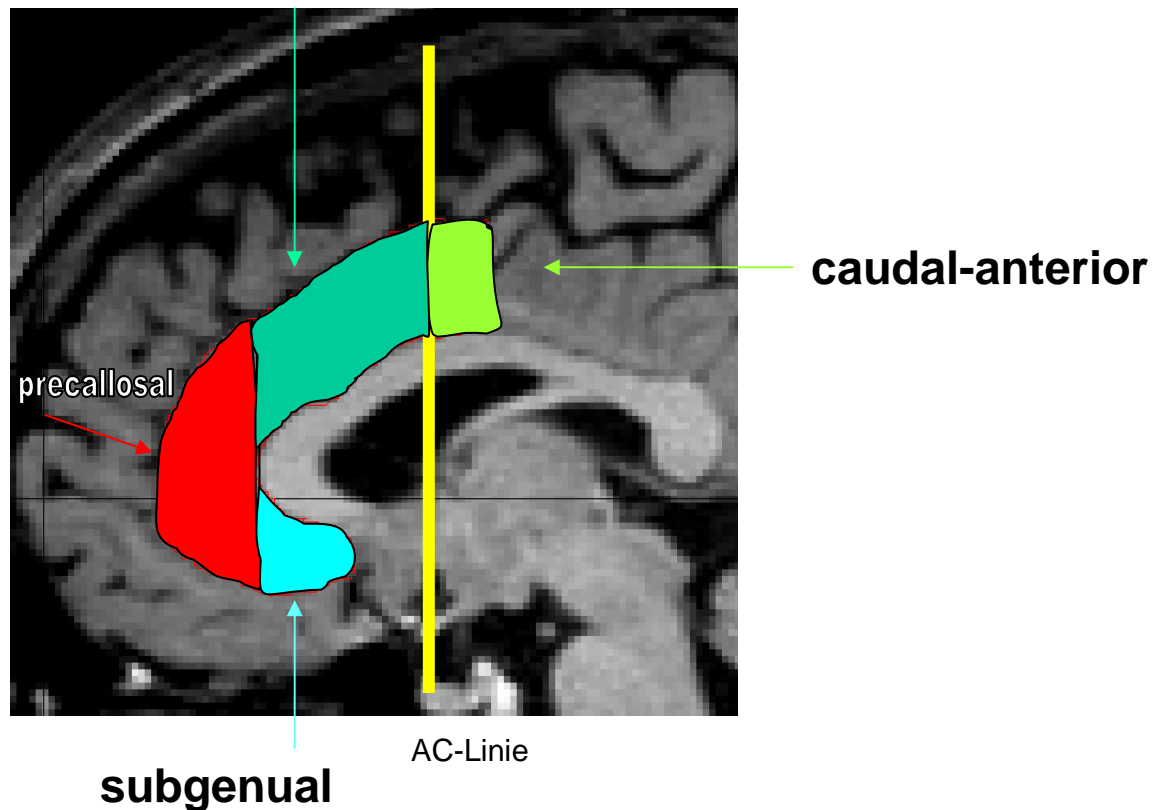
Das subgenuale Cingulum, der Anteil, der unterhalb des Corpus callosum anliegt, wurde nach kaudal hin durch den Sulcus cinguli, nach kranial durch das Corpus callosum begrenzt. Die vorderste Schicht des subgenualen Cingulums beginnt am Vorderrand des Corpus callosum. Nach dorsal hin endet der subgenuale Anteil beim Beginn der Capsula interna. Präcallosaler und subgenualer Anteil bilden zusammen den vorderen Bereich des anterioren Gyrus cinguli.

Der hintere Teil setzt sich aus dem rostral anterioren und caudal anterioren Cingulum zusammen. Die vorderste Schicht des rostral anterioren (präcallosalen) Cingulums grenzt direkt an die am weitesten dorsal gelegene Schicht des präcallosalen Anteils an. Das rostrale anteriore Cingulum reicht nach dorsal bis zur senkrechten Tangente auf die AC-Linie auf Höhe der Commissura anterior. Nach kranial wird der rostral anteriore Anteil ebenso wie das rostral posteriore Cingulum durch den Sulcus cinguli, nach kaudal durch den Sulcus callosus abgegrenzt.

Die am weitesten dorsal gelegene Subregion ist das Caudal anteriore (postcommisurales) Cingulum. Dieser Bereich grenzt mit der am weitesten anterior gelegenen Schnittebene an das Rostral anteriore Cingulum. Als am weitesten dorsal gelegene Schicht, als hintere Begrenzung des Caudal anterioren Cingulums, gilt die Schicht, welche genau in der Mitte des Corpus callosum liegt.

**Abbildung 2.2:** Einteilung des anterioren Gyrus cinguli in die vier Subregionen

### rostral-anterior



#### 2.5.3.2 Strukturvariabilitäten und Unterteilung des ACC in vier Subgruppen (entsprechend Vogt et al. 1995)

Weiterhin wurde entsprechend der Untersuchungen von Vogt et al. (1995) eine Unterteilung des Gyrus cinguli in folgende Subgruppen durchgeführt:

1. einfacher, nicht segmentierter Gyrus cinguli
2. einfacher Gyrus cinguli mit Segmentierungen
3. doppelter, nicht- segmentierter Gyrus cinguli
4. doppelter Gyrus cinguli mit Segmentierungen

Während ein „doppelter“ Gyrus cinguli einen paracingulären Sulcus (PCS) aufweist, ist dieser bei einem „einfachen“ Gyrus cinguli nicht vorhanden. Diese Unterscheidung ist

für die Auswertung des Gyrus cinguli, besonders für strukturelle, aber auch funktionelle Untersuchungen sehr wichtig.

Die jeweilige prozentuale Aufteilung in diese Gruppen wurde für die Population der untersuchten Probanden und der depressiven Patienten links- und rechtshemispherisch getrennt voneinander berechnet und zwischen den Gruppen verglichen.

#### 2.5.4 Volumenberechnung

Anhand des segmentierten Bildsatzes wurden sowohl das Gesamthirnvolumen als auch die manuell definierten ROIs durch das Softwareprogramm BRAINS volumetrisch berechnet. Die Grenzen des Gesamthirnvolumens wurden durch die erstellte Bildmaske, die des anterioren Gyrus cinguli durch die manuelle Umfahrung der Struktur bestimmt. Innerhalb der durch Bildmaske oder ROI definierten Grenzen wurden das Volumen der grauen Substanz (gm), der weißen Substanz (wm), der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) sowie das Volumen der „nicht-klassifizierten Gewebetypen“ (na) ausgezählt und an Hand der Talairach-Mittellinie der jeweiligen Gehirnhemisphäre zugeordnet.

## 2.6 Demographische Daten

Ein standardisierter Fragebogen wurde bei allen Studienteilnehmern erhoben, durch den demographische, medizinische, medizinisch- psychiatrische und soziale, sowie familiäre Aspekt festgehalten wurden. Alter, Größe und Gewicht wurden ebenfalls dokumentiert. Die Händigkeit der Untersuchungspersonen wurde mit dem EHI (Edinburgh Handedness Inventory) und dem HDT (Händigkeits Dominanz Test) evaluiert.

Bei den depressiven Patienten wurden zur Messung der psychopathologischen Aspekte zusätzlich folgende quantitativen Untersuchungsinstrumente eingesetzt.



## 2.7 Psychopathologie

Zur Erfassung der Schwere der Depression wurde die „Hamilton-Rating“-Skala für Depression (HAM-D oder HRSD) als Messinstrument eingesetzt. Der Fragebogen umfasst 21 Multiple-Choice-Fragen u.a. bezüglich der Stimmung, des Schlafverhaltens, der Agitation, Angst und Gewichtsverlust der Patienten.

Ursprünglich wurde die HAM-D 1960 von Max Hamilton veröffentlicht und ist derzeit in der medizinischen Forschung die meist genutzte Skala zur Erfassung des Schweregrades einer Depression.

(Abb. der Hamilton-Rate-Skala im Anhang)

## 2.8 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen wurden auf Siemens Personal Computern unter Verwendung des Softwareprogramms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) für Windows, Versionen 6.0-11.0 durchgeführt. Alle volumetrischen Daten wurden anhand des Kolmogorov- Smirnov- Z- Tests auf ihre Normalverteilung überprüft. Die Test-Retest Reliabilität wurde auch in der Intraklassen- Korrelation berechnet.

Neben deskriptiven statistischen Verfahren fanden multivariante Kovarianzanalysen (MANCOVA) Anwendung. Hier wurde eine MANCOVA mit Berücksichtigung der Innersubjektffaktoren der linken und rechten Hemisphäre und der Subregionen des Gyrus cinguli sowie der Volumina des anterioren Gyrus cinguli und dem festen Faktor Diagnose (depressive Patienten, gesunde Kontrollen) und der Kovarianten Gesamthirnvolumen sowie Alter verwendet. Innerhalb der Patientengruppe wurde eine MANCOVA mit dem festen Faktor Episode (erste Episode, rezidivierende Episoden) gerechnet, um Effekte einer rezidivierenden Erkrankung von denen einer Ersterkrankung abzugrenzen. Signifikante Interaktionen wurden mit post-hoc ANCOVAs geprüft. Ansonsten kamen post-hoc T-Tests für unabhängige Stichproben zur Anwendung. Wenn nicht anders angegeben, wurde zur Beschreibung der Verteilungen von Mittelwerten die Standardabweichung angegeben.

