

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Tilo Kircher
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Amygdala-Volumenveränderung bei Depression?
Entwicklung und Anwendung eines Segmentierprotokolls
für hochauflösende MRT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Leonard Wulff aus Dortmund

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 31.01.2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. Helmut Schäfer
Referent: Herr Prof. Dr. Carsten Konrad
1. Korreferent: Herr Prof. Dr. Siegfried Bien

„Auf jeden Fall müssen die Menschen wissen, dass die einzige Quelle von Lust und Freude, Lachen und Scherzen sowie auch von Traurigkeit und Sorgen, Dysphorie und Weinen das Gehirn ist. [...]

Durch das Gehirn werden wir verrückt oder geraten in Rage, wir bekommen Ängste und Befürchtungen, die uns in der Nacht oder auch tagsüber befallen, und Schlaflosigkeit, oder wir machen Fehler, wir machen uns grundlose Sorgen, wir sind unfähig, die Realität zu erkennen und stehen teilnahmslos dem gewöhnlichen sozialen Leben gegenüber. Alle diese Dinge erleiden wir durch das Gehirn, wenn es nicht gesund ist...“

(Hippokrates von Kos, Über die heilige Krankheit, zitiert nach Marneros 2009)

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Die unipolare Depression	1
1.2	Die Bedeutung der Amygdala.....	4
1.2.1	Anatomie	4
1.2.2	Einordnung in neuroanatomische und funktionelle Netzwerke	7
1.3	Psychiatrisch-neuroanatomische Zusammenhänge	9
1.3.1	Das Gehirn bei depressiver Störung	10
1.3.2	Volumenveränderung der Amygdala bei depressiver Störung: Ursache und Wirkung.....	13
1.4	Grundlagen der MRT-Morphometrie.....	15
1.5	Die Amygdalamorphometrie bis heute.....	17
1.5.1	Etablierte Segmentierungsprotokolle.....	17
1.5.2	Die Amygdalamorphometrie beim Gesunden: Normwerte und Einflussgrößen	18
1.5.3	Die Amygdalamorphometrie bei depressiv Erkrankten.....	20
1.5.4	Herausforderungen in der Amygdalamorphometrie.....	24
1.6	Hintergrund, Ziele und Hypothesen dieser Arbeit	27
2	Methoden.....	29
2.1	Entwicklung eines eigenen Protokolls.....	29
2.1.1	Sammlung bisheriger Segmentierprotokolle und Begrenzungen... ..	29
2.1.2	Gewinnung und Verarbeitung der CMRT-Datensätze	29
2.1.3	Einschätzung der Validität und Objektivität der Grenzvorgaben....	30
2.1.4	Überprüfung der Reliabilität.....	31
2.2	Durchführung der Morphometrie in einer Stichprobe aus Depressionspatienten und Gesunden.....	31
2.2.1	Untersuchte Patienten und Probanden	31

2.2.2	Statistische Auswertungsverfahren	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Bisherige Protokolle zur Amygdalasegmentierung	33
3.2	Entwicklung eines eigenen Protokolls.....	35
3.2.1	Überprüfung bisheriger Protokolle in Testdatensätzen.....	35
3.2.2	Grundlagen zur Erstellung eines eigenen Protokolls.....	36
3.3	Beschreibung des neu entwickelten Protokolls.....	37
3.3.1	Vorbereitendes Segmentieren in den Hilfsebenen	37
3.3.2	Anatomische Grenzen der Amygdala in der MRT-Bildgebung bei koronarer Schnittebene	40
3.4	Prüfung der Qualität des neu entwickelten Protokolls.....	44
3.4.1	Objektivität und Validität	44
3.4.2	Reliabilität.....	44
3.5	Auswertung der Depressionsstudie	45
3.5.1	Statistische Auswertung der Studienpopulation	45
3.5.2	Auswertung der Zusammenhänge zwischen morphometrischen und patientenbezogenen Faktoren.....	45
3.5.3	Ergebnisse der Depressionsstudie.....	47
3.5.4	Einfluss klinischer und physiologischer Faktoren	48
4	Diskussion	50
4.1	Bewertung der Rechercheergebnisse.....	51
4.1.1	Bisherige Protokolle	51
4.1.2	Bisherige Ergebnisse der Amygdalavolumetrie	52
4.2	Bewertung des neu entwickelten Protokolls	54
4.2.1	Vergleich mit bisherigen Protokollen	54
4.2.2	Reliabilität und Validität	59
4.2.3	Vereinheitlichung des Segmentierablaufs	60

4.2.4	Gesamtbewertung	60
4.3	Bewertung der Stichprobenuntersuchung (Amygdalavolumina von Depressionspatienten und Gesunden)	62
4.3.1	Ergebnisse der Depressionsstudie	62
4.3.2	Vergleich der Depressionsstudie mit früheren Arbeiten	62
4.4	Limitationen	69
4.5	Fazit und Ausblick.....	71
5	Anhang	IX
5.1	Literaturverzeichnis.....	IX
5.2	Abkürzungsverzeichnis.....	XXIV
5.3	Abbildungsverzeichnis	XXVII
5.4	Tabellenverzeichnis	XXVIII
5.5	DSM-IV Kriterien für eine Episode einer Major Depression	XXIX
5.6	Tracingprotokoll für die Amygdala	XXX
6	Persönliche Daten und Erklärungen	XXXIV
6.1	Lebenslauf	XXXIV
6.2	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	XXXV
6.3	Danksagung	XXXV

Zusammenfassung

Die unipolare Depression ist eine weltweit führende Ursache von Arbeitsunfähigkeit und Verlust an Lebensqualität. Es besteht daher ein großes Interesse an der Erforschung ihrer Pathogenese. In verschiedenen Hirnregionen wurden neuroanatomische Depressionsnetzwerke identifiziert in denen die Amygdala, ein Kerngebiet des limbischen Systems, einen der Knotenpunkte darstellt. Mittels morphometrischer Messungen im MRT wurden bei depressiven Menschen Volumenveränderungen der Amygdala festgestellt, bisherige Ergebnisse waren jedoch nicht einheitlich. Gründe für diese Divergenz sind möglicherweise nicht nur Unterschiede in den Segmentierprotokollen, sondern auch bisher unbekannte Einflussgrößen des Amygdalavolumens.

Nach Evaluation bisheriger Segmentierprotokolle und ihrer neuroradiologischen Grenzlinien wurde in dieser Arbeit ein neues Protokoll zur Anwendung bei hoch auflösenden 3-Tesla-MR-Tomogrammen entwickelt. Durch die hohe Qualität der MRT und die im neuen Protokoll angewendete schrittweise Segmentierung aller drei Raumebenen konnte ein hoch reliables und valides Messinstrument des Amygdalavolumens entwickelt werden. Eine Anwendung dieses Protokolls auf MRT von depressiven Menschen und Gesunden zeigte eine signifikante bilaterale Volumenminderung der Amygdala bei Erkrankten. Es bestand ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und dem Ausmaß der Volumenminderung der rechten Amygdala.

Die MRT-Morphometrie gibt methodenbedingt (Qualitätsverlust unter anderem durch Digitalisierung im MRT und durch Messungenauigkeit bei der Segmentierung) nur ein indirektes Abbild der tatsächlichen Neuroanatomie wieder. Trotz fehlender Genauigkeit absoluter Messungen ist es aber möglich, relative Zusammenhänge aufzuweisen. Durch eine zukünftige weitere Verbesserung der MR-Technik und für die Bildqualität optimierte Segmentierprotokolle wird die Messungenauigkeit sinken; die Verzerrung zwischen der Amygdala in vivo und ihrem segmentierten Abbild wird weiter minimiert werden. Perspektivisch ist eine Vereinheitlichung der Protokolle und Messinstrumente wünschenswert. So könnten die Ergebnisse verschiedener Studien miteinander verglichen und damit pathologische Muster leichter identifiziert werden.

Abstract

Unipolar Depression is one of the leading causes of disability and loss of quality of life. Research on its pathogenesis could provide information about influencing pathological and physiological factors and possibly new options in treating the disease. The amygdala, part of the limbic system, has been identified as a part of neuroanatomical networks of depression.

Morphometric measurement of the amygdala in MRI revealed differences in volume, comparing major depressive disorder (MDD) patients and healthy controls. Yet, the results have been inconsistent so far. Different approaches in segmentation, quality of MRI but also hitherto unknown other influencing factors on amygdala volume may account for these discrepancies.

For this study, a new segmentation protocol for use in high definition 3-Tesla-MRI was defined. Neuroanatomical boundaries and landmarks of earlier segmentation protocols were taken into account. Using all three dimensions to simplify separation from other structures, a highly reliable and valid instrument for measuring the amygdala could be provided.

The new protocol was applied on MR images of MDD patients and healthy controls. A significant bilateral reduction of amygdala volume in patients could be shown. Evidence suggests that duration of the illness is linked to the degree of right amygdala volume reduction.

MRI morphometry is only able to deliver an indirect copy of the real neuroanatomy, e.g. there is a loss of quality as a consequence of digitalizing in MRI and of inaccuracy in segmentation. In spite of imprecise absolute measurement, relative connections in clinical clusters can be shown. With future further improvement of MRI technology and accompanying adapted segmentation protocols, the inaccuracy of measurement will be reduced and the distortion between the amygdala in vivo and its segmented image will be diminished.

Segmentation protocols must probably be adapted with increasing quality of the utilized MRI. Standardizing protocols and measuring instruments however is desirable to allow comparing the results of different studies and facilitate identification of pathological patterns.

1 Einleitung

Melancholie, Acedia, Trübsinn – Depression. Die Erkrankung der Gefühlschwere wird schon seit Hippokrates' Zeiten (um 400 v. Chr.) beschrieben und erforscht. Viele Aspekte der Depression, insbesondere hinsichtlich ihrer Ätiologie und Pathogenese, liegen trotzdem auch heute noch im Dunkeln.

Die Erforschung der Krankheitsursache könnte zur Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Optionen führen. Untersuchungsschwerpunkt ist hierbei das Gehirn, insbesondere die Zentren von Affektempfindung und -regulation. Mithilfe moderner bildgebender Verfahren wird seit einigen Jahren versucht, die neuroanatomischen und funktionellen Strukturveränderungen zu identifizieren, die an der Entwicklung depressiver Störungen beteiligt sind.

Für diese Arbeit wurde eine für die Pathogenese der Depression bedeutsame limbische Struktur, die Amygdala, untersucht. Ziel war die Entwicklung eines Segmentierprotokolls, um das Volumen der Amygdala mittels MR-Tomogrammen hochreliabel bestimmen zu können und mithilfe dieses Protokolls Strukturunterschiede zwischen Gesunden und Menschen mit Depressionserkrankung zu untersuchen.

1.1 Die unipolare Depression

Definition

Der Begriff Depression (lat. *deprimere*: niederdrücken, herabziehen) ist ein Sammelbegriff für affektive Erkrankungen, deren Merkmal „depressive Verstimmungszustände mit gedrückter, pessimistischer Stimmungslage, Niedergeschlagenheit, Verzagtheit, Antriebsminderung, Erschöpfungsgefühl etc.“ sind (Reuter, 2006).

Im Speziellen ist mit dem Begriff der Depression meist die unipolare schwere depressive Erkrankung gemeint, die auch Gegenstand dieser Untersuchung ist und im Folgenden kurz beschrieben werden soll.

Einteilung der unipolaren Depressionen

Die systematische Einteilung depressiver Erkrankungen erfolgt bisher mangels biologisch objektivierbarer Parameter mithilfe der klinischen Symptomatik.

Durch die Vielzahl einzelner Entitäten, sowie ihrer Unterschiede in Symptomatik, Therapie und Prognose, wurde diese Systematik allerdings auch noch in den letzten Jahrzehnten wiederholt verändert. Die frühere Einteilung in endogene (spontane) und exogene (neurotische, reaktive) Depression wird im klinischen und wissenschaftlichen Alltag nur noch selten verwendet. Stattdessen erfolgt in den gängigen Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM V eine Einteilung nach Schweregrad in leichte, mittelschwere und schwere depressive Episode (ICD-10) beziehungsweise in die *minore* und *major* Form (DSM V).

Die in dieser Arbeit verwendeten Kriterien für eine *major depressive disorder* (MDD) sind im DSM IV bestimmt.¹

Epidemiologie der unipolaren MDD

Die MDD ist eine Volkskrankheit mit einer seit Jahren hohen Prävalenz. Eine Schätzung der WHO sah die unipolare MDD im Jahre 1999 in der Rangfolge nach Verlust an Lebenszeit auf Rang fünf (59,03 Millionen DALYs, *disability-adjusted life-years*) und prognostizierte für das Jahr 2020 ihren Aufstieg zur zweithäufigsten Ursache (Michaud et al., 2001). Weltweit sind mittlerweile etwa 151,2 Millionen Menschen erkrankt (WHO Department of Health Statistics and Informatics, 2008).

Die gesundheitsökonomische und epidemiologische Bedeutung der MDD ist enorm: Sie ist nicht nur a priori eine schwer beeinträchtigende und lebensbedrohliche Erkrankung. Sie wirkt sich zudem negativ auf Morbidität, Mortalität und Prognose somatischer Erkrankungen aus und kann vice versa auch durch diese ausgelöst werden (Evans, Charney, 2003).

Unterschätzung der Erkrankung

Trotzdem wird die Depression häufig unterschätzt und unterbehandelt. So wird zum Beispiel nur bei der Hälfte der Depressionspatienten² in hausärztlicher Behandlung die Krankheit erkannt, und von diesen wieder nur jeder Vierte ausreichend behandelt. Gründe für diese Unterversorgung sind unter anderem die

¹ Falls im Folgenden der Begriff „Depression“ verwendet wird, ist immer die unipolare *major depressive disorder* (MDD) gemäß der DSM-IV Kriterien gemeint. Diese sind im Anhang in Kapitel 5.5 aufgeführt.

² In dieser Arbeit wird bei Erwähnung gemischtgeschlechtlicher Gruppen das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind dann, sofern nicht explizit anders angegeben, beide Geschlechter. Aus Gründen der Lesbarkeit wird auf die Nennung beider Formen verzichtet.

Unterschätzung der Krankheitsschwere sowie der immer noch anzutreffende Irrglaube, es handele sich bei der Depression um keine ernstzunehmende, „richtige“ Erkrankung (Hegerl et al., 2003).

In der Bevölkerung ist zudem der Depressionsbegriff häufig nur unscharf abgegrenzt und umfasst ein breiteres Symptomspektrum als in der klinischen Definition. Obwohl durch Aufklärungskampagnen die Depression mittlerweile allgemein als behandlungswürdige Erkrankung beurteilt wird, ist die Akzeptanz der Pharmakotherapie immer noch niedrig; auch wird die biologische Komponente der Depression häufig nicht wahrgenommen und die Erkrankung als „Willensschwäche“ abgetan (Althaus et al., 2002).

Therapie

Eine Therapie depressiver Erkrankungen ist seit Entwicklung der Antidepressiva in den meisten Fällen gut möglich. Antidepressiv wirkende Psychopharmaka verändern Konzentration oder Rezeptoren von Neurotransmittern (z. B. Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, Melatonin) und beeinflussen dadurch Stimmung und Antrieb.

Nicht-medikamentöse Therapieverfahren umfassen die Psychotherapie, chronotherapeutische Verfahren (Schlafregulation oder -entzug), Lichttherapie und Bewegungstherapie. Weitere physikalische Therapieverfahren sind Elektrokonvulsionstherapie (EKT), Tiefenhirnstimulation (*deep brain stimulation*, DBS), transkranielle Magnetstimulation (TMS) oder Vagusnervstimulation (Möller et al., 2003).

Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiopathogenese der unipolaren Depression ist noch nicht endgültig geklärt. Als gesichert kann gelten, dass eine multifaktorielle Ätiologie mit biologischen, psychologischen und soziokulturellen Ursachen zu Grunde liegt, die in einer Regulationsstörung der Neurotransmittersysteme resultiert (Kalia, 2005). Nach der Vulnerabilitäts-Stress-Hypothese addieren sich belastende Lebensereignisse auf der Basis einer individuellen Vulnerabilität auf, bis die Schwelle zur Erkrankung überschritten ist. Die Entwicklung einer depressiven Erkrankung durch Störung oder Ausfall nur eines einzigen Systems gilt als unwahrscheinlich, da die neuromodulatorischen Systeme untereinander verknüpft sind und die Ätiologie wesentlich komplexer sein muss (Möller et al., 2003).

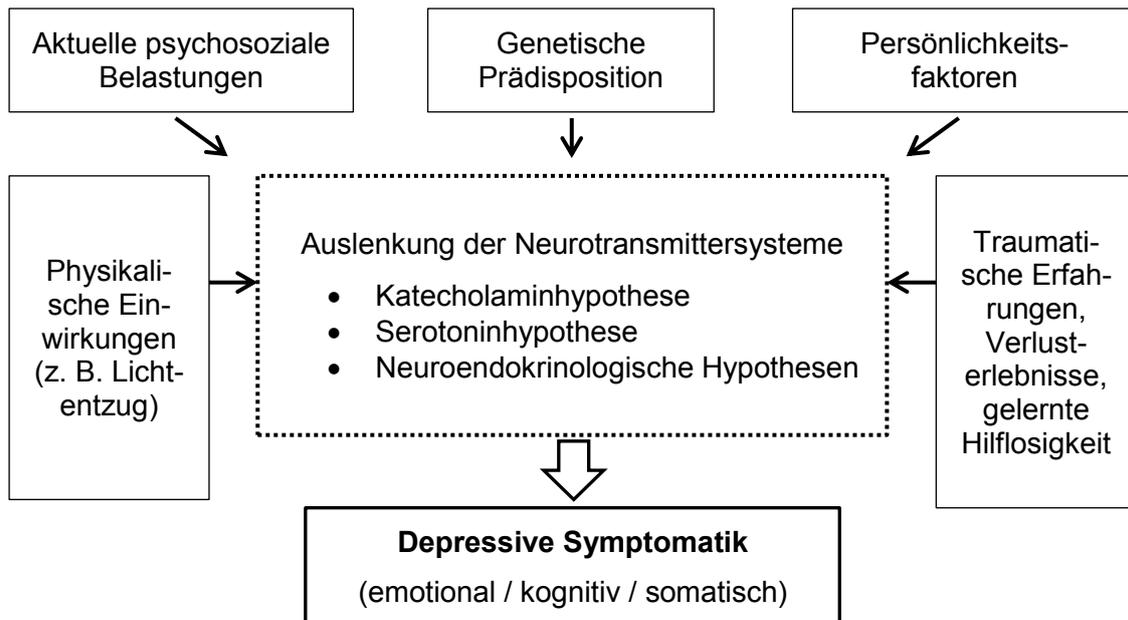


Abbildung 1: Modellvorstellungen zur Ätiopathogenese von Depressionen (modifiziert nach Möller et al., 2003, S. 1161).

Viele Details der zu den Störungen der Neurotransmitter führenden pathobiochemischen, pathophysiologischen und mikropathologischen Veränderungen sind unbekannt. In den letzten Jahren gab es aber enorme Fortschritte in der Erforschung der neurobiologischen Pathogenese der Depression; insbesondere durch die Identifikation von Genvariationen sowie die Beobachtung neurobiochemischer und neuroanatomischer Veränderungen (Kalia, 2005).

Die Aufdeckung des genauen Pathomechanismus verspräche eine effizientere Therapie auf Basis einer biologischen Klassifikation (Konarski et al., 2008). Die Identifizierung messbarer Veränderungen könnte zudem hilfreich für die Früherkennung, die Diagnose und die Prophylaxe der Erkrankung sein.

1.2 Die Bedeutung der Amygdala

1.2.1 Anatomie

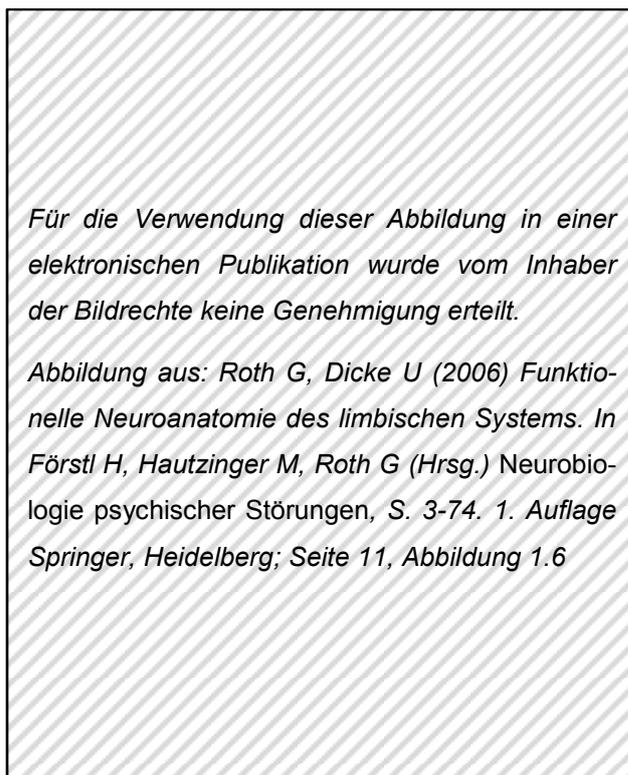
Als Amygdala (vom altgriechischen *ἀμύγδαλον*) oder Mandelkern wird ein Komplex grauer Substanz bezeichnet, der sich im superomedialen Abschnitt des Temporallappens, direkt anterior des Uncus und des Hippocampus befindet, und Teil des limbischen Systems ist (Amunts et al., 2005).

Aufbau

Die genaue Definition der zur Amygdala gehörenden Kerngebiete ist umstritten, da einige Kerngebiete stärkere Verbindungen zu umgebenden Strukturen

haben als zu anderen Amygdalakernen, und umgekehrt bei einigen umgebenden Strukturen eine starke funktionelle Verbindung zur Amygdala besteht. Die Zuordnung zu anatomischen Gruppen ist ebenfalls nicht eindeutig (Swanson, Petrovich, 1998; McDonald, 2003).

Die klassische Einteilung beinhaltet zehn Kerngebiete in vier Gruppen: Vier Nuclei und die amygdalohippocampale Übergangsregion in der kortikalen Kerngruppe, ein Nucleus in der medialen Amygdala, zwei Nuclei sowie anteriores amygdaloides Areal und amygdalostriatales Übergangsareal in der zentralen Amygdala, drei Nuclei in der basolateralen Gruppe. Die Nuclei bilden dabei kein kompaktes Kerngebiet, sondern einen eher lockeren Komplex (Amunts et al., 2005). Ein umfassenderes Konzept zählt zu einer sogenannten „erweiterten Amygdala“ außerdem noch einige funktionell stark verknüpfte Regionen, darunter den Ncl. interstitialis der Stria terminalis (de Olmos, Heimer, 1999).



