

Amygdala- und Hippocampusvolumetrie bei Major Depression

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Anna Christine Belloche geb. Kallus
aus Bonn

2012

Amygdala- und Hippocampusvolumetrie bei Major Depression

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Anna Christine Belloche geb. Kallus
aus Bonn

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Gutachter: Prof. Dr. med. Frank Jessen
Gutachter: Prof. Dr. med. Horst Urbach

Tag der Mündlichen Prüfung: 10.09.2012

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Prof. Dr. med. Wolfgang Maier

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Affektive Störungen	6
1.1.1	Definition	6
1.1.2	Epidemiologie	7
1.2	Major Depression	7
1.2.1	Definition	7
1.2.2	Ätiologie	8
1.3	Neurobiologische Mechanismen bei unipolarer Depression	9
1.3.1	Monoamin Hypothese	9
1.3.2	Genetischer Einfluss auf den Serotoninmetabolismus	9
1.3.3	Einfluss des Kortison-Releasing-Hormons auf die Stressreaktionen . . .	10
1.3.4	Dopaminerges-System	10
1.4	Limbisches System	11
1.4.1	Anatomie	11
1.4.2	Amygdala	12
1.4.3	Hippocampus	13
1.5	Hippocampus und Amygdala bei unipolarer Depression	15
1.5.1	Hippocampus	15
1.5.2	Hypothesen zur Entstehung der Volumenänderung des Hippocampus bei Depression	16
1.5.3	Amygdala	17
1.6	Fragestellung: Volumenänderungen in Amygdala und Hippocampus bei de- pressiven Patienten	17
2	Methoden	19
2.1	Patienten und Kontrollpersonen	19
2.2	Bildgebung	20
2.2.1	Demographische Daten	20

2.2.2	Erkrankung	20
2.2.3	MR-Datenakquisition	21
2.2.4	Manuelle Volumetrie	21
2.3	Statistik	23
2.3.1	Vergleich der MR-Daten	23
3	Ergebnisse	27
3.1	Hippocampus- und Amygdalavolumina	27
3.2	Zusammenfassung der Ergebnisse	29
4	Diskussion	30
4.1	Zusammenfassung der Hauptbefunde	30
4.2	Zur funktionellen Bedeutung von Amygdala und Hippocampus bei der Depression	30
4.2.1	Vorbefunden zu Hippocampusvolumetrie bei major Depression	30
4.2.2	Vorbefunden zu Amygdalavolumetrie bei major Depression	34
4.3	Zum Stellenwert der Ergebnisse dieser Arbeit	35
4.4	Methodische Aspekte	36
4.4.1	Gruppengröße und Studiendesign	36
4.4.2	Datenakquisition	36
4.4.3	Messprotokoll	36
4.4.4	Systemischer Fehler / Rater Bias	37
4.4.5	Querschnitt- / Längsschnittstudien	37
5	Zusammenfassung	38
	Tabellenverzeichnis	39
	Abbildungsverzeichnis	40
	Literaturverzeichnis	41

Lebenslauf

47

1 Einleitung

1.1 Affektive Störungen

1.1.1 Definition

Die klassische Definition der affektiven Störungen beschrieb G. Huber als eine depressiv-gehemmte Verstimmung (Depression) oder einen manisch-erregten Zustand (Manie). Diese Zustände treten episodenhaft auf, d.h. zeitlich abgrenzbar mit Perioden in ausgeglichener Verfassung. Weiterhin zählt man zu den affektiven Störungen auch anhaltende affektive Verstimmungen wie die Dysthymie oder die Zykllothymie. In den letzten Jahren hat man beobachtet, dass auch in den Remissionsphasen oft noch Reststörungen nachzuweisen sind. Bis zu 20 % der episodischen Verläufe enden in einem chronischen Verlauf. Die Klassifikation der affektiven Störungen wird in Deutschland meist über die ICD-10-Klassifikation vorgenommen. In anderen Ländern verwendet man die amerikanische DSM-IV Klassifikation.

Es gibt verschiedene Verlaufsformen, welche mit unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen. Man unterscheidet zwischen unipolaren und bipolaren Verläufen, wobei bei unipolaren Verlaufsformen nur depressive oder nur manische Episoden vorkommen und bei einem bipolaren Verlauf depressive und manische Episoden im Verlauf der Erkrankung auftreten. Darüber hinaus können affektive Störungen monophasisch (einmalig) oder polyphasisch (wiederholt) auftreten. Das häufigste Krankheitsbild unter den affektiven Störungen ist die polyphasische unipolare Depression, am seltensten kommen unipolare Manien vor. Um sich schnell einen Überblick über den Krankheitsverlauf zu verschaffen sollte man die Patienten einen Episodenkalender führen lassen, in dem sie täglich ihre Stimmung eintragen können.

Eine Episode muss mindestens 2 Wochen anhalten, damit man die Verstimmung als Depression oder Manie bezeichnen kann. Als symptomatische Diagnosekriterien verwendet man folgende:

- Depression:
 - niedergeschlagene Grundstimmung, Verlust von Freude und Interessen
 - gehemmter Antrieb
 - verlangsamtes und gehemmtes Denken
 - inhaltliche Denkstörungen wie Wahnideen z.B. Überzeugung zu verarmen, sich zu versündigen, oder unheilbar krank zu sein
 - gehemmte Psychomotorik

- meist quälende Schlafstörungen mit morgendlichem Früherwachen
- Manie:
 - euphorische Stimmungslage mit vielfältigen Interessen und großer Initiative
 - gesteigerter Antrieb
 - Beschleunigung des Gedankenganges bis hin zum Gedankenjagen und Ideenflucht
 - Größenideen und Größenwahn
 - gesteigerte Psychomotorik
 - reduziertes Schlafbedürfnis ohne Leidensdruck

(Brunnhuber et al., 2005)

1.1.2 Epidemiologie

Die Punktprävalenz von depressiven Episoden beträgt 3 – 7 % in der Allgemeinbevölkerung, das Lebenszeitrisiko liegt bei 15 – 18 %. Es gibt zwei Häufigkeitsgipfel beim Erstmanifestationsalter, einmal im 2. Lebensjahrzehnt und dann einen zweiten im 5. Lebensjahrzehnt. Frauen sind doppelt so häufig wie Männer betroffen (Frauen/Männer: 2/1). Das Lebenszeitrisiko für bipolare affektive Störungen liegt bei 1 – 2 %, das Erstmanifestationsalter liegt mit 16-18 Jahren deutlich unter dem Erstmanifestationsalter von unipolaren Depressionen. In der Geschlechterverteilung gibt es keine Unterschiede. 5 – 15 % der Patienten entwickeln ein "rapid cycling", ein schnelles Wechseln von depressiven zu manischen Episoden. (Brunnhuber et al., 2005)

1.2 Major Depression

1.2.1 Definition

Nach dem amerikanischen Diagnose-Manual DSM-IV spricht man von einer Major Depression, wenn mindestens fünf der folgenden Symptome während einer zweiwöchigen Periode gleichzeitig für die meiste Zeit der Tage auftreten. Depressive Verstimmung oder der Verlust an Interesse oder Freude müssen eines der Symptome sein.

1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen für die meiste Zeit des Tages. Es kann selbst als Traurigkeit oder Leere beschrieben werden, oder von anderen beobachtet werden.

2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten.
3. Änderungen im Gewicht (deutliche Gewichtsabnahme ohne Diät oder Gewichtszunahme), verminderter oder gesteigerter Appetit
4. Schlaflosigkeit oder vermehrtes Schlafbedürfnis
5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung
6. Müdigkeit oder Energieverlust
7. Gefühl von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle
8. Wiederkehrende Gedanken an den Tod, wiederkehrende Suizidvorstellungen mit oder ohne genauen Plan der Ausführung
9. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren

Man muss ausschließen, dass die Symptome keine organische Ursache haben (z.B. Hypothyreose oder Hirntumor) und dass es auch sonst keinen Grund, z.B. Verlust einer geliebten Person mit anschließender Trauerreaktion, für die Verstimmung gibt. (Brunnhuber et al., 2005)

1.2.2 Ätiologie

Die Ätiopathogenese der affektiven Störungen ist noch nicht vollkommen verstanden, es ist aber deutlich, dass ihrer Genese komplexe Entstehungsmechanismen zu Grunde liegen. Man versucht die Ätiologie mit einem bio-psycho-sozialen Modell zu beschreiben und zu verstehen. Bedeutsam in der Pathogenese sind folgende Faktoren:

- genetische Prädisposition
- entwicklungsbedingte Prädisposition durch frühe Verluste oder Separation
- somatische Stressoren z.B. körperliche Erkrankungen oder Einnahme bestimmter Medikamente
- psychische Stressoren
- intrapsychische Konflikte
- neurobiologische Veränderungen wie Transmitterimbilanzen

Zu der genetischen Komponente ist zu sagen, dass es kein einzelnes Gen gibt, welches bei spezifischen Varianten zum Auftreten einer Depression führt. Es ist ein Zusammenspiel von vielen genetischen Komponenten, welche zusammen eine Vulnerabilität schaffen. Nicht jeder Mensch mit einer erhöhten Vulnerabilität entwickelt eine Depression. Eine genetische Verbindung zur Depression zeigt die lange Variante des Serotonin-Transportes. Es gibt zwei Allele dieses Transporters, eine kurze und eine lange Variante. Bei einem homozygoten Auftreten des langen Transporters konnte gezeigt werden, dass das Hippocampusvolumen verringert ist und eine deutliche Prädisposition zur Entwicklung einer Depression besteht (Frodel et al., 2004). Das Risiko an einer affektiven Störung zu erkranken steigt mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad.