Die Korrelationen der Volumina des anterioren Gyrus cinguli mit der PANSS- und SANS-Skala wurden mit dem Spearman´rho getestet. Die interindividuellen Strukturvariationen des cingulären Kortex mit Vorkommen bzw. Fehlen eines

paracingulären Sulcus wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test für das Patienten- und Vergleichskollektiv berechnet.

Die statistischen Tests wurden grundsätzlich zweiseitig durchgeführt. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde  $\alpha=0.05$  angenommen. Ab einem Fehlerniveau von  $p < 0.05$  wurden somit alle Ergebnisse bei zweiseitiger Testung als signifikant angesehen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Intra- und Inter-Rater-Reliabilität

In der vorliegenden Studie wurde die Zuverlässigkeit der angewandten Messmethode für die Volumenberechnung des anterioren Gyrus cinguli durch die Werte der Intra- und Inter-Untersucher-Reliabilität an 10 verblindeten Datensätzen, die jeweils von zwei Auswertern unabhängig voneinander bearbeitet wurden, überprüft. Die Werte zur Intra- und Inter-Rater-Reliabilität sind als Intraklassenkorrelation ICC (r-Werte) in Tabelle 3.1 aufgeführt. Wie aus der Tabelle ersichtlich, liegen die Werte im Bereich der hohen Zuverlässigkeit.

**Tabelle 3.1:** Intra- und Inter-Rater-Reliabilität der volumetrischen Vermessung des ACC und der vier Subregionen (Intraklassenkorrelation, ICC)

\*  $p < 0.001$  bei allen Tests

Subregion des ACC	Intra-Rater-Reliabilität r-Wert (ICC)	Inter-Rater-Reliabilität r-Wert (ICC)
Gesamt-ACC	0,99	0.93
Präcallosal	0.99	0.83
Subgenua	0.97	0.88
Rostral-anterior	0.99	0.94
Caudal-anterior	0.80	0.70

### 3.2 Demographische Variablen

Demographische Variablen und klinische Charakteristika sind in Tab. 3.2 dargestellt. Wie vermutet, waren die Patienten mit einer ersten Episode (F-MD) einer Major Depression signifikant jünger als die Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden (R-MD) ( $t = 3,3$ ,  $p = 0,002$ ).

In Hinsicht auf Geschlecht, Händigkeit, Bildungsgrad, Alkoholkonsum, Größe und Gewicht wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede beobachtet.

**Tabelle 3.2** Demographische und klinische Daten der Patienten und der gesunden Probanden (HC), sowohl für Patienten mit einer ersten Episode (F-MD) und Patienten mit rezidivierenden Episoden (R-MD)

	MD (n = 78)	(n= 78)	Statistik df =1,154	F-MD (n = 38)	R-MD (n = 40)	p-Wert E-MD vs. R-MD df =1,76
	Mean SA	Mean SA		Mean SA	Mean SA	
Alter (Jahre)	44.7	44.1	t=-0.29	40.3	48.9	t=3.3
	12.2	11.6	P=0.77	12.8	10.3	P=0.002
Geschlecht (w/m)	40/38	40/38	X <sup>2</sup> =0.0	23/15	17/23	X <sup>2</sup> =2.5
			P=1.0			P=0.11
Händigkeit (R / L)	74/4	74/4	X <sup>2</sup> =0.0	36/2	38/2	X <sup>2</sup> =1.17
			P=1.0			P=0.28
Größe (cm)	171.4	173.7	t=1.60	170.8	172.0	t=0.63
	9.0	9.1	P=0.11	10.0	8.1	P=0.53
Gewicht (kg)	72.8	71.7	t=-0.45	71.6	73.9	t=0.54
	16.4	12.5	P=0.66	18.3	14.6	P=0.59
Alkohol (gr /Tag)	7.5	10.1	t=0.13	5.5	9.5	t=1.12
	15.7	10.5	P=0.19	14.0	17.1	P=0.27

Alter bei Erkrankungs- beginn (Jahre)	39.6	-		39.8	39.3	t=-0.19
	12.0			13.1	11.0	P=0.85
Erkrankungsdauer (Jahre)	5.5	-		1.1	9.6	t=5.6
	7.9			2.7	8.9	P<0.001
HDRS	23.5	-		24.6	22.5	t=-1.54
	6.2			4.9	7.1	P=0.13

### 3.3 Gruppenunterschiede

Die Klassifikation anhand der Kriterien von Vogt et al. (1995) lieferten keine signifikante unterschiedliche Verteilung der rechten ( $p=0,59$ ) und linken ( $p=0,69$ ) ACC-Muster weder zwischen Patienten mit Depression und gesunden Probanden, noch zwischen den Patienten mit F-MD und R-MD.

Prozentwerte für die Muster A-D sind in Tabelle 3.3 dargestellt.

**Tabelle 3.3** Muster des rechten und linken ACC anhand Vogt et al. (1995) für Patienten (MD) und Kontrollpersonen (HC) in Prozent. Patienten mit Depression versus gesunde Probanden lieferten keine signifikanten unterschiedlichen Verteilungen der rechten ( $\chi^2=1.89$ ,  $P=0.59$ ,  $df=3$ , 156) und der linken ( $\chi^2=1.46$ ,  $P=0.69$ ,  $df=3$ , 156) ACC-Muster.

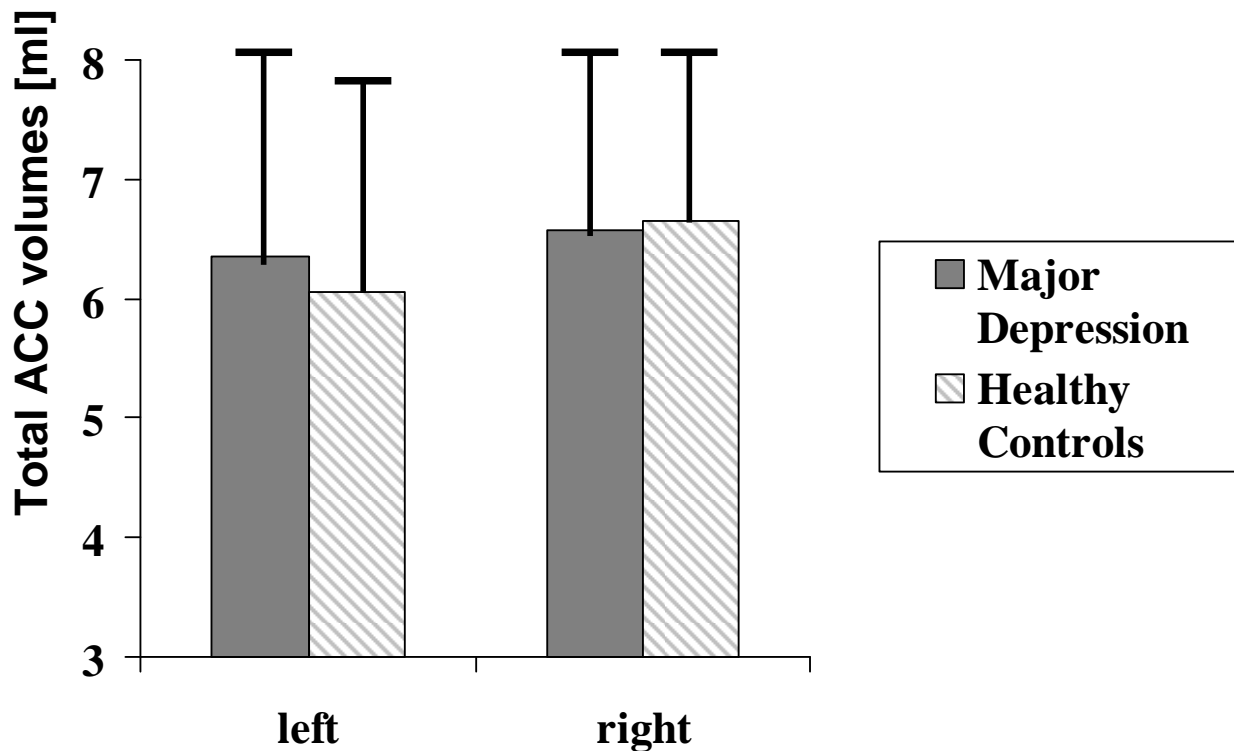
Variable		Rechter ACC	Rechter ACC	Linker ACC	Linker ACC
		MD	HC	MD	HC
A	Einfacher ACC	19.2%	16.6%	25.6 %	28.3 %
B	Einfacher ACC, segmentiert	15.4 %	14.1 %	12.8 %	8.9 %
C	Doppelter ACC	28.2 %	38.5 %	32.1 %	26.9 %
D	Doppelter ACC, segmentiert	37.2 %	30.8 %	29.5 %	35.9 %

Die Ergebnisse der ANCOVA-Analyse mit dem gesamten intrakraniellen Volumen und dem Alter als Kofaktoren lieferte keine signifikanten Haupteffekte für die Diagnose

( $F(1/152)=0.28$ ,  $P=0.60$ , Abb. 3.1), für die Region ( $F(1/152)=1.30$ ,  $P=0.26$ ), oder die Hemisphäre ( $F(1/152)=1.55$ ,  $P=0.21$ ). Zudem zeigte sich keine signifikante Wechselbeziehung von Region x Diagnose ( $F(1/152)=1.47$ ,  $P=0.23$ ) oder Region x Hemisphäre x Diagnose ( $F(1/152)=1.75$ ,  $P=0.19$ ). Die Mittelwerte der ACC Volumina sind in Tab. 3.4 dargestellt.