- 1 - Tractus olfactorius
- 2 - Commissura anterior
- 3 - Tractus diagonalis Broca
- 4 - Pedunculum thalami inferior
- 5 - Fasc. telencephalicus medialis
- 6 - Basale Amygdalastrahlung
- 7 - Ncl. corticalis amygdalae
- 8 - Ncl. anterior amygdalae
- 9 - Ncl. lateralis amygdalae
- 10 - Ncl. centralis amygdalae
- 11 - Ncl. medialis amygdalae
- 12 - Ncl. basalis amygdalae
- 13 - Hypothalamus lateralis
- 14 - Stria medullaris
- 15 - Ncl. medialis thalami
- 16 - Stria terminalis

Für die Verwendung dieser Abbildung in einer elektronischen Publikation wurde vom Inhaber der Bildrechte keine Genehmigung erteilt.

Abbildung aus: Roth G, Dicke U (2006) Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In Förstl H, Hautzinger M, Roth G (Hrsg.) Neurobiologie psychischer Störungen, S. 3-74. 1. Auflage Springer, Heidelberg; Seite 11, Abbildung 1.6

Abbildung 2: Amygdala-Kerngebiete und wichtigsten Faserzüge. Aufsichtsdarstellung; links ist medial, oben ist rostral (modifiziert nach: Roth, Dicke, 2006, S. 11 Abb. 1.6)

Abgesehen von der anatomischen Gruppierung gibt es eine funktionelle Gliederung, die auf Untersuchungen an Ratten basiert und in vier Bereiche unterteilt:

- akzessorisch-olfaktorischer Teil, dieser ist hauptsächlich in der medialen Amygdala gelegen;

- olfaktorischer Teil, hauptsächlich in den kortikalen Kernen gelegen;
- viszeral-vegetativer Teil, hauptsächlich in zentraler und medialer Amygdala, Ncl. supracapsularis sowie Teilen angrenzender Kerngebiete (Ncl. sublenticularis) gelegen;
- ein Bereich zur affektiven Verarbeitung von Informationen und emotionaler Konditionierung, vor allem in lateralem, basolateralem und basomedialem Anteil der Amygdala gelegen (Roth, Dicke, 2006; Swanson, Petrovich, 1998).

Die Form der Amygdala ist ovoid, in postmortalen histologischen Messungen wurde ihre Größe je nach Grenzdefinition bei durchschnittlich 1,24 cm³ bzw. 1,63 cm³ bestimmt (Brabec et al., 2010).

Angrenzende Strukturen

Zu einigen die Amygdala umgebenden Strukturen besteht enger Kontakt. Die Amygdala liegt dem Caput hippocampi anterosuperior auf und wird von diesem nur durch den Alveus, einer dünnen Schicht weißer Substanz, sowie dem Recessus unci des Unterhorns des Seitenventrikels getrennt. Nach superomedial bildet die Amygdala mit dem Gyrus semilunaris einen Teil der inneren Hirnoberfläche aus; der Gyrus semilunaris ist vom inferior liegenden Cortex entorhinalis durch den Sulcus semilunaris abgegrenzt. Nach anterior grenzt die Amygdala direkt an anteroinferiore Anteile des Claustrums sowie den Cortex piriformis und anteriore Anteile des Cortex entorhinalis (Watson et al., 1992; Mai et al., 2008). Die übrigen umliegenden Strukturen sind von der Amygdala durch breitere Abschnitte weißer Substanz getrennt. Die Commissura anterior trennt nach superior und lateral Putamen und posteriore Anteile des Claustrums ab; nach inferior grenzt weiße Substanz zum Cortex perirhinalis ab.

Bedeutung für affektive Funktionen

Die funktionelle Bedeutung der Amygdala lag noch im Dunkeln, auch als ihre Mikrostruktur und Faserverbindungen schon bekannt waren. Lange Zeit wurde aufgrund von Beobachtungen am Tiermodell die Funktion im Bereich des Geruchssinnes vermutet. Nach Analyse der Faserverbindungen bei menschlichen Amygdalae vermutete man schon 1928 hingegen zu Recht, ihre Aufgabe läge in der „Verarbeitung bereits in anderen Zentren modifizierter sensorischer Reize“ (Hilpert, 1928).

Nach Läsionsstudien und Untersuchungen an Ratten schien sich eine hauptsächlichliche Bedeutung der Amygdala als Angstzentrum des Gehirns herauszukristallisieren. In der Tat gibt es mehrere Fallberichte von Patienten mit Urbach-Wiethe-Erkrankung, welche zu bilateraler Amygdalazerstörung führt, bei denen eindrucksvoll ein Ausfall des Furchtempfindens auftrat (vgl. z. B. Feinstein et al., 2010).

Studien der letzten Jahre zeigen allerdings, dass die Amygdala auch in der Erzeugung, Verarbeitung und Speicherung anderer Empfindungen involviert ist, sowohl negativer wie als auch positiver (Morrison, Salzman, 2010; Sheline et al., 1998). Die Amygdala hat hierbei eine zentrale Bedeutung für die Bewertung des Affekts von Informationen und Stimuli (Bonilha et al., 2005), außerdem für die Erzeugung und das Abrufen emotionaler Gedächtnisinhalte. Auch bei der Wahrnehmung von Emotionen in fremden Gesichtern (Adolphs et al., 1994) sowie bei der Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerz (Burgmer et al., 2009) ist die Amygdala involviert.

Weitere Funktionen

Von der Affektverarbeitung abgesehen reguliert die Amygdala autonom-vegetative Funktionen, darunter das Herz-Kreislaufsystem, Atmung, Schlafen und Wachen, den Hormonhaushalt sowie das Verhalten auf Stress. Auch im appetitiven Verhalten (z. B. Nahrungsbewertung, Belohnungsverhalten) ist die Amygdala beteiligt.

1.2.2 Einordnung in neuroanatomische und funktionelle Netzwerke

Limbisches System und affektive Verarbeitung

Die Amygdala wird funktionell dem limbischen System zugeordnet. Hierunter zusammengefasst sind Netzwerke verschiedener Kerne im Archicortex und Mesocortex, deren zentrale Aufgabe in der Erzeugung, Verarbeitung und Speicherung von Emotionen liegen. Zum Teil sind auch außerhalb des limbischen Systems liegende Hirnregionen beteiligt, z. B. bei der Wahrnehmung und willkürlichen Steuerung von Emotionen.

Ein Arbeitsmodell zur generellen neuronal-strukturellen affektiven Verarbeitung unterteilt das Affekt-Netzwerk folgendermaßen: Ein ventraler Teil – bestehend aus Amygdala, Insula, ventralem Striatum und ventralen Teilen des anterioren

cingulären Cortex (ACC) und des präfrontalen Cortex (PFC) – ist zuständig für die Zuordnung der emotionalen Bedeutung von Stimuli, Vorbereitung eines angemessenen emotionalen Zustandes und Regulierung von vegetativen Reaktionen. Ein dorsaler Teil – bestehend aus Hippocampus, dorsalen Teilen des ACC und dem PFC – ermöglicht eine willkürliche Einflussnahme und Kontrolle des emotionalen Zustands (Phillips et al., 2003; Lazarus, 1991).

Afferenzen und Efferenzen der Amygdala

Die Amygdala ist stark mit anderen Hirnarealen vernetzt; die meisten Verbindungen bestehen zu anderen Kerngebieten des limbischen Systems.

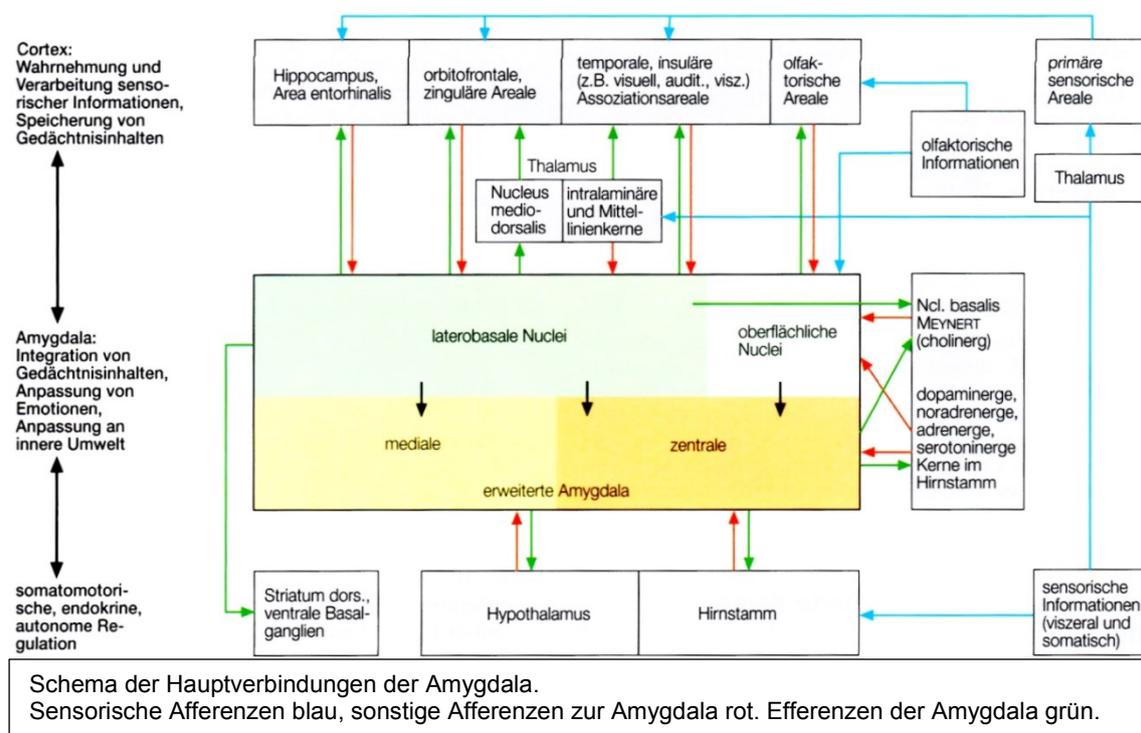


Abbildung 3: Hauptverbindungen der Amygdala (aus: Rager et al., 2004, S. 517, Abb. 12.8-63)

Die wichtigsten efferenten Projektionen der Amygdala gehen zum primären und assoziativen sensorischen Cortex, zum präfrontalen Cortex, zum Hippocampus, zum olfaktorischen Cortex, zum ventralen Striatum (inklusive Ncl. accumbens), zur Stria terminalis, zum Hypothalamus und zum Thalamus.

Die wichtigsten afferenten Projektionen zur Amygdala kommen vom sensorischen- und Assoziationscortex, vom Thalamus, vom Hypothalamus, von monoaminergen Kernen in Locus coeruleus, dopaminerge Kernen, dorsalem Raphekern und vom parabrachialen Kern (Schlöpfer, Frick, 2007).

Besondere Bedeutung der basolateralen Amygdala

Die basolaterale Gruppe bildet den anatomisch größten Teil der gesamten Amygdala. Sie beinhaltet Ncl. lateralis, Ncl. basalis und Ncl. basomedialis, welche visuelle, auditorische und somatosensorische Afferenzen aus dem sensorischen Cortex und dem Thalamus erhalten und eng mit dem Hippocampus sowie assoziativen Cortexarealen verknüpft sind. Die basolaterale Gruppe hat dadurch eine zentrale Funktion für das emotionale Gedächtnis und die emotionale Wahrnehmung (Spampanato et al., 2010).

Einfluss der Amygdala auf die affektverarbeitenden Netzwerke

Durch die Verbindungen zu präfrontalem Cortex, sensorischem Cortex und Hippocampus nimmt die Amygdala Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis, das deklarative Gedächtnis und die Wahrnehmung. Sie spielt dadurch eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Wahrnehmung von Emotionen, insbesondere solchen negativen Inhalts (LeDoux, Phelps, 2008). Auch die Intensität emotionaler Reaktionen wird von der Amygdala reguliert. Die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung scheint die Amygdala ebenfalls zu beeinflussen; Patienten mit Fibromyalgie wiesen eine verkleinerte Amygdala auf (Burgmer et al., 2009).

Die rechte und die linke Amygdala scheinen unterschiedliche Aufgaben in der Verarbeitung von Emotionen wahrzunehmen (Baas et al., 2004; Sergerie et al., 2008). Diese Ergebnisse zur Lateralität sind allerdings widersprüchlich und nicht endgültig. Insbesondere scheint es starke individuelle Unterschiede zu geben (Zald, 2003).

1.3 Psychiatrisch-neuroanatomische Zusammenhänge

Es wurden und werden quantifizierbare neurobiologische Korrelate rein psychiatrischer Erkrankung identifiziert. Zudem deuten die bei Depression festgestellten Veränderungen in Hirnstruktur und -funktion sowie die Höhe der Komorbidität und Verstärkung von neurologischen Erkrankungen stark darauf hin, dass auch die endogene Depression als psychiatrische Erkrankung mit messbaren neuroanatomischen Veränderungen einhergeht (Kanner, 2004). Die lange Zeit vorherrschende Auffassung, dass depressive Störungen kein neuropathologisches Korrelat besitzen, wurde daher revidiert (Vollmert et al., 2004).

Depression als neurobiologisch verifizierbare Erkrankung

Die Depression eines Patienten wird alltäglich und zuverlässig mithilfe einer psychiatrischen Exploration und validierter Scores wie der HAMD (*Hamilton rating scale for depression*) erkannt. Um einen apparativen Nachweis depressionstypischer Pathomechanismen geht es im Rahmen von Studien. Die Untersuchungen tragen hierbei zur Aufklärung der Pathogenese beziehungsweise pathophysiologischer Zusammenhänge zwischen struktureller und funktioneller Hirnveränderungen und klinischer Symptomatik bei. Damit ermöglichen sie auch eine bessere Fassbarkeit dieser Erkrankung. In erster Linie kommen im Rahmen dieser Studien radiologische Methoden zum Einsatz.

Die Aufdeckung der pathophysiologischen und -anatomischen Zusammenhänge sollte auch die Akzeptanz der Depression als ernstzunehmende und konsequent zu therapierende Erkrankung fördern (Kanner, 2004). Die konkret festgestellten Veränderungen werden im Folgenden beschrieben.

1.3.1 Das Gehirn bei depressiver Störung

Anatomische Netzwerke der Depression

Im Rahmen von neuroradiologischen Studien wurden verschiedene Hirnareale identifiziert, die bei Depressionen eine veränderte Form (in der MRT-Morphometrie) beziehungsweise eine abweichende Aktivierung und gestörte neuronale Regelkreise (in der fMRT) aufwiesen. Die bei Depressionserkrankung gestörte affektive Modulation korreliert dabei mit Veränderungen in allocorticalen und neokortikalen Regionen. Diese finden sich: im limbischen System (in Hippocampus, Amygdala, subgenualem Gyrus cinguli und dorsalem anteriorem Gyrus cinguli), in der anterioren Insula, im Hypothalamus, in Teilen des präfrontalen Cortex (orbitofrontaler präfrontaler Cortex, dorsolateraler präfrontaler Cortex), in Teilen der Basalganglien und im posterioren Parietallappen (Vollmert et al., 2004). Für die Entstehung von affektiven Störungen sind also nicht einzelne Hirnareale, sondern dysregulierte Hirnnetzwerke verantwortlich.

Diese Theorie der Depression als Störung eines ausgedehnten Netzwerks wird auch durch die Ergebnisse von funktioneller und morphometrisch-volumetrischer Bildgebung der Amygdala unterstützt (Drevets, 2000).

Einflussfaktoren auf die Depressionsnetzwerke

Einzelne Regionen der Depressionsnetzwerke zeigten je nach Erkrankungsphase und antidepressiver Medikation unterschiedliche Aktivitätszustände (Drevets, 2007). Auch Erkrankungsalter und –schwere wirken sich unterschiedlich auf das Gehirn aus. So wurden zum Beispiel Unterschiede in den Hirnstrukturveränderungen zwischen *late-onset depression* (LOD, Erstmanifestationsalter über 60 Jahre) gegenüber *early-onset depression* (EOD, Erstmanifestationsalter unter 60 Jahre) (Delaloye et al., 2010) oder zwischen LOD mit Suizidalität gegenüber LOD ohne Suizidalität (Hwang et al., 2010) festgestellt.

Depression als Störung der Netzwerkfunktion

Die Veränderungen unterschiedlicher Hirnregionen auf biochemischer und zellulärer Ebene führen auf Makroebene zur funktionellen Störung komplexer affektiver Systeme. Insbesondere die Hippocampus-Amygdala-Formation ist hier von zentraler Bedeutung (Vollmert et al., 2004). Eine Psychotherapie oder Psychopharmaka greifen in diese pathologische limbische Aktivität regulierend ein (Drevets, 2007). Gestörte Regelkreise zwischen orbitofrontalem Cortex und Cortex cingularis anterior sind im Speziellen für eine Störung der affektiven Modulation verantwortlich, was zum depressionstypischen Grübeln und Gedankenkreisen führt – dem Unvermögen, Denkprozesse willkürlich zu steuern (Wagner et al., 2008). Die Dysbalance der emotionsregulierenden Bestandteile des limbischen Systems führt zu typischen Symptomen wie der Unfähigkeit, Emotionen zu kontrollieren, oder zum Fehlen von Emotionen („Gefühl der Gefühllosigkeit“).

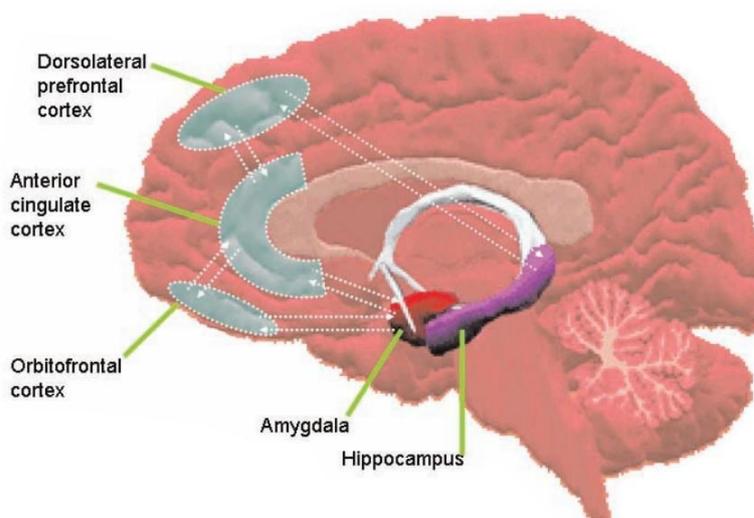


Abbildung 4: Die Hauptpunkte des neuronalen Netzwerks der Depression
(aus: Konarski et al., 2006, S. 49 Fig. 2)

Der Nachteil, dass ein komplexeres System anfälliger für Störungen ist, wird offenbar dadurch ausgeglichen, dass andersherum zum Beispiel selbst der Totalverlust der Amygdala in vergleichsweise eng umschriebenen Funktionsausfällen zu resultieren scheint. So bleiben bei einer alleinigen bilateralen Zerstörung der Amygdala offenbar sämtliche Emotionen (abgesehen vom Furchtempfinden) und neuropsychologisch erfassbaren höheren Hirnfunktionen unbeeinträchtigt (Feinstein et al., 2010).

Elektrische Stimulation als Auslöser und Therapie der Depression

Eindrücklich konnten die Depressionsnetzwerke bei einer Patientin nachgewiesen werden, bei der eine gerichtete elektrische Stimulation zeitlich begrenzte Symptome einer Depression verursachte. Die hierbei und die bei Depression erhöht aktiven Hirnregionen gleichen sich: Die bis dahin psychisch gesunde 65-jährige Parkinsonpatientin klagte während der elektrischen Stimulation einer (in der linken Substantia nigra) fehlplatzierten Tiefenhirnelektrode über eine nach wenigen Sekunden einsetzende, stark ausgeprägte depressive Symptomatik bis hin zu lebensverneinenden Gedanken.

Eine während dieser künstlich hervorgerufenen depressiven Episoden durchgeführte Positronenemissionstomographie zeigte zunächst eine Aktivierung des linken orbitofrontalen Cortex, die sich zur linken Amygdala fortpflanzte; dann eine Aktivierung des linken Globus pallidus mit Ausbreitung zum anterioren Thalamus und schließlich des rechten Parietallappens. Nach Beendigung der Stimulation war die Symptomatik innerhalb von 90 Sekunden vollkommen remittiert, worauf sich eine wenige Minuten andauernde hypomane Stimmungslage anschloss (Bejjani et al., 1999).

Umgekehrt ist ein therapeutischer Effekt elektrischer Erregung (genauer: von Krampfanfällen) bei psychiatrischen Erkrankungen schon seit dem frühen 20. Jahrhundert bekannt. Die genaue therapeutische Wirkungsweise dieser globalen elektrischen Hirnerregung ist unbekannt, wird aber seit langem in der Elektrokonzulsionstherapie genutzt. Zurzeit werden verschiedene Therapieansätze der Tiefenhirnstimulation versucht, um die Depressionsnetzwerke zu normalisieren (Krack et al., 2010; Holtzheimer, Mayberg, 2010).

Neuroplastizität bei Depression und ihre Ursachen

Depression und pathologischer Stress führen in Hippocampus und präfrontalem Cortex zu einem Verlust von Synapsen sowie von neurozellulären und glialen Mikrostrukturen, im Extremfall zur vollständigen Apoptose. Eine Behandlung mit Antidepressiva kann einige dieser Veränderungen aufhalten und zum Teil sogar rückgängig machen (Andrade, Rao, 2010). Hierbei (und auch bei einer EKT) kommt es zu einem erhöhten Spiegel von neurotrophen Faktoren - BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) und VEGF (*vascular endothelial growth factor*) - die neuroplastizitätsfördernd wirken (Pittenger, Duman, 2008). Der BDNF-Spiegel korreliert dabei mit der Schwere der Erkrankung (Konarski et al., 2008).

Sowohl die Depression selbst als auch ihre Therapie fördern also eine Hirnstrukturveränderung. Bei der Depression gehen die Volumenveränderungen mit veränderten Neurotransmitterspiegeln und resultierender Zellschädigung einher. Einen neurotoxischen Effekt hat insbesondere das Stresshormon Cortisol (Bremner et al., 2000; van Eijndhoven et al., 2009).