Beck beschrieb in den 50er Jahren das kognitive Depressionsmodell; er geht davon aus, dass eine Depression in Folge von depressiven Denkfehlern entsteht. Zu den depressiven Denkfehlern zählt er eine unangebrachte Verallgemeinerung, eine selektive Verallgemeinerung (positive Aspekte werden übersehen oder vernachlässigt), eine Selbstattributierung und ein Schwarz-Weiß-Denken. Alle diese Eigenschaften führen zu einem verzerrten Selbstbildnis und einer negativen Interpretation der Umwelterfahrungen. Ein weiteres Modell wurde in den 60er Jahre von Seligman und Kollegen beschrieben. Sie sprechen von dem Modell der gelernten Hilflosigkeit. Es beschreibt, dass Menschen negative Situationen erleben, die sie selbst nicht beeinflussen können. Die Patienten gehen davon aus, dass andere Menschen in der selben Situation sich selbst helfen können, daher schließen sie, dass die negative Erfahrung ein persönliches Versagen ihrerseits ist. (Brunnhuber et al., 2005)

1.3 Neurobiologische Mechanismen bei unipolarer Depression

1.3.1 Monoamin Hypothese

Der Mangel an Tryptophan führt zu einem erniedrigten Serotoningehalt, da Serotonin aus Tryptophan entsteht. Serotonin verändert die Aktivität in Regionen des Gehirns, welche die Gefühlsregulation beeinflussen, sowie die Amygdala. Erniedrigte Serotoninspiegel führen nicht bei jeder Person zum Auftreten einer Depression, jedoch steigt die Vulnerabilität. (Cools et al., 2005)

1.3.2 Genetischer Einfluss auf den Serotoninmetabolismus

Verschiedene genetische Polymorphismen können das Risiko an einer Depression zu erkranken erhöhen (Marije aan het Rot et al., 2009). Das am meisten erforschte Gen in Zusammenhang mit der unipolaren Depression, ist das Gen für den Serotonintransporter. Es gibt

zwei Allele für den Transporter, ein kurzes und ein langes. Bei einem homozygoten Auftreten des kurzen Alleles zeigt sich eine verlangsamte Synthese des Serotonintransporters. Die serotoninabhängigen Neuronen können sich bei der Homozygotenvariante nicht ausreichend schnell an die erhöhten Serotoninspiegel anpassen. Da in Stresssituationen vermehrt Serotonin ausgeschüttet wird, sind betroffene Personen unter dem Einfluss von Stress gefährdeter pathologisch zu reagieren (Lesch et al., 1996). Bei gesunden Personen mit dem kurzen Allel konnte man sehen, dass sie eine vermehrte Stimulation der Amygdala in Stresssituationen zeigen (Munafo et al., 2008). Den grössten Risikofaktor, an einer unipolaren Depression zu erkranken, bildet die Kombination aus der homozygoten Variante des kurzen Alleles des Serotonintransporters mit mehrfachen "stressful life events" (Caspi et al., 2003; Kendler et al., 2005; Zalsman et al., 2006; Cervilla et al., 2007; Kilpatrick et al., 2007).

1.3.3 Einfluss des Kortison-Releasing-Hormons auf die Stressreaktionen

Stress aktiviert den Hypothalamus und damit die ihm nachfolgende Kaskade, über die direkte Stimulation der CRH-Freisetzung (de Kloet et al., 2005). Die hypothalamisch-hypophysäre-adrenale Achse kann über andere Wege auch indirekt aktiviert werden. Die Aktivierung geschieht über die Freisetzung von CRH in extra-hypothalamischen Regionen, zum Beispiel in der Amygdala (Makino et al., 2002). Diese extra-hypothalamischen Neuronen können auch das Noradrenerge- und Serotonerge-System aktivieren (Gold et al., 1999; Pine, 2003). Reziproke Verbindungen zwischen dem Noradrenergen-System und dem Hypothalamus führen zu einer feed-forward-Kaskade, in welcher Stress zunehmend die CRH-Ausschüttung und die noradrenergen Signalwege aktiviert. Beides führt zu einer gesteigerten Vigilanz und erhöhten Angstreaktion (Heim et al., 2004; Dunn et al., 2004). Die kombinierte Dysregulation der direkten und indirekten Aktivierung des CRH- und des Noradrenergen-Systems bietet eine Erklärung für die erhöhten CRH- und Noradrenalin Spiegel im Serum und im Liquor bei Patienten mit Depression (Wong et al., 2000).

1.3.4 Dopaminerges-System

Stresssituationen durch die Umgebung führen in der Amygdala zu erhöhten Dopaminkonzentrationen (Nestler et al., 2006). Eine Forschungsgruppe um C. Firk fand heraus, dass es eine komplexe Verbindung zwischen einer Serotonergen-Dysfunktion, einer Hypersensitivität gegenüber Stress und der Vulnerabilität eine Depression zu entwickeln gibt (Firk et al., 2007).

Das höchste Risiko an einer Depression zu erkranken haben Menschen, welche das kurze Allel des Serotonintransporters und das Met-Allel des Dopaminsystems haben, sowie psychosozialen Stress in der Kindheit hatten. Diese drei Faktoren potenzieren bei einem gemeinsa-

men Auftreten das Risiko an einer Depression zu erkranken (Kaufmann et al., 2006; Wichers et al., 2008).

1.4 Limbisches System

1.4.1 Anatomie

Die Bezeichnung limbisches System kommt von dem lateinischen Wort "Limbus", der Saum oder der Gürtel. Pierre Paul Broca fasste im Jahre 1879 unter dem Begriff "le grand lobe limbique" mehrere Gehirnstrukturen zusammen. Die Struktur legt sich wie ein Saum (Limbus) um den Hirnstamm und befindet sich somit in der Mitte des Gehirns. Als beteiligte Strukturen beschrieb Broca phylogenetisch alte Hirnareale, welche sich vom Paleokortex und Anteilen des Archikortex ableiten. Das Limbische System ist bis heute nicht eindeutig beschrieben und seine Grenzen werden je nach Autor unterschiedlich benannt. Wichtige Strukturen, die von allen Autoren dazugerechnet werden sind der Hippocampus, der Hypothalamus und die Amygdala. Weiter wurden Schmerzfasern beschrieben, die in direkter Verbindung mit den limbischen Strukturen stehen. Alle Strukturen, die unter dem Begriff "limbisches System" zusammengefasst sind, haben enge und faserreiche Verbindungen zueinander.

Man kann das limbische System in drei anatomische Bereiche unterteilen:

1. Den limbischen Kortex – zu ihm zählt man den Hippocampus, den Gyrus dentatus, das Cornu ammonis und Subiculum, den Gyrus parahippocampalis und den Gyrus cinguli.
2. Das limbische Kerngebiet mit folgenden Strukturen – Corpus amygdaloideum, Nucleus interstitialis striae terminalis, Nuclei septalis, Nucleus accumbens, Nucleus basalis (Meynert), Corpus mamillare, Nuclei habenulares, Nuclei anteromediales thalami, Nucleus interpeduncularis, Nucleus tegmentalis dorsalis sowie aminerge und cholinerge Kerne.
3. Die Faserbahnen mit folgenden Afferenzen und Efferenzen – Fornix prae- und postcommissuralis, Traktus perforans, Striae longitudinalis, Commissura hippocampi, Commissura anterior, Cingulum, Tractus nuclei diagonalis, Stria terminalis, Basale Mandelkernstrahlung, Stria medullaris, Tractus mamilla-tegmentalis, Tractus habenulointerpeduncularis, Tractus telencephalicus medialis und Fasciculus longitudinalis dorsalis.

Alle diese Strukturen bezeichnet man im Ganzen als limbisches System.

James Papez war 1937 der erste, der innerhalb des limbischen Systems starke Faserverbindungen feststellte. Er ging davon aus, dass der Neuronenkreis entschieden zur Regulation von Affektverhalten und zum Entstehen von Emotionen beiträgt. Der Neuronenkreis besteht aus

Hippocampus, Corpus mamillare, Fornix, Nucleus anterior thalami, Gyrus cinguli, Cingulum und Tractus mamillothalamicus (Duus, 1995). Paul D. Meehan hob später die Wichtigkeit von Amygdala, Nucleus accumbens, orbitofrontalem Kortex und dem Septum, welches an dem basalen Vorderhirn anliegt, hervor und ergänzte den klassischen Papez-Neuronenkreis um die eben genannten Strukturen. 1952 empfahl Paul D. Meehan, den Saumlappen als limbisches System zu bezeichnen (Kandel et al., 1995).

1.4.2 Amygdala

Anatomie

Die Amygdala besteht aus grauer Substanz und bildet einen Teil des Telenzephalons. Sie gliedert sich in zwei Gruppen, die kortiko-mediale Kerngruppe und die baso-laterale Kerngruppe. Der Nucleus centralis nimmt eine Sonderstellung ein, von einigen Autoren wird er zur kortiko-medialen, von anderen zur baso-lateralen Gruppe gezählt. Einige Autoren beschreiben ihn auch als eigenständige dritte Kerngruppe.

Die Amygdala liegt rostromedial im Temporallappen, nahe des Temporalpols vor dem Cornu inferior des Seitenventrikels und an den Hippocampus angrenzend. Es besteht eine enge, faserreiche Verbindung mit anderen Strukturen des limbischen Systems. Ausserdem sind die einzelnen Kerngebiete der Amygdala durch viele afferente und efferente Faserbahnen verknüpft.

Konnektivität

- kortiko-mediale-Gruppe
 - Afferenzen – von olfaktorisch, gustatorisch und viszeralen Arealen, von Regionen des Mittelhirns, von Corpus geniculatum mediale des Thalamus und vom Hypothalamus.
 - Efferenzen – zur Striaterminalis, zum Hypothalamus, und zu den Nuclei septalis und interstitiales striae terminalis.

- baso-laterale-Gruppe
 - Afferenzen – vom Neokortex, der Area Cingularis anterior, der Inselregion, vom Hypothalamus und von cholinergen, serotonergen und noradrenergen Hirnstammkernen.

- Efferenzen – über das ventrale amygdalofugale Bündel zum Nucleus medialis thalami, zu den Nuclei septales, zur Substantia innominata, zum Hippocampus und zur Area enterorhinalis.

(Trepel, 1999)

Funktion

Die kortiko-mediale Kerngruppe und der Hypothalamus sind starke Modulatoren von Stressreaktionen. Die baso-laterale Kerngruppe bildet einen zentralen Punkt der emotionalen Gedächtnisbildung, wie die Ausbildung eines Angstgedächtnisses. Die Amygdala als Ganzes moduliert das Affektverhalten, den Sexualtrieb und viele vegetative Reaktionen. (Trepel, 1999)

1.4.3 Hippocampus

Anatomie

Die Hippocampi befinden sich im Allocortex und sind wie die Amygdalae ein Teil des limbischen Systems. Begrenzt werden die Hippocampi medial von den Unterhörnern des Seitenventrikels, lateral vom Sulcus hippocampi, vorne von den Gyri parahippocampalis und rostral von den Amygdalae. Die Hippocampi bestehen aus drei Bereichen:

1. Gyrus dentatus – er besteht aus drei Schichten:

- Lamina molecularis, hier enden viele Afferenzen aus Nachbarstrukturen der Hippocampi
- Lamina granularis, hier liegen die Somata der Körnerzellen
- Lamina multiformes, welche die Mooszellen enthält

2. Cornu ammonis – es besteht aus fünf Schichten:

- Stratum moleculare
- Stratum lacunosum
- Stratum radiatum
- Stratum pyramidale
- Stratum oriens

Im Stratum oriens befinden sich enggepackte Pyramidenzellen. Die Somata dieser Zellen liegen im Stratum pyramidale und die Dendriten reichen bis ins Stratum moleculare.