Innerhalb der Patientengruppe wurden keine signifikanten Effekte für den Faktor Episode (erste Episode versus rezidivierende Episoden) ( $F(1/74)=0.002$ ,  $P=0.96$ ), für die Wechselbeziehung Region x Episode ( $F(1/74)=3.30$ ,  $P=0.07$ ) und für die Wechselbeziehung Region x Hemisphäre ( $F(1/74)=1.19$ ,  $P=0.28$ ) gefunden.

**Abbildung 3.1** Gesamtvolumina des ACC bei depressiven Patienten und zugeordneten gesunden Probanden. Auch dargestellt werden die Durchschnittswerte jeder Gruppe.



**Tabelle 3.4** Vergleich des ACC-Volumens zwischen Patienten mit einer Major Depression (MD) und gematchten gesunden Probanden (HC). Die Mittelwerte in ml und die Standardabweichung (SA) werden dargestellt.

	MD (n = 78)	HC (n= 78)	Statistik df=1,154
	Mean ± SA	Mean ± SA	
links subgenual	0.57 ± 0.24	0.52 ± 0.25	t=-1.27 P=0.21
rechts subgenual	0.57 ± 0.17	0.54 ± 0.20	t=-0.89 P=0.37
links präcallosal	2.46 ± 1.10	2.26 ± 1.08	t=-1.16 P=0.25
rechts präcallosal	2.37 ± 0.91	2.40 ± 0.79	t=0.26 P=0.80

links	rostral-	2.63 ± 0.62	2.56 ± 0.72	t=-0.66
anterior				P=0.51
Rechts	rostral-	2.85 ± 0.74	2.85 ± 0.62	t=0.04
anterior				P=0.97
Links	caudal-	0.70 ± 0.24	0.72 ± 0.26	t=0.47
anterior				P=0.64
rechts	caudal-	0.78 ± 0.29	0.85 ± 0.27	t=1.52
anterior				P=0.13
Links Gesamt-	ACC	6.65 ± 1.42	6.06 ± 1.78	t=-1.08
				P=0.28
Rechts	Gesamt-	6.57 ± 1.61	6.81 ± 1.56	t=0.34
ACC				P=0.74

### 3.4 Klinische Charakteristika

Die Erkrankungsdauer korrelierte signifikant negativ mit den Volumina des linken caudal- anterioren ACC ( $r = -0,26$ ,  $p = 0,021$ ) und zeigte eine Tendenz zu einer negativen Korrelation zwischen dem linken präcallosalen ACC Volumen ( $r = -0,20$ ,  $p = 0,075$ ) und den linken gesamten ACC Volumina ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,056$ ).

Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter bei Erkrankungsbeginn und den ACC Volumina festgestellt.

Die Volumina des rechten präcallosalen ACC ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,003$ ) und die rechten gesamten ACC Volumina ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,012$ ) korrelierten signifikant negativ mit der Schwere der Depression, die mit den HDRS Skalen gemessen wurde ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,003$ ), wohingegen keine signifikanten Korrelationen in anderen ACC-Subregionen gefunden wurden.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und den linken caudal- anterioren ACC Volumina bei den gesunden Probanden ( $r = -0,26$ ,  $P = 0,024$ ) und den Patienten ( $r = -0,22$ ,  $P = 0,050$ ).

Des Weiteren korrelierten in der Patientengruppe die Volumina des linken präcallosalen ACC ( $r = 0,29$ ,  $P = 0,009$ ), des rechten caudal-anterioren ACC ( $r = 0,25$ ,  $P = 0,026$ ) und



der linken Gesamtvolumina des ACC ( $r=0,24$ ,  $P=0,031$ ) signifikant mit ansteigendem Alter.

In der linearen Regressionsanalyse mit den Gesamtvolumina des ACC als abhängige Variablen und dem Alter, der Erkrankungsdauer und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte als unabhängige Variablen ließ einen signifikanten Effekt für den gesamten linken ACC ( $F(1/76)=5,4$ ,  $P=0,023$ ) mit der Anzahl der Krankenhausaufenthalte als den Hauptfaktor ( $t=2,3$ ,  $P=0,023$ ) erkennen, wohingegen die Faktoren Alter ( $t=1,8$ ,  $P=0,075$ ) und Erkrankungsdauer ( $t=-1,0$ ,  $P=0,32$ ) keine Signifikanz erreichten.

Post-hoc Korrelationen zwischen Subregionen des Gyrus cinguli und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte wurden zu deskriptiver Information berechnet.

links subgenual:  $r=-0,22$ ,  $P=0,058$ , rechts subgenual:  $r=0,023$ ,  $P=0,84$ ,

links präcallosal:  $r=-0,29$ ,  $P=0,010$ , rechts präcallosal:  $r=-0,056$ ,  $P=0,63$ ,

links rostral-anterior:  $r=-0,065$ ,  $P=0,57$ , rechts rostral-anterior:  $r=0,081$ ,  $P=0,48$

links caudal-anterior:  $r=-0,17$ ,  $P=0,13$ , rechts caudal-anterior:  $r=-0,08$ ,  $P=0,49$

Die rechten Gesamt-ACC-Volumina ( $r=-0,25$ ,  $P=0,031$ ), aber nicht die linken Gesamt-ACC-Volumina ( $r=-0,031$ ,  $P=0,79$ ) korrelierten signifikant negativ mit HDRS scores.

Patienten mit einer positiven Familienanamnese unterschieden sich in ihren ACC Regionen nicht von Patienten ohne positive Familienanamnese.

### 3.5 Korrelation zum Alter

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und den linken caudal-anterioren ACC Volumina bei den gesunden Probanden ( $r=-0,26$ ,  $p=0,024$ ) und bei den Patienten ( $r=-0,22$ ,  $p=0,050$ ). Außerdem korrelierten bei den Patienten die Volumina der linken präcallosalen ACC ( $r=-0,29$ ,  $p=0,009$ ), der rechten caudal-anterioren ACC ( $r=-0,25$ ,  $p=0,026$ ) und die Gesamtvolumina des linken ACC ( $r=-0,24$ ,  $p=0,031$ ) signifikant mit zunehmendem Alter.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Übersicht der vorliegenden Studienergebnisse und deren Zielsetzung**

In der vorliegenden Studie wurden strukturelle Veränderungen im Bereich des anterioren Gyrus cinguli bei depressiven Patienten erfasst und Korrelationsanalysen zwischen den morphologischen Daten und den psychopathologischen Symptomen der untersuchten Patienten durchgeführt.

Hierzu erfolgte eine Einteilung des Gyrus cinguli in definierte Subgruppen, um eine genaue Ortszuordnung möglicher Veränderungen vornehmen zu können.

Es zeigten sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Volumina der ACC der Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Allerdings wurde eine signifikante negative Korrelation zwischen den linken ACC Volumina und der Anzahl der Krankenhausaufenthalte beobachtet.

Diese Befunde bestätigen die Ergebnisse einiger früherer struktureller MRT-Studien, zu anderen Studien weisen sie allerdings Diskrepanzen auf. Im folgenden werden die Erkenntnisse im Vergleich zu Berichten aus früheren Studien ausführlich diskutiert.

## 4.2 Volumenänderungen des anterioren Gyrus cinguli bei depressiven Patienten

Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die den gesamten ACC und die Subregionen subgenual, präcallosal, rostral-anterior und caudal-anterior ACC bei Patienten mit einer ersten depressiven Episode und Patienten mit wiederkehrenden Episoden einer Major Depression im Vergleich zu gesunden Probanden untersucht.

Interessanterweise unterschied sich die gesamte Patientengruppe hinsichtlich des erfassten cingulären Volumens nicht von den gesunden Probanden.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer Untersuchung, die keine signifikanten Veränderungen der ACC-Volumina bei unipolaren Patienten in Remission oder mit einer schwachen Ausprägung herausfanden (Bremner et al. 1992).

Allerdings stellten zwei MRT-Studien kleinere Volumina der grauen Substanz des anterioren Gyrus cinguli (Ballmeier et al. 2004) und kleinere Volumina des anterioren und posterioren Gyrus cinguli (Caetano et al. 2006) bei Patienten mit einer Major Depression im Vergleich zu gesunden Probanden fest.

Ebenso wurde ein kleinerer subgenualer präfrontaler Kortex, der den subgenualen ACC einschließt, beobachtet (Botteron et al. 2002, Drevets et al. 1997).

Diese Studien unterschieden sich von unserer Untersuchung, weil sie ausschließlich den subgenualen präfrontalen Kortex analysierten (Botteron et al. 2002, Drevets et al. 1997) oder sie untersuchten nur das Gesamtvolumen des ACC bei einer kleinen Patientengruppe (N=24, N=31, bzw. Ballmeier et al. 2004, Caetano et al. 2006). Zudem waren die Patienten nur leichtgradig oder nicht akut depressiv (Caetano et al. 2006).

Im Gegensatz dazu waren unsere Patienten schwer erkrankt und mussten im Krankenhaus behandelt werden. Ein wichtiger Unterschied ist darüber hinaus, dass in unserer Patientengruppe etwa die Hälfte der Patienten eine Ersterkrankung aufwiesen, was ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Interessanterweise fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen Volumen des ACC und Anzahl der stationären Aufenthalte.

Das Volumen des ACC korrelierte signifikant mit der Anzahl der Krankenhausaufenthalte. Patienten mit größeren linken ACC Volumina hatten im Vergleich zu Patienten mit kleineren ACC weniger vorausgegangene

Krankenhausaufenthalte. Verhältnismäßig größere ACC Volumina könnten daher einen guten klinischen Erfolg voraussagen.