Auch andere endokrine Dysregulationen können für die Depression ursächlich sein. Bei einem Teil der Patienten sind Stoffwechselstörungen, zum Beispiel Diabetes, für die Pathogenese der Depression und Hirnvolumenveränderungen verantwortlich (McIntyre et al., 2007). Allerdings wurden auch reduzierte Amygdala- und Hippocampusvolumina bei psychisch gesunden Typ-2-Diabetikern gefunden (den Heijer et al., 2003).

1.3.2 Volumenveränderung der Amygdala bei depressiver Störung: Ursache und Wirkung

Die Rolle der Amygdala bei der Verarbeitung von Emotionen ist schon länger bekannt; seit einigen Jahren konnten auch Zusammenhänge zwischen einem veränderten Amygdalavolumen und affektiven Erkrankungen nachgewiesen werden. In der fMRT-Bildgebung bei Depressionspatienten ist einer der häufigsten Befunde die Hyperaktivität der Amygdala (Peluso et al., 2009). Diese Hyperaktivität zeigt sich in Ruhe und bei negativen Stimuli (Bilder oder Gesichtsausdrücke) und ist bei antidepressiver Behandlung mit SSRI weniger stark ausgeprägt (Fitzgerald et al., 2008).

Ebenfalls zu einer erhöhten Aktivität der Amygdala auf Negativreize kommt es bei Vorliegen bestimmter depressionsassoziiierter Risikoallele, besonders deutlich bei einem Polymorphismus des Serotonintransportergens 5-HTTLPR (Dannowski et al., 2009).

Die Tatsache, dass mit steigender Zahl der depressiven Episoden die Frequenz, Schweregrad, Dauer und Behandlungsresistenz der Depression zunehmen, spricht für einen pathologischen Lernprozess mit resultierendem neurostrukturellen Umbau und dauerhaft gesteigerter Aktivität der Amygdala (Andrade, Rao, 2010).

Ursache und Wirkung

Generell ist die Amygdala eine Hirnstruktur mit hoher Befähigung zur Neuroplastizität. Auch im Erwachsenenalter können in dieser Region neue Zellen entstehen (Kronenberg et al., 2009). Mögliche Ursachen für eine Volumenveränderung infolge Depression sind eine Reaktion auf Pharmakotherapie oder chronischen Stress, vermehrte Perfusion und erhöhter Metabolismus, Veränderung der Anzahl oder Größe von Neuronen und Gliazellen oder eine Vergrößerung des interstitiellen Raums (Velakoulis et al., 2006; van Eijndhoven et al., 2009).

Pharmakotherapie: Studien bei nicht medikamentös behandelten Depressionspatienten zeigten eine Volumenreduktion der Amygdala; bei medikamentös behandelten Depressionspatienten zeigten sich erhöhte AG-Volumina (beides im Vergleich zu Gesunden). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Antidepressiva einen Anstieg von BDNF bewirken, welcher die Neurogenese fördert und vor Schädigungen durch Glucocorticoide schützt (Hamilton et al., 2008).

Perfusion und Metabolismus: In fMRT-Untersuchungen zeigte sich, dass Metabolismus und Blutfluss in der Amygdala bei akut depressiven Patienten im Vergleich zu Depressionspatienten in Remission, sowie unabhängig vom Erkrankungszustand im Vergleich zu Gesunden erhöht waren (Drevets, 2007).

Histologische Veränderungen: Histologisch wurde bei Depressionspatienten eine reduzierte Gliazellichte in der linken Amygdala beschrieben (Bowley et al., 2002), die vor allem aus einem Verlust von Oligodendrozyten resultierte (Hamidi et al., 2004).

Einfluss von Stress

Im Gegensatz zu anderen Hirnstrukturen wie dem Hippocampus reagiert die Amygdala auf Stress (ein klassischer Auslöser einer Depression) mit erhöhter Aktivität und Neuroplastizität im Sinne einer Volumenvergrößerung (Pittenger, Duman, 2008; Andrade, Rao, 2010). Im Tierversuch zeigte sich bei Ratten, die über längere Zeit Stress ausgesetzt wurden, ein Umbau (*Remodeling*) der Amygdala im Sinne einer dendritischen Aussprossung. Grund ist eine ständige Aktivierung der basolateralen Amygdala. Dieser Umbau konnte im Versuch durch die Gabe von Lithium verhindert werden (Johnson et al., 2009).

Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, dass Ursache und Wirkung vertauscht sind, das heißt dass die Vergrößerung der Amygdala einer Depression vorangeht beziehungsweise Menschen anfälliger für diese Erkrankung macht (Frodl et al., 2002).

1.4 Grundlagen der MRT-Morphometrie

MRT

Die MRT (Magnetresonanztomographie) ermöglicht die Schnittdarstellung verschiedener Gewebearten am lebenden Menschen und ist die Methode der Wahl zur präzisen Darstellung des Gehirngewebes. Die Bildgewinnung erfordert die Erzeugung eines künstlichen Magnetfeldes; seit der Entwicklung des Prototyps vor mehr als 40 Jahren wurden MRT-Geräte mit immer höheren Magnetfeldstärken entwickelt. Diese ermöglichen höhere Auflösung und Kontrastierung. Zurzeit sind im klinischen Alltag MRT-Geräte mit Feldstärken von 1,5 bis 3 T (Tesla) gebräuchlich, in der Forschung und an spezialisierten Kliniken auch mit höheren Feldstärken.

Morphometrie

Der Begriff Morphometrie bezeichnet die Charakterisierung von Formen durch quantifizierbare Größen, also die präzise Beschreibung der Morphologie einer Struktur. Im Bereich der Psychologie finden sich weit in die Vergangenheit reichende, erfolglose Versuche, von der äußeren Form des Schädels oder des Gehirns auf die Psyche eines Menschen zurückzuschließen. Negativ konnotiert ist hierbei insbesondere die Anfang des 19. Jahrhunderts von Gall begründete Phrenologie. In den letzten Jahrzehnten erlebt die Neuromorphometrie aber

eine Renaissance mit wissenschaftlich fundierten Beobachtungen im Bereich der psychiatrischen Forschung. Diese Erfolge sind zum einen auf einen zunehmenden Kenntnisstand im Bereich der Neuroanatomie als auch auf die weiterentwickelten bildgebenden Verfahren zurückzuführen.

Wenige Jahre nach der ersten magnetresonanztomographischen Darstellung am lebenden Menschen (1977) wurde die erste MRT-Studie am Gehirn psychiatrischer Patienten durchgeführt (Smith et al., 1984). Verwendet wurden Bilder eines 0,3 Tesla MRT mit einer Schichtdicke von 8 mm. Verglichen wurden Abstände und Flächen verschiedener Hirnstrukturen, sowie Dichtewerte einzelner *Regions-of-interest* (ROI); es zeigten sich keine Unterschiede zwischen Schizophrenen und Gesunden. 1990 wurde erstmals die morphometrische Volumetrie eines Hirnareals durchgeführt. Seitdem wurden vielfach volumetrische Messungen durchgeführt, am häufigsten bei Anteilen des limbischen Systems (Bonelli et al., 2006). Volumetrisches Neuroimaging beruht auf der Annahme, dass affektive Erkrankungen mit messbaren Veränderungen in einer regionalen oder globalen Hirnstruktur einhergehen. Es wurden bereits diverse ROI-Unterschiede, teils aber auch ROI-Übereinstimmungen zwischen Patienten mit einer affektiven Erkrankung und Gesunden gemessen (Konarski et al., 2006).

Morphometrietechniken: manuelle Segmentation und VBM

Die häufigsten Verfahren zur MRT-basierten morphometrischen Messung sind die manuelle Segmentation und die automatisierte voxel-basierte Morphometrie (VBM).

Bei der manuellen Segmentation wird die zu untersuchende Hirnregion (ROI) 2-dimensional Schnitt für Schnitt markiert. Aus den so definierten Flächen kann zusammen mit der Schichtdicke das Volumen sowie die 3-dimensionale Form der ROI berechnet werden.

Bei der VBM werden die Dimensionen des zu untersuchenden Gehirns einem normalisierten Standardgehirn angepasst und dabei die Grauwerte der Voxel entsprechend verändert, um danach eine voxelweise Überprüfung auf Unterschiede in der Hirnstruktur durchführen zu können. Dieses Verfahren läuft zum größten Teil automatisiert ab, ist also weniger zeitaufwändig – dafür aber insbesondere für die Untersuchung kleiner Veränderungen ungeeignet (Tittgemeyer, von Cramon, 2004).

1.5 Die Amygdalamorphometrie bis heute

1.5.1 Etablierte Segmentierungsprotokolle

Bisherige Protokolle und Analyse der Objektivität

Die erste Studie zur MRT-Morphometrie der Amygdala wurde im Jahre 1992 veröffentlicht (Watson et al., 1992). Trotz technischer Limitationen (verwendet wurden Tomogramme eines 1,5 Tesla MRT mit einer Schichtdicke von 3 mm) konnte ein reliables Segmentierprotokoll entwickelt werden, das bei vielen folgenden Untersuchungen nicht oder nur geringfügig verändert wurde.

Da die Grenzen der Amygdala aber selbst mikroanatomisch uneinheitlich definiert werden, und sich durch die Limitationen der MRT-Darstellung weitere Einschränkungen der Validität ergeben, existiert bisher kein Goldstandard für die manuelle Segmentierung der Amygdala (Brabec et al., 2010). Stattdessen findet sich ein breites Spektrum an Modifikationen und Hilfsstrukturen (s. Kapitel 3.1, Tabelle 3).

Messung des Amygdala-Hippocampus-Komplexes

In früheren Protokollen wurden häufig Amygdala und Hippocampus zusammen (Amygdala-Hippocampus-Komplex, AHK) oder Amygdala und Hippocampus-Kopf zusammen segmentiert (vgl. z. B. Coffey et al., 1993; Good et al., 2001). Dies ergab sich zumeist aus der unzureichenden Auflösung der MRT-Bilder, die eine Abgrenzung der Amygdala zum Hippocampus stark erschwerte. Diese Methode wurde aber mit zunehmender Feldstärke der MR-Tomographen und verbesserter Bildauflösung verlassen. Eine sinnvolle MRT-Morphometrie der Amygdala wurde dadurch erst ermöglicht, da in einer zusammengefassten Messung die Sensitivität der Erfassung von Volumenveränderungen stark reduziert ist (Campbell et al., 2004).

Insbesondere im Rahmen der Depressionsforschung ist die Trennung beider Strukturen essentiell, da in vielen Studien bei diesen Patienten gegenläufige Volumenveränderungen von Hippocampus und Amygdala beobachtet wurden – beide Veränderungen zusammen heben sich dann bei einer Messung des gesamten AHK gegenseitig auf (van Elst, 2005).

Empfehlungen zur Verbesserung der Protokollqualität und Arbeitsanweisungen

In bisherigen Arbeiten, insbesondere Metaanalysen und Reviews, ergaben sich Empfehlungen zur Verbesserung der Protokollqualität, um genauere und aussagekräftigere Messungen mit erhöhter Objektivität, Reliabilität und Validität zu erreichen.

Technische Voraussetzungen für reliable und valide Messungen sind hiernach standardisierte Reorientierungsprozeduren und Bilddarstellungswinkel (Bartzokis et al., 1998) sowie ausreichend hohe Auflösung beziehungsweise niedrige Schichtdicke der verwendeten MR-Tomogramme (Savitz et al., 2010).

Außerdem besteht Konsens, dass die Zuhilfenahme aller drei Bildebenen unumgänglich ist. Dies ergibt sich daraus, dass für die einzelnen Grenzstrukturen die Bildebenen unterschiedlich geeignet zur Abgrenzung sind (Pruessner et al., 2000; Bonilha et al., 2005). Die Umsetzung einer 3-dimensionalen Messung beschränkt sich allerdings bei fast allen bisherigen Protokollen auf eine visuelle Kontrolle während der Segmentierung in einer Hauptebene. Durch eine vorbereitende Segmentierung in den beiden anderen Ebenen können aber die dabei entstehenden Grenzmarkierungen auf die Hauptebene projiziert und zur Orientierung genutzt werden. Dieses Verfahren bietet eine höhere Genauigkeit als die rein visuelle Kontrolle (Malykhin et al., 2007).

Bei der Morphometrie sollte der 3-dimensionale Aspekt berücksichtigt werden. Die Ergänzung der reinen Volumetrie durch eine 3-dimensionale Morphometrie kann zum einen Strukturunterschiede der Amygdala auch bei fehlender Volumenveränderung aufzeigen; außerdem können gezielt Veränderungen einzelner funktioneller Kerngebiete identifiziert werden (Tamburo et al., 2009).

Für das hier entwickelte Protokoll wurden zusätzlich zu den rein anatomischen Grenzen konkrete Arbeitsanweisungen entwickelt, in denen der Segmentierablauf detailliert festgelegt wurde. Diese Maßnahme ergab sich daraus, dass eine Vereinheitlichung von Arbeitsschritten zufällige Abweichungen minimiert.

1.5.2 Die Amygdalamorphometrie beim Gesunden: Normwerte und Einflussgrößen

Die Studienlage zu morphometrischen Normwerten der Amygdala ist widersprüchlich. Dies liegt zum einen an unterschiedlichen technischen Vorausset-

zungen für die Messung (z. B. unterschiedlich hohe MRT-Feldstärken mit resultierenden unterschiedlichen Bildqualitäten), zum anderen daran, dass unterschiedliche Segmentierprotokolle mit zum Teil unterschiedlichen anatomischen Grenzen verwendet wurden (Pruessner et al., 2000).

In einer umfangreichen MRT-Studie mit 619 Probanden zur Erfassung des normalen Amygdalavolumens zeigten sich durchschnittliche Volumina von circa 1,3 cm³ bis knapp 2 cm³. Hier fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen oder der rechten gegenüber der linken Seite; allerdings zeigte sich ein im Alter signifikant abnehmendes Amygdalavolumen. Berechnet wurde der relative Volumenverlust im Verhältnis zur Gesamthirnmasse (Mu et al., 1999).

Einflussgröße Alter

Auch wenn die absoluten Werte dieser Messungen möglicherweise aufgrund technischer Limitationen (1,5 T MRT, Schichtdicke 1,5 mm) ungenau sind, ist die Tendenz zu einer Volumenreduktion im hohen Alter eindeutig.

Tabelle 1: Durchschnittliches Amygdalavolumen nach Alter (nach Mu et al., 1999)

Probanden-Alter (Jahre)	AG-Volumen rechts (cm ³ , 95% Konfidenzintervall)	AG-Volumen links (cm ³ , 95% Konfidenzintervall)	Durchschnittliches AG-Volumen (cm ³ , 95% Konfidenzintervall)
40 – 60	1,78 – 2,06	1,78 – 2,06	1,78 – 2,06
61 – 70	1,46 – 1,72	1,45 – 1,72	1,45 – 1,73
71 – 80	1,31 – 1,58	1,31 – 1,56	1,30 – 1,58
81 – 90	1,17 – 1,46	1,14 – 1,45	1,16 – 1,45

In einer Untersuchung bei Personen zwischen 18 und 42 Jahren zeigte sich hingegen keine Volumenveränderung der Amygdala (Pruessner et al., 2001).

Im limbischen System wurden verschiedene Alterungsmuster festgestellt, die sich durch das Ausmaß ihrer altersbedingten Volumenveränderungen unterscheiden. Amygdala und Hippocampus zeichnen sich in den ersten 30 Lebensjahren durch eine relative Volumenzunahme aus; in den nächsten 30 Lebensjahren besteht eine relative Volumenerhaltung (langsame Volumenabnahme parallel zu Volumenabnahme des Gesamthirns), in den darauf folgenden 30 Jahren folgt eine schnelle relative Volumenabnahme (Grieve et al., 2011).

Einflussgrößen Geschlecht, Seitenasymmetrie, Händigkeit

Es bestehen Hinweise auf ein relativ größeres Amygdalavolumen bei Männern (Goldstein et al., 2001). Es gibt vermutlich eine Volumenasymmetrie mit einer durchschnittlich größeren rechten Amygdala (Pedraza et al., 2004). Die Asymmetrie ist möglicherweise von der Händigkeit abhängig, mit einer relativ größeren rechten Amygdala bei Rechtshändern und keiner Asymmetrie bei Linkshändern (Szabo et al., 2001). Dieses Ergebnis konnte allerdings bei einer Studie von Personen zwischen 60 und 64 Jahren nicht wiederholt werden; hier zeigten sich keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Händigkeit (Anstey et al., 2004).

1.5.3 Die Amygdalamorphometrie bei depressiv Erkrankten

Die erstmalige Messung MRT-morphologischer Veränderungen der Amygdala bei Depression erfolgte durch Sheline et al. im Jahr 1998. In der Folge wurde in mehreren Arbeiten die Amygdalamorphologie von Depressionspatienten und Gesunden verglichen. Angewendet wurden hierbei zumeist die Protokolle nach Watson 1992, Convit 1999 oder Pruessner 2000, zum Teil mit leichten Veränderungen, oder eigene Protokolle.

Review von Studien zur Amygdalamorphometrie bei Depression

Es liegen Studien über die Amygdalamorphologie bei Depression mit verschiedenen Kofaktoren vor. Die Ergebnisse sind, wie bei anderen psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen, und auch bei Gesunden, uneinheitlich und zum Teil unbestätigt (Brierley et al., 2002; Bonilha et al., 2005).

Mittels pubmed-Recherche sowie Überprüfung von Artikeln in der Übersichtsarbeit von Brierley 2002 sowie der in den anderen Arbeiten in Verweisen aufgeführten Artikel fanden sich insgesamt 31 Arbeiten. Nicht im Review berücksichtigt wurden Arbeiten, in denen Amygdala und Hippocampus zusammen gemessen wurden (z. B. Coffey et al., 1993) sowie Studien an pädiatrischen Patienten (z. B. MacMaster et al., 2008).

Nach Volumetrieergebnis aufgeteilt bilden sich hierbei drei etwa gleich große Gruppen (Amygdala vergrößert / verkleinert / unverändert); in drei weiteren Studien wurden bei den Patienten eine Asymmetrie beziehungsweise eine Veränderung der Amygdalaform festgestellt (vgl. auch Konarski et al., 2008).

Tabelle 2: Bisherige Studien zur Amygdalamorphometrie bei depressiven Erkrankungen

Studie	Subgruppe(n)	Anteil Medizierte ¹	Messung ²	Qualität ³
Studienergebnis: Amygdalavolumen erhöht				
Frodl 2002	Erstmanifestation	26/30	ROI	1,5 T / 1,5 mm Ergebnis⁴: Volumen beidseits erhöht.
Frodl 2003	akute 1. Episode vs. akutes Rezidiv Ergebnis: Volumen erhöht bei Patienten mit erster Episode gegenüber Rezidivgruppe. Kein Volumenunterschied zwischen Patienten mit akutem Rezidiv und Gesunden.	30/30 erste Episode, 27/27 Rezidiv	ROI	1,5 T / 1,5 mm
Lange 2004	Erstmanifestation, nur Frauen	14/14	ROI	1,5 T / 1 mm Ergebnis: Volumen beidseits erhöht.
Lorenzetti 2010	akute Erkrankung vs. Erkrankung in Remission Ergebnis: Volumen links erhöht bei Patienten in Remission.	21/28 (akut); 12/25 (in Remission)	ROI	1,5 T / 1 mm
Monkul 2007	Suizidalität vs. fehlende Suizidalität, nur Frauen Ergebnis: Volumen rechts erhöht bei suizidalen gegenüber nichtsuizidalen Patienten.	0/17 (pausiert für > 2 Wochen)	ROI	1,5 T / 1,5 mm
van Eijndhoven 2009	1. Episode (akut) vs. 1. Episode (remittiert) Ergebnis: Volumen beidseits erhöht bei akut Erkrankten; nicht signifikant erniedrigtes Volumen bei remittierten gegenüber Gesunden.	0/40	ROI	1,5 T / 1 mm
Vassilopoulou 2013	melancholische vs. psychotische MDD Ergebnis: Volumen beidseits erhöht gegenüber Gesunden; kein Unterschied zwischen Subgruppen.	39/39	ROI	1,5 T / 1,5 mm
Velakoulis 2006	1. Episode (akut) Ergebnis: Volumen rechts erhöht bei akut Erkrankten (links nicht signifikant).	k. A. (?/7)	ROI	1,5 T / 1,5 mm
Weniger 2006	gestörtes emotionales Gedächtnis, nur Frauen Ergebnis: Volumen beidseits erhöht.	21/21	VBM	1,5 T / 1,3 mm
Zetzsche 2006	BPD; nur Frauen Ergebnis: Volumen beidseits erhöht bei BPD + Depression vs. BPD ohne Depression.	20/25	ROI	1,5 T / 1,5 mm
Studienergebnis: Amygdalavolumen nicht oder nicht signifikant verändert				
Bremner 2000	Patienten in Remission Ergebnis: Volumen rechts nicht signifikant erhöht.	16/16	k. A.	k. A.
Caetano 2004	akut vs. in Remission Ergebnis: Volumen links nicht signifikant reduziert. Keine signifikanten Unterschiede der Amygdalavolumina der untersuchten Gruppen.	0/32 (pausiert für > 2 Wochen)	ROI	1,5 T / 1,5 mm
Delaloye 2010	early-onset (EOD) vs. late-onset (LOD) Ergebnis: Volumen unverändert.	8/11 (LOD); 15/30 (EOD)	VBM + ROI	3 T / 0,9 mm
Frodl 2008a	remittiert vs. nicht remittiert (Verlauf über 3 Jahre) Ergebnis: Volumen unverändert, kein Zusammenhang zwischen Amygdala-Volumen und Outcome.	29/30 (Ersterhebung); 25/30 (nach 3 Jahren)	ROI	1,5 T / 1,0 mm
Kim 2008	nur Frauen Ergebnis: Volumen unverändert.	10/22	VBM	1,5 T / 1,5 mm
Mak 2009	ambulante Behandlung, nur Frauen Ergebnis: Volumen unverändert.	17/17	VBM	1,5 T / 3 mm
Munn 2007	gesunde vs. erkrankte Zwillinge, nur Frauen Ergebnis: Volumen unverändert.	k. A. (?/29)	ROI	1,5 T / 1 mm
van Tol 2010	Depression mit vs. ohne Angststörung Ergebnis: Volumen unverändert.	18/68 (MDD); 40/88 (MDD + Angststörung)	VBM	3 T / 1 mm
Weber 2010	EOD, Alter >60 Jahre Ergebnis: Volumen unverändert.	18/38	ROI	3 T / 0,9 mm