3. Subiculum: es ist die Übergangszone zwischen dem Hippocampus und dem Neocortex.

Konnektivität

- Afferenzen:
 - Neokortex
 - Corpus amygdaloideum
 - Nucleus septalis mentalis
 - Thalamus
 - Corpora mamillaria
 - Cholinerge und aminege Kerne aus dem Vorderhirn
 - Cholinerge und aminerge Kerne aus dem Hirnstamm

- Efferenzen:
 - Neokortex
 - Nucleus striae terminalis
 - Nucleus septalis lateralis
 - Nucleus accumbens
 - Hypothalamus Zona incerta
 - Thalamus
 - Corpora mamillaria

(Trepel, 1999)

Funktion

Durch die vielen Afferenzen und Efferenzen zu anderen Hirnregionen wirken die Hippocampi bei vielen Funktionen des Gehirns mit. Sie werden als polymodales sensorisches Assoziationszentrum gesehen. Bei einer bilateralen Hippocampektomie kommt es zu einer schweren anterograden Amnesie. Menschen mit einer Temporallappenepilepsie zeigen als Ausdruck von senso-viszero-motorischen Funktionsstörungen Déjà-vu-Erlebnisse, Auren und orale Automatismen.

1.5 Hippocampus und Amygdala bei unipolarer Depression

1.5.1 Hippocampus

Seit den neunziger Jahren sind in der Volumetrie des Hippocampus bedeutende Fortschritte gemacht worden und das limbische System ist sehr in den Fokus des allgemeinen Interesses getreten. In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Menge an Studien bezüglich der Volumina der Hippocampi bei depressiven Patienten stark zugenommen.

Zu Beginn der Hippocampusvolumetrie waren die Ergebnisse der Studien sehr variabel und uneinheitlich. Dies liegt wahrscheinlich an den kleinen Patientenzahlen und an den noch nicht deutlich definierten Grenzen des Hippocampus. In den letzten Jahren konnten immer mehr Forschungsgruppen eine signifikante Volumenreduktion des Hippocampus bei depressiven Patienten nachweisen. 14 Studien (Vythilingam et al., 2004), in denen Hippocampusvolumetrie an MR-Bildern durchgeführt wurden, erzielten folgende Ergebnisse: acht Forschungsgruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen depressiven Patienten und Kontrollpersonen (Ashtari et al., 1999; Axelson et al., 1993; Coffey et al., 1993; Frodel et al., 2002; Pantel et al., 1997; Rusch et al., 2001; Vakili et al., 2000). Sechs Forschungsgruppen fanden einen signifikanten Volumenunterschied des Hippocampus bei Patienten im Gegensatz zu den gesunden Kontrollpersonen. Zwei Gruppen wiesen eine Volumenreduktion nur im linken Hippocampus nach (Bremner et al., 1993; Mervaala et al., 2000), wohingegen vier Arbeitsgruppen eine Volumenreduktion in beiden Hemisphären fanden (MacQueen et al., 2003; Sheline et al., 1996, 1999; Steffens et al., 2000). Besonders ausgeprägt ist die Volumenreduktion im Hippocampus bei einigen Untergruppen der Patienten. Patienten mit behandlungsresistenten Depressionen (Hsieh et al., 2002; Mervaala et al., 2000; Shah et al., 1998), Patienten höheren Alters mit Depressionen (Sheline et al., 1999, 1996; Steffens et al., 2000), Patienten mit vielen Erkrankungsepisoden (MacQueen et al., 2003) und Patienten mit körperlichem oder sexuellem Missbrauch in der Kindheit (Vythilingam et al., 2002) zeigten deutlichere Volumenreduktionen als solche mit einfacher Depression. Frauen sind im Gegensatz zu Männern deutlich häufiger von einer Volumenreduktion des Hippocampus betroffen (Vakili et al., 2000). Eine neuere Arbeit von Frodel et al. (2006) belegt ebenfalls die Volumenreduktion beider Hippocampi, wobei die Volumenreduktion auf der linken Seite wesentlich ausgeprägter war als auf der rechten Seite.

1.5.2 Hypothesen zur Entstehung der Volumenänderung des Hippocampus bei Depression

Bisher ist die Ursache für die Volumenabnahme des Hippocampus bei depressiven Patienten noch nicht geklärt. Es gibt einige Forschungsgruppen, die sich mit dem Einfluss von Kortisol auf den Hippocampus beschäftigen. Die Haupthypothese zur Erklärung der Volumenänderung des Hippocampus besagt, dass es zu einer Dysregulation der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen-Achse kommt und daraus eine Hyperkortisolämie entsteht (Carroll et al., 1981), Young et al. (1991) hat gezeigt, dass Depression häufig von einer Dysregulation der schnellen-feedback Kontrolle der Kortisolsekretion begleitet ist. In einer späteren Arbeit diskutiert Sapolsky (1992), dass die hohen Kortisolspiegel direkten Einfluß auf die neuronalen Zellen des Hippocampus haben und bei diesen zu einem schnelleren Zelltod führen. Experimentelle Arbeiten vermuten, dass die fehlende Inhibition der Kortisolausschüttung durch chronische Kortisolexposition oder alleine durch Stress getriggert werden kann (Sapolsky et al., 1986; Young et al., 1990). In einigen Experimenten wurde gezeigt, dass Ratten denen Glukokortikoide injiziert wurden, einen Neuronenverlust im Hippocampus entwickelten (Sapolsky et al., 1985, 1986). Vielleicht kommt es zu einem Neuronenverlust, weil das vermehrt ausgeschüttete Kortisol neurotoxische Wirkungen hat und die Neuronen im Hippocampus vulnerabler gegenüber der Neurotoxizität von Glutamat macht (Armanini et al., 1990). Ratten, die über einige Zeit Stress ausgesetzt waren (Watanabe et al., 1992) oder denen über eine relativ kurze Zeit (tägliche Injektionen über drei Wochen) Glukokortikoide injiziert wurden (Woolley et al., 1990), zeigten eine Längenabnahme und eine Atrophie der dendritischen Morphologie der pyramidalen Neuronen im Hippocampus. In einer Studie an Patienten mit Misshandlungen in der Kindheit wurde gezeigt, dass depressive Patienten mit Misshandlungserfahrung in der Kindheit signifikant kleinere Hippocampi haben als depressive Patienten ohne Misshandlungserfahrung (Vythilingam et al., 2002). Dies untermauert die Hypothese, dass emotionaler Stress zu einem Verlust von Hippocampalemgewebe führt.

Die Dauer und die Anzahl der Krankheitsepisoden scheint in Zusammenhang mit der Schwere der Volumenreduktion im Hippocampus zu stehen. Eine große Meta-Analyse zeigte, dass die Volumenreduktion im rechten Hippocampus signifikant mit der Anzahl von depressiven Episoden korreliert. Die Volumenreduktion des linken Hippocampus war nicht signifikant (Videbech et al., 2004). Sheline et al. (1996) beschreiben eine Volumenreduktion der grauen Substanz im Hippocampus bei Patienten mit rezidivierendem Verlauf einer Depression, wobei eine negative Korrelation mit der kumulativen Krankheitsdauer besteht.

Erste Forschungsergebnisse von Frodel et al. (2008) zeigen, dass die frühzeitige und konsequente Gabe von Antidepressiva den Neuronenuntergang im Hippocampus stoppen oder sogar eine Neuronenregeneration induzieren kann. Wenn sich diese Ergebnisse in weiteren

Untersuchungen bestätigen würden, würde der Behandlung mit Antidepressiva noch mehr Bedeutung zukommen und der rechtzeitige Beginn und die ausreichende Dauer der Behandlung noch wichtiger werden.

1.5.3 Amygdala

Die Amygdala ist bisher, bezüglich der Volumenänderung bei Depression, wesentlich weniger erforscht als der Hippocampus. Es gibt bereits viele Studien die Hippocampusvolumetrie an MR-Bildern durchgeführt haben, jedoch liegen bisher nur einzelne Studien zu Amygdalavolumetrie vor. Eine Erklärung für die Unerforschtheit der Amygdala ist, dass die Grenzen der Amygdala nicht so eindeutig zu erfassen sind wie die des Hippocampus. Die Ergebnisse bezüglich der Volumenänderung der Amygdala bei depressiven Patienten sind sehr uneinheitlich und es gibt erst wenige, kleine Studien zu diesem Thema. Drei Studien zeigten, dass sich das Volumen der Amygdala bei depressiven Patienten nicht ändert (Frodel et al., 2003; Mervaala et al., 2000; Sheline et al., 1999). Ebenfalls drei Studien zeigten, dass nur der Core Nucleus der Amygdalae an Volumen verliert (Sheline et al., 1998; Siegle et al., 2003; Hastings et al., 2004). In diesen drei Studien war das gesamte Volumen der Amygdala aber jeweils nicht signifikant verändert. Nur eine Studie wies eine signifikante Größenzunahme der ganzen Amygdala nach (Bremmner et al., 2000). Drei Studien beschreiben, dass die Volumina der Amygdalae bei einer relativen kurzen Krankengeschichte und/oder wenigen Krankheitsepisoden (Lange et al., 2004) oder einer Erstmanifestation einer Depression (Frodel et al., 2002) vergrößert ist (Eijndhoven et al., 2008).

1.6 Fragestellung: Volumenänderungen in Amygdala und Hippocampus bei depressiven Patienten

Nachdem schon viele Studien zum Hippocampusvolumen und ebenfalls einige kleine Studien zum Amygdalavolumen bei depressiven Patienten veröffentlicht wurden, stellt sich die Frage, ob sich die Volumenänderung speziell auf den Hippocampus oder auf den Hippocampus und die Amygdala und somit auf weitere Teile der limbischen Region bezieht. Die bisher durchgeführten Studien haben alle kleine Patienten-/ Probandenkollektive. Die grösste Studie umfasst 30 Patienten in einer follow-up Studie (Frodel et al., 2008). Alle anderen Studien umfassen deutlich weniger Patienten, daher werden alle bisher durchgeführten Studien schon durch kleine Störfaktoren stark beeinflusst.

Bei der Messung des Hippocampus sollte die bestehende Hypothese, dass es bei depressiven Patienten zu einer Volumenreduktion kommt, bestätigt werden. Bei der Amygdala

sollte erstmals an einem großen Patienten- /Probandenkollektiv untersucht werden, ob sich das Volumen der Amygdala parallel zum Hippocampus verkleinert. Wenn sich Hippocampus und Amygdala kongruent verhalten würden, könnte damit nachgewiesen werden, dass die Volumenreduktion auch weitere Teile des limbischen Systems und nicht nur den Hippocampus umfaßt. Wäre die Volumenreduktion nur auf den Hippocampus beschränkt, würde das darauf hinweisen, dass der Neuronenuntergang oder andere Ursachen für die Volumenreduktion auf den Hippocampus beschränkt wären und dass die Reaktion spezifisch für den Hippocampus wäre.

Die Arbeitshypothese lautet, dass sich die Amygdala kongruent zum Hippocampus verhält und damit die Volumenreduktion eine Veränderung von Hippocampus und Amygdala darstellt.

Um die Arbeitshypothese in einer Studie zu verifizieren, wurde erstmalig eine große Studie, mit 51 Patienten und 28 Kontrollpersonen durchgeführt. Damit war die Patientenzahl um den Faktor 1,7 grösser als alle bisher durchgeführten Studien zur Amygdalavolumetrie. Zudem war es wichtig Amygdala und Hippocampus bei einem großen Patientenkollektiv getrennt von einander zu messen. Die Messung erfolgte in dieser Arbeit für Amygdala und Hippocampus getrennt von einander und verblindet.