Diese Erkenntnis wird durch eine Studie unterstützt, die eine Assoziation zwischen größeren Volumina der grauen Substanz des anterioren Gyrus cinguli mit einer rascheren Besserung der Symptome nach 8 Wochen Behandlung mit Fluoxetin bei 17 Patienten mit einer Major Depression (Chen et al. 2007) zeigte.

In der vorliegenden Studie korrelierten in Messungen von HRDS größere rechte ACC Volumina mit einer niedrigen Erkrankungsschwere.

Eine mögliche Erklärung für diese Feststellung könnte die bedeutende Rolle des ACC in der Emotionsregulierung (Scheuerecker et al. 2007) sein. Patienten mit kleineren ACC Volumina könnten folglich weniger Ressourcen zur positiven Modulation ihrer depressiven Stimmung besitzen.

Das Hauptergebnis der vorliegenden Studie war, dass sowohl der linke präcallosale ACC als auch der linke subgenuale ACC bei Patienten mit einer ersten depressiven Episode im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant größer war. Der linke präcallosale ACC war auch größer bei Patienten mit einer ersten depressiven Episode im Vergleich zu Patienten mit wiederkehrenden depressiven Episoden. In Korrelationsanalysen tendierte der linke präcallosale ACC dazu, sich bei länger anhaltender Erkrankungsdauer signifikant zu verkleinern.

Im Gegensatz zu den vorliegenden Daten unserer Studie wurden in zwei früheren Studien in Untergruppen mit Patienten mit einer familiären Depression (Drevets et al. 1997) signifikant reduzierte linke präfrontale Cortices, in denen der linke subgenuale ACC enthalten war, festgestellt.

Diese beiden früheren Studien unterschieden sich von unserer Untersuchung, dadurch dass, weil sie die strukturelle Analyse am subgenualen ACC limitierten und Patienten untersuchten, die vermutlich eine höhere genetische Belastung für Depressionen hatten. Diese Patienten könnten schon längere Zeit an einer Major Depression gelitten haben und könnten deshalb verminderte Volumina des ACC aufgewiesen haben.

Auch bei Patienten, bei denen die Major Depression in der Adoleszenz begann, wurden kleinere Volumina des ACC gefunden (Botteron et al. 2002).

Interessanterweise wurde festgestellt, dass der linke präcallosale ACC und der linke subgenuale ACC, die einen Teil der affektiven Division widerspiegelt, bei Patienten mit einer ersten depressiven Episode verändert war, wohingegen der rostral-anteriore und caudal-anteriore ACC, der die kognitive Division widerspiegelt, nicht verändert war.

Diese Erkenntnis unterstreicht die Wichtigkeit der Gehirnstrukturen, die in emotionale Prozesse involviert sind, wie der präcallosale ACC oder die Amygdala in der Pathophysiologie bei der depressiven Störung. Dagegen scheinen andere Regionen mit kognitiven Funktionen wie der rostral-anteriore und caudal-anteriore ACC nicht betroffen zu sein.

Das bedeutet, dass der präcallosale und der subgenuale ACC ebenso in das neuroanatomische Netzwerk der Stimmungsregulierung integriert sein könnten. Es wird angenommen, dass in diesem Netzwerk die limbisch- thalamischen- korticalen Kreisläufe entscheidend sind für die emotionale Bearbeitung (Soares et al. 1997).

Die vorliegenden Erkenntnisse scheinen zu den kürzlich veröffentlichten Ergebnissen über eine vergrößerte Amygdala bei Patienten mit Depression zu passen (Frodl et al. 2002, Tebartz van Elst et al. 2000). Der präcallosale ACC ist eng wechselseitig mit der Amygdala verbunden (Devinsky et al. 1995), so dass gemeinsame pathophysiologische Mechanismen die Vergrößerung der Amygdala und des präcallosalen ACC Volumens erklären.

Interessanterweise beobachteten wir für den linken caudal- anterioren ACC eine Tendenz zur Volumenminderung, für den linken präcallosalen ACC und für den gesamten ACC ein abnehmendes Volumen mit ansteigender Erkrankungsdauer, so dass wahrscheinlich ältere Patienten mit längerer Erkrankungsdauer und wiederkehrenden Episoden im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Probanden verminderte ACC Volumina zeigen. Die Patienten in unserer Studie waren jünger als 65 Jahre. In dieser Gruppe wurden keine signifikant verminderten ACC Volumina festgestellt.

#### **4.3 Pathophysiologische und pathologische Erklärungsansätze**

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf eine Volumenminderung spezifischer Hirnstrukturen zustande kommen könnte.

Signifikante MRT Literatur bestätigt strukturelle Abnormalitäten in bestimmten Regionen und hat neuropathologische Untersuchungen angeregt, aus welchen sich histologische Korrelate begannen abzuzeichnen.

Insbesondere gibt es einige Berichte über zytoarchitektonische Veränderungen im anterioren Gyrus cinguli und im präfrontalen Kortex, die durch eine Verminderung der Anzahl oder Dichte der Gliazellen charakterisiert sind.

Ebenso wurden Verminderungen der Größe und Dichte einiger neuronaler Populationen beschrieben, die von Veränderungen der synaptischen Endungen und Dendriten begleitet wurden.

Diese Form der Pathologie spiegelt vermutlich eine abweichende neuronale Entwicklung wieder oder beeinflusst die zelluläre Plastizität.

Eine Studie erstellte mittels voxel-gestützten Analysen signifikante Assoziationen zwischen chronischer Depression und verminderter Dichte der grauen Substanz des Hippocampus (Shah et al. 1998).

Eine andere Studie erbrachte durch statistische parametrische Kartierung verkleinerte rechte Hippocampi bei älteren Patienten mit Depression, insbesondere bei Patienten mit einem längeren Krankheitsverlauf (Bell-Mc Ginty et al. 2002).

Es wurde außerdem eine Beziehung zwischen der Volumenabnahme des Hippocampus und einer zunehmenden Erkrankungsdauer beschrieben (Sheline et al. 2003).

Patienten mit mehreren Krankenhausaufenthalten oder einer größeren Anzahl an depressiven Episoden könnten eine Volumenabnahme des Gyrus cinguli zeigen, worauf auch experimentelle Studien hinweisen.

Eine signifikante Reduktion der Gesamtlänge (20%) und der Anzahl der Verästelung (17%) der apikalen Dendriten der pyramidalen Neurone in Abschnitt II/III des anterioren Gyrus cinguli wurde bei Tieren, nach 21 Tagen täglicher Stressaussetzung bei Ratten beobachtet (Radley et al. 2004).

Tierexperimentelle Studien entdeckten außerdem dendritische Reorganisationen in Regio CA3 des Hippocampus (Wolley et al. 1990, Reagen et al. 1997).

So scheinen umfeldbedingte Stressoren zu dendritischen Reorganisationen im Hippocampus und im medialen präfrontalen Kortex, einschließlich im ACC, zu führen. Die „Stress-Toxizitäts-Hypothese“ (Sapolsky 2000), wie auch die „neurotrophische

Hypothese“ (Nestler et al. 2002) könnte auch auf den präfrontalen Kortex bezogen werden.

Genauer kann man also folgendes schlussfolgern:

Es wurde eine Abnahme des ACC Volumens bei andauernder Erkrankungsdauer oder ansteigender Anzahl depressiver Episoden beobachtet. Ein Fortschreiten der Erkrankung während wiederkehrenden Episoden könnte die ACC Volumina beeinflussen.

Diese Volumenverminderung kann durch die bereits erwähnte Stress Toxizitäts Hypothese erklärt werden. Diese vermutet, dass Hyperkortisolismus bei Patienten mit akuter Depression die hippocampalen Neurone über Glutamat Erregung beeinflussen kann (Sapolsky 2000). In Tierversuchen reduzierte anhaltender Stress die Anzahl der apikalen dendritischen Verzweigungsstellen und die Länge der Dendriten, vor allem in Schicht CA3 des Hippocampus. Dieser Effekt ist glucocortikoidabhängig und kann drei Wochen nach experimenteller Kortikosteron Behandlung auftreten (Wooley et al, 1990, Reagen et al. 1997).

Darüber hinaus vermutet die ebenfalls erwähnte sogenannte BDNF Hypothese, dass ein Versagen in den protektiven Effekten über ein Fehlen von neurotrophischen Faktoren, wie BDNF, auch zu hippocampalen Veränderungen während der Entwicklung einer Depression beitragen könnte und die Umkehrung dieses Mangels durch antidepressive Behandlung zu einer Remission von depressiven Symptomen beitragen könnte (Nestler et al. 2002, Smith et al. 1995, Nibuya et al.1995). Ob jedoch diese neuronalen Umbauvorgänge wirklich in der MRT erfasst werden können, muss noch durch weitere auch tierexperimentelle Bildgebungsstudien gezeigt werden.

Im Weiteren ist allerdings auch denkbar, dass Patienten mit einer Major Depression, die ein kleineres cinguläres Volumen besitzen, anfälliger sein könnten eine depressive Episode zu entwickeln und daher mehr Rückfälle erleiden und somit eine größere Anzahl an Krankenhausaufenthalten aufweisen.

In einer prospektiven Studie wurde herausgefunden, dass sich das Volumen von Hippocampus und Amygdala während eines Jahres weder bei gesunden Kontrollen, noch bei Patienten mit Major Depression veränderte. Allerdings waren relativ größere hippocampale Volumina mit einer guten klinischen Antwort mit einer niedrigen Rückfallrate assoziiert. Ein kleines hippocampales Volumen könnte also ein Risikofaktor

für die Entwicklung einer Depression oder einen Rückfall bei bekannter Depression darstellen (Frodl et al. 2004).