Studie	Subgruppe(n)	Anteil Medizierte ¹	Messung ²	Qualität ³
Studienergebnis: Amygdalavolumen reduziert				
Frodl 2008b	remittiert vs. nicht remittiert (im Verlauf über 3 Jahre)	37/38 (Ersterhebung); 23/38 (nach 3 Jahren)	VBM	1,5 T / 1,5 mm
Ergebnis: Volumen links reduziert bei Patienten ohne Remission.				
Hastings 2004	männlich vs. weiblich	0/18	ROI	1,5 T / 1,5 mm
Ergebnis: Volumen rechts reduziert bei weiblichen Patienten. Volumen links nicht signifikant reduziert.				
Hickie 2007	Mit vs. ohne Serotonin-Transporter-Gen-Polymorphismen	29/45	ROI	1,5 T / 1,5 mm
Ergebnis: Volumen beidseitig reduziert bei Depression (unabhängig vom Genpolymorphismus).				
Keller 2008	psychotisch vs. nicht-psychotisch	15/23 (psychotisch); 11/19 (n. psychotisch)	ROI	3 T / 1,5 mm
Ergebnis: Volumen reduziert bei MDD mit Psychose, aber nicht bei alleiniger MDD.				
Kronenberg 2009	nicht medikamentös behandelte Patienten	0/24 (pausiert für 1 Woche)	ROI	1,5 T / 1,05 mm
Ergebnis: Volumen beidseits reduziert; sinkendes Volumen mit steigender Anzahl der depressiven Episoden.				
Sheline 1998	(nur Frauen)	14/20	ROI	1,5 T / 1,25 mm
Ergebnis: Volumen der zentralen Kerne beidseitig reduziert, periphere Kerne unverändert.				
Tang 2007	erste Episode, bislang nie medikamentös behandelt, nur Frauen	0/14	VBM	1,5 T / 1,6 mm
Ergebnis: Volumen rechts reduziert.				
von Gunten 2000	subjektive Gedächtnisstörungen	11/14	ROI	1,5 T / 1,5 mm
Ergebnis: Volumen links reduziert.				
Yoshikawa 2006	Erkrankung nach Krebsdiagnose, nur Frauen	0/22	VBM + ROI	1,5 T / 1,5 mm
Ergebnis: Volumen links reduziert (ROI); Volumen unverändert (VBM).				
Studienergebnis: Sonstige Veränderungen bei Depressionspatienten				
Mervaala 2000	Medikamentenresistenz	34/34	ROI	1,5 T / 2 mm
Ergebnis: Vol. asymmetrisch (rechts < links) bei Patienten, aber nicht bei Gesunden.				
Tamburo 2009	late-onset (LOD)	k. A. (?/14)	VBM + 3dM	1,5 T / 1,5 mm
Ergebnis: Volumen unverändert, aber Unterschiede in der Form (Schrumpfung im Bereich des Ncl. basolateralis amygdalae).				
Xia 2004	(keine Subgruppen)	k. A. (?/22)	ROI	1,5 T / 1,2 mm
Ergebnis: Vol. asymmetrisch (rechts < links) bei Patienten, aber nicht bei Gesunden.				

k. A. = keine Angabe

¹Anteil Medizierte: Anteil der bei Messung Pharmakotherapierten an Gesamtzahl der Patienten

²Messmethoden:

ROI = manuelles Segmentieren der *Regions of interest*

VBM = automatisierte *Voxel-based morphometry*

3dM = Volumetrie + 3-dimensionale Morphometrie

³Qualität: Feldstärke des MRT (Tesla) und Schichtdicke in mm

⁴Ergebnis: Volumetrische Veränderung(en) gegenüber Gesunden

Ergebnisse von Metaanalysen: Einflussgrößen

Für die uneinheitlichen und – trotz hoch reliabler Segmentierungsverfahren – zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse werden verschiedene Einflussfaktoren vermutet. Es scheint sich ein Einfluss von Krankheitsstadium und Erkrankungsdauer auf das Amygdalavolumen zu bestätigen (Koolschijn et al., 2009; Campbell et al., 2004; Campbell, MacQueen, 2006).

Ein weiteres Hindernis beim Vergleich der bisherigen Ergebnisse ist, dass ein möglicher Einfluss der medikamentösen Therapie häufig nicht ausgeschlossen wurde. Außerdem ergeben sich Abweichungen durch die Verwendung unterschiedlicher Segmentierprotokolle (Lorenzetti et al., 2009).

Einfluss durch Pharmakotherapie

Bei der Analyse des Einflusses einer Pharmakotherapie zeigt sich, dass die nicht medikamentös behandelte Depression eher mit reduzierten Amygdalavolumina einhergeht; die Depression unter Therapie dagegen eher mit erhöhten Volumina. Als wahrscheinliche Erklärung gilt hier die stressinduzierte, durch Glucocorticoide vermittelte Neurotoxizität bei fehlender Therapie, respektive die durch Antidepressiva vermittelte erhöhte Neuro- bzw. Gliogenese (Hamilton et al., 2008). Um den neuroprotektiven Einfluss der Pharmakotherapie in der Morphometrie sicher auszuschließen, sollte diese ausreichend lange vor der Messung abgesetzt werden (Savitz et al., 2010).

Einfluss durch Erkrankungsalter und Erkrankungsdauer

Die Analyse des Einflusses von Erkrankungsalter und Erkrankungsdauer deutet darauf hin, dass die Amygdala am Anfang der Erkrankung vergrößert ist, wohingegen mit Zunahme der depressiven Episoden und fortdauernder Erkrankung eine Volumenreduktion stattfindet. Das Alter bei Ersterkrankung scheint keinerlei Einfluss zu haben (Lorenzetti et al., 2009).

Einfluss durch unterschiedliche Segmentierprotokolle

Die Verwendung unterschiedlicher Segmentierprotokolle in den Studien ergibt sich daraus, dass diese den technischen Gegebenheiten (Segmentierachse, Bildqualität und Bildorientierung) angepasst sein müssen, um reliable Messungen zu ermöglichen. Die Verbesserung der technischen Voraussetzungen sollte regelmäßig eine Überarbeitung und Anpassung des Protokolls nach

sich ziehen, um eine maximale Validität zu erreichen. Dadurch wird zwangsläufig eine Vergleichbarkeit von älteren und aktuelleren Studien eingeschränkt (Pruessner et al., 2000).

Unbekannte Einflüsse

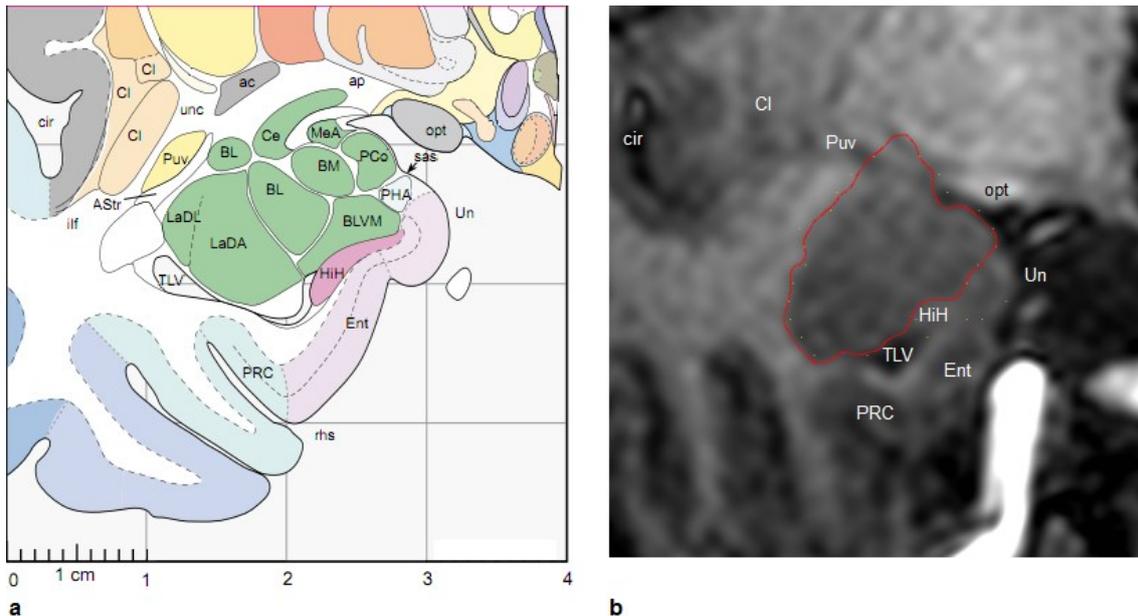
Zusätzlich zu den physiologischen Einflussgrößen wie Geschlecht, Händigkeit oder Alter werden auch krankheitsbedingte Einflussgrößen vermutet, die bislang nur zum Teil sicher identifiziert sind. Naheliegend sind zum Beispiel die Erkrankungsdauer, -schwere, -phase, genetische Variablen, Pharmakotherapie, oder Medikamentenresistenz. Es wäre auch denkbar, dass es unterschiedliche Depressionssubtypen gibt, die sich in ihrer Art der Amygdalabeeinflussung bzw. Amygdalaschädigung unterscheiden. Die Identifizierung solcher Subtypen wäre hilfreich für ein verbessertes Grundverständnis der Depression (Dannowski et al., 2009). Offen ist auch, welche anderen Erkrankungen auf Hirnstrukturvolumina Einfluss nehmen – auch ohne psychiatrische Symptome – und damit die Ergebnisse verfälschen (vgl. z. B. McIntyre et al., 2007; den Heijer et al., 2003).

1.5.4 Herausforderungen in der Amygdalamorphometrie

Schwierigkeiten bei der Segmentierung

Die Segmentierung der Amygdala gestaltet sich durch mehrere Faktoren schwierig: Durch ihren anatomischen Aufbau als lockerer Verbund mehrerer kleiner Nuclei (Abbildung 5) und ihre unmittelbare Nähe zu anderen Kerngebieten ist eine sichere Abgrenzung nur mit hochauflösenden Bildern möglich (Campbell, MacQueen, 2006). Für eine sichere Abgrenzung zu angrenzenden Strukturen wird eine Schichtdicke von unter einem Millimeter empfohlen. Andernfalls muss häufig auf willkürlich festgelegte Hilfslinien zurückgegriffen werden, was die Validität der Messung stark beeinträchtigt (Savitz et al., 2010).

Insbesondere ist eine Abgrenzung nach anterior und nach posterior schwierig (Watson et al., 1992). Fehler bei der Abgrenzung des Hippocampus sind eine wahrscheinliche Ursache für Messfehler bei früheren Studien, bei denen die Bildauflösung unzureichend war beziehungsweise nur in einer Ebene segmentiert wurde (Malykhin et al., 2007).



Amygdala:

BL = Ncl. basolateralis; BLVM = ventromedialer Teil des Ncl. basolateralis; Ce = Ncl. centralis; LaDA = dorsaler anteriorer Teil des Ncl. lateralis; LaDL = dorsolateraler Teil des Ncl. lateralis; MeA = anteriorer Teil des Ncl. medialis; PCo = posteriorer Teil des Ncl. corticalis

Umgebende Strukturen:

ac = Commissura anterior; ap = Ansa peduncularis; AStr = amygdalostriale Übergangszone; cir = Sulcus circularis insulae; Cl = Claustrum; Ent = Cortex entorhinalis; HiH = Caput hippocampi; ilf = inferiorer Fasc. longitudinalis; opt = Tractus opticus; PHA = parahippocampal-amygdaloide Übergangszone; PRC = Cortex perirhinalis; Puv = ventrales Putamen; rhs = Sulcus rhinalis; sas = Sulcus semilunaris; TLV = Schläfenhorn des Seitenventrikels; Un = Uncus; unc = Fasc. uncinatus

CAVE! die Abbildungen stellen zwei verschiedene Amygdalae dar. Ein direkter Vergleich ist auch aufgrund der unterschiedlichen Schnittebenen, Schnittwinkel und Vergrößerung nicht möglich.

Abbildung 5: Amygdala und umgebende Strukturen im Atlas (a, modifiziert nach Mai et al., 2008 – Amygdalakerengebiete grün dargestellt), und im MRT-Bild (b)

Die automatisierte *voxel-based morphometry* (VBM) zur Segmentierung bestimmter subkortikaler Strukturen wie der Amygdala wird als vermutlich unzureichend eingeschätzt. Zwei Gründe hierfür sind die schlecht identifizierbaren Grenzen zwischen grauer und weißer Substanz und die Partialvolumeneffekte, die zur Mittelung der Grauwerte aus Amygdala und umgebenden Regionen in einem Voxel führen. Außerdem werden bei Untersuchung des gesamten Gehirns mit der VBM wesentlich höhere Ansprüche an die Korrektur für multiples Testen gestellt als bei ROI-Analysen, was dazu führt, dass geringe Veränderungen nicht erfasst werden (Salvadore et al., 2011).

Bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigende Einflussfaktoren

Metaanalytisch festgestellte Einflussgrößen bei Depressionspatienten sind wie oben genannt Pharmakotherapie und Erkrankungsdauer. Für die Faktoren Geschlecht und Erkrankungsphase wird ein Einfluss vermutet, konnte bisher aber nicht sicher nachgewiesen werden (Campbell, MacQueen, 2006).

Hinweise auf weitere Einflussfaktoren

Zusätzlich ergeben sich aus den Untersuchungen der Depressions-Subgruppen Hinweise auf weitere Faktoren, die bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Dazu zählen die Untergruppe der Depression (z. B. Volumenreduktion bei Depression mit Psychose; vgl. Keller et al., 2008), die Erkrankungsschwere (z. B. Volumen erhöht bei Depression mit Suizidalität; vgl. Monkul et al., 2007) und eine Komorbidität wie die Borderline-Persönlichkeitsstörung (Volumenerhöhung; vgl. Zetsche et al., 2006) oder Temporallappenepilepsie (Volumenerhöhung; vgl. van Elst et al., 1999 - Untersuchung bei Dysthymie-Patienten). Weitere klinische Einflussfaktoren könnten ein Substanzmissbrauch oder Kindheitstrauma sein (Tamburo et al., 2009). Mit einer erhöhten Anfälligkeit für affektive Erkrankungen assoziierte Polymorphismen im Serotonin-Transportprotein-Gen (5-HTTLPR Genotypveränderung) wurden bezüglich ihrer Auswirkung auf das Amygdalavolumen untersucht, da ein Einfluss auf die Amygdalaaktivität beobachtet wurde (Hariri et al., 2005). Ein Einfluss des Genotyps auf die Volumina verschiedener Hirnareale wurde festgestellt, für die Amygdala sind allerdings sowohl fehlender Einfluss (Hickie et al., 2007) als auch mit dem 5-HTTLPR-Genotyp in Zusammenhang stehende Volumenveränderungen (Scherk et al., 2009) beschrieben worden.

Technische Einflussfaktoren umfassen Bedingungen wie Bildqualität, Berechnungsmethode der relativen Amygdalagröße durch räumliche Normierung (*spatial normalization*) des Gesamthirnvolumens und Höhe der Inter- und Intra-Rater-Reliabilität.

Zu berücksichtigende physiologische Veränderungen

Von den krankheitsbedingten Einflussfaktoren abgesehen müssen aber auch die physiologischen Veränderungen des Amygdalavolumens bei einer Messung berücksichtigt werden. Hier ist aber die Studienlage ebenfalls uneinheitlich; einzelne Hinweise auf Einflussgrößen konnten nicht bestätigt werden (Brierley et al., 2002). Lediglich ein Einfluss des Alters im Sinne einer physiologischen Volumenminderung ab etwa 60 Lebensjahren wurde in mehreren Studien bestätigt (Mu et al., 1999; Brierley et al., 2002; Grieve et al., 2011).

1.6 Hintergrund, Ziele und Hypothesen dieser Arbeit

Hintergrund

Durch die ständige Weiterentwicklung neuroradiologischer Verfahren gelingt immer häufiger der Nachweis neuroanatomischer Korrelate psychiatrischer Erkrankungen. Diese Erkenntnisse könnten nicht nur zu einer Verbesserung des Krankheitsbewusstseins führen, sondern auch zu einer Aufklärung der biologisch-physiologischen Krankheitsursachen. Die Aufdeckung der pathogenetischen Mechanismen könnte dabei über eine neurobiologische Klassifizierung psychiatrischer Erkrankungen zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Krankenversorgung beitragen – möglicher Nutzen bestünde zum Beispiel für die Früherkennung, Prophylaxe, Diagnostik oder Optimierung der Therapien.

Insbesondere die Depression als häufigste psychische Erkrankung mit enormer medizinischer und ökonomischer Relevanz steht im Fokus dieser Untersuchungen. Die Bedeutung einiger Hirnstrukturen im Pathomechanismus dieser Erkrankung scheint bereits gesichert zu sein; außerdem kann davon ausgegangen werden, dass nicht einzelne Bereiche, sondern die Fehlfunktion ausgebreiteter Netzwerke für die Entstehung der Depression verantwortlich sind.

Eine zentrale Rolle sowohl für das normale als auch für das gestörte affektive Empfinden kommt der Amygdala zu. Durch verschiedene spezifische Herausforderungen, insbesondere hohen technischen Ansprüchen für die Messung, gibt es allerdings bisher nur wenig konkrete und einheitliche Aussagen über die Pathophysiologie der Amygdala bei Depression.

Ziele

Mithilfe einer MR-Volumetrie sollten die strukturellen Veränderungen der Amygdala bei Depression aufgedeckt werden.

In einem ersten Schritt sollte ein hochreliales und valides Protokoll zur MR-volumetrischen Messung der Amygdala entwickelt werden. Durch die ständige Weiterentwicklung der MRT-Technik ist eine Anwendung älterer Protokolle nicht mehr sinnvoll, da nunmehr validere Grenzen reliabel verwendet werden können.

Im zweiten Schritt sollte das überprüfte Protokoll auf MR-Tomogramme einer Studienpopulation mit Depressionspatienten und Gesunden angewendet und eine Volumetrie der Amygdala durchgeführt werden.

Hypothesen

1. Bei depressiv Erkrankten kommt es zu einer bilateralen Volumenreduktion der Amygdala.
2. Diese Volumenveränderungen können durch eine 3-dimensionale Segmentierung hoch reliabel erfasst werden.

2 Methoden

2.1 Entwicklung eines eigenen Protokolls

2.1.1 Sammlung bisheriger Segmentierprotokolle und Begrenzungen

Zur Erstellung eines neuen, an die Gegebenheiten einer hochauflösenden MRT angepassten Segmentierprotokolls wurden zunächst bereits etablierte Protokolle gesammelt. Hierzu wurden Literaturrecherchen auf *pubmed*³ durchgeführt welche die Suchbegriffe „amygdal*“, „morphometr*“, „volumetr*“, „measure*“ und „MRI“ enthielten. Zusätzlich wurden relevante Querverweise und Referenzlisten der gefundenen Literatur verfolgt, insbesondere jene in einer Metaanalyse der Qualität bisheriger Protokolle (Brierley et al., 2002). Abgesehen von rein anatomischen Vorgaben wurden auch, soweit vorhanden, Hinweise der Autoren zur Methodik der Segmentierung berücksichtigt.

Die Artikel wurden manuell weiter gefiltert. Spätere Veröffentlichungen gleicher Forschungsgruppen oder Autoren, die identischen Anweisungen beinhalteten, sowie Arbeiten zu nicht-manueller Segmentierung (zum Beispiel VBM), wurden nicht berücksichtigt. Aus allen gefundenen Arbeiten wurden – sofern vorhanden – die konkreten Beschreibungen der Grenzziehung extrahiert und gesammelt.

2.1.2 Gewinnung und Verarbeitung der CMRT-Datensätze

Datengewinnung

Für die Protokollerstellung sowie für die Segmentierung wurden T1-gewichtete Datensätze des ganzen Kopfes der Patienten und Probanden mit isotropischen Voxeln von 0,5 mm Kantenlänge benutzt, die von der IZKF Forschungsgruppe 4 der Universität Münster bereitgestellt wurden. Die Akquirierung der Datensätze erfolgte auf einem Gyroscan Intera 3.0 T (Philips, Best, Niederlande). Es wurde eine Turbo Feld-Echo-Technik mit 3D-Akquisition, FOV (*Field of View*) 256x205x160, Auflösung nach *Zero filling* 0,5 x 0,5 x 0,5 mm³, TR (*Time Repetition*) = 7,4 ms, TE (*Time Echo*) = 3,4 ms, FA (*Flip Angle*) = 9, NSA (*Numbers of Signal Averages*) = 2 bei einer totalen Akquisitionszeit von 11:01 Minuten verwendet.

³ URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>; zuletzt abgerufen am 23.07.2017

Um unterschiedliche Lagen des Kopfes der Probanden im MRT-Gerät zu vermeiden, wurde bei jeder Person dieselbe spezielle Kopfstütze verwendet. Die MRT-Rohdaten wurden mit Hilfe der AIR-Software (Woods et al., 1998) in den Standard-MNI-Raum (Montreal Neurological Institute) reorientiert.

Hardware, Software und Standardeinstellungen zur Segmentierung

Sämtliche Segmentierungen erfolgten an standardisierten Computerarbeitsplätzen. Zur Segmentierung der Datensätze wurde das Programm MultiTracer verwendet⁴. Dieses erlaubt sowohl die Segmentierung in allen drei Bildebenen als auch bei Segmentierung die gleichzeitige Darstellung der jeweiligen anderen zwei Ebenen. Die verwendeten Bildeinstellungen im Programm waren: sechsfache Vergrößerung des Hauptfensters (*magnify by 6*), Bildwerte <50 schwarz (*Values <50 are black*), Helligkeitsskalierung 125,0 (*Scale 125,0*). Segmentiert wurde im Freihandmodus (*Contours – Select Drawing Mode – Freehand*).

Zur Vereinheitlichung der Messung wurden beide Amygdalae auf der (nach radiologischer Betrachtungsweise) rechten Seite segmentiert, das heißt die linke Amygdala wurde an der Sagittalebene gespiegelt (Funktion *Orient*).

Der Wechsel der Hauptebene zum vorbereitenden Segmentieren in Axial- und Sagittalebene erfolgte ebenfalls über die Funktion *Orient*. Die endgültige Segmentierung sowie die Volumenberechnung erfolgten in der Koronarebene. Zur Unterscheidung der Markierungen (*Crosshairs*) aus der axialen und der sagittalen Vorsegmentierung wurden in diesen Ebenen unterschiedliche Markierungsfarben verwendet. Die Berechnung des Gesamthirnvolumens, das heißt des Volumens grauer und weißer Substanz ohne Liquor (erforderlich zur Kovarianzanalyse), erfolgte mittels VBM.