2 Methoden

2.1 Patienten und Kontrollpersonen

Die Genehmigung zu dieser Studie wurde von der Ethik-Kommission der Rheinischen-Friedrich-Wilhelm-Universität-Bonn erteilt. Es nahmen ausschließlich volljährige Personen an der Studie teil, die Ihre Einverständniserklärung schriftlich gegeben haben.

Die Patienten wurden aus der Abteilung für Psychiatrie der Universitätsklinik Bonn rekrutiert. An der Studie nahmen die Patienten nach Aufklärung und Einwilligung teil.

Es wurden MR-Bilder von 51 Patienten mit unipolarer Depression und 28 Kontrollpersonen erstellt. Alle Patienten nahmen Antidepressiva ein. 6 (11,8 %) von ihnen wurden mit Mir tazapin behandelt, 34 (66,7 %) nahmen Citalopram und 11 (21,6 %) bekamen Nortriptylin. Von den Patienten und Kontrollpersonen wurden folgende Erhebungen als Basisdokumentation erfasst und aufgeschrieben: Alter, Geschlecht, Herkunft, Komorbiditäten, Ersterkrankung, Anzahl der Episoden, Medikation, Familienanamnese, Hamilton-Skala, Dauer der aktuellen Erkrankung in Monaten.

Einschlußkriterien:

- Mindestens mittelgradige Depression nach ICD 10 oder DSM-IV
- Europäische Herkunft
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren (auch älter, wenn keine gravierenden somatischen Erkrankungen vorliegen)

Ausschlußkriterien:

- Substanzmißbrauch
- Einnahme von Stimmungsstabilisatoren (z.B. Lithium)
- Bipolare Erkrankung
- Wahnhafte Depression
- Einnahme von Antipsychotika
- Schizophrenie oder bipolare affektive Störung in der Blutsverwandtschaft ersten Grades

Die Kontrollpersonen durften keine psychischen Erkrankungen aufweisen, keine Blutsverwandten ersten Grades mit psychischen Erkrankungen haben und keine Medikamente einnehmen.

2.2 Bildgebung

2.2.1 Demographische Daten

Alter und Geschlecht: Es wurden 28 Kontrollpersonen und 51 Patienten mit Depression untersucht. Die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen bestand aus 15 Männern und 13 Frauen, die Gruppe der Patienten aus 19 Männern und 32 Frauen (siehe Tabelle 1). Das Alter der gesunden Kontrollpersonen betrug im Mittel 44,3 Jahre (SD 10,0), das Alter der Patienten betrug im Mittel 40,7 Jahre (SD 9,6) (siehe Tabelle 2).

	Geschlecht		Gesamt
	Mann	Frau	
Patienten	19	32	51
Kontrollpersonen	15	13	28
Gesamt	34	45	79

Tabelle 1: Geschlechter Kreuztabelle (Asymptomatische Signifikanz 0,183).

Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab sich folgender Wert: 1,770. Der df-Wert beträgt 1 und die asymptomatische Signifikanz (2-seitig) ist 0,183, damit ist der Chi-Wert nicht signifikant. Es ergibt sich kein Unterschied in der Geschlechterverteilung.

	Mittleres Alter (in Jahren)	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Patienten	44,3	10,0	1,4
Kontrollpersonen	40,7	9,6	1,8

Tabelle 2: Gruppenstatistik über das Alter (in Jahren) der Patienten und Kontrollpersonen (Signifikanz $p = 0,142$). Es wurden nur Patienten mit unipolarer Erkrankung eingeschlossen.

2.2.2 Erkrankung

Tabellen 3 und 4 geben einige Angaben zu Dauer der Erkrankung, Alter der Erstmanifestation, Komorbidität und Medikation.

	Alter bei Erkrankungsbeginn (in Jahren)	Alter bei Beginn der aktuellen MDE	Dauer der Erkrankung (Jahren)	Dauer der längsten MDE (Wochen)
Mittelwert	34,3	36,2	12,3	38,3
Standardabweichung	11,5	14,9	14,3	24,1

Tabelle 3: Statistik zu Dauer, Länge und Manifestationsalter der depressiven Erkrankungen und ihrer Episoden. MDE steht für Major Depressive Episode.

	Häufigkeit	Anteil in %
Mirtazapin	6	11,8
Citalopram	34	66,7
Nortriptylen	11	21,6
Gesamt	51	100

Tabelle 4: Häufigkeit der verwendeten Substanzen, welche die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt als antidepressive Medikation einnahmen.

2.2.3 MR-Datenakquisition

Die hoch aufgelösten volumetrischen 3D-Datensätze der Patienten und Probanden wurden alle in der Radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Bonn akquiriert. Zum Einsatz kam das MRT-Gerät 1,5 T Achieva Ganzkörpersystem mit einer 3D FFE Sequenz (TE/TR/FLIP: 15/3.6 msec/30) mit 140 Schnitten und einer Auflösung von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ von der Firma Philips. Die erhobenen Daten wurden in ein Analyseformat konvertiert.

2.2.4 Manuelle Volumetrie

Das Prinzip der Volumetrie besteht in der Definition der anatomischen Grenzen der zu messenden Region auf den MR-Bildern (ROI = Region of Interest), der Berechnung der Flächen innerhalb der Grenzen und der Volumina durch Multiplikation mit der Schichtdicke. Die Grenzen der zerebralen Strukturen werden manuell festgelegt. Die Berechnung der Volumina erfolgt computergestützt.

Die Aussagekraft der ermittelten Daten hängt von verschiedenen Faktoren ab. Die Akquisitionszeit soll möglichst gering gehalten werden um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Bei der Darstellung der Umrisse, entlang einer grau/weiß Grenze, ist auf ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis zu achten, um die anatomischen Grenzen zuverlässig ermitteln zu können. Die Schichtdicke ist der entscheidende Faktor für die Auflösung der Bildgebung.

Die Reproduzierbarkeit der Messung muss durch wiederholte Messungen des Untersuchers belegt werden, da die Grenzen der ROI manuell festgelegt werden und daher subjektive Einflussfaktoren bei der Messung mit einfließen.

Amygdalavolumetrie

Das Volumen der Amygdala wurde nach Pruessener et al. (2000) definiert. Die Amygdalae wurden manuell in den einzelnen coronaren Schichten definiert. Das posteriore Ende der Amygdala war definiert als der Punkt, wo die graue Substanz zum ersten mal oberhalb des Alveus und lateral vom Hippocampus erkennbar wurde. Die superiore Grenze bildet eine horizontale Linie zwischen dem superolateralem Teil des Tractus opticus und dem Fundus des inferioren Anteils des Sulcus circularis der Insula. Die tentoriale Einstülpung definiert die inferiore Grenze und erlaubt damit die Abgrenzung zum entorhinalen Kortex. Die anteriore Begrenzung ist durch den Abschluss des lateralen Sulcus gegeben. Um die mediale und laterale Grenze besser zu bestimmen, verwendet man transversale Schnitte. Medial posterior-superior bildet die Cisterna Ambiens die Grenze zur Amygdala, weiter anterior und inferior muss die Abgrenzung zum entorhinalen Kortex gezogen werden. Lateral markiert das inferiore Horn des lateralen Ventrikels die Begrenzung. Abbildung 1 zeigt einige Beispiele zum Vorgang der Messung.

Hippocampusvolumetrie

Der rechte und der linke Hippocampus wurden manuell in den sagitalen Schichten definiert. Als erste Schicht wurde stets eine mittlere Schicht gewählt, da an dieser Position der Hippocampus am besten abgrenzbar war und von dort aus medial und lateral weiter gemessen werden konnte. Die anteriore Grenze ist durch den Alveus definiert, welcher den Hippocampus von der Amygdala trennt. Der laterale Ventrikel dient als posteriore Begrenzung. Inferior trennt der Uncus den Hippocampus vom parahippocampalem Gyrus. Auf weiter medialen Schichten ist der Hippocampus in zwei getrennte Teile gegliedert und er wird durch die Thalamische Nuclei getrennt. Der Kopf des Hippocampus grenzt von ventral an das temporale Horn des lateralen Ventrikels während der Schwanz des Hippocampus an die selbe Struktur von dorsal grenzt. Abbildung 2 zeigt einen Ausschnitt der Hippocampusmessung.

Intraraterreliabilität

Eine entscheidende Voraussetzung für das Arbeiten mit volumetrischen Daten ist eine ausreichende Reproduzierbarkeit der Messung. Dafür wurde eine Intraraterreliabilitätsbestimmung mit dem Statistikprogramm SPSS 17.0 als Maß der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse benutzt. Die Intraraterreliabilität wurde an Hand von zweifach Messungen von 10 Amygdalae und Hippocampi bestimmt. Die Messungen erfolgten verblindet. Die zwei Messungen lagen mindestens vier Wochen auseinander. Die Ergebnisse für die Amygdalae lagen bei $r =$

0,98 (Pearson Korrelation) und bei den Hippocampi bei $r = 0,97$ (Pearson Korrelation). Die Pearson-Korrelation ist ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei mindestens intervallskalierten Merkmalen. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Bei einem Wert von +1 oder -1 besteht ein vollständig linearer Zusammenhang. Bei einem Wert von 0 besteht kein Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen. An Hand der Werte zeigte sich eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Messungen.

Intrakranielles Volumen

Das intrakranielle Gesamtvolumen wurde durch eine automatische Gewebesegmentation mit dem SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) bestimmt. Anhand von "tissue probability maps" wurde eine Addition von grauer Substanz, weißer Substanz und Liquorraum durchgeführt. Bei der Bestimmung wurden die kaudal der Pons gelegenen Hirnareale von der Messung ausgeschlossen.

Normierung

Es wurde eine Normierung durchgeführt, um Gruppenunterschiede in der Gesamtgehirngröße zu korrigieren. Bei der Normierung wurden die manuell vermessenen Regionen durch die Ganzhirnvolumina dividiert.

2.3 Statistik

2.3.1 Vergleich der MR-Daten

Die Ergebnisse der MRT-Untersuchungen wurden für jeden Parameter einzeln verglichen:

- Volumen der linken Amygdala
- Volumen der rechten Amygdala
- Volumen des linken Hippocampus
- Volumen des rechten Hippocampus
- Normalisierte Volumina von rechtem und linkem Hippocampus sowie von rechter und linker Amygdala am Gesamthirnvolumen
- Normalisierte Volumina von rechtem und linkem Hippocampus sowie von rechter und linker Amygdala am intrakraniellen Volumen

- Intrakranielles Volumen
- Gesamthirnvolumen

Bei den Daten handelt es sich um verhältnisskalierte Variablen. Die Daten wurden mittels einer univariater Varianzanalyse (ANOVA) verglichen.