Diese Hypothese wird von anderen MRT-Untersuchungen mit klinischen Verlaufskontrollen bestätigt. Eine Studie fand mittels voxel-based Analyse signifikante Assoziationen zwischen chronischer Depression und reduzierter grauer Substanzdichte der linken Hippocampi (Shah et al. 1998).

Beide Typen der Pathologie wurden, in mehr oder weniger großem Ausmaß, sowohl bei Patienten mit einer unipolaren, als auch bipolaren Gemütsstörung beobachtet.

Ein separater pathologischer Prozess wird durch ausgedehnte subkortikale Läsionen vermutet, die vorwiegend bei älteren Patienten im MRT gesehen wurden; diese reflektieren vermutlich Schäden der weißen Substanz, die vaskulär bedingt sind. Auch die Chronizität wurde mit schwerwiegenden Hyperintensitäten subkortikal und der weißen Substanz in Verbindung gebracht (Hickie et al. 1995, Coffey et al. 1989).

Die klinische Wichtigkeit der Funktion des ACC wird auch durch Ergebnisse von fMRT-Studien belegt, die eine zunehmende Aktivität im ACC als gute Antwort auf eine antidepressive Behandlung zeigen (Fu et al. 2004), wohingegen diejenigen Personen, die gut auf eine kognitive Verhaltenstherapie ansprachen, auf emotionale Stimuli eine geringe Reaktivität im subgenualen cingulären Kortex und eine hohe Reaktivität in der Amygdala zeigten (Siegle et al. 2006).

Darüberhinaus wurden in PET-Untersuchungen ein Hypermetabolismmuster im cingulären Kortex von Respondern und Hypometabolismus bei Non-Respondern, sowohl bei medikamentös behandelten Patienten (Mayberg, 1997), als auch bei Schlafentzug (Wu et al. 1999) festgestellt.

Aufgrund fehlender eindeutiger Reproduzierbarkeit und mangelnder Kontrolle über potentielle Mitursachen sowie komorbide Bedingungen, bleiben alle Ergebnisse allerdings vorläufig.

Auch müssen noch Basisfragen bezüglich der klinischen Korrelate, des Ausmaßes, der Progression und der Heterogenität der Pathologie beantwortet werden.

Dennoch sollte wahrscheinlich berücksichtigt werden, dass Veränderungen in der



Hirnstruktur, sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch ein Charakteristikum der primären Gemütsstörung ist.

Dieses Faktum sollte bei der Interpretation von funktioneller Bildgebung, neuropsychologischen und neurochemischen Daten mit einbezogen werden.

Die Neuropathologie wird als Beitrag zur Pathophysiologie und der Dysfunktion des neuronalen Circuits, welche die Stimmung und seine assoziierten Kognitionen, Verhaltensweisen und somatischen Symptome reguliert, vorausgesetzt (Harrison 2002).

#### **4.4 Einschränkende Faktoren der vorliegenden Studie**

Einige Punkte müssen diskutiert werden, die die Wertung der Ergebnisse unserer Studie einschränken.

Einschränkungen der Studie könnten sein, dass wir die genauen Auswirkungen auf das ACC Volumen durch Medikamente und Behandlung nicht kennen.

In der vorliegenden Studie standen 70 der Patienten seit kurzer Zeit unter Medikamenten, während die Patienten in einer früheren Studie, die kleinere ACC Volumina herausfanden, keine Medikamente erhielten (Caetano et al. 2006).

Studien, die die Auswirkungen von Antidepressiva untersuchten, sind widersprüchlich.

In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie wurden verkleinerte subcallosale cinguläre Volumina bei Patienten mit mehr als drei unbehandelten Episoden einer Major Depression im Vergleich mit gesunden Kontrollen gefunden. Außerdem wurde herausgefunden, dass medikamentös behandelte Patienten kleinere subgenuale präfrontale Volumina zeigten im Vergleich zu den Patienten ohne Medikation und zu den gesunden Kontrollen (Yucel et al. 2008).

Diese Erkenntnisse sprechen für eine Volumenreduktion bei unbehandelten Patienten mit einer Major Depression und weist darauf hin, dass Leidensdruck und kurzzeitige Medikation die Veränderung vermitteln.

Zudem ist nicht ausgeschlossen, dass die länger andauernde Exposition mit antidepressiven Medikamenten bei Patienten mit wiederkehrenden depressiven Episoden eine Verminderung des ACC zur Folge hat.

Eine weitere Einschränkung der Studie könnte auch sein, dass nicht bewiesen ist, ob unsere Patienten mit einer ersten depressiven Episode tatsächlich an einer unipolaren affektiven Störung leiden oder sich vielleicht im weiteren Verlauf eine bipolare affektive Störung herausstellt.

Darüberhinaus bleibt bis heute unklar in welchem Ausmaß dynamische Faktoren wie die vaskuläre Perfusion, Zelluntergang infolge toxischer Substanzen, Altersprozesse, Atrophie und synaptische Plastizität die Strukturen des Gehirns beeinflussen.

## 5 Zusammenfassung

Der anteriore Gyrus cinguli ist in die Regulation der Gefühlsprozesse involviert und in früheren Studien wurde von einer Volumenminderung bei Patienten mit einer Major Depression berichtet.

Zudem zeigte sich ein größeres ACC Volumen mit einer zügigeren Symptombesserung unter Behandlung assoziiert.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir in einer großen Patientengruppe, ob sich im anterioren cingulären Kortex Veränderungen im Vergleich zu gesunden Probanden zeigen und ob diese Veränderungen mit klinischen Charakteristika wie der Dauer der Erkrankung und der Anzahl an notwendigen Krankenhausaufenthalten zusammenhängen.

Achtundsiebzig Patienten mit einer Major Depression und 78 alters-, geschlecht-, und händigkeitsgematchte gesunde Kontrollen wurden mittels strukturellem MRT untersucht. Der ACC wurde in die Untergruppen subgenual, präcallosal, rostral-anterior und caudal-anterior unterteilt.

Im Unterschied zu vorherigen Studien wählten wir eine detailliertere Einteilung des ACC in 4 Subregionen, so dass eine genauere lokalisatorische Zuordnung etwaiger Volumenänderungen möglich wurde.

Es wurden zwischen Patienten und gesunden Kontrollen keine signifikanten Veränderungen bezüglich des ACC Volumens beobachtet. Die linken präcallosalen und subgenualen ACC Volumina korrelierten negativ mit der Anzahl an Krankenhausaufenthalten. Diese Ergebnisse zeigen, dass die ACC Volumina bei Patienten mit einer Major Depression nicht verändert sind. Ferner lässt sich vermuten, dass Patienten mit größeren, insbesondere präcallosalen und subgenualen ACC im Vergleich zu Patienten mit einem kleineren ACC einen besseren klinischen Krankheitsverlauf aufweisen könnten.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass ein Zusammenhang zwischen dem Volumen des ACC und der Major Depression zu bestehen scheint.

In Zukunft sollte durch weitere funktionelle sowie strukturelle Bildgebung und in Langzeitstudien die Rolle des ACC in der Pathophysiologie der Major Depression weiter abgeklärt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

Aichberger MC, Schouler-Ocak M, Rapp MA, Heinz A. Transcultural aspects of depression. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2008 Apr;51(4):436-42.

Andreasen, N. C. & Black, D. W.: Lehrbuch Psychiatrie. Weinheim (PsychologieVerlagsUnion) 1993

Andreasen NC, Cohen G, Harris G, Cizadlo T, Parkkinen J, Rezai K, Swayze VW 2nd. Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1992 Spring;4(2):125-33.

Andreasen NC, Cizadlo T, Harris G, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT. Voxel processing techniques for the antemortem study of neuroanatomy and neuropathology using magnetic resonance imaging. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1993 Spring;5(2):121-30.

Angst J. The epidemiology of depressive disorders. Eur Neuropsychopharmacol. 1995;5 Suppl:95-8.

Baghai TC, Binder EB, Schule C, Salyakina D, Eser D, Lucae S, Zwanzger P, Habberger C, Zill P, Ising M, Deiml T, Uhr M, Illig T, Wichmann HE, Modell S, Nothdurfter C, Holsboer F, Müller-Myhsok B, Möller HJ, Rupprecht R, Bondy B. Polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme gene are associated with unipolar depression, ACE activity and hypercortisolism. Mol Psychiatry. 2006 Nov;11(11):1003-15. Epub 2006 Aug 22.

Baleydier C, Mauguiere F. The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. Brain. 1980 Sep;103(3):525-54.

Ballmaier, M., Toga, A.W., Blanton, R.E., Sowell, E.R., Lavretsky, H., Peterson, J., Pham, D., Kumar, A., 2004. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: An MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry* 161, 99-108.

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

Bob P, Freybergh PF, Jasova D, Susta M, Pavlat J, Zima T, Benakova H, Bizik G, Svetlak M, Vevera J, Miklosko J, Hajek K, Raboch J. Depression, cortisol and somatoform dissociative symptoms. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008 Apr 11;29(2)

Boes AD, McCormick LM, Coryell WH, Nopoulos P. Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children. *Biol Psychiatry.* 2008 Feb 15;63(4):391-7.

Bonde JP. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med.* 2008 Apr 16;

Bremner, J.D., Vythilingham, M., Vermetten, E., Nazeer, A., Adil, J., Khan, S., Staib, L.H., Charney, D.S., 2002. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry* 51, 273-279.