2.1.3 Einschätzung der Validität und Objektivität der Grenzvorgaben

Die MRT-Grenzziehung der einzelnen Protokolle wurde mit den tatsächlichen mikroanatomischen Begrenzungen der Amygdala verglichen. Diese wurden aus anatomischen Atlanten (Duvernoy et al., 2005; Mai et al., 2008) sowie aus einer Arbeit zum histologischen Aufbau der Amygdala (Amunts et al., 2005) entnommen. Die valide erscheinenden Begrenzungen wurden außerdem durch Anwendung in Testdatensätzen auf ihre Objektivität überprüft, das heißt ob die anatomischen Leitstrukturen eindeutig zu erkennen waren.

⁴ <http://www.bmap.ucla.edu/portfolio/software/MultiTracer>; zuletzt abgerufen am 23.07.2017

Aus den als bestmöglicher Kompromiss zwischen Validität und Praktikabilität ausgewählten Grenzlinien wurde ein Protokoll zusammengestellt. Dabei wurden zur Erhöhung der Validität künstliche Hilfslinien soweit möglich nicht eingesetzt. Zur Erhöhung der Reliabilität wurden Grenzlinien für alle drei Bildebenen bestimmt, die im endgültigen Protokoll bei der Segmentierung nacheinander zum Einsatz kamen. Die Segmentierung gemäß dem entwickelten Protokoll wurde vor Überprüfung der Reliabilität von jedem Vermesser an anderweitig nicht verwendeten Testdatensätzen trainiert.

2.1.4 Überprüfung der Reliabilität

Es folgte die Überprüfung des Protokolls, zunächst auf Intra-Rater-Reliabilität und dann auf Inter-Rater-Reliabilität. Hierbei wurde das Protokoll von drei Personen („Rater“) bei acht anderweitig nicht verwendeten Datensätzen angewendet. Die rechte Amygdala wurde jeweils zwei Mal segmentiert, mit einem Abstand von über vier Wochen zwischen den beiden Messungen. Verglichen wurden dann das Ergebnis zwischen den Ratern (Inter-Rater-Reliabilität) sowie das Ergebnis der ersten und der zweiten Messung jedes einzelnen Raters (Intra-Rater-Reliabilität); als Maß der Reliabilität wurde Cronbachs Alpha berechnet. Da hier keine absolute, sondern lediglich ein relativer Vergleich der einzelnen Amygdalavolumina erforderlich war, wurde das Gesamthirnvolumen in der Auswertung nicht berücksichtigt. Alle Statistikberechnungen erfolgten mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics.

2.2 Durchführung der Morphometrie in einer Stichprobe aus Depressionspatienten und Gesunden

2.2.1 Untersuchte Patienten und Probanden

Die morphometrischen Messungen wurden an insgesamt 47 von ursprünglich 50 vorliegenden MRT-Datensätzen durchgeführt, drei Datensätze wurden aufgrund starker Artefakte in der ROI nicht für die Segmentierung genutzt. Aufgrund der bisherigen Ergebnisse zu Einflussfaktoren auf das Amygdalavolumen wurde ein Lebensalter von 60 Jahren als oberste Grenze zum Einschluss in die Studie gesetzt. Eine Messung ging aufgrund dessen nicht in die Auswertung ein. Es verblieben 20 Datensätze von Patienten (jeweils 10 männlich und weiblich) und 26 Datensätze gesunder Probanden (14 weiblich, 12 männlich).

Alle erfassten Patienten erhielten zum Zeitpunkt des MRT-Scans eine medikamentöse antidepressive Therapie, so dass der Faktor Pharmakotherapie nicht differentiell als konfundierende Variable berücksichtigt werden konnte. Das Alter der Patienten lag zwischen 22 und 54 Jahren (Median 41 Jahre, arithmetisches Mittel 40,05 Jahre). Die Anzahl bisheriger depressiver Episoden lag zwischen 1 (zum Zeitpunkt der Datenerfassung erste Episode) und 20 (Median 2,5 Episoden; arithmetisches Mittel 3,75 Episoden). Der Zeitraum seit erstem Auftreten depressiver Symptome lag zwischen einem Monat und 30 Jahren (Median 63 Monate, arithmetisches Mittel 77,35 Monate). Das Alter der gesunden Probanden lag zwischen 22 und 57 Jahren (Median 29,5 Jahre, arithmetisches Mittel 33,31 Jahre). Zur Überprüfung der Altersverteilung wurde ein T-Test durchgeführt, zur Überprüfung der Geschlechterverteilung ein Chi-Quadrat-Test.

2.2.2 Statistische Auswertungsverfahren

Zur Auswertung der Depressionsstichprobe wurde ein Vergleich der Amygdalavolumina von Gesunden und Patienten mittels Varianzanalyse durchgeführt. Abhängige Variable war das Amygdalavolumen, unabhängige Variable war die Gruppe (Patienten bzw. Gesunde); die Berechnung wurde mit einem Messwiederholungsdesign unter Berücksichtigung der rechten und linken Amygdala desselben Probanden durchgeführt. Die vorbeschriebenen physiologischen Einflussfaktoren des Amygdalavolumens – nämlich Gesamthirnvolumen (gemessen durch VBM), Alter und Geschlecht der Probanden – machten erforderlich, dass die Korrelation zwischen diesen Kofaktoren überprüft und ihr Einfluss auf das Ergebnis mittels Kovarianzanalyse ausgeblendet wurde.

Hiernach erfolgte eine Korrelationsanalyse, um den Zusammenhang zwischen bestimmten soziodemographischen Faktoren und dem relativen Amygdalavolumen (Quotient aus Amygdalavolumen und Gesamthirnvolumen) zu überprüfen. Diese Faktoren waren: Zeitspanne seit erstem Auftreten depressiver Symptome, Zeitspanne seit erstem Auftreten psychischer Beschwerden, Zeitspanne seit Beginn der aktuellen Krankheitsmanifestation, Zeitspanne seit erstmaliger psychiatrischer Behandlung, Anzahl depressiver Episoden und Gesamtzeit (teil-)stationärer psychiatrischer Aufenthalte. Schließlich erfolgte eine Analyse der Korrelation zwischen absolutem und relativem Amygdalavolumen mit dem Geschlecht und dem Alter der untersuchten Personen.

3 Ergebnisse

3.1 Bisherige Protokolle zur Amygdalasegmentierung

In der Arbeit von Brierley et al. aus dem Jahr 2002 wurde die Methode der Grenzziehung von 23 verschiedenen Studien aufgelistet.

Mittels Recherche auf pubmed fanden sich zum Zeitpunkt der letzten Recherche (März 2009) 215 Artikel für den Suchterm „amygdal* AND morphometr*“, 344 Artikel für den Suchterm „amygdal* AND volumetr*“ sowie 749 Artikel für den Suchterm „amygdal* AND measure* AND MRI“ (Zahlen inklusive Dopplungen eines Artikels bei mehreren Suchen). Hiervon waren 13 weitere Artikel relevant. Bei der Recherche nach bisherigen Grenzziehungen der Amygdalamorphometrie fanden sich somit insgesamt 36 Arbeiten mit konkreten Anweisungen zu mindestens einem Teil der Begrenzung. Diese bisher verwendeten Abgrenzungsstrukturen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Anatomische Grenzstrukturen bisheriger Arbeiten zur MRT-Morphometrie der Amygdala. Falls nicht anders angegeben Segmentierung koronar (modifiziert nach Brierley et al., 2002)

	Beschreibung der Grenzziehung	Verwendung bei
Anteriore Grenze	Halbkreis um den Mittelpunkt der Linie Alveus-Ventrikel.	7
	MAS (<i>most anterior slice</i>): Letzter Schnitt, nach dem die Amygdala zu diffus wird, um sie von grauer Substanz des Temporallappens zu unterscheiden.	9, 10
	MAS: Schnitt, an dem die Breite der Amygdala etwa dem zweieinhalbfachen der Dicke des anliegenden Temporallappencortex entspricht.	2, 4, 13, 36
	MAS: Hinter dem Koronarschnitt, in dem die Commissura anterior kreuzt.	14
	Erst sagittale, dann axiale Markierung des anterioren Pols; MAS ist der erste Schnitt, in dem diese Vorsegmentierungen eine Fläche bilden.	16
	MAS: Der Schnitt posterior des ersten Erscheinens des Tractus opticus.	12
	MAS: Der Schnitt anterior des Chiasma opticum.	32
	Axial: Graue Substanz. Ausschluss grauer Substanz vor dem Zentrum der Commissura anterior (sagittal markiert).	15
	Axial und sagittal: Gyrus ambiens und Sulcus endorhinalis auf Höhe des Chiasma opticum.	29
	MAS: erster Schnitt, auf dem die Grenze zwischen AG (24: der basolateralen Gruppe) und anliegender weißer Substanz deutlich abgrenzbar ist.	20, 24
	Weißer Substanz; Korrektur in Sagittal ansicht.	22, 27
	MAS: Schnitt an dem sich der Sulcus lateralis schließt und sich der Sulcus endorhinalis ausbildet.	5, 8, 11, 19, 25, 28, 30, 31, 33, 34, 35
	MAS: Letzter Schnitt bevor die Amygdala ihre ovoide Form verliert.	6
	MAS: Erster Schnitt, auf dem mindestens eine cerebrale Arterie sichtbar ist.	1
	Sagittal: Orthogonale von unterstem Punkt der Amygdala zum Liquor.	21
	Verdickung des Cortex beziehungsweise Auftreten der Verbindung zum Schläfenlappen (<i>noncore</i> Amygdala).	23

	Beschreibung der Grenzziehung	Verwendung bei
Posteriore Grenze	MPS: Schnitt auf Höhe der Corpora mamillaria.	9, 22
	Ausschluss von Cauda ncl. caudatus, Globus pallidus, Putamen und lateralem Ncl. geniculatum. Falls die Grenze zum Putamen unklar ist wird nur die mediale Hälfte der superioren Strukturen einbezogen.	5, 11, 29, 34
	Axial: Posterosuperiore Grenze ist Gyrus uncinatus und Unterhorn des Seitenventrikels. Inferoposteriore Grenze ist der Hippocampus.	14
	MPS: erstes Erscheinen von grauer Substanz superior des Alveus (koronar und axial kontrolliert). Falls kein Alveus zu erkennen ist wird das Unterhorn des Seitenventrikels als Grenzstruktur genutzt.	25, 32
	Letzter Schnitt, bevor die Amygdala nicht mehr vom Gyrus semilunaris abgrenzbar ist und die weiße Substanz, die die superiore Grenze darstellt, verschwindet.	23

	Beschreibung der Grenzziehung	Verwendung bei
Mediale Grenze	Einschluss aller medialisitigen grauen Substanz inklusive Gyrus ambiens.	2, 4, 8, 13, 25, 29
	Einschluss des Uncus; Ausschluss des Cortex entorhinalis inferior der Incisura unci. Falls die Incisura unci nicht eindeutig identifizierbar sein sollte: Hilfslinie von inferiorstem zu medialstem Punkt der Amygdala.	1, 5, 8, 18, 20, 22, 31, 34
	Axial: Einschluss des Uncus und des Gyrus ambiens. Koronar und sagittal wird kontrolliert, dass nicht medial des Uncus segmentiert wurde.	14, 26
	Entspricht medialer Begrenzung des Temporallappens (Liquor) bzw. weißer Substanz.	3, 11, 16, 17, 28,
	Linie von Incisura unci zu Recessus unci des Seitenventrikels.	21
	Dünner Streifen weißer Substanz (anguläres Bündel) grenzt zum Cortex entorhinalis ab (undeutlich in anterioren Schnitten). Ergänzung 27: Im Zweifelsfall medio-inferiore Hilfslinie wie bei 34 (siehe oben).	11, 23, 27, 32, 36
	Axial: Abgrenzung grauer Substanz des Gyrus in Axialansicht, Segmentieren in Koronaransicht mithilfe der hierbei entstandenen Markierungen.	20
Einschluss des Gyrus semilunaris und eines Teils des Gyrus ambiens.	35	

	Beschreibung der Grenzziehung	Verwendung bei
Superiore Grenze	Anterosuperior: Hilfslinie vom Sulcus endorhinalis zum Fundus des unteren Abschnitts des Sulcus circularis insulae. Posterosuperior: Hilfslinie von superolateralem Ende des Tractus opticus zum Fundus des unteren Abschnitts des Sulcus circularis insulae beziehungsweise (22) horizontale Hilfslinie auf Höhe des Tractus opticus.	1, 5, 7, 16, 18, 22, 31, 34
	Schmalere Streifen weißer Substanz, falls sichtbar. Ansonsten Hilfslinie wie bei 34.	25
	Fissura choroidea beziehungsweise Sulcus endorhinalis.	21
	Axial: Superiorster Schnitt ist auf Höhe der Tubera cinerea, in dem Corpora mamillaria und Nn. optici gut erkennbar sind.	14
	Anterosuperior: Sulcus endorhinalis. Posterosuperior (sagittal): Horizontale Hilfslinie zur posteroinferioren Grenze des Temporallappenstiels.	28
	Mediosuperior: Grenze entspricht Begrenzung des Temporallappens. Laterosuperior: Weiße Substanz.	3, 9, 11, 17, 32, 35, 36
	Unter sagittaler Kontrolle (27: axialer Kontrolle) Abgrenzung zu Claustrum und Cauda ncl. caudatus durch dünne Streifen weißer Substanz.	12, 27
	Posterosuperior: Tractus opticus und Sulcus endorhinalis. Anterosuperior: Abgrenzung von Substantia innominata, Putamen und Claustrum über dünnen Streifen weißer Substanz.	4
	Anterior weiße Substanz, posterior horizontale Linie von Cortex entorhinalis zu weißer Substanz (<i>core</i>) bzw. generell diese Hilfslinie (<i>noncore</i>).	23
	Horizontale Linie von Sulcus endorhinalis zur nächsten Grenze zwischen weißer und grauer Substanz.	24

Beschreibung der Grenzziehung		Verwendung bei
Laterale Grenze	Unterhorn des Seitenventrikels beziehungsweise weiße Substanz.	1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 17, 18, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 31, 34, 35
	Axial: Hilfslinie (Halbkreis von Unterhorn des Seitenventrikels zu Alveus bzw. Recessus unci des Unterhorns des Seitenventrikels).	25
	Axial: Hilfslinie (gerade Linie nach anterior und posterior, die die am weitesten von lateral nach medial in die AG vordringende weiße Substanz schneidet).	14
	Axial und sagittal: Claustrum.	29

Beschreibung der Grenzziehung		Verwendung bei
Inferiore Grenze	Recessus unci des Unterhorns des Seitenventrikels bzw. weiße Substanz.	1, 4, 5, 16, 18, 22, 23, 26, 31, 34, 35
	Axial: Inferiorster Schnitt ist auf der Höhe, auf der keine graue Substanz anterior des Hippocampus liegt.	14
	Abgrenzung zu Cortex entorhinalis durch Incisura unci.	8, 25
	Sagittal: Horizontale Linie zu anteriorem Ende des Hippocampus.	28
	Axial: Alveus und Seitenventrikel.	7, 13, 29
	Alveus und Hippocampus (zum Teil unter sagittaler Kontrolle).	4, 8, 12, 17, 21, 32, 33
	Sagittale Markierung zur Abgrenzung zum Hippocampus. Axiale Markierung zur Abgrenzung zu Hippocampus und Hippocampus-Amygdala-Übergang (HATA).	11, 12, 36
Medialer Berührungspunkt mit Hippocampus wird zur Cisterna ambiens verlängert, Linie zwischen Berührungspunkten mit Hippocampus grenzt zu diesem ab. Bei nur einem Berührungspunkt: Linie zur weißen Substanz ziehen.	24	

1 = Achten et al., 1998	13 = Hastings et al., 2004	25 = Pruessner et al., 2000
2 = Altshuler et al., 1998	14 = Honeycutt et al., 1998	26 = Reiss et al., 1994
3 = Barta et al., 1990	15 = Hořínek et al., 2006	27 = Schumann et al., 2004
4 = Bartzokis et al., 1998	16 = Kates et al., 1997	28 = Sheline et al., 1998
5 = Bilir et al., 1998	17 = Killiany et al., 1993	29 = Szabo et al., 2001
6 = Bogerts et al., 1993	18 = Lehéřicy et al., 1994	30 = Szeszko et al., 1999
7 = Bonilha et al., 2004	19 = Mackay et al., 2000	31 = van Elst et al., 1999
8 = Bower et al., 2003	20 = Malykhin et al., 2007	32 = Velakoulis et al., 2006
9 = Brambilla et al., 2003	21 = Mori et al., 1997	33 = von Gunten et al., 2000
10 = Caetano et al., 2004	22 = Mu et al., 1999	34 = Watson et al., 1992
11 = Convit et al., 1999	23 = Munn et al., 2007	35 = Yoneda et al., 1994
12 = Frodl et al., 2002	24 = Niemann et al., 2000	36 = Zetsche et al., 2006

3.2 Entwicklung eines eigenen Protokolls

3.2.1 Überprüfung bisheriger Protokolle in Testdatensätzen

Mittels testweiser Anwendung der oben aufgeführten Abgrenzungen stellte sich heraus, dass die hohe Auflösung der verwendeten MRT selbst an den Stellen eine gute Abgrenzbarkeit der Amygdala ermöglichte, an denen in einigen Protokollen auf Hilfslinien zurückgegriffen wurde. Dies betraf insbesondere die superolaterale Grenze (Abgrenzung zu Claustrum und Putamen). Trotzdem war die Amygdala stellenweise nicht von angrenzender grauer Substanz zu trennen;

in Koronaransicht war eine Abgrenzung zum Cortex entorhinalis und Cortex piriformis regelmäßig nicht möglich (nach anterior beziehungsweise nach medio-inferior). In einigen Datensätzen kam es auch zu Berührungspunkten der grauen Substanz umliegender Kerngebiete (Clastrum, Putamen, Ncl. caudatus, Hippocampus). Aufgrund dieser Beobachtung wurden die Grenzziehungen in axialer und sagittaler Ansicht ebenfalls getestet. Hiermit war eine gute Abgrenzung der benachbarten Kerngebiete möglich.

3.2.2 Grundlagen zur Erstellung eines eigenen Protokolls

Da die meisten Grenzen der Amygdala in Koronaransicht am besten abgrenzbar sind, wurde diese als Hauptebene für die Amygdalasegmentierung in dem neu erstellten Protokoll gewählt. Aufgrund der Beobachtungen, dass angrenzende Kerngebiete jedoch in einigen Datensätzen stellenweise in anderer Ebene besser abgrenzbar sind, wurde der Messung eine axiale und sagittale vorbereitende Segmentierung vorangestellt. Deren Markierungen erleichterten später die Grenzziehung. Eine Abgrenzung des nach anterior unmittelbar der Amygdala anliegenden Cortex war in keiner Ebene möglich. Mittels vorbereitender Segmentierung war es aber möglich, dort den Verlauf der Amygdala abzuschätzen und somit angemessene Hilfslinien zu ziehen, die indirekt in der Koronaransicht für die Begrenzung der Amygdala genutzt wurden. Der im anterioren Bereich medio-inferior angrenzende Cortex konnte ebenfalls in keiner Ebene abgegrenzt werden, hier musste eine Hilfslinie in Koronaransicht genutzt werden.

Zur optimalen Vereinheitlichung des Segmentierablaufs und dadurch Verringerung von Fehlern wurde schriftlich festgelegt, mit welchen Einstellungen in welcher Reihenfolge die Messung erfolgt und wie bei unklaren Grenzen vorzugehen ist (s. Anhang, Kapitel 5.6).

3.3 Beschreibung des neu entwickelten Protokolls

Im Folgenden ist die Grenzziehung im MRT erläutert; außerdem werden die Grenzstrukturen der Amygdala in der MRT-Morphometrie dargestellt und das Vorgehen zur sicheren Abgrenzung dieser Strukturen erläutert.

3.3.1 Vorbereitendes Segmentieren in den Hilfebenen

3.3.1.1 Axiales vorbereitendes Segmentieren

Das axiale vorbereitende Segmentieren begann bei den verwendeten Datensätzen mit Schnitt 100. Bei welchem Schnitt begonnen wird wurde festgelegt, um den Segmentierablauf zu vereinheitlichen, der Beginn in der Mitte der Amygdala hat für den Untersucher den Vorteil, dass er von dort ausgehend besser den Verlauf der Amygdala abschätzen kann.

Die Segmentierung in Axialebene wird bei jedem dritten Schnitt durchgeführt; erst nach inferior, dann nach superior, bis zum Verschwinden der Amygdala.

MRT-morphometrische Grenzziehung

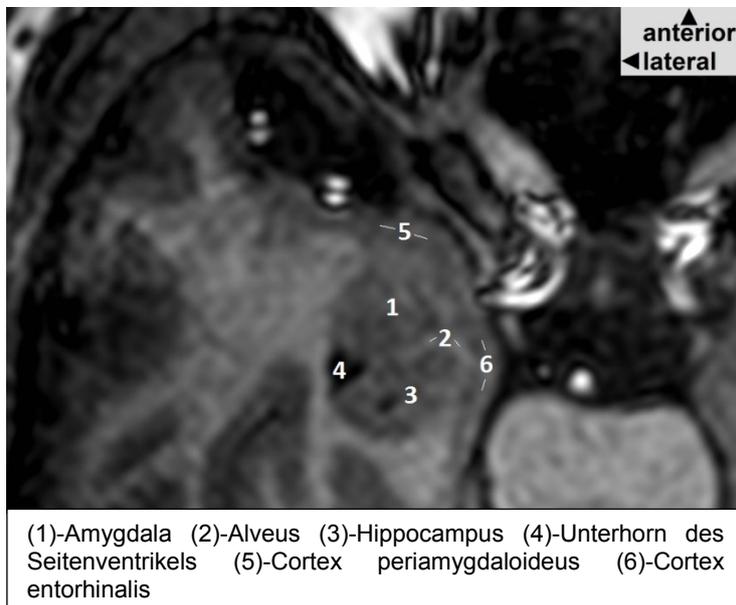


Abbildung 6: Amygdala und umgebende Strukturen in Axialansicht (100)

Die axialen Segmentierungsgrenzen werden anterior und medial durch Liquor, in superioren Schnitten durch weiße Substanz definiert, posterior durch Alveus, Hippocampus oder Unterhorn des Seitenventrikels, lateral durch weiße Substanz, Claustrum oder Putamen (Abbildung 6)⁵.

⁵ Alle in diesem Kapitel abgebildeten MR-Tomogramme sind MultiTracer-Darstellungen des Gehirns Nr. 228 aus der Studie zum *affective working memory*, AWM (Patient-ID 74730). Gezeigt ist die rechte Amygdala. In Klammern angegeben ist die Nummer des Schnittes in der jeweils beschriebenen Ebene (axial, sagittal, koronar). Verwendete Markierungsfarben: axial gelb, sagittal violett, koronar rot. Markierungspunkte zur besseren Darstellung zum Teil vergrößert dargestellt.