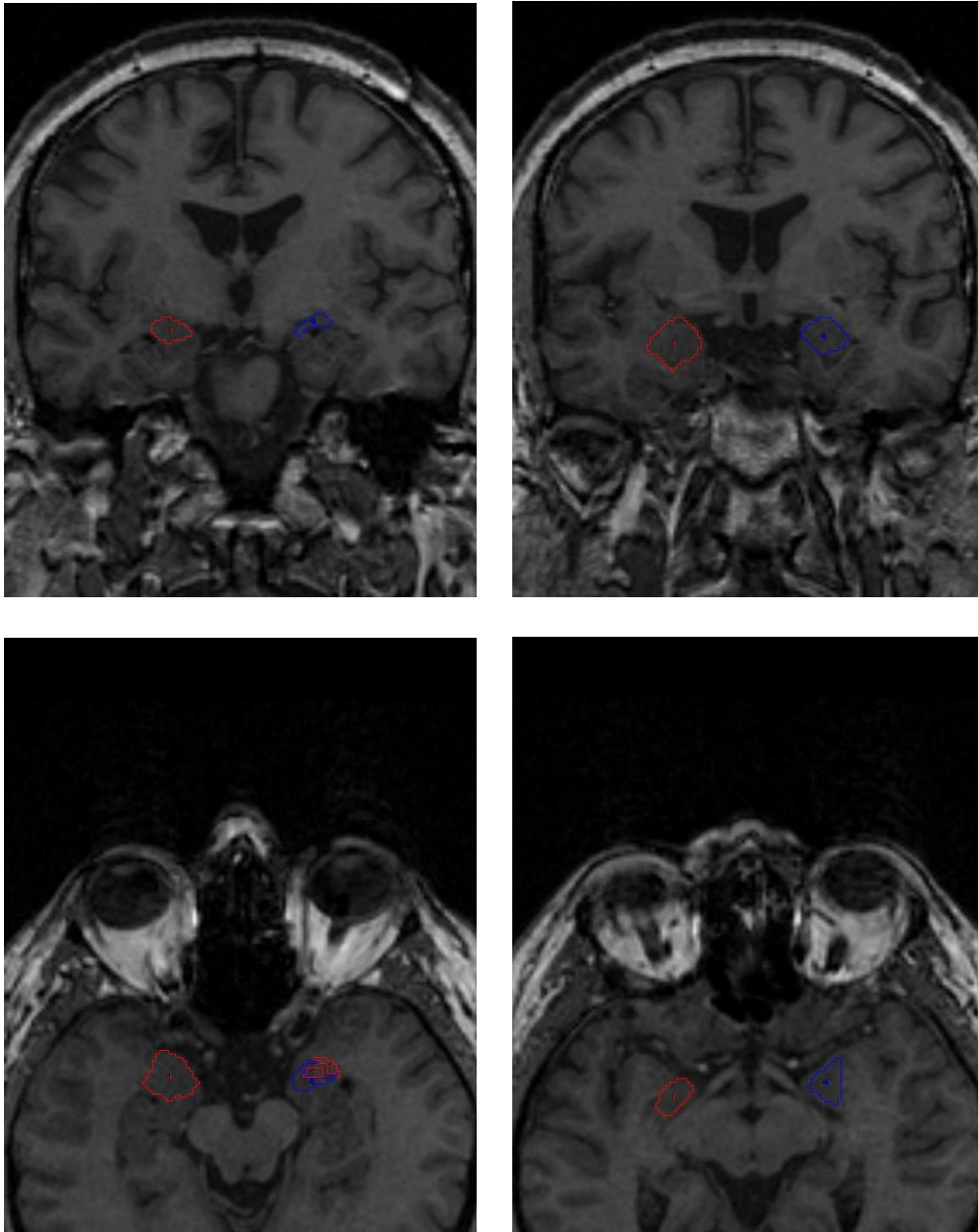


Abbildung 1: MRT-Bild des Kopfes mit Messung der Amygdala in coronaren und transversalen Schichten. Das Volumen der Amygdala befindet sich jeweils innerhalb der roten/blauen Konturen. Oben links und rechts: coronare Schnitte, Begrenzung inferior durch entorhinalen Kortex, superior durch eine horizontale Linie zwischen Tractus opticus und Fundus des Sulcus circularis der Insula. Unten rechts und links: transversale Schichten, Begrenzung medial posterior-superior durch Cisterna Ambiens, anterior und inferior durch entorhinalen Kortex, lateral durch inferiores Horn des lateralen Ventrikels.

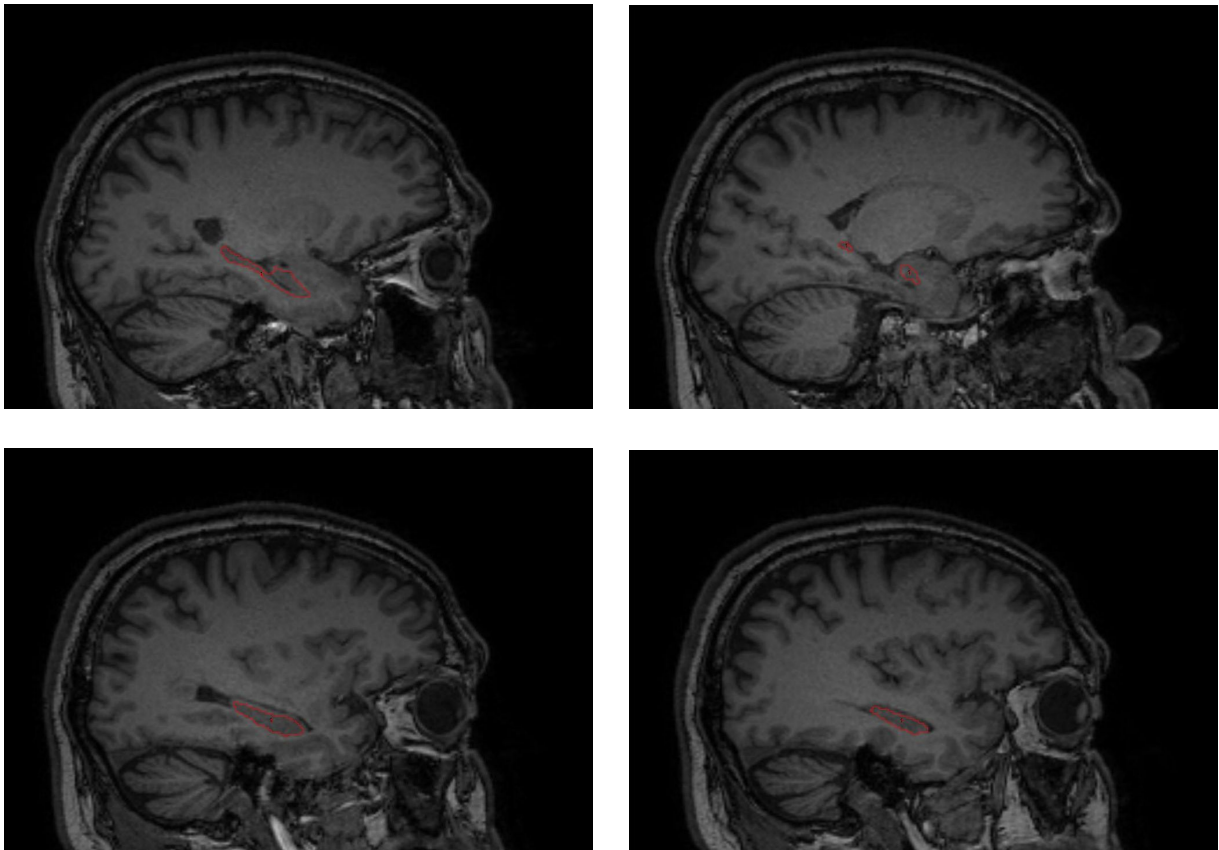


Abbildung 2: MRT-Bild des Kopfes mit Messung des Hippocampus in sagitalen Schichten. Das Hippocampusvolumen befindet sich jeweils innerhalb der roten/blaune Konturen. Oben links: mittlerer Anschnitt des Hipocampus. Posterior liegt der laterale Ventrikel. Anterior trennt der Alveus den Hippocampus von der Amygdala. Inferior grenzt der Uncus an den Hippocampus. Der Hippocampus beginnt sich in zwei Teile zu spalten, zwischen den zwei Teilen des Hippocampus sieht man die thalamic Nuclei. Oben rechts: ein lateraler Anschnitt des Hippocampus, zwei Teile die durch die thalamic Nuclei getrennt sind. Unten rechts und links: mediale Anschnitte des Hippocampus, Grenzen posterior durch den lateralen Ventrikel, inferior durch den Uncus.

3 Ergebnisse

3.1 Hippocampus- und Amygdalavolumina

		Patienten	Kontrollen
Amygdala links	Mittelwert	1,409	1,663
	SD	0,290	0,346
Amygdala rechts	Mittelwert	1,364	1,586
	SD	0,309	0,287
Amygdala gesamt	Mittelwert	2,773	3,250
	SD	0,537	0,594
Hippocampus links	Mittelwert	2,298	2,821
	SD	0,354	0,314
Hippocampus rechts	Mittelwert	2,269	2,774
	SD	0,419	0,305
Hippocampus gesamt	Mittelwert	4,577	5,595
	SD	0,712	0,581
Gesamthirn Volumen	Mittelwert	1142,340	1220,332
	SD	122,842	125,164
intrakranielles Volumen	Mittelwert	1607,043	1627,541
	SD	159,370	160,443

Tabelle 5: Hippocampus-, Amygdala-, Gesamthirn- und intrakranielle Volumina in cm^3 bei Patienten und Kontrollpersonen: Mittelwert und Standardabweichung (SD) (Für die Signifikanz siehe Tabelle 7).

Für einen guten Gesamteinblick in die erhobenen Daten zeigt Tabelle 5 noch einmal die Mittelwerte von Amygdalavolumen, Hippocampusvolumen, intrakraniellem Volumen und Gesamthirnvolumen zusammengefasst. Es handelt sich hier um die absoluten Volumina. Tabelle 6 zeigt die relativen Volumina.

		Anzahl	Mittelwert	Standard- abweichung	Standard- fehler
Amygdala links	Patienten	51	,0012382	,00025089	,00003513
	Kontrollen	28	,0013630	,00023833	,00004504
Amygdala rechts	Patienten	51	,0011961	,00024619	,00003447
	Kontrollen	28	,0013043	,00022462	,00004245
Amygdala gesamt	Patienten	51	,0024343	,00043195	,00006049
	Kontrollen	28	,0026673	,00042702	,00008070
Hippocampus links	Patienten	51	,002022	,0003060	,0000428
	Kontrollen	28	,002324	,0002829	,0000535
Hippocampus rechts	Patienten	51	,001992	,0003571	,0000500
	Kontrollen	28	,002290	,0003028	,0000572
Hippocampus gesamt	Patienten	51	,004021	,0005901	,0000826
	Kontrollen	28	,004614	,0005598	,0001058

Tabelle 6: Volumina von Amygdala und Hippocampus relativiert am Gesamthirnvolumen (Für die Signifikanz siehe Tabelle 7).