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

Bühning, Petra. Depressionen: Strategien gegen die Volkskrankheit, PP 6, THEMEN DER ZEIT, Ausgabe Juni 2007, Seite 266.

Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci.* 2000 Jun;4(6):215-222.

Conwell Y, Brent D. Suicide and aging I: patterns of psychiatric diagnosis. *International Psychogeriatrics*, 1995; 7(2): 149-64.

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 Res*. 2004 Dec 15;132(2):141-7.

Caetano SC, Kaur S, Brambilla P, Nicoletti M, Hatch JP, Sassi RB, Mallinger AG, Keshavan MS, Kupfer DJ, Frank E, Soares JC. Smaller cingulate volumes in unipolar depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2006 Apr 15;59(8):702-6.

Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, Bullmore E., 2007. Brain Imaging Correlates of Depressive Symptom Severity and Predictors of Symptom Improvement After Antidepressant Treatment. *Biological Psychiatry*

Claes SJ. Stress and Major depression: A Psychobiological Interplay. *Vitam Horm*.2004;69:117-50

Coffey, C.E., Figiel, G.S., Djang, W.T., Saunderson, W.D., Weiner, R.D., 1989. White matter hyperintensity on magnetic resonance imaging: clinical and neuroanatomic correlates in the depressed elderly. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1, 135-144.

Conwell Y, Brent D. Suicide and aging I: patterns of psychiatric diagnosis. *International Psychogeriatrics*, 1995; 7(2): 149-64.

Craddock N., Michael J. Owen, The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *The British Journal of Psychiatry* (2005) 186: 364-366

Department of Mental Health and Substance Dependence, September 2003

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

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 18: 279-306

Fawcett J. and Kravitz HM, 1983. Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatry*. 1983 Aug;44(8 Pt 2):8-11.

Felber W., Suizid-Statistik, aktuelle statistisch-epidemiologische Daten zu Deutschland und Europa mit Kommentaren, 2007

Fountoulakis KN, O'Hara R, Iacovides A, Camilleri CP, Kaprinis S, Kaprinis G, Yesavage J. Unipolar late-onset depression: A comprehensive review. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2003 Dec 16;2(1):11.

Frank E, Karp JF, Rush AJ (1993). Efficacy of treatments for major depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 1993; 29:457-75.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Möller HJ. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):492-9.

Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche 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. *Biol Psychiatry*. 2002 May 1;51(9):708-14.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Möller HJ. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2004 Apr;65(4):492-9.



Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., Charypar, M., Jager, M., Kummler, P., Bottlender, R., Zetsche, T., Born, C., Leinsinger, G., Reiser, M., Moller, H.-J., Meisenzahl, E.M., 2006. Reduced Hippocampal Volume correlates with Executive Dysfunctioning in Major Depression. *Journal of Psychiatry and Neurosciences* 31, 316-323.

Fu, C.H., Williams, S.C., Cleare, A.J., Brammer, M.J., Walsh, N.D., Kim, J., Andrew, C.M., Pich, E.M., Williams, P.M., Reed, L.J., Mitterschiffthaler, M.T., Suckling, J., Bullmore, E.T., 2004. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 61, 877-889.

Grundmann, U., Oest, M., Anästhesiologische Aspekte bei Elektrokrampftherapie, *Der Anaesthesist*, Volume 56, Number 3; March 2007, pp. 202-211 (10), Springer

Hajak G., Dual acting reuptake inhibitors in the treatment of depression and pain. *Dtsch med. Wochenschr.* 2006 Dec., 131 Suppl. 8, Seiten 280-283

Harrison, P.J. The neuropathology of primary mood disorder, *Brain* 2002 Jul; 125(Pt 7): 1428-49

Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004 May; 29(5): 952-9.

Hell D., Böcker H., Marty T. Integrative Therapie der Depression, *Schweiz Med Forum*, Nr. 19, 9. Mai 2001

Hell D. 1993. Die Depression des alten Menschen. Fachverlag AG. Zürich.

Hell D., *Schweiz Med Forum* Nr. 10, 7. März 2001

Hesse Hermann 1903, Peter Camenzind, Erste Buchausgabe : Berlin 1904, Suhrkamp Verlag Frankfurt am Main 2001, S. 103

Hickie, I., Scott, E., Mitchell, P., Wilhelm, K., Austin, M.P., Bennett, B., 1995. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biological Psychiatry* 37, 151-160.

Huff, Steckel, Sitzer, Poststroke depression: risk factors and effects on the course of the stroke *Epidemiologie, Der Nervenarzt*, Springer Berlin/Heidelberg, Vol. 74, Number 2/ Februar 2003, Seiten 104-114

ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, World Health Organization, Geneva, 1992

Itokawa M, Yoshikawa T. Molecular biology of depressive disorders  
*Nippon Rinsho*. 2007 Sep;65(9):1599-606. Review. Japanese.

Joffe RT. Treating mood disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2003 Jan;28(1):9-10.

Joffe RT., Combined treatments for major depression. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Sep;16(9):1379-89.

Kanner AM. Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms?  
*Epilepsy Behav*. 2004 Oct;5(5):636-44.

Kanner AM. Structural MRI changes of the brain in depression.  
*Clin EEG Neurosci*. 2004 Jan;35(1):46-52.

Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they?  
*Neurology*. 2002 Apr 23;58(8 Suppl 5):S27-39.

Kasper S., Lehofer M., Depression Medikamentöse Therapie, *CliniCum Psy*, Das Medium für Psychiatrie und Neurologie, Konsensus- Statement, Sonderausgabe Januar 2007, pp. 2 und 6.

Keller J, Shen L, Gomez RG, Garrett A, Solvason HB, Reiss A, Schatzberg AF.

Hippocampal and Amygdalar Volumes in Psychotic and Nonpsychotic Unipolar Depression. *Am J Psychiatry*. 2008 May 1.

Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Clinical indices of familial depression in the Swedish Twin Registry. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Mar;115(3):214-20.

Kendler KS, Prescott CA. A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Jan;56(1):39-44. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jan;57(1):94-5

Lacerda AL, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder. *Psychiatry Res*.,2003 Nov 30;124(3):129-40.

Lange C, Irle E. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med*. 2004 Aug;34(6):1059-64.

Lau MA. New developments in psychosocial interventions for adults with unipolar depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 Jan;21(1):30-6.

Lau JY, Eley TC. Disentangling gene-environment correlations and interactions on adolescent depressive symptoms. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008 Feb;49(2):142-50.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527–31.

Leonard BE. Psychopathology of depression. *Drugs Today (Barc)*. 2007 Oct;43(10):705-16. Review.

MacLulich AM, Ferguson KJ, Wardlaw JM, Starr JM, Deary IJ, Seckl JR. Smaller left anterior cingulate cortex volumes are associated with impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1591-4.

Mayberg, H.S., 1997. Limbic-cortical dysregulation: A proposed model of depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 9, 471-481.

McCormick LM, Ziebell S, Nopoulos P, Cassell M, Andreasen NC, Brumm M. Anterior cingulate cortex: an MRI-based parcellation method. *Neuroimage*. 2006 Sep;32(3):1167-75.

McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J. A hospital based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 129–36.

Miller MD. Using interpersonal therapy (IPT) with older adults today and tomorrow: a review of the literature and new developments. *Curr Psychiatry Rep*. 2008 Feb;10(1):16-22.

Miniño AM, Arias E, Kochanek KD, Murphy SL, Smith BL. Deaths: final data for 2000. *National Vital Statistics Reports*, 50(15). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2002.

Murray CJ, Lopez AD, 1997. YLD, Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 17;349(9063):1436-42.

Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Gold, S.J., Monteggia, L.M., 2002. Neurobiology of depression. *Neuron* 34, 13-25.

Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci*. 1995 Nov;15(11):7539-47.

Nierenberg AA, Ostacher MJ, Huffman JC, Ametrano RM, Fava M, Perlis RH. A brief review of antidepressant efficacy, effectiveness, indications, and usage for major depressive disorder. *J Occup Environ Med*. 2008 Apr;50(4):428-36.

Ohayon MM, Priest RG, Guilleminault C, Caulet M. The prevalence of depressive disorders in the United Kingdom. *Biol Psychiatry*. 1999 Feb 1;45(3):300-7.

Paus T, Tomaiuolo F, Otaky N, MacDonald D, Petrides M, Atla J, Morris R, Evans AC, Human cingulate and paracingulate sulci: patterns, variability, asymmetry and probabilistic map. *Cerebral cortex*. 1996b; 6: 207-214.

Paus T, Otaky N, Caramanos Z, MacDonald D, Zijdenbos A, D'Avirro D, Gutmans D, Holmes C, Tomaiuolo F, Evans AC. In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superior-rostral sulci: Hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps. *J comp Neurol*. 1996a; 376: 664-673.

Paus T., Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat. Rev. Neurosci*. 2001; 2: 417-424.

Pfennig A, Kunzel HE, Kern N, Ising M, Majer M, Fuchs B, Ernst G, Holsboer F, Binder EB. Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry*. 2005 Feb 15;57(4):336-42.

Radley, J.J., Sisti, H.M., Hao, J., Rocher, A.B., McCall, T., Hof, P.R., McEwen, B.S., Morrison, J.H., 2004. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 125:1-6.

Raymond Lake C. Disorders of thought are severe mood disorders: the selective attention defect in mania challenges the Kraepelinian dichotomy a review. *Schizophr Bull*. 2008 Jan;34(1):109-17

Reagen, L., McEwen, B., 1997. Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus. *Journal of Chemistry and Neuranatomy* 13, 149-167.