Vorgehen zur sicheren Abgrenzung

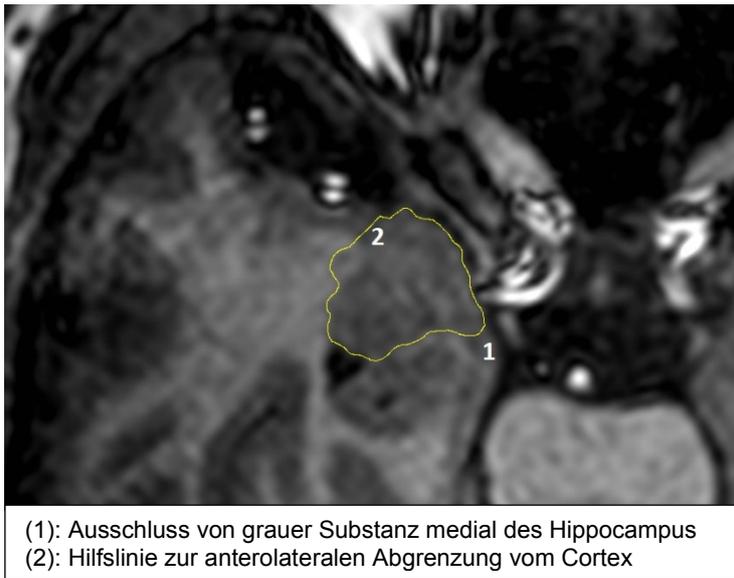


Abbildung 7: Abgrenzung der Amygdala in Axialansicht (100)

Nicht immer eindeutig abgrenzbar sind der anterolaterale und der posteromediale Cortex, das Claustrum, Putamen und der Hippocampus.

Die Abgrenzung des posteromedialen Cortex erfolgt, indem unter Kontrolle des Koronarbildes der Cortex medial des Hippocampus ausge-

geschlossen wird. Die Grenzziehung im anterolateralen Cortex wird durch eine Hilfslinie bestimmt, die die kürzeste Verbindung zwischen dem Übergangspunkt von Amygdala zu Cortex und dem Liquor darstellt (Abbildung 7). Die Abgrenzung zum Claustrum beziehungsweise zum Putamen erfolgt über Kontrolle im Koronarbild soweit möglich, ab dem Punkt an dem dies nicht mehr möglich ist wird die Hilfslinie analog der Abgrenzung zum anterolateralen Cortex gezogen. Eine präzise Grenzziehung zum Hippocampus ist in der Axialansicht nicht erforderlich, da diese in der Sagittalansicht erfolgt.

Segmentiert wird jeder dritte Schnitt in sechsfacher Vergrößerung erst nach inferior bis zu dem Punkt an dem die Amygdala nicht mehr breiter ist als der Cortex und dann nach superior bis die graue Substanz der Amygdala verschwindet.

3.3.1.2 Sagittales vorbereitendes Segmentieren

Das sagittale vorbereitende Segmentieren wird, beginnend bei Schnitt 130, bei jedem fünften Schnitt durchgeführt; erst nach medial, dann nach lateral, bis zum Verschwinden der grauen Substanz der Amygdala.

MRT-morphometrische Grenzziehung

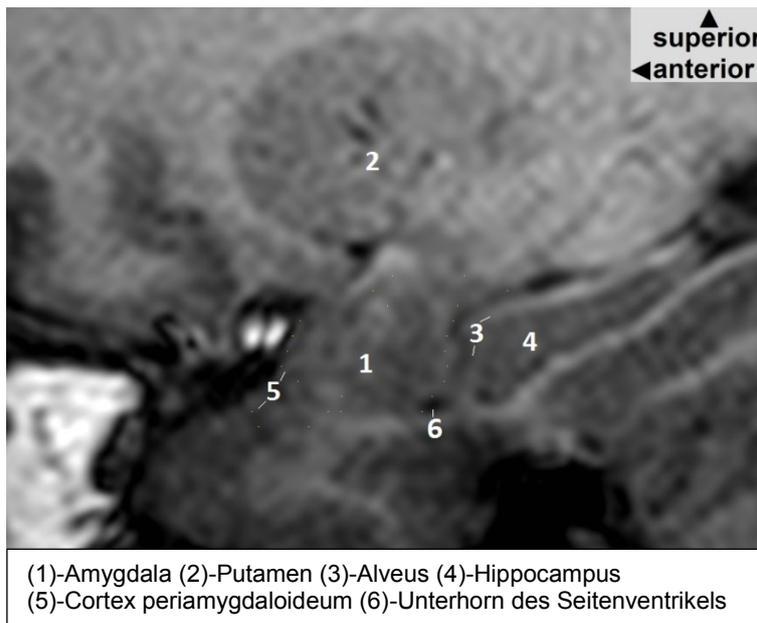


Abbildung 8: Amygdala und umgebende Strukturen in Sagittalansicht (130)

Die sagittalen Segmentierungsgrenzen werden anterior durch Liquor definiert, superior durch weiße Substanz und Putamen, posterosuperior durch weiße Substanz, posteroinferior durch Alveus, Hippocampus und Unterhorn des Seitenventrikels und inferior durch weiße Substanz (Abbildung 8).

Vorgehen zur sicheren Abgrenzung

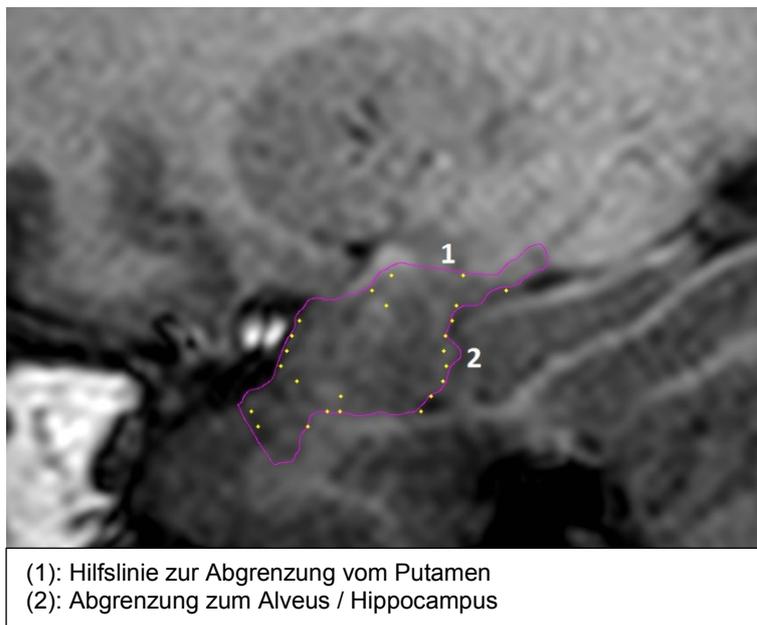


Abbildung 9: Abgrenzung der Amygdala in Sagittalansicht (130)

Nicht eindeutig abgrenzbar ist in einigen Schritten das Putamen. Hier wird eine Hilfslinie zwischen den beiden dieser Grenzzone direkt anliegenden klar zu erkennenden Grenzpunkten zwischen Amygdala und weißer Substanz gezogen. Des Weiteren regelhaft nicht eindeutig abgrenzbar ist der ante-

rior liegende Cortex; hier sind die sagittalen Markierungen allerdings später nicht von Bedeutung, so dass eine grade Linie zum Liquor gezogen werden kann (Abbildung 9). Zur sicheren Abgrenzung des Alveus beziehungsweise des Hippocampus wird zusätzlich zu den Markierungen später in jedem Koronarschnitt auch das Sagittalbild kontrolliert.

Segmentiert wird jeder fünfte Schnitt in sechsfacher Vergrößerung nach lateral und medial bis die graue Substanz der Amygdala verschwindet oder in den Cortex übergeht.

3.3.2 Anatomische Grenzen der Amygdala in der MRT-Bildgebung bei koronarer Schnittebene

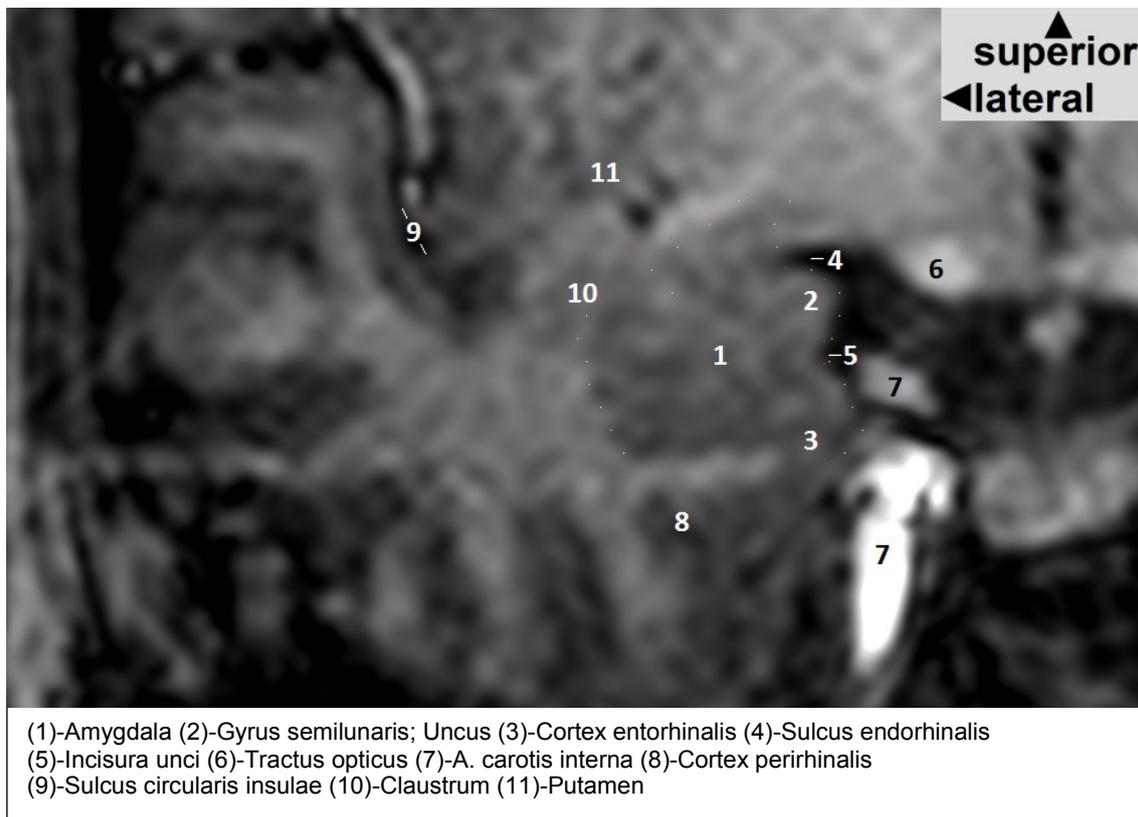


Abbildung 10: Amygdala und umgebende Strukturen in Koronaransicht (247)

Es grenzen mehrere, teils isointense Strukturen an die Amygdala (Abbildung 10). Zusätzlich zu den folgenden Abgrenzungsvorgaben gelten besondere Regeln für die anteriorsten Schnitte, an denen die Amygdala häufig allseitig an Cortex grenzt. Hier ist die axiale Vorsegmentierung entscheidend - es wurde bestimmt, dass die axialen Markierungen in den fünf anteriorsten koronaren Schnitten die Amygdala in alle Richtungen begrenzen.

3.3.2.1 *Most anterior slice - der erste Schnitt rostral*

MRT-morphometrische Grenzziehung

Der rostralste Schnitt ist der erste Schnitt, in dem der Sulcus lateralis definitiv, unter Ausbildung von Sulcus circularis insulae und Sulcus endorhinalis, geschlossen ist (Abbildung 11a).

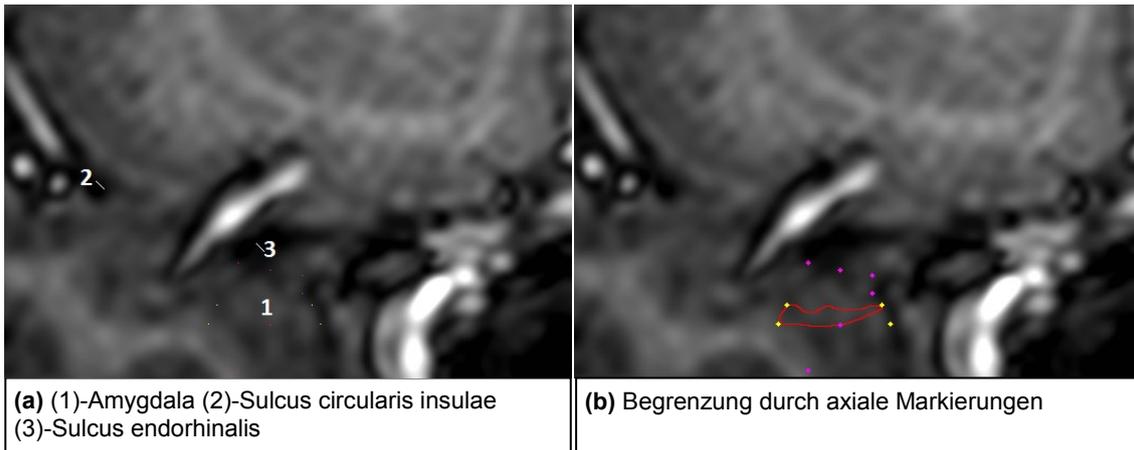


Abbildung 11: Orientierungsstrukturen (a) und Grenzziehung (b) im MAS (269)

Vorgehen zur sicheren Abgrenzung

Da der Schnitt, in dem sich Schläfenlappen und Frontallappen unter Ausbildung der beiden Sulci verbinden, nicht immer eindeutig definiert werden kann und sich diese Verbindung in den nächsten Schnitten zum Teil sogar vorübergehend wieder löst wurde festgelegt, dass die Verbindung endgültig sein muss und der Schläfenlappenstiel eine Breite von mindestens 6 mm haben muss. In den anteriorsten fünf Schnitten wird die Amygdala allseitig durch die axialen Markierungen begrenzt (Abbildung 11b).

3.3.2.2 Most posterior slice - der letzte Schnitt okzipital

MRT-morphometrische Grenzziehung

Posterior grenzen weiße Substanz (lateral), das Putamen (laterosuperior), die Cauda ncl. caudati (superior), der N. opticus (superomedial), Liquor der Cisterna quadrigeminalis und des Ventrikels (medial und inferior) sowie der Hippocampus (inferior) an die Amygdala (Abbildung 12a).

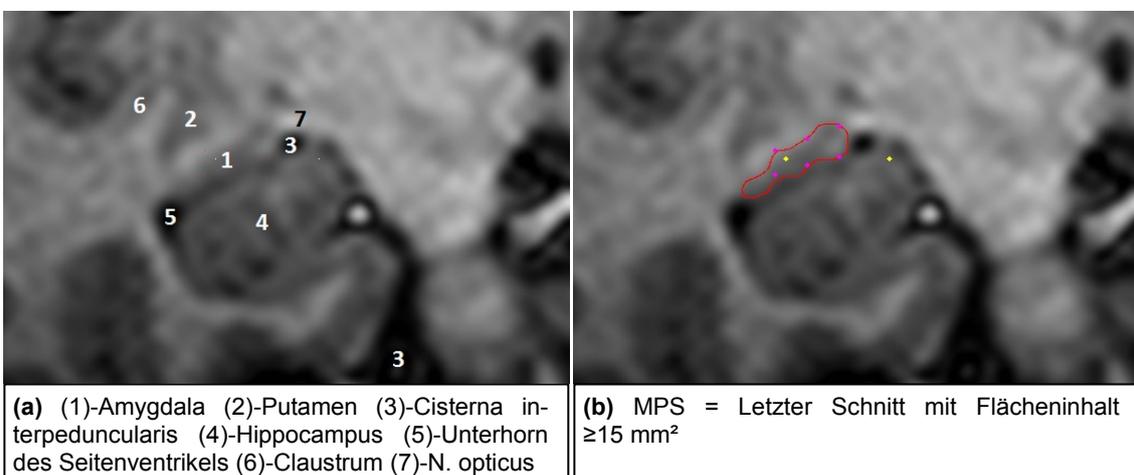


Abbildung 12: Orientierungsstrukturen (a) und Grenzziehung (b) im MPS (227)

Der letzte Schnitt, in dem der Flächeninhalt der Amygdala in dieser Ebene noch mindestens 15 mm² beträgt, begrenzt die Amygdala nach posterior. Diese Festlegung war erforderlich, da die Amygdala nach posterosuperior zuweilen nicht abgrenzbar über einen dünnen Streifen grauer Substanz in die Cauda ncl. caudati übergeht.

Vorgehen zur sicheren Abgrenzung

Die Abgrenzung der Amygdala ist in den posteriorsten Schnitten mithilfe der Markierungen gut möglich, auch ohne einen Vergleich der Koronarschnitte untereinander. Deshalb sind die ersten Schnitte die koronar segmentiert werden die posteriorsten; hierdurch wird das kaudale Ende der Amygdala definiert. Begonnen wird an einem der letzten Schnitte; dann wird nach posterior fortgesetzt und nach jedem Schnitt gemessen, ob der Flächeninhalt noch mindestens 15 mm² beträgt. Sollte dies nicht der Fall sein wird die Kontur gelöscht und der vorherige Schnitt wird als posteriorster Schnitt bestimmt (Abbildung 12b).

3.3.2.3 *Superiore Begrenzung*

MRT-morphometrische Grenzziehung

Die laterosuperiore Grenze bilden weiße Substanz beziehungsweise Claustrum und Putamen sowie in anterioren Schnitten auch der Cortex piriformis. Die superomediale Grenze bildet der Sulcus endorhinalis; superior des Sulcus liegen Anteile des Globus pallidus und des Ncl. basalis.

Vorgehen zur sicheren Abgrenzung

Die axialen Markierungen definieren bei unklarer Abgrenzung zu Claustrum und Putamen die maximale superiore und laterale Ausdehnung der Amygdala. Graue Substanz superior des Sulcus endorhinalis wird ausgeschlossen.

3.3.2.4 *Mediale Begrenzung*

MRT-morphometrische Grenzziehung

Die mediale Grenze entspricht der Hirn-Liquor-Grenze. Medioinferior bilden anterior der Cortex entorhinalis, posterior Alveus beziehungsweise Hippocampus die Grenze.

Vorgehen zur sicheren Abgrenzung

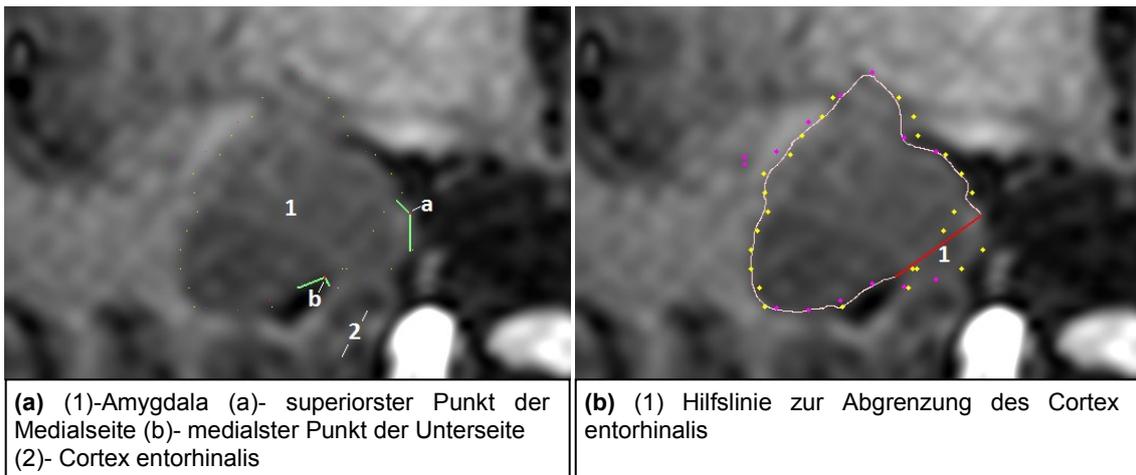


Abbildung 13: Medioinferiore Hilfslinie: Endpunkte (a) und Grenzziehung (b) (242)

Zur Abgrenzung der Amygdala zum Cortex entorhinalis in anterioren Schnitten wird eine Hilfslinie gezogen, die den medialsten Punkt der Amygdala (falls es mehrere medialste Punkte gibt wird von diesen der superiorste gewählt) mit dem medialsten Punkt der Unterseite verbindet (Abbildung 13a, 13b).

3.3.2.5 Inferiore Begrenzung

MRT-morphometrische Grenzziehung

Die inferiore und die inferolaterale Grenze werden anterior gebildet durch das Unterhorn des Seitenventrikels oder weiße Substanz und posterior durch Alveus beziehungsweise Hippocampus.

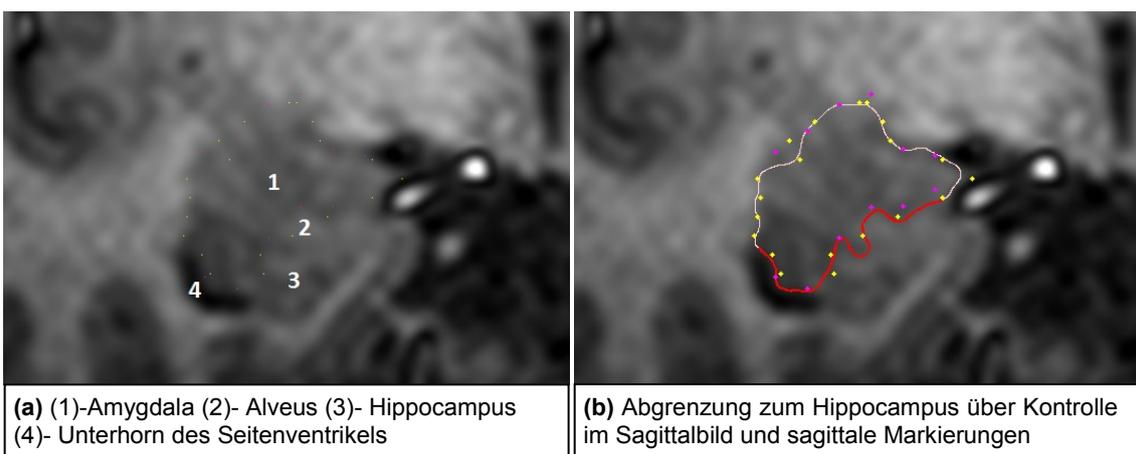


Abbildung 14: Grenzstrukturen (a) und Grenzziehung (b) posteroinferior (237)

Vorgehen zur sicheren Abgrenzung

Die Abgrenzung zu letzteren beiden Strukturen erfolgt mithilfe der sagittalen Markierungen und ständiger Kontrolle im Sagittalbild (Abbildung 14).