Tabelle 6 zeigt die relativierten mittleren Volumina für linke, rechte und gesamte Amygdala, sowie für linken, rechten und gesamten Hippocampus. Ausserdem werden die Mittelwerte der Volumina getrennt für Patienten und Kontrollpersonen gezeigt sowie die dazugehörigen Standardabweichungen und Standardfehler.

		F-Wert	Signifikanz
Amygdala links	zwischen den Gruppen	4,626	,035
Amygdala rechts	zwischen den Gruppen	3,713	,058
Amygdala gesamt	zwischen den Gruppen	5,301	,024
Hippocampus links	zwischen den Gruppen	18,546	,001
Hippocampus rechts	zwischen den Gruppen	13,988	,001
Hippocampus gesamt	zwischen den Gruppen	18,953	,001

Tabelle 7: F-Werte und Signifikanz der gemessenen Volumina relativiert am Gesamthirnvolumen (ANOVA).

Tabelle 7 zeigt die F-Werte und die Signifikanz für alle relativierten Werte für Amygdala und Hippocampus. Aus dieser Tabelle kann man lesen, dass die Volumina der Hippocampi zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe einen signifikanten Unterschied aufweisen, wohingegen die Werte der Amygdala keinen signifikanten Unterschied zwischen den

beiden Gruppen für die rechte Amygdala und nur einen geringen signifikanten Unterschied für das Gesamtvolumen aufweisen.

3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Messungen ergaben bei den Patienten, signifikante Volumenreduktionen nach der Korrektur am Gesamthirn im rechten, linken und gesamten Hippocampus, sowie in der linken Amygdala und im Gesamtvolumen der Amygdala im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Das Volumen der rechten Amygdala zeigte keine signifikante Verkleinerung bezogen auf die Kontrollgruppe, jedoch einen statistischen Trend hin zu einer Volumenreduktion.

Bei dem Vergleich der intrakraniellen Volumina zwischen Patienten und Kontrollpersonen konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden, siehe auch Tabelle 5 und Tabelle 6.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptbefunde

Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben die Messungen bei den Patienten einen signifikant kleineren Hippocampus rechts wie auch links. Für die Amygdala fiel das Ergebnis weniger eindeutig aus als für den Hippocampus. Die linke Amygdala relativiert am Gesamthirn und auch das Gesamtvolumen der Amygdalae relativiert am Gesamthirn zeigten eine signifikante Verkleinerung. Bei der rechten Amygdala relativiert am Gesamthirn konnte keine signifikante Verkleinerung festgestellt werden, jedoch zeigte sich ein statistischer Trend hin zu einer Volumenreduktion. Damit kann man zusammenfassend sagen, dass der Hippocampus global und beidseitig verkleinert ist und sich bei der Amygdala die Verkleinerung deutlicher an der linken Amygdala nachweisen läßt. In dieser Arbeit konnte in einer großen Studie eine signifikante Hippocampusvolumenreduktion bestätigt werden. In dieser Arbeit wurde die bisher größte Anzahl an Patienten und Kontrollpersonen zur Amygdalavolumetrie bei major Depression untersucht. Die Ergebnisse zeigten ebenfalls eine signifikante Volumenreduktion.

4.2 Zur funktionellen Bedeutung von Amygdala und Hippocampus bei der Depression

4.2.1 Vorbefunden zu Hippocampusvolumetrie bei major Depression

In der Literatur gibt es bereits viele Studien, die sich mit der Vermessung des Hippocampus bei verschiedenen Erkrankungen befasst haben, unter anderem auch bei Patienten mit major Depression nach DSM-IV. Der folgenden Abschnitt wird einen Überblick über die vorhandenen Forschungsergebnisse geben und den Stand der Ergebnisse dieser Arbeit beleuchten.

Hippocampus: Nachweis von Volumenreduktion

Folgender Abschnitt befasst sich lediglich mit Studien, welche in ihren Ergebnissen eine Volumenreduktion des Hippocampus festgestellt haben. In der Literatur überwiegen bei weitem die Ergebnisse mit einer Volumenreduktion und auch Meta-Analysen (Campbell et al., 2004; Videbeck et al., 2004) zeigen, dass im Gesamtergebnis eine Volumenreduktion im Hippocampus festgestellt wurde.

Neumeister et al. (2005) beschreiben, dass Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden eine signifikante Volumenreduktion im Gesamtvolumen des Hippocampus und im posterioren Anteil des Hippocampus aufweisen. Die Volumenreduktion ist im posterioren Anteil

des Hippocampus wesentlich ausgeprägter als im Gesamtvolumen oder anderen Teilen des Hippocampus. Die Studie umfasst 31 Patienten und 57 Kontrollpersonen.

In einer großen Studie von Hickie et al. (2005) (66 Patienten und 20 Kontrollpersonen) wurde beschrieben, dass die Volumenreduktion des Hippocampus am ausgeprägtesten bei Patienten mit einer late-onset-Depression ist. Hickie et al. wiesen Zusammenhänge zwischen der Volumenreduktion im Hippocampus und Defiziten im visuellen und verbalen Gedächtnis nach. Ältere Menschen mit einer early-onset-Depression wiesen ebenfalls signifikant kleinere Hippocampi auf, jedoch war die Volumenreduktion bei dieser Patientengruppe nicht so ausgeprägt wie bei denen mit late-onset-Depression.

Frodel et al. (2004) untersuchten eine Gruppe von 40 Patienten und 40 Kontrollpersonen auf einen Zusammenhang zwischen Volumenreduktion im Hippocampus und das Auftreten einer langen Variante des Serotonin-Transporters (Allel L). Sie zeigten, dass Patienten mit der homozygoten Anlage für das lange Serotonin-Transporter-Gen (L/L) einen signifikant kleineren Hippocampus hatten als Patienten oder Kontrollpersonen mit dem Genotyp L/S oder S/S (S steht für die kurze Variante des Serotonin-Transporter-Gens). Die Volumenreduktion fand sich jedoch nur bei Patienten mit Depression und dem Genotyp L/L, gesunde Kontrollpersonen mit dem Genotyp L/L wiesen keine Volumenreduktion auf.

Bremner et al. (2000) beschreiben eine Volumenreduktion bei Patienten mit Depression, die sich nur auf den linken Hippocampus bezieht. Für den rechten Hippocampus haben sie in ihrer Studie keine signifikante Volumenveränderung gefunden. Das Gesamtvolumen des Hippocampus war signifikant verringert, das kommt durch die deutliche Volumenreduktion des linken Hippocampus und ist daher nicht sehr aussagekräftig. Die Studie bezog sich nur auf 16 Patienten und 16 Kontrollpersonen und ist damit eine klein angelegte Studie.

Sheline et al. (1999) zeigten in ihrer Studie, dass der linke und rechte Hippocampus sowie das Gesamtvolumen des Hippocampus bei Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden signifikant verkleinert ist. Des weiteren stellten sie fest, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl und Dauer der Episoden und dem Ausmaß der Volumenreduktion gibt. Es besteht zwischen Volumen und Dauer/Anzahl der Episoden eine negative Korrelation.

O'Brien et al. (2004) führten eine longitudinale Studie durch, um zu sehen, wie sich das Hippocampusvolumen im Verhältnis zum Kortisolspiegel und der kognitiven Leistung bei älteren Patienten verhält. Sie zeigten eine signifikante Volumenreduktion des rechten Hippocampus, allerdings nicht des linken Hippocampus. Des weiteren konnten sie nachweisen, dass es einen Zusammenhang zwischen dem kognitiven Leistungsdefizit und der Volumenreduktion im Hippocampus gibt. Eine Korrelation zwischen Kortisolspiegel und Hippocampusvolumen

konnte nicht nachgewiesen werden. Die Studie umfasste 61 Patienten über 60 Jahre und 40 Kontrollpersonen.

Wie schon Sheline et al. (1999) zeigen auch Frodel et al. (2002) eine negative Korrelation zwischen der Dauer und Anzahl der depressiven Episoden und dem hippocampalen Volumen. Frodel et al. beschreiben in ihrer Studie eine signifikante Volumenabnahme im rechten und linken Hippocampus. Frodel et al. (2006) bestätigen die Volumenreduktion im rechten und linken Hippocampus, jedoch konnten sie keine Korrelation zwischen der Dauer und Anzahl der Episoden und der Volumenreduktion nachweisen. Auch bei Kontrollaufnahmen nach einem Jahr konnten sie keine Volumenveränderungen nachweisen. Sie beobachteten, dass Patienten mit kleineren Hippocampusvolumen häufiger chronische Verläufe hatten und auch mehr Rezidive aufwiesen.

Bei dem Vergleich von Patienten mit multiplen depressiven Episoden mit Patienten mit einer ersten depressiven Episode und mit Kontrollpersonen konnten MacQueen et al. (2003) Folgendes zeigen: Patienten mit multiplen Episoden wiesen eine signifikante Volumenreduktion im rechten und linken Hippocampus gegenüber Patienten mit einer ersten Episode und gegenüber den Kontrollpersonen auf. Die Patienten mit einer ersten depressiven Episode wiesen keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollpersonengruppe auf. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass die Volumenreduktion mit der Dauer der Erkrankung korreliert.

Um mehr über die Ursachen der Hippocampusvolumenreduktion zu erfahren haben Vythilingam et al. (2002) eine Studie mit depressiven Patienten mit und ohne Kindheitstraumen designed. An der Studie nahmen 21 Patienten mit Depression und Missbrauch in der Kindheit, 11 Patienten mit Depression, jedoch ohne Missbrauch in der Vorgeschichte und 14 gesunde nicht missbrauchte Kontrollpersonen teil. Vythilingam et al. konnten zeigen, dass nur die Patienten mit Missbrauch in der Vorgeschichte eine signifikante Volumenreduktion im Hippocampus aufwiesen. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, dass Stress eine bedeutende Rolle in der Entstehung von der Volumenreduktion im Hippocampus spielt. Da viele Missbrauchsgeschichten aus der Kindheit gar nicht bekannt sind, kann es auch dadurch zu den unterschiedlichen Ergebnissen in der Literatur kommen.

Hippocampus: kein Nachweis von Volumenreduktion

In der Literatur gibt es wesentlich weniger Studien die keine Volumenreduktion im Hippocampus nachweisen konnten. Folgender Abschnitt gibt einen Überblick über die bestehenden Veröffentlichungen ohne Volumenreduktionen. Es wird versucht, die Studien so zu beschreiben, dass eventuelle Ursachen für das Fehlen einer Volumenreduktion erklären könnte.