Robins, E. & Guze, S. B. (1970) Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 126, 983 –987.

Robins LN, Regier DA (Eds). Psychiatric Disorders in America, The Epidemiologic Catchment Area Study, 1990; New York: The Free Press.

Rosenthal E., Sundram Clarence J., The role of international human rights in national mental health legislation, Department of Mental Health and Substance Dependence, September 2003.

Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007 Apr;12(4):331-59.

Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Oct;57(10):925-35.

Sapolsky, Robert. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus Department of Biological Sciences, Stanford University, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 October 23; 98(22): 12320–12322.

Scheuerecker, J., Frodl, T., Koutouleris, N., Zetsche, T., Wiesmann, M., Kleemann, A.-M., et al. 2007, Cerebral differences in explicit and implicit emotional processing -an fMRI study. *Brain Research*, submitted.

Schosser A., Kindler J., Mossaheb N., Aschauer H. Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie . *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2006; 7 (4), 19-24

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

Sheline, Y.I., Gado, M.H., Kraemer, H.C., 2003. Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry* 160, 1516-1518.

Siegle, G.J., Carter, C.S., Thase, M.E., 2006. Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *American Journal of Psychiatry* 163, 735-738.

Smith MA, Makino S, Kvetnanský R, Post RM. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann N Y Acad Sci.* 1995 Dec 29;771:234-9.

Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res.* 1997 Jul-Aug;31(4):393-432.

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

Spalletta G, Bossù P, Ciaramella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiatry.* 2006 Nov;11(11):984-91.

Steckler T, Holsboer F, Reul JM. Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;13(4):597-614.

Steele JD, Christmas D, Eljamel MS, Matthews K. Anterior cingulotomy for major depression: clinical outcome and relationship to lesion characteristics. *Biol Psychiatry.* 2008 Apr 1;63(7):670-7.

Teper E, O'Brien JT. Vascular factors and depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 May 1

Tebartz van Elst L, Woermann F, Lemieux L, Trimble MR. Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 2000 Mar 10;281(2-3):103-6.

Thase ME, Denko T., *Pharmacotherapy of Mood Disorders.* *Annu Rev Clin Psychol.* 2008 Apr 27;4:53-91.

Thor KB, Kirby M, Viktrup L. Serotonin and noradrenaline involvement in urinary incontinence, depression and pain: scientific basis for overlapping clinical efficacy from a single drug, duloxetine. *Int J Clin Pract.* 2007 Aug;61(8):1349-55.

Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* Urban und Schwarzenberg, 1995.S.190ff.

Ustün, Sartorius, 1995. Mixed anxiety and depressive disorder. *Psychopathology.* 1995;28 Suppl 1:21-5.

Vanelle JM, Sauvaget-Oiry A, Juan F. Indications for electroconvulsive therapy. *Presse Med.* 2008 Mar 31

Vogt, B.A., Finch, D.M., Olson, C.R., 1992. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex* 2(6) 435-443.

Vogt, B.A., Nimchinsky, E.A., Vogt, L.J., Hof, P.R., 1995. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *Journal of Comprehensive Neurology* 359, 490-506.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubin-Stiper M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, and Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Journal of the American Medical Association,* 1996;276:293-9.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen HU, Yeh EK. Prevalence of suicide ideation and suicide attempts in nine countries. *Psychol Med.*1999 Jan;29(1):9-17.

Willutzki Ulrike, *Leben nach der Depression* . Presseinformation der Ruhr-Universität- Psychologie Nr.145, Bochum 05/2005



Woolley, C.S., Gould, E., McEwen, B.S., 1990. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Research* 531, 225-231.

World Health Organization, Mental and neurological disorders. Fact sheet N°265, December 2001

World Health Organization, 1992

Wu, J., Buchsbaum, M.S., Gillin, J.C., Tang, C., Cadwell, S., Wiegand, M., Najafi, A., Klein, E., Hazen, K., Bunney, W.E. Jr, Fallon, J.H., Keator, D., 1999. Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry* 156, 1149-1158.

Young EA, Altemus M, Lopez JF, Kocsis JH, Schatzberg AF, DeBattista C, Zubieta JK. HPA axis activation in major depression and response to fluoxetine: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Oct;29(9):1198-204.

Yücel M, Woods SJ, Phillips LJ, Stuart GW, Smith DJ, Yung A, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C. Morphology of the anterior cingulate cortex in young men at ultra high risk of developing a psychotic illness. *British Journal of Psychiatry*. 2003; 182: 518-524.

Yücel M, Stuart GW, Maruff P, Velakoulis D, Crowe SF, Savage G, Pantelis C., Hemispheric and gender-related differences in the gross morphology of the anterior cingulate/paracingulate cortex in normal volunteers. An MRI morphometric study. *Cerebral Cortex*. 2001; 17-25.

Yucel K, McKinnon MC, Chahal R, Taylor VH, Macdonald K, Joffe R, Macqueen GM. Anterior Cingulate Volumes in Never-Treated Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2008 Mar 26.

Zill Peter, Ackenheil, Rietschel Marcella, Maier Wolfgang. Molekulare Genetik affektiver Störungen, Befunde und Strategien zur Identifikation der genetischen Ursachen. *Psychoneuro* 2003, 29: 51-56

Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Mucelli RP, Cazzato G, Bratina A, Zivadinov R. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol.* 2001 May;248(5):416-21.

**7 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen**

ACC	Anteriorer Gyrus cinguli
ACE	Angiotensin-converting enzyme
ACING	Anteriore Cingulotomie
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BRAINS	Bildverarbeitungssoftware (Brain Research: Analysis of Images)
CGI	Clinical Global Impression
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CS	Sulcus cinguli
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DA	Dopamin
DSM-IV	4. Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EHI	Edinburgh Handedness Inventory
EKT	Elektrokrampftherapie
F-HC	Gesunde Kontrollen mit einer ersten Episode einer Major Depression
FOV	Field of View

---

F-MD	Patienten mit einer ersten (first) Episode einer Major Depression
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GBD	Global Burden of Disease
HAM-D	Hamilton-Rating- Skala für Depression
HC	Healthy Controls, gesunde Kontrollgruppen
HDT	Händigkeits- Dominanz- Test
5-HT	Serotonin
5-HIES	5-Hydroxy-Indolessigsäure
5-HTT	Serotonintransporter
5-HT2A	Serotoninrezeptor 2A
5-HTTLPR	Serotonin-Transportergen
HC	Healthy Controls, gesunde Kontrollgruppe
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HRDS	Hamilton Rate Scale for Depression
ICC	Intraklassenkorrelation
ICD-10	10. Auflage des internationalen Klassifikations- systems (International Classification of Diseases)
IDO	Indoleamin 2,3-dioxygenase

---

IL-1beta	Interleukin- 1beta
IL-18	Interleukin- 18
NA	Noradrenalin
NE	Norepinephrin
NMR	Nuclear Magnatic Resonance
3 D MPRAGE	Magnetic Prepared Rapid Gradient Echo
MANCOVA	Multivariate Kovarianzanalysen
MRT	Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
OPFC	Orbitopräfrontaler Kortex
PANSS	Skala für Positiv- und Negativsymptomatik
PCS	Paracingulärer Sulcus
PD	Protonendichte
PET	Positronen- Emissions-Tomographie
PSD	Poststroke Depression
rGE	gene-environment correlation
R-HC	Gesunde Kontrollen mit rezidivierenden Episoden einer Major Depression

---

ROI	Regions of Interest
R-MD	Patienten mit wiederkehrenden (rezidivierenden) Episoden einer Major Depression
SANS	Skala für Negativsymptomatik
SNRI	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TE	Echozeit
TH	Tyrosinhydroxylase
TNF-alpha	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
TPH1	Tryptophanhydroxylase 1
TR	Wiederholungszeit
TRH	Thyroid-releasing-hormone
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization
WST	Wortschatztest
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **8 Verzeichnis der Abbildungen**

**Abbildung 1.1** Risiko für unipolare Depression bei Verwandten unipolar Depressiver

**Abbildung 1.2** MRT-Sequenzen

**Abbildung 1.3** Zytoarchitektonische Areale des Gyrus cinguli (Vogt et al. 1995)

**Abbildung 1.4** Interindividuelle Strukturvariationen des Gyrus cinguli mit und ohne Auftreten eines PCS (Yücel et al. 2003).

**Abbildung 2.1** Transfer der MR-Datensätze

**Abbildung 2.2** Darstellung des individuell angepassten Talairach-Koordinatensystems an einem strukturellen MRT-Datensatz

**Abbildung 2.3** Einteilung des anterioren Gyrus cinguli in die vier Subregionen

**Abbildung 3.1** Gesamtvolumina des ACC bei depressiven Patienten und zugeordneten gesunden Probanden. Auch dargestellt werden die Durchschnittswerte jeder Gruppe.

## 9 Verzeichnis der Tabellen

**Tabelle 3.1** Intra- und Inter-Rater-Reliabilität der volumetrischen Vermessung des ACC und der vier Subregionen (Intraklassenkorrelation, ICC)

**Tabelle 3.2** Demographische und klinische Daten der Patienten und der gesunden Probanden (GP), sowohl für Patienten mit einer ersten Episode (E-MD) und Patienten mit rezidivierenden Episoden (R-MD)

**Tabelle 3.3** Muster des rechten und linken ACC anhand Vogt et al. (1995) für Patienten und Kontrollpersonen in Prozent. Patienten mit Depression versus gesunde Probanden lieferten keine signifikanten unterschiedlichen Verteilungen der rechten ( $\chi^2=1.89$ ,  $P=0.59$ ,  $df=3$ , 156) und der linken ( $\chi^2=1.46$ ,  $P=0.69$   $df=3$ , 156) ACC-Muster.