3.3.2.6 Laterale Begrenzung

MRT-morphometrische Grenzziehung

Die laterale Grenze wird gebildet durch weiße Substanz, die superolaterale Grenze durch weiße Substanz oder Claustrum und Putamen.

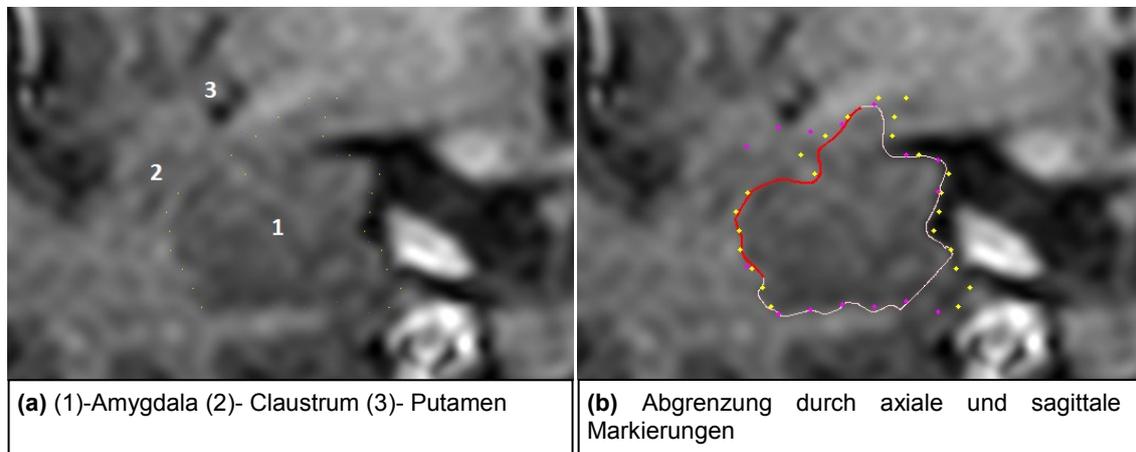


Abbildung 15: Grenzstrukturen (a) und Grenzziehung (b) lateral (248)

Vorgehen zur sicheren Abgrenzung

Die Abgrenzung zu Claustrum und Putamen erfolgt mithilfe dazwischen liegender weißer Substanz oder, bei direkter Verbindung zur Amygdala, mithilfe der axialen und sagittalen Markierungen (Abbildung 15).

3.4 Prüfung der Qualität des neu entwickelten Protokolls

3.4.1 Objektivität und Validität

Die Grenz- und Orientierungsstrukturen waren leicht objektiv identifizierbar. Der Vergleich der im Protokoll vorgegebenen MRT-Grenzziehung und der Begrenzungen der Amygdala im anatomischen Atlas (Mai et al., 2008) zeigten eine gute Übereinstimmung des erfassten Gewebes.

3.4.2 Reliabilität

Sowohl der Vergleich der Ergebnisse der jeweiligen Untersucher (*Rater*) bei Messungen in zeitlichem Abstand (Intra-Rater-Reliabilität) als auch der Vergleich der Ergebnisse untereinander (Inter-Rater-Reliabilität) waren hoch konsistent.

Für die Intra-Rater-Reliabilität lag die mittels Cronbachs Alpha bestimmte Zuverlässigkeit bei 0,998 (Untersucher 1 und 2) bzw. 0,995 (Untersucher 3). Für die Inter-Rater-Reliabilität lag Cronbachs Alpha bei 0,999 (bei dem Vergleich

der ersten Messung untereinander) bzw. 0,998 (bei dem Vergleich der zweiten Messung untereinander). Das Protokoll ist also als hoch reliabel einzustufen.

3.5 Auswertung der Depressionsstudie

3.5.1 Statistische Auswertung der Studienpopulation

Die Probanden hatten mit im Mittel 33,31 Jahren ein signifikant ($p = 0,04$) niedrigeres Durchschnittsalter als die Patienten (40,05 Jahre). Im Chi-Quadrat-Test zeigten sich bezüglich des Geschlechts keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p = 0,796$). Alle untersuchten Personen waren Rechtshänder, alle Patienten bekamen zum Zeitpunkt der Untersuchung eine medikamentöse antidepressive Therapie.

Bei der Erkrankungszeit (Zeit seit erstem Auftreten depressiver Symptome) bestand eine große Streuung um einen Mittelwert von 77,35 Monaten, die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Messung betrug zwischen einer und 72 Wochen.

Tabelle 4: Demographische Daten von Patienten und Probanden (bei Alter, Anzahl depressiver Episoden und Hamilton-Score Angabe des Mittelwertes sowie Standardabweichung)

	Patienten (n = 20)	Probanden (n = 26)	Gruppenvergleich mittels t-Test bzw. Chi-Quadrat- Test
Alter (Mittelwert in Jahren und Standardabweichung)	40,05 ± 10,49	33,31 ± 10,9	$p = 0,04^*$
Geschlecht	10 w, 10 m	14 w, 12 m	$p = 0,796$
Händigkeit	20 rechts / 0 links	26 rechts / 0 links	$p = 1$
Zeit seit erstem Auftreten depressiver Symptome (Monate)	77,35 ± 83,27	n. a.	n. a.
Anzahl depressiver Episoden	3,75 ± 4,4	n. a.	n. a.
Pharmakotherapie (ja / nein)	20 ja / 0 nein	n. a.	n. a.
Hamilton Score	24,1 ± 4,73	0,63 ± 0,82	n. a.

3.5.2 Auswertung der Zusammenhänge zwischen morphometrischen und patientenbezogenen Faktoren

Das Gesamthirnvolumen (TBV) wurde mittels VBM ermittelt, berechnet wurde die Summe der Volumina grauer Substanz und weißer Substanz. Wie erwartet zeigten sich bei größerem TBV signifikant ($r = 0,715$ für die rechte Amygdala, $r = 0,660$ für die linke Amygdala; $p = 0$ beidseits) größere Amygdalavolumina (Abbildung 16).

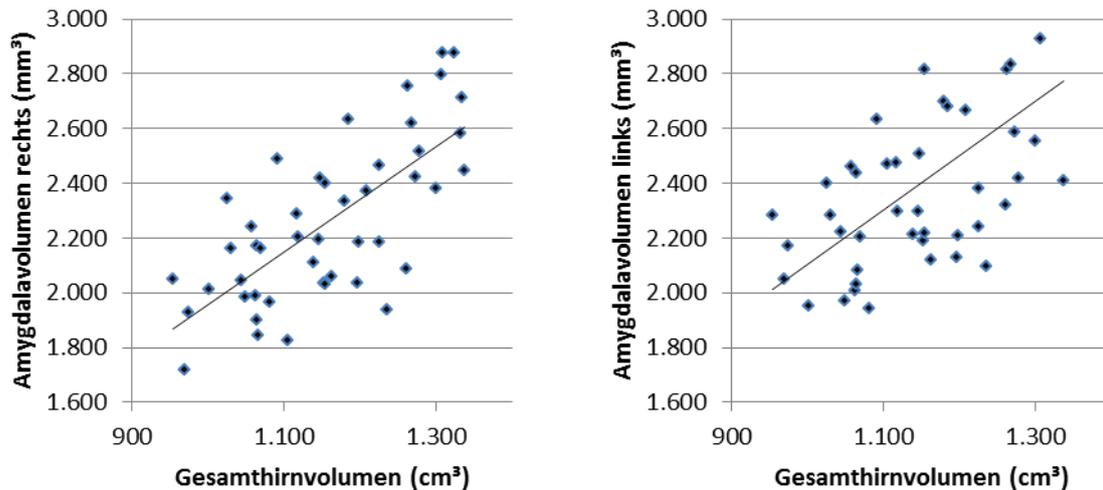


Abbildung 16: Amygdalavolumina rechts und links im Verhältnis zum Gesamthirnvolumen

Im nächsten Schritt wurde der Zusammenhang zwischen dem Gesamthirnvolumen und den weiteren bekannten Kofaktoren des Amygdalavolumens – Geschlecht und Alter – überprüft. Die Varianzanalyse zeigte eine Interkorrelation zwischen den Faktoren Geschlecht und Gesamthirnvolumen; zwischen Alter und Gesamthirnvolumen bestand kein signifikanter Zusammenhang (Tabelle 5).

Tabelle 5: Korrelationsanalyse von Alter, Geschlecht und TBV

		Geschlecht	TBV
Alter bei Scan	Korrelation nach Pearson	-,135	-,262
	Signifikanz (2-seitig)	,369	,079
	n	46	46
Geschlecht	Korrelation nach Pearson		,767
	Signifikanz (2-seitig)		,000**
	n		46

Zunächst wurde das relative Amygdalavolumen als Quotient aus absolutem Amygdalavolumen und Gesamthirnvolumen berechnet und der Einfluss der Gruppe auf dieses relative Volumen analysiert (Abbildung 17). Die endgültige Berechnung des Einflusses der Gruppe erfolgte mittels Kovarianzanalyse der absoluten Amygdalavolumina unter Berücksichtigung der Kofaktoren Alter und Gesamthirnvolumen. Für die Korrelationsanalyse wurde wiederum das relative Amygdalavolumen zugrunde gelegt, da bei dieser Berechnung keine Kofaktoren berücksichtigt werden konnten.

Die Gleichheit der Fehlervarianzen wurde mittels Levene-Test bestätigt. Der Vergleich der Mittelwerte der absoluten Amygdalavolumina zeigte keine signifikanten Seitenunterschiede. Der Mittelwert des absoluten Amygdalavolumens

war rechts 2307,8 mm³ (Gesunde) bzw. 2191,3 mm³ (Patienten), links 2480,4 mm³ (Gesunde) bzw. 2332,1 mm³ (Patienten).

3.5.3 Ergebnisse der Depressionsstudie

Beim Vergleich der relativen Amygdalavolumina von Patienten und Probanden ergab sich ein signifikanter Unterschied sowohl der rechten als auch der linken Amygdala mit durchschnittlich kleineren Volumina in der Patientengruppe.

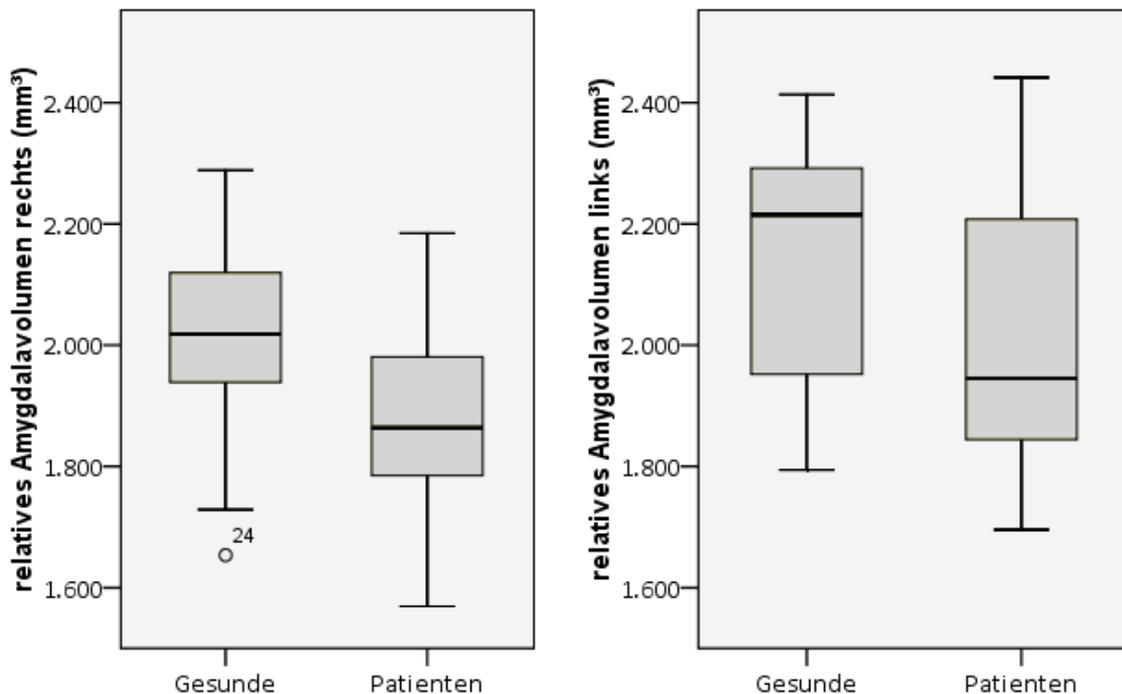


Abbildung 17: Vergleich der relativen Amygdalavolumina (rechte und linke Seite) von Gesunden und MDD-Patienten

Der Mittelwert des relativen Amygdalavolumens ergab rechts 2002,5 mm³ (Gesunde) bzw. 1884,2 mm³ (Patienten), links 2152 mm³ (Gesunde) bzw. 2007 mm³ (Patienten). Auch die Kovarianzanalyse (ANCOVA) im Messwiederholungsdesign mit den Kofaktoren Gesamthirnvolumen und Alter zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit und dem Amygdalavolumen ($p = 0,001$).

Die Kovarianzanalyse des Einflusses der Gruppe auf das Amygdalavolumen, bei getrennter Berechnung der rechten und linken Seite unter Berücksichtigung der beiden Kofaktoren, zeigte erniedrigte Amygdalavolumina in der Patientengruppe. Dieses Ergebnis war signifikant auf einem Niveau von $p = 0,042$ (linke Amygdala) bzw. $p = 0,031$ (rechte Amygdala).

3.5.4 Einfluss klinischer und physiologischer Faktoren

Die Korrelationsanalyse der relativen Amygdalavolumina mit klinischen Faktoren zeigte für die rechte Amygdala einen signifikanten Zusammenhang mit geringeren Volumina bei längerer Gesamterkrankungsdauer, $p = 0,014$ für die Zeit seit erstem Auftreten depressiver Symptome, $p = 0,037$ für die Zeit seit erstem Auftreten psychischer Beschwerden, $p = 0,028$ für die Zeit seit erstmaliger stationärer psychiatrischer Behandlung (Abbildung 18 a - c).

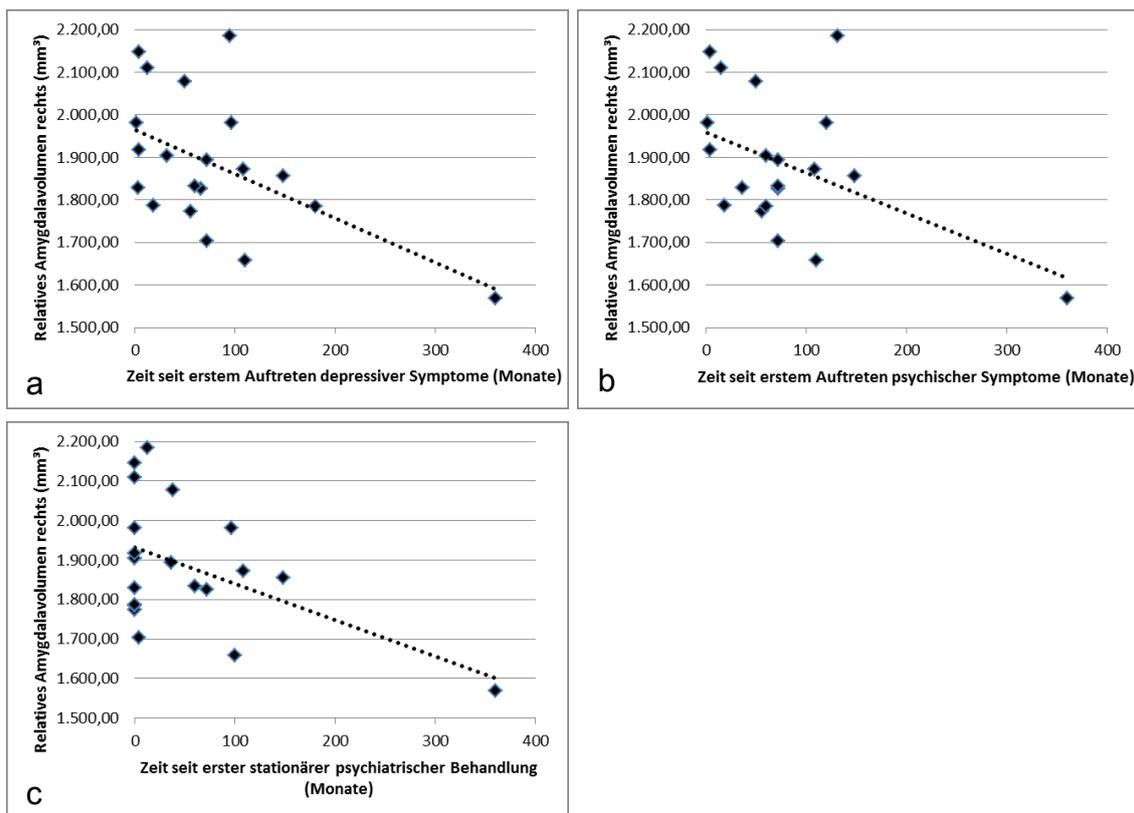


Abbildung 18: Relatives Amygdalavolumen rechts gegenüber Kennzahlen der Erkrankungsdauer

Für die linke Amygdala bestand bezüglich dieser Korrelationen eine gleich gerichtete Tendenz, jedoch kein signifikanter Zusammenhang. Im Gegensatz zu der Erkrankungsdauer hatte die Anzahl der depressiven Episoden hingegen keinen Einfluss auf die Volumina.

Bezüglich des Alters der Probanden und Patienten zeigte sich für beide Seiten ein signifikanter Zusammenhang zu den absoluten Amygdalavolumina, mit geringeren Volumina bei höherem Alter ($p = 0,045$ für die rechte, $p = 0,017$ für die linke Amygdala). Dieser Zusammenhang war allerdings unter Berücksichtigung des Kofaktors Gesamthirnvolumen nicht mehr signifikant ($p = 0,268$ für die rechte, $p = 0,1$ für die linke Amygdala).

Die Einzelanalyse von Patienten- und Probandengruppe zeigte für keine der Gruppen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und dem relativem oder absolutem Amygdalavolumen.

Zwischen Geschlecht und absolutem Amygdalavolumen bestand ein hochsignifikanter Zusammenhang mit größerem absoluten Amygdalavolumen bei männlichem Geschlecht ($p = 0$ für die rechte, $p = 0,001$ für die linke Amygdala). Geschlecht und relatives Amygdalavolumen zeigten allerdings ebenfalls keine Korrelation ($p = 0,640$ für die rechte, $p = 0,975$ für die linke Amygdala). Bei Einzelanalyse der Gruppen war ein signifikanter Zusammenhang lediglich zwischen absolutem Amygdalavolumen und Geschlecht in der Probandengruppe nachweisbar.

4 Diskussion

Zusammenfassung der Hintergründe und Ergebnisse dieser Arbeit

Durch die Entwicklung und ständige Verbesserung der Magnetresonanztomographie ist es gelungen, radiologisch messbare Hirnstrukturveränderungen bei Depressionspatienten nachzuweisen (Kapitel 1.3.1). Aufgrund ihrer geringen Größe und ihrem engen Kontakt zu umliegenden Strukturen kam es aber bei den bisherigen Messungen der Amygdala durch eine unzureichende Bildqualität zu keinen eindeutigen und zum Teil auch widersprüchlichen Messergebnissen (Kapitel 1.5.3). Für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse kommt erschwerend hinzu, dass bisher eine breite Palette an Orientierungsstrukturen verwendet wurde – unter anderem auch infolge des technisch bedingten Mangels an validen Grenzen (Kapitel 3.1, Tabelle 3).

Ein Anwendungsgebiet der Amygdalamorphometrie könnte das Feld der Depressionserkrankungen werden – in der Forschung zur Pathophysiologie der Erkrankung und infolge dessen möglicherweise auch bei Diagnostik und Therapie. Die wichtige funktionelle Rolle der Amygdala in den zu Depressionen führenden Hirnnetzwerkstörungen steht bereits fest (Kapitel 1.3.2). Aufgrund der genannten technischen Limitationen ist es allerdings bisher noch nicht gelungen, volumetrische Veränderungen der Amygdala bei der Depression eindeutig zu erfassen (Kapitel 1.5.3, Tabelle 2). Ein weiterer Grund hierfür könnten physiologische und pathophysiologische Einflussfaktoren sein, die allerdings ebenfalls weder eindeutig, noch abschließend identifiziert sind (Kapitel 1.5.2, 1.5.3).

In dieser Arbeit konnte ein neues Protokoll zur Anwendung an hochaufgelösten MRT entwickelt werden, das sich als valide und reliabel erwies (Kapitel 3.3, 3.4). Durch Anwendung dieses Protokolls bei CMRT akut depressiver Patienten und gesunder Probanden konnte für die Stichprobe eine signifikante Volumensminderung der Amygdala depressiver Patienten nachgewiesen werden (Kapitel 3.5). Die Analyse klinischer und physiologischer Einflussfaktoren zeigte eine negative Korrelation zwischen der Gesamtdauer der Erkrankung und dem Volumen der rechten Amygdala. Ein signifikanter Einfluss des Alters oder des Geschlechts auf das relative Amygdalavolumen konnte nicht festgestellt werden. (Kapitel 3.5.4).

4.1 Bewertung der Rechercheergebnisse

4.1.1 Bisherige Protokolle

Das erste Protokoll zur Amygdalasegmentierung wurde von Watson et al. erstellt und angewendet. Grenzen, die nicht eindeutig identifizierbar waren – zum Beispiel als Übergang von grauer zu weißer Substanz – variierten in den späteren Protokollen.

Tabelle 6: Grenzen des Protokolls nach Watson et al. 1992

Grenze nach	Beschreibung der Grenzziehung
Anterior	Ebene des Auftretens des Sulcus endorhinalis.
Posterior	Mediale Hälfte des Daches des Unterhorns des Seitenventrikels. Ausschluss der angrenzenden Strukturen (Ncl. caudatus, Globus pallidus, Putamen, Corpus geniculatum laterale), im Zweifelsfall durch Ausschluss der lateralen Hälfte der grauen Substanz.
Medial	Cortex entorhinalis.
Superior	<u>Anterior</u> : Gerade Linie von Sulcus endorhinalis zum Boden des unteren Abschnitts des Sulcus circularis. <u>Posterior</u> : Tractus opticus bzw. Gerade Linie von diesem zum Boden des unteren Abschnitts des Sulcus circularis.
Inferior	<u>Lateral</u> : Unterhorn des Seitenventrikels bzw. weiße Substanz. <u>Medial</u> : Cortex entorhinalis inferior der Incisura unci.