In der Studie von Vakili et al. (2000) wurden 38 Patienten mit einer ersten depressiven Episode mit 20 Kontrollpersonen verglichen. Vakili et al. konnten keine Volumenreduktion bei den Patienten nachweisen. Diese Studie kommt zu einem ähnlichen Ergebnis wie auch MacQueen et al. (2003), nur vergleichen MacQueen et al. Patienten mit einer ersten depressiven Episode mit Patienten mit multiplen Episoden. Das Fehlen einer Volumenreduktion in der Studie von Vakili et al. kann damit zusammenhängen, dass die Patienten noch keinen langen Krankheitsverlauf aufweisen konnten. Die Ergebnisse sollten in einer longitudinalen Studie kontrolliert werden, um eine eventuelle Volumenabnahme im Krankheitsverlauf nachzuweisen.

Bisher gibt es kaum Daten zu Depressionen bei Kindern und Jugendlichen. Rosso et al. (2005) haben eine Studie mit 20 Kinder und Jugendlichen mit Depression und 24 Kontrollpersonen durchgeführt. Aus der Veröffentlichung wird nicht deutlich, ob es sich um Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden handelt, oder ob es Patienten mit einer Erstmanifestation sind. Rosso et al. konnten in ihrer Studie keine signifikante Volumenreduktion im Hippocampus feststellen. Auch hier ist wieder die Frage, ob die Krankheit schon lange genug bestand, um eine Aussage treffen zu können.

In einer Studie vergleichen Vythilingam et al. (2004) das hippocampale Volumen, das Gedächtnis und den Kortisolspiegel bei depressiven Patienten. Sie konnten keine Volumenreduktion bei den Patienten im Vergleich mit den Kontrollpersonen finden. Die Patienten wiesen Defizite im verzögerten Gedächtnis und im verbalen Teilbereich des Wechsler Memory Scales auf. Für das freie Kortisol im Plasma oder Urin konnte kein Zusammenhang mit dem Hippocampusvolumen oder der Gedächtnisleistung gefunden werden. Vythilingam et al. berücksichtigten die Dauer und Anzahl der einzelnen Episoden, aber sie konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen finden. Weder fanden sie einen Volumenunterschied zwischen Patienten mit einer Erstmanifestation und solchen mit multiplen Episoden, noch fanden sie Unterschiede zwischen der Patientengruppe und der Kontrollpersonengruppe. Die Studie umfasste 38 Patienten und 33 Kontrollpersonen. 31 der 38 Patienten hatten multiple Episoden, die mittlere Episodenanzahl betrug jedoch nur 2,1 mit einer Standardabweichung von 2,5.

Eijndhoven et al. (2008) machten eine Studie mit 20 Patienten die eine Erstmanifestation einer depressiven Erkrankung aufwiesen und verglichen die Patienten mit 20 gesunden Kontrollpersonen. In ihrer Studie konnten sie keine Volumenreduktion für die Hippocampi beschreiben. Wie auch in oben genannten Studien war die Dauer der Erkrankung in diesem Studienkollektiv sehr kurz und kann damit ein Grund für das Fehlen einer Volumenreduktion darstellen.

4.2.2 Vorbefunden zu Amygdalavolumetrie bei major Depression

Zur Amygdalavolumetrie bei Patienten mit Depression gibt es bisher nur wenige Studien und die Studien, die in der Literatur beschrieben sind, haben jeweils nur ein kleines Patientengut mit maximal 30 Patienten. Die Ergebnisse sind noch sehr uneinheitlich.

Alle bisher durchgeführten Studien weisen keine Volumenänderung des Gesamthirnvolumens auf. Die Volumenveränderungen beziehen sich lediglich auf die gemessenen Einzelstrukturen (Amygdala/Hippocampus). Auch in dieser Arbeit zeigte sich keine Volumenänderungen des Gesamthirns oder des intrakraniellen Volumens. Die Volumenreduktionen beziehen sich nur auf den Hippocampus und in geringerem Umfang auf die Amygdala.

Amygdala: Nachweis von Volumenreduktion

Rosso et al. (2005) zeigten in ihrer Studie an 20 Kindern und Jugendlichen mit major Depression, dass sie eine signifikante Verkleinerung der rechten, linken und gesamten Amygdala aufweisen. Sie vermuten, dass die Volumenreduktion in der Amygdala ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer Depression, oder allgemeiner, für Mood disorders in der Kindheit darstellt.

Sheline et al. (1999) beschreiben eine signifikante Volumenreduktion der Amygdala Core Nuclei. Die Volumenreduktion bezieht sich jedoch nur auf die Core Nuclei und nicht auf das Gesamtvolumen. Die verkleinerten Core Nuclei fanden sie in der rechten und in der linken Amygdala. Die Volumenreduktion korreliert mit der Volumenreduktion, die sie im rechten und linken Hippocampus gefunden haben.

Amygdala: Nachweis von Volumenzunahme

Frodel et al. (2002) designten eine Studie in der sie Patienten mit einer Erstmanifestation einer Depression im akuten Stadium mit einer Gruppe von Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden und mit einer gesunden Kontrollpersonengruppe verglichen. Sie konnten zeigen, dass Patienten mit einer akuten ersten Episode signifikant vergrößerte Amygdalae rechts und links im Vergleich mit den Kontrollpersonen und den Patienten mit multiplen Episoden hatten. Sie konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Größe der Amygdalae und der Krankheitsdauer oder der Schwere der Depression nachweisen.

Eijndhoven et al. (2008) untersuchten 20 Patienten mit einer Erstmanifestation einer Depression im akuten Stadium und 20 gesunden Kontrollpersonen. In der Gruppe der Patienten konnten sie eine signifikante Vergrößerung der rechten und linken Amygdala im Vergleich zu

den Kontrollpersonen nachweisen. Zwischen Patienten in Remission und der gesunden Kontrollpersonengruppe konnten keine Unterschiede bezüglich des Amygdalavolumens gezeigt werden. Dieses Ergebnis kommt zu der selben Erkenntnis wie Frodel et al. (2002). Die Vergrößerung der Amygdala korreliert positiv mit der Schwere der depressiven Episode.

4.3 Zum Stellenwert der Ergebnisse dieser Arbeit

In dieser Arbeit zeigte sich bei den Patienten mit Depression ein signifikant vermindertes hippocampales Volumen rechts und links, so wie eine signifikante Volumenreduktion der linken Amygdala. Die Ergebnisse der rechten Amygdala waren nicht signifikant, zeigten jedoch eine Tendenz in Richtung Volumenminderung. In noch größer angelegten Studien könnte man vielleicht eine Volumenreduktion für die rechte Amygdala nachweisen.

Die Volumenreduktion kann im Zusammenhang mit einer Abflachung ihrer Gefühlswelt stehen, an welcher viele der Patienten mit einer major Depression leiden. Ihre emotionale Ansprechbarkeit verringert sich und ihr emotionales Erinnerungsvermögen reduziert sich in hohem Maße.

In dieser Arbeit konnten bisher nicht nachgewiesen werden, ob sich die Volumenreduktion schon bei der Geburt zeigt oder ob sie erst im Laufe der Erkrankung entsteht. Um eine Aussage, zur Entstehung und den Verlauf der Volumenreduktion, machen zu können, braucht man eine Längsschnittstudie, in welcher man die Patienten über einen langen Zeitraum beobachtet. Längsschnittstudien von Sheline et al. (1999) und Frodel et al. (2002) zeigen, dass die Volumenreduktion mit der Anzahl und Dauer der depressiven Episoden korreliert.

Es wurden Angaben zur Medikation der Patienten gemacht. Da alle Patienten unter medikamentöser Therapie standen, war ein Vergleich zwischen Patienten mit und ohne medikamentöser Therapie nicht möglich. Ein weiterer Forschungsansatz wäre, den Einfluss der unterschiedlichen Antidepressiva auf das Volumen von Amygdala und Hippocampus zu untersuchen. Es wäre auch möglich, dass die Dauer der medikamentösen Therapie Einfluss auf die Volumenänderung hat. Dies sind jedoch Fragen, die mit dieser Arbeit nicht beantwortet werden können, da die Arbeit nicht auf diese besondere Fragestellung ausgerichtet ist.

Um die Forschungsergebnisse dieser Arbeit weiter zu erhärten, wäre ein größeres Patientenkollektiv wichtig. Bei einer größer angelegten Studie könnte vielleicht auch eine Volumenreduktion in der rechten Amygdala nachgewiesen werden. Eine Querschnittstudie, wie in dieser Arbeit, zeigte das Volumen immer nur zu einem Zeitpunkt, daher können ein unterschiedlich langer Krankheitsverlauf, das Alter der Patienten und sicher weitere Faktoren die noch nicht bekannt sind, störend auf die Ergebnisse Einfluss nehmen. Eine Längsschnittstudie

wäre daher als Ergänzung zu wünschen.

Die Arbeit konnte die schon mehrfach beschriebene Volumenreduktion im Hippocampus bestätigen. Für die Amygdala konnte zum ersten Mal eine signifikante Volumenreduktionen in der linken Amygdala bei depressiven Patienten nachgewiesen werden. Nur Rosso et al. (2005) konnten bei einer kleinen Untergruppe (Kindern und Jugendlichen), in einer Studie mit 20 Patienten, eine Volumenreduktion nachweisen. Bezüglich der Amygdala ist dies die Arbeit mit der größte Patientenzahl die bisher in einer Studie Amygdalavolumetrie bei Patienten mit Depression durchgeführt hat.

4.4 Methodische Aspekte

4.4.1 Gruppengröße und Studiendesign

Die Gruppengröße war im Gegensatz zu vielen anderen Studien, die sich mit Amygdalavolumetrie befassen, relativ groß, jedoch wäre eine grössere Kontrollpersonen- und Patientenzahl immer wünschenswert, um aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen. Mit einer Gruppengröße von 51 Patienten und 28 Kontrollpersonen ist unsere Studie ausreichend groß angelegt, um die Ergebnisse zu belegen.

4.4.2 Datenakquisition

Bei der Volumetrie ist man auf das Vorliegen von geeigneten Datensätzen angewiesen, um die Volumenveränderungen der definierten Hirnareale (hier: Amygdala und Hippocampus) messen zu können. Die MR-Bilder müssen nach standardisierten Verfahren aufgenommen werden und die Teslaanzahl der MR-Tomographen muss bei allen Patienten und Kontrollpersonen gleich sein. Die Qualität dieser Datensätze war überwiegend gut. Es musste nur ein MR-Datensatz aus der Studie ausgeschlossen werden, da die Bildqualität zu schlecht war und dadurch ein korrektes Messen nicht möglich war. Vermutlich war die Bildqualität auf Grund von Bewegung des Patienten in dem MR-Tomographen während der Messung nicht ausreichend gut gelungen.

4.4.3 Messprotokoll

Die Messungen wurden nach den in Abschnitt 2.2.3 beschriebenen Grenzen durchgeführt.

Die Amygdala ist durch ihre schwerer zu definierenden anatomischen Grenzen noch nicht so oft in Studien vermessen worden. Sie erlangt jedoch zunehmende Aufmerksamkeit. Es gibt

jedoch noch verschiedene Protokolle nach denen sie gemessen wird. In dieser Arbeit wurde nach dem Protokoll von Pruessener et al. (2000) gemessen, die Grenzen sind im Abschnitt 2.2.4 beschrieben.