**Tabelle 3.4** Vergleich des ACC-Volumens zwischen Patienten mit einer Major Depression (MD) und gematchten gesunden Probanden (GP). Die Mittelwerte in ml und die Standardabweichung (SA) werden dargestellt.



## 10 Anlage

### THE HAMILTON RATING SCALE FOR DEPRESSION

(to be administered by a health care professional)

Patient's Name \_\_\_\_\_

Date of Assessment \_\_\_\_\_

To rate the severity of depression in patients who are already diagnosed as depressed, administer this questionnaire. The higher the score, the more severe the depression.

**For each item, write the correct number on the line next to the item. (Only one response per item)**

- \_\_\_\_\_ **1. DEPRESSED MOOD** (Sadness, hopeless, helpless, worthless)
- 0=** Absent  
**1=** These feeling states indicated only on questioning  
**2=** These feeling states spontaneously reported verbally  
**3=** Communicates feeling states non-verbally—i.e., through facial expression, posture, voice, and tendency to weep  
**4=** Patient reports VIRTUALLY ONLY these feeling states in his spontaneous verbal and non-verbal communication
- \_\_\_\_\_ **2. FEELINGS OF GUILT**
- 0=** Absent  
**1=** Self reproach, feels he has let people down  
**2=** Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds  
**3=** Present illness is a punishment. Delusions of guilt  
**4=** Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations
- \_\_\_\_\_ **3. SUICIDE**
- 0=** Absent  
**1=** Feels life is not worth living  
**2=** Wishes he were dead or any thoughts of possible death to self  
**3=** Suicidal ideas or gesture  
**4=** Attempts at suicide (any serious attempt rates 4)
- \_\_\_\_\_ **4. INSOMNIA EARLY**
- 0=** No difficulty falling asleep  
**1=** Complains of occasional difficulty falling asleep—i.e., more than 1/2 hour  
**2=** Complains of nightly difficulty falling asleep
- \_\_\_\_\_ **5. INSOMNIA MIDDLE**
- 0=** No difficulty  
**1=** Patient complains of being restless and disturbed during the night  
**2=** Waking during the night—any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding)

---

**6. INSOMNIA LATE**

\_\_\_\_\_ **0=** No difficulty

**1=** Waking in early hours of the morning but goes back to sleep

**2=** Unable to fall asleep again if he gets out of bed

**7. WORK AND ACTIVITIES**

\_\_\_\_\_ **0=** No difficulty

**1=** Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities; work or hobbies

**2=** Loss of interest in activity; hobbies or work—either directly reported by patient, or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he has to push self to work or activities)

**3=** Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity

**4=** Stopped working because of present illness

**8. RETARDATION: PSYCHOMOTOR** (Slowness of thought and speech; impaired ability to concentrate; decreased motor activity)

\_\_\_\_\_ **0=** Normal speech and thought

**1=** Slight retardation at interview

**2=** Obvious retardation at interview

**3=** Interview difficult

**4=** Complete stupor

**9. AGITATION**

\_\_\_\_\_ **0=** None

**1=** Fidgetiness

**2=** Playing with hands, hair, etc.

**3=** Moving about, can't sit still

**4=** Hand wringing, nail biting, hair-pulling, biting of lips

**10. ANXIETY (PSYCHOLOGICAL)**

\_\_\_\_\_ **0=** No difficulty

**1=** Subjective tension and irritability

**2=** Worrying about minor matters

**3=** Apprehensive attitude apparent in face or speech

**4=** Fears expressed without questioning

**11. ANXIETY SOMATIC:** Physiological concomitants of anxiety, (i.e., effects of autonomic overactivity, "butterflies," indigestion, stomach cramps, belching, diarrhea, palpitations, hyperventilation, paresthesia, sweating, flushing, tremor, headache, urinary frequency). Avoid asking about possible medication side effects (i.e., dry mouth, constipation)

\_\_\_\_\_ **0=** Absent

**1=** Mild

**2=** Moderate

**3=** Severe

**4=** Incapacitating

---

---

**12. SOMATIC SYMPTOMS (GASTROINTESTINAL)**

- \_\_\_\_\_ **0=** None  
**1=** Loss of appetite but eating without encouragement from others. Food intake about normal  
**2=** Difficulty eating without urging from others. Marked reduction of appetite and food intake

**13. SOMATIC SYMPTOMS GENERAL**

- \_\_\_\_\_ **0=** None  
**1=** Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headache, muscle aches. Loss of energy and fatigability  
**2=** Any clear-cut symptom rates 2

**14. GENITAL SYMPTOMS** (Symptoms such as: loss of libido; impaired sexual performance; menstrual disturbances)

- \_\_\_\_\_ **0=** Absent  
**1=** Mild  
**2=** Severe

**15. HYPOCHONDRIASIS**

- \_\_\_\_\_ **0=** Not present  
**1=** Self-absorption (bodily)  
**2=** Preoccupation with health  
**3=** Frequent complaints, requests for help, etc.  
**4=** Hypochondriacal delusions

**16. LOSS OF WEIGHT**

- \_\_\_\_\_ **A.** When rating by history:  
**0=** No weight loss  
**1=** Probably weight loss associated with present illness  
**2=** Definite (according to patient) weight loss  
**3=** Not assessed

**17. INSIGHT**

- \_\_\_\_\_ **0=** Acknowledges being depressed and ill  
**1=** Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.  
**2=** Denies being ill at all

**18. DIURNAL VARIATION**

- \_\_\_\_\_ **A.** Note whether symptoms are worse in morning or evening. If NO diurnal variation, mark none  
**0=** No variation  
**1=** Worse in A.M.  
**2=** Worse in P.M.
- \_\_\_\_\_ **B.** When present, mark the severity of the variation. Mark "None" if NO variation  
**0=** None  
**1=** Mild  
**2=** Severe
-

\_\_\_\_\_ **19. DEPERSONALIZATION AND DEREALIZATION** (Such as: Feelings of unreality;  
Nihilistic ideas)

- 0**= Absent  
**1**= Mild  
**2**= Moderate  
**3**= Severe  
**4**= Incapacitating

\_\_\_\_\_ **20. PARANOID SYMPTOMS**

- 0**= None  
**1**= Suspicious  
**2**= Ideas of reference  
**3**= Delusions of reference and persecution

\_\_\_\_\_ **21. OBSESSIONAL AND COMPULSIVE SYMPTOMS**

- 0**= Absent  
**1**= Mild  
**2**= Severe

Total Score \_\_\_\_\_

Presented as a service by

**GlaxoWellcome**

Glaxo Wellcome Inc.  
Research Triangle Park, NC 27709  
Web site: [www.glaxowellcome.com](http://www.glaxowellcome.com)

## 11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. Hans-Jürgen Möller, Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig- Maximilians-Universität München dafür danken, dass ich meine Promotion an seiner Klinik durchführen konnte.

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer Professor Dr. med. Thomas Frodl. Seine fachliche Unterstützung, seine konstruktive Kritik und seine motivierenden Worte haben in zahlreichen Gesprächen und Diskussionen wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Besonders danken möchte ich auch Frau Privatdozentin Dr. med. Eva Meisenzahl, der Leiterin der Arbeitsgruppe „Bildgebende Verfahren“ und Herrn Dr. med. Thomas Zetzsche für die methodische und praktische Begleitung in der Umsetzung dieser Arbeit.

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

Mein herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium und die Verwirklichung dieser Dissertation ermöglichten und mich unermüdlich bei meiner Arbeit mit Rat und Tat unterstützen. Ebenso danke ich meinen Geschwistern.

Herzlich danken möchte ich meiner Tante Christiane Ritter, die mir mit viel Anteilnahme und Geduld bei der Fertigstellung der Arbeit zur Seite stand.

## 12 Lebenslauf

<b><u>Name</u></b>	Sabine Ritter
<b><u>Geburtsdatum</u></b>	14.10.1974
<b><u>Geburtsort</u></b>	Bochum
<b><u>Schulbildung</u></b>	1980- 1985 Gemeindeschule Eynatten, Belgien 1985-1995 Einhard-Gymnasium Aachen Juni 1995 Abitur
<b><u>Studium</u></b>	<b><u>Medizinstudium an der LMU München</u></b> 2000 Ärztliche Vorprüfung an der LMU München 2001 Erste ärztliche Prüfung an der LMU München 2003 Zweite ärztliche Prüfung an der LMU München 2004 Dritte ärztliche Prüfung an der LMU München
<b><u>Praktische Tätigkeiten</u></b>	<b><u>Praktisches Jahr</u></b> 2003 University of Cape Town: Innere Medizin 2003 Städtisches Krankenhaus Schwabing: Innere Medizin 2003 Städtisches Krankenhaus Schwabing: Chirurgie 2003/ 2004: Städtisches Krankenhaus Harlaching: Pädiatrie
<b><u>Ärztliche Tätigkeiten</u></b>	2004/2005 Diakoniewerk München-Maxvorstadt, München Chirurgie/ Innere Medizin 2005/2006 Klinikum Wetzlar-Braunfels, Wetzlar Innere Medizin seit 2007 Johanna-Etienne-Krankenhaus, Neuss Neurologie/ Innere Medizin