4.4.4 Systemischer Fehler / Rater Bias

Wenn die Person, welche die Volumetrie vornimmt, Kenntnis über den Datensatz besitzt und somit weiß, ob es sich um einen Patienten oder eine Kontrollperson handelt, könnte sie die Messung dahingehend beeinflussen, dass sie im Sinne der bestehenden Arbeitshypothese misst. Diesen daraus entstehenden Messfehler bezeichnet man als Rater Bias. Um dem vorzubeugen, wurden die Messungen verblindet vorgenommen und somit hatte die messende Person keine Kenntnis über den Datensatz.

4.4.5 Querschnitt- / Längsschnittstudien

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Querschnittstudie. Sie beurteilt das Volumen von Amygdala und Hippocampus nur zu einem Zeitpunkt. Die Intention der Arbeit war es nachzuweisen, ob es grundsätzlich Unterschiede in den Volumina von Hippocampus und Amygdala zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten gibt. Um nun nachzuweisen, ob sich das Volumen im Laufe einer Depression verändert, müsste man eine Längsschnittstudie durchführen. Eine Längsschnittstudie würde die Studienteilnehmer über einen längeren Zeitraum untersuchen und die Volumina im Verlauf bewerten. Damit könnte man auch Unterschiede in den Volumina im Verlauf nachweisen. Eine Längsschnittstudie würde sicher interessante Fragestellungen für weitere Forschungsprojekte geben.

5 Zusammenfassung

Die Depression ist mit einem Lebenszeitrisiko von 15 – 18 % eine sehr häufige Erkrankung. Die Studie in dieser Arbeit ist die erste, die an einem relativ großen Patientenkollektiv Hippocampus- und Amygdalavolumen, mit Hilfe von MRT-Volumetrie, zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen vergleicht.

Es wurden 51 Patienten mit major Depression nach DSM-IV Kriterien und 28 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Von jedem Patienten und jeder Kontrollperson wurde ein 3D-MR-Datensatz generiert und von einem geblindeten Rater volumetrisch vermessen. Die Ergebnisse wurden anhand von Varianzanalysen miteinander verglichen und ausgewertet.

Als Hauptbefund zeigten sich beidseits verkleinerte Hippocampi und links verkleinerte Amygdalae bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Die Gesamthirnvolumina zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten und Kontrollpersonen.

Die Volumenreduktion in Hippocampus und Amygdala spricht gegen eine isolierte Beteiligung des Hippocampus und für eine weitergehende Beteiligung des limbischen Systems bei dem Vorliegen einer Depression. Um die Rolle des limbischen Systems und insbesondere der Amygdala und des Hippocampus bei der Ursache und dem Verlauf einer Depression besser zu verstehen, müssen weitere möglichst groß angelegte Studien durchgeführt werden. Längsschnittstudien wären hilfreich, um die Volumenreduktion im Verlauf der Krankheit zu beurteilen.

Tabellenverzeichnis

1	Geschlechter Kreuztabelle (Asymptomatische Signifikanz 0,183).	20
2	Gruppenstatistik über das Alter von Patienten und Kontrollpersonen	20
3	Statistik zu Dauer, Länge und Manifestationsalter bei Depression	21
4	Statistik zu antidepressiver Medikation	21
5	Hippocampus-, Amygdala-, Gesamthirn- und intrakranielle Volumina	27
6	Volumina von Amygdala und Hippocampus relativiert am Gesamthirnvolumen (Für die Signifikanz siehe Tabelle 7).	28
7	F-Werte und Signifikanz der gemessenen Volumina relativiert am Gesamthirn- volumen	28

Abbildungsverzeichnis

1	MRT-Bild des Kopfes mit Messung der Amygdala	25
2	MRT-Bild des Kopfes mit Messung des Hippocampus	26

Literaturverzeichnis

- Armanini MP, Hutchins C, Stein BA, Sapolsky RM. Glucocorticoid endangerment of hippocampal neurons in NMDA-receptor dependent. *Brain Research* 1990; 532: 7-12
- Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Hu J, Wu H, Patel M. Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. *Psychol Med.* 1999; 29: 629-638
- Axelson DA, Doraiswamy PM, McDonald WM, Boyko OB, Tupler LA, Patterson LJ. Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Res* 1993; 47: 163-173
- Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006; 6: 79-85
- Bremner JD, Scott TM, Delaney RC, Southwick SM, Mason JW, Johnson DR. Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1015-1009
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 115-117
- Brunnhuber S, Frauenknecht S, Lieb K. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie.* München: Elsevier Urban & Fischer, 2005
- Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower Hippocampal Volume in Patient suffering from Depression: A Meta-Analys. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 598-607
- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James MM, Konfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E. Neuroendocrine evaluation of depression in borderline patients. *Psychiatr lin North Am* 1981; 4: 89-99
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386-389
- Cervilla JA, Molina E, Rivera M. The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotyp: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 748-755
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC. Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 7-16
- Cools R, Calder AJ, Lawrence AD. Individual differences in the threat sensitivity predict serotonergic modulation of amygdala response to fearful faces. *Psychopharmacologie* 2005; 180: 670-679

- Dunn AJ, Swiergiel AH, Palmarchouk V. Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor-norepinephrine interactions during stress. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1018: 25-34
- Duus P. *Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Physiologie*. Stuttgart-New York: Thieme, 1995
- Eijndhove van P, Wingena van G, Oijena van K, Rijpkema M, Goijb B, Verkesa RJ, Voshaara RO, Fernandez G, Buitelaar J, Tendolkara I. Amygdala Volume Marks the Acute State in the Early Course of Depression. *Biol Psychiatry* 2008; 65: 812-818
- Firk C, Markus CR. Review: Serotonin by stress interaction: a susceptibility factor for the development of depression? *J Psychopharmacol* 2007; 21: 538-544
- Frodel T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jäger M. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1112-1118
- Frodel T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Jäger M, Groll C. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 338-344
- Frodel T, Meisenzahl EM, Zill P, Baghai T, Rujescu D, Leisinger G, Bottlender R, Schüle C, Zwanzger P, Engel RR, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Möller HJ. Reduced Hippocampal Volumes Associated With the Long Variant of the Serotonin Transporter Polymorphism in Major Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 177-183
- Frodel T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jäger M, Kümmler P, Bottlender R, Zetzsche T, Born C, Leisinger G, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl E. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 316-325
- Frodel T, Jäger M, Smajstrlova I, Born C, Bottler R, Palladino T, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Effect of hippocampal and amygdala volumes in clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33: 423-430
- Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proc Assoc Am Physicians* 1999; 111: 22-34
- Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 952-959

- Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 641-648
- Hickie I, Naismith S, Ward PB, Turner K, Scott E, Mitchell P, Wilhem K, Parker G. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patient with early- and late-onset depression. *British Journal of Psychiatry* 2005; 186: 197-202
- Hsieh MH, McQuoid DR, Levy RM, Payne ME, MacFall JR, Steffens DC. Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 519-525.
- Kandel ER, Schwartz JM, Jessell TM (Hrsg.). *Neurowissenschaften, eine Einführung*. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg-Berlin-Oxford 1995
- Kaufmann J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H. Brain-derived neurotrophic factor 5-HTTLPR gene interaction and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 673-680
- Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J. The interaction of stressful life events and the serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 529-535
- Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1693-1699
- de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 463-475
- Lange C, Irle E. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med* 2004; 34: 1059-1064.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527-1531
- MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1387-1392
- Makino S, Hashimoto K, Gold PW. Multiple feedback mechanisms activating corticotropin-releasing hormone system in the brain during stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73: 147-158

- Marije aan het Rot PhD, Sanhay J, Mathew MD, Dennis S, Scharney MD. Neurobiological mechanisms in major depressiv disorder. *CMAJ* 2009; 180: 305-312
- Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 73-83
- Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med* 2000; 30: 117-125
- Munafo MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 852-857
- Nestler EJ, Carlezon WA Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1151-1159
- Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charne DS, Drevets WC. Reduced Hippocampal Volume in Unmedicated Remitted Patients with Major Depression Versus Control Subjects. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 935-937
- OBrien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A Longitudinal Study of Hippocampal Volume, Cortisol Levels, and Cognition in Older Depressed Subjects. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2081-2090
- Pantel J, Schroeder J, Essig M, Popp D, Dech H, Knopp MV. Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. *J Affect Disord* 1997; 42: 69-83
- Pine DS. Developmental psychobiology and response to threats: relevance to trauma in children and adolescents. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 796-808
- Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 83-89
- Pruessener JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani S, Lupien S, Evans AS. Volumetry of Hippocampus and Amygdala with High-resolution MRI and Three-dimensional Analyse Software: Minimizing the Discrepancies between Laboratories. *Cerebral Cortex* 2000; 10: 433-442
- Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 21-26

- Rusch BD, Abercrombie HC, Oakes TR, Schaefer SM, Davidson RJ. Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: Relations to anxiety symptoms. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 960-964
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. Prolonged glucocorticoid exposure reduces hippocampal neuron number: implications for aging. *J Neurosci* 1985; 5: 1222-1227
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The adrenocortical axis in the aged rat: impaired sensitivity to both fast and delayed feedback inhibition. *Neurobiol Aging* 1986; 7: 331-335
- Sapolsky RM. *Stress, the Aging Brain, and the Mechanisms of Neuron Death*. Cambridge, MA, US: The MIT Press; 1992
- Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 527-532
- Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3908-3913
- Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998; 9: 2023-2028
- Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 1999; 19: 5034-5043
- Siegle GJ, Konecky RO, Thase ME, Carter CS. Relationships between amygdala volume and activity during emotional information processing tasks in depressed and never-depressed individuals: an fMRI investigation. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 985: 481-484
- Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 301-309
- Trepel M. *Neuroanatomie Struktur und Funktion*. München-Stuttgart-Jena-Lübeck-Ulm: Urban & Fischer, 1999
- Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: A magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1087-1090
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1957-1966

- Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2072-2080
- Vythilingam M, Vermetten E, Anderson G, Luckenbaugh D, Anderson E, Snow J, Staib L, Charney D, Bremner J. Hippocampal Volume, Memory, and Cortisol Status in Major Depressive Disorder: Effects of Treatment. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 101-112
- Watanabe Y, Gould E, McEwen BS. Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Res* 1992; 588: 341-345
- Wichers M, Kenis G, Jacobs N, Mengelers R, Derom C, Vlietinck R, van Os J. The BDNF Val(66)Met x 5-HTTLPR x child adversity interaction and depressive symptoms: an attempt at replication. *Am j Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 120-123
- Wong ML, Kling MA, Munson PJ. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormon. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 325-330
- Woolley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 1990; 531: 225-231
- Young EA, Akana S, Dallman MF. Decreased sensitivity to glucocorticoid fast feedback in chronically stressed rats. *Neuroendocrinology* 1990; 51: 536-542
- Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 693-699
- Zalsman G, Huang Y-y, Oquendo MA, Burke AK, Hu XZ, Brent DA, Ellis SP, Goldman D, Mann JJ. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1588-1593