Am häufigsten wurde in späteren Protokollen die anteriore Grenzziehung variiert. Dies erklärt sich dadurch, dass in diesem Bereich der Amygdala keine im MRT identifizierbaren Grenzen existieren und daher zumeist das erste Auftreten anatomischer Kennstrukturen (zum Beispiel Sulcus endorhinalis, Chiasma opticum, Commissura anterior) als Markierung für den anteriorsten Schnitt gewählt wurde. Gleichzeitig ist auch die anteriore Grenze der Amygdala die Grenze, die am häufigsten in einer nicht-koronaren Ebene segmentiert wurde.

In neun der bisherigen Protokolle wurden die Grenzen der Amygdala in mehr als einer Ebene erfasst:

- Bonilha et al. 2004 mit Abgrenzung der posterioinferioren Grenze und der anterioren Grenze in Axialebene;
- Convit et al. 1999 mit Abgrenzung zum Hippocampus in Sagittal- und Axialebene;
- Honeycutt et al. 1998, hier Großteil der Segmentierung in Axialansicht; zudem Abgrenzung der anterioren und inferioren Grenze zusätzlich in Sagittal- und Koronarebene;

- Malykhin et al. 2007 mit Bestimmung der superioren Grenze der posteriorsten Schnitte und der inferioren Grenze der anteriorsten Schnitte in Koronaransicht und zudem Segmentieren in Sagittalansicht unter axialer Kontrolle;
- Pruessner et al. 2000, hier Definition des anteriorsten Schnittes in Axialebene, außerdem gegebenenfalls laterale und mediale Hilfslinien in Axialansicht;
- Schumann et al. 2004, hier erfolgt nach Segmentierung in Koronaransicht eine Revision in den anderen Ebenen, insbesondere der Amygdala-Putamen-Grenze in Axialansicht und der anterioren Grenze in Sagittalansicht;
- Sheline et al. 1998 mit posteriorer und inferiorer Abgrenzung zum Hippocampus in Sagittalansicht;
- Szabo et al. 2001 mit Abgrenzung der anterioren, superioren und lateralen Grenzstrukturen in Axial- und Sagittalansicht;
- von Gunten et al. 2000, Segmentierung in Sagittal- und Koronarebene.

Außerdem wurden in fünf anderen Arbeiten obige Protokolle, zum Teil mit leichten Modifikationen verwendet: Aylward et al. (1999) nutzten das Protokoll von Honeycutt et al. (1998). Hastings et al. (2004) modifizierten das Protokoll nach Sheline et al. (1998) bei der Definition des anteriorsten Schnittes. Frodl et al. (2002), Velakoulis et al. (2006) und Zetsche et al. (2006) modifizierten das Protokoll nach Convit et al. (1999) ebenfalls lediglich bei der Definition des anteriorsten Schnittes.

In anderen Protokollen erfolgte eine visuelle Kontrolle in einer oder zwei anderen Ebenen: Hořínek et al. (2006) setzten Markierungen in Sagittal- und Axialebene zur Definition der anterioren Grenze in Koronaransicht, im Protokoll von Kates et al. (1998) wird eine visuelle Kontrolle in Sagittal- und Axialebene zur Bestimmung des anteriorsten Schnittes gefordert.

4.1.2 Bisherige Ergebnisse der Amygdalavolumetrie

Die bisherigen Ergebnisse der Amygdalavolumetrie zeigen eine hohe Variabilität. Eine Metaanalyse im Jahre 2002 listete in 39 untersuchten Studien an gesunden Probanden Amygdalavolumina zwischen 1050 mm³ und 3880 mm³ (Brierley et al., 2002).

Die untereinander teils stark abweichenden Ergebnisse der bisher erfolgten Volumetrien der Amygdala sind zum einen durch Unterschiede in den Protokollen, zum anderen durch Unterschiede in der Qualität der verwendeten Datensätze bedingt. Primäres Ziel eines Protokolls ist eine möglichst realistische Segmentierung der Amygdala wie in vivo. Eine Reihe an Fehlerquellen während der Datenverarbeitung führt jedoch unvermeidlich zu Qualitätseinbußen der Darstellung (s. Abbildung 19). Problematisch ist bei der Auswertung außerdem, dass physiologische Einflussgrößen auf das Amygdalavolumen nicht vollständig identifiziert sind. Lediglich der Einfluss des Alters scheint festzustehen (Mu et al., 1999; Grieve et al., 2011).

Zur Minimierung der unvermeidlichen Qualitätseinbußen sollte eine ausreichend hohe MRT-Feldstärke verwendet werden, um die Amygdala abgrenzbar von umliegenden Strukturen darzustellen, außerdem sollte eine möglichst geringe Schichtdicke verwendet werden (Savitz et al., 2010). Die Verfälschung der Messergebnisse durch die Segmentation ist abhängig von der Qualität des Segmentierprotokolls. Die dort verwendeten Grenzen müssen eindeutig erkennbar sein, das Protokoll muss eine hohe Reliabilität aufweisen und die Amygdala muss möglichst valide erfasst werden.

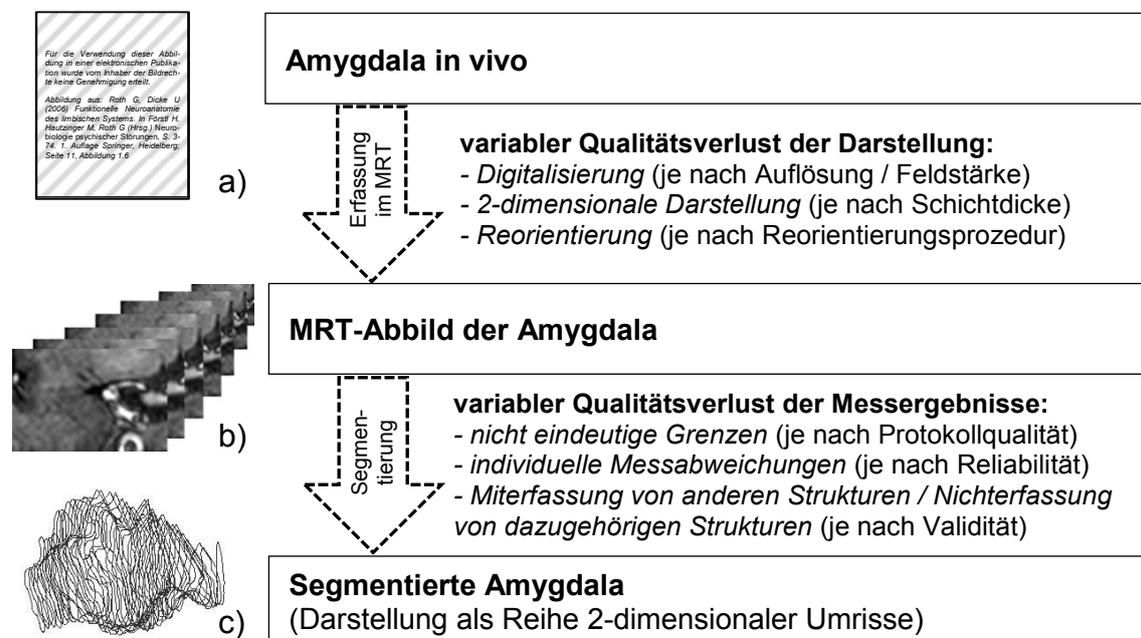


Abbildung 19: Technische Fehlerquellen der Morphometrie: Einige wesentliche Ursachen für Qualitätsverluste in der Darstellung der Amygdala durch MRT und manuelle Segmentierung. Abbildung a) modifiziert nach Roth, Dicke, 2006, S. 11 Abb. 1.6

4.2 Bewertung des neu entwickelten Protokolls

4.2.1 Vergleich mit bisherigen Protokollen

Generelle Nachteile und Schwachstellen bisheriger Protokolle

Aufgrund der schlechteren Abbildungsqualität früherer MR-Tomographen (niedrigere Feldstärke, höhere Schichtdicke) konnten bei Entwicklung der ersten Protokolle kleine anatomische Strukturen nicht für die Segmentierung genutzt werden. Hierdurch bedingten sich anatomisch unpräzise Grenzziehungen und die Verwendung von Hilfslinien. In bisherigen Protokollen wurde zudem meist nur die anatomische Grenze beschrieben, nur in Einzelfällen wurde eine konkrete Beschreibung des Vorgehens bei der Segmentierung gegeben. Zur präziseren und reliableren Messung sollten jedoch möglichst viele Parameter der Segmentierung vereinheitlicht werden (zum Beispiel Vergrößerungsstufe, Darstellungseinstellungen auf dem Monitor, Reihenfolge der Schnitte bei Segmentierung sowie Startpunkt und Richtung innerhalb eines Schnittes).

Zielsetzung des neu entwickelten Protokolls

Die Qualitätsanforderungen an das neue Protokoll waren eine klare Identifizierbarkeit der Grenzstrukturen (Objektivität) und eine genaue Definition der Grenzziehung (Präzision). Hilfslinien sollten auf ein Minimum beschränkt werden, um die Validität zu erhöhen. Zudem könnte dann bei Anwendung des Protokolls in einer 3d-Morphometrie ein möglichst realistisches Bild der Amygdalamorphologie erzeugt werden.

Der wesentliche Vorteil gegenüber bisher entwickelten Protokollen ergab sich durch die Verwendung hochauflösender Tomogramme, die eine noch reliablere Identifizierung verschiedener Strukturen (vor allem Alveus und Hippocampus) und dadurch eine präzisere Grenzziehung ermöglichen. Durch eine vorbereitende Segmentierung in axialer und sagittaler Ebene sollte die Reliabilität der Abgrenzung weiter optimiert werden. Diese Protokolloptimierungen waren in früheren Arbeiten nicht oder nur teilweise umgesetzt worden.

Da hierdurch nunmehr allerdings auch schwer abzugrenzende Regionen der Amygdala segmentiert werden, bestand die Gefahr der Validitätserhöhung auf Kosten der Reliabilität.

Vergleich der Grenzziehung

Die schwierigsten Abschnitte der Segmentierung waren in bisherigen Protokollen die Abgrenzung nach posteroinferior zum Hippocampus, nach anterolateral zum Claustrum beziehungsweise Putamen und nach anteromedial zum Cortex entorhinalis.

- Anteriore Grenze

Als schwierigster Punkt des Protokolls stellte sich die Abgrenzung der Amygdala nach anterior heraus (Abbildung 20, Axialansicht). Die graue Substanz der Amygdala geht hier nahtlos in Cortex piriformis, Cortex entorhinalis und anteriore Anteile des Claustrums über. Eine eindeutige Abgrenzung ist in den anteriorsten Abschnitten in keiner der drei Ebenen möglich (Abbildung 20a). Die meisten Protokolle übergangen diese Schwierigkeit, indem ein weiter posterior liegender anatomischer Abschnitt als Markierung für den rostralsten Schnitt verwendet wurde (zum Beispiel das Chiasma opticum, vgl. Velakoulis et al., 2006, Abbildung 2b). Hierdurch fallen die schwierig abzugrenzenden rostralsten Abschnitte der Amygdala weg; allerdings geht dieser Bereich auch nicht in die Messung ein (Abbildung 20b). In diesem Protokoll wurde zur Definition des rostralsten Schnittes die am häufigsten verwendete Definition herangezogen – das Schließen des Sulcus lateralis unter Ausbildung des Sulcus entorhinalis. Dies löst allerdings nicht das Problem der mangelnden Abgrenzbarkeit nach lateral, superior und medial in der Koronarebene. Daher wurde zusätzlich die axiale Ebene zur Grenzmarkierung genutzt, indem bei der vorbereitenden Segmentierung der Verlauf der grauen Substanz der Amygdala nach anterior auf den Cortex projiziert wurde, um die rostrale Ausdehnung der Amygdala näherungsweise erfassen zu können (Abbildung 20c). Hierdurch wurde eine validere Möglichkeit zur Abgrenzung des Cortex anterolateral der Amygdala geschaffen. Nachteilig ist, dass bei diesem Vorgehen die Abgrenzung im Koronarschnitt sehr von den zuvor gesetzten Markierungen der anderen Raumebenen abhängt und eine rein koronare Messung auch bei gut erkennbaren Grenzen nicht zulässig wäre.

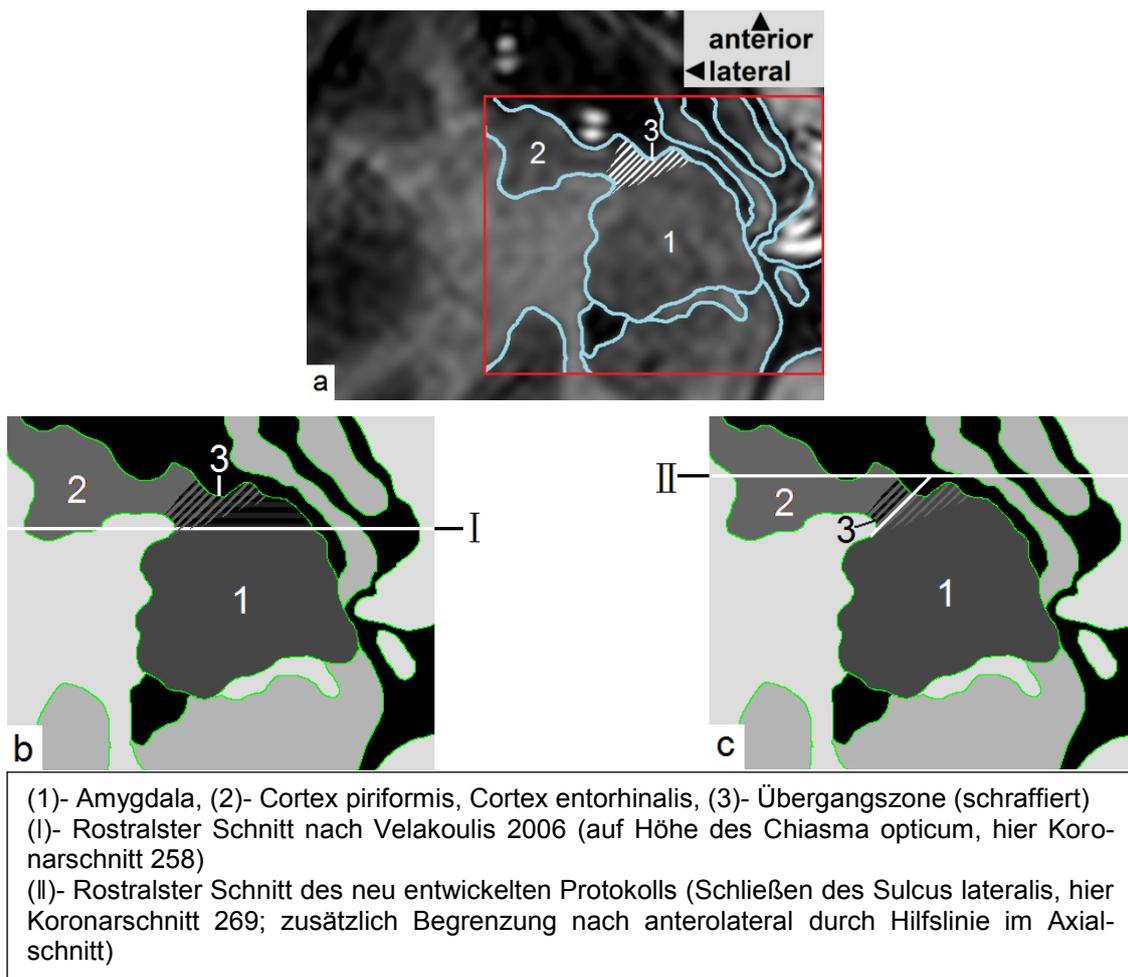


Abbildung 20: Abgrenzung der Amygdala nach anterior zum direkt angrenzenden Cortex (a) in der Methode nach Velakoulis et al. 2006 (b) und nach dem neuentwickelten Protokoll (c). Skizzierte Darstellung des rostralsten Schnittes (I und II) in Axialebene und des resultierenden Ausschlusses von Amygdalagewebe.

- Posteriore Grenze

Auch wenn die Amygdala in der Koronarebene an ihrer posterioren Grenze besser zu umgebenden Strukturen abgrenzbar ist als an ihrer anterioren Grenze ergibt sich das Problem, wie ihr posteriores Ende definiert werden kann. Die Festlegung einer nicht mit der Amygdala zusammenhängenden Orientierungsstruktur (Corpora mamillaria bei Mu et al., 1999 und Brambilla et al., 2003 bzw. Alveus und Unterhorn des Seitenventrikels bei Pruessner et al., 2000 und Velakoulis et al., 2006) ist analog eines solchen Vorgehens zur Abgrenzung nach anterior (siehe oben) wenig präzise, individuell unterschiedlich und abhängig von der Reorientierungsprozedur. In den anderen Protokollen ist kein *most-posterior-slice* definiert, die Amygdala wird bis zum Verschwinden der grauen Substanz erfasst. Beim Versuch dieses Vorgehens ergab sich aber zumindest in einigen der verwendeten hochauflösenden 3-T-MRT als Problem,

dass die graue Substanz der Amygdala direkt in die Cauda ncl. caudati übergeht, da auch kleine Bereiche grauer Substanz noch dargestellt sind, ein Problem was möglicherweise bei MRT geringerer Auflösung nicht auftritt.

Die fehlende Abgrenzbarkeit zur Cauda ncl. caudati wurde gelöst, indem der Verlauf der Amygdala in Axial- und Sagittalbild kontrolliert und eine absolute Untergrenze von 15 mm² für die segmentierte Fläche festgelegt wurde. Auch in den Fällen, in denen eine direkte Verbindung zwischen den beiden Kerngebieten vorlag, war diese Verbindung deutlich kleiner, so dass die – willkürlich festgelegte – Limitierung auf 15 mm² eine reliable Begrenzung darstellte. Durch diese Definition wird im Gegensatz zu Protokollen ohne eine Definition eines MPS verhindert, dass zu viel oder zu wenig Gewebe der Amygdala zugerechnet wird. Im Gegensatz zu den Protokollen mit festgelegten Orientierungsstrukturen ist dieses Vorgehen zudem unabhängig von der Reorientierungsprozedur, was eine bessere Vergleichbarkeit von Ergebnissen ermöglicht.

- Mediale Grenze

Die Abgrenzung nach inferomedial zum Cortex entorhinalis ist in den anterioren Abschnitten der Amygdala aufgrund des fließenden Übergangs von dem im Cortex (im Gyrus semilunaris) liegenden Ncl. corticalis amygdalae zum Cortex entorhinalis kaum valide möglich. In den meisten bisherigen Protokollen erfolgte hier eine Unterteilung des Cortex durch die Incisura unci oder, falls diese nicht erkennbar sein sollte, durch eine Hilfslinie von inferiorstem zu medialstem Punkt der Amygdala. Beide Abgrenzungen schließen jedoch Teile des Uncus ein, da die Incisura unci caudal des Uncus liegt und dieser die medialste Vorwölbung des Cortex darstellt. Da mit dem Gyrus semilunaris lediglich anterior-superiore Anteile des Uncus zur Amygdala gehören, wird somit nicht zu ihr gehöriges Gewebe erfasst. In neun anderen Studien wurde zur Verbesserung der Abgrenzbarkeit der Gyrus ambiens von vorneherein explizit mit eingeschlossen. Hierdurch ist zwar eine reliablere Abgrenzung möglich, allerdings ist der Gyrus ambiens ebenfalls nicht Teil der Amygdala. Die Validität der Messung ist damit deutlich reduziert. Optimal wäre eine Unterteilung des Cortex am Sulcus semilunaris, diese Struktur ist aber aufgrund ihrer geringen Größe nur in Einzelfällen sicher abgrenzbar.

Da auch die Incisura unci in den hier verwendeten Datensätzen nur in Ausnahmefällen bzw. nicht in allen Schnitten sicher identifizierbar war, wurde zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse von vorneherein die grundsätzliche Verwendung einer Hilfslinie vom superiorsten Punkt der medialen Cortexgrenze zum medialsten Punkt der Unterseite der Amygdala festgelegt.

Hierdurch wurde die Reliabilität des Protokolls unter leichten Einbußen der Validität aufrechterhalten. Der subjektive Faktor (Entscheidung, ob der Uncus ausreichend identifizierbar ist) entfällt. Durch die genaue Definition der Hilfslinie wird zudem nur der Cortex unterteilt und nicht die inferomediale Amygdala beschnitten.

- Superiore Grenze

Die superomediale Abgrenzung ist bei Auftreten grauer Substanz (von Ncl. basalis bzw. Globus pallidus) zwischen Amygdala und Tractus opticus. Die in den Protokollen sieben früherer Studien definierte Gleichsetzung der Amygdalagrenze mit der Begrenzung des Temporallappens ist dann nicht umsetzbar.

Um auch für diese Fälle eine Abgrenzung zu definieren wurde in diesem Protokoll festgelegt, dass graue Substanz oberhalb des Liquors des Sulcus endorhinalis nicht erfasst werden soll. Dieses Vorgehen ermöglicht ein reliableres Vorgehen. Die in den meisten bisherigen Protokollen für die komplette superio-re Begrenzung angewendeten Hilfslinien, zumeist vom Sulcus endorhinalis oder vom Tractus opticus zum Sulcus circularis insulae, die zu einer Validitätseinschränkung führen, mussten nicht angewendet werden.

Zur sicheren Abgrenzung von Claustrum und Putamen (superolateral) war in dem neu entwickelten Protokoll die Anwendung des vorbereitenden Segmentierens in axialer Ebene entscheidend. Aufgrund der hohen Auflösung der verwendeten MR-Tomogramme war eine Abgrenzung von Claustrum und Putamen in Axialebene sicher möglich. Der Einsatz von Hilfslinien war im Gegensatz zu früheren Protokollen (Honeycutt et al., 1998; Pruessner et al., 2000) nicht erforderlich. Die hier gesetzten Markierungen ermöglichten in Koronarebene eine einfache Abgrenzung der Amygdala, auch an den Schnitten, an denen sie in dieser Ebene nicht mehr durch weiße Substanz von Claustrum und Putamen getrennt war. Mit diesem Vorgehen war eine reliable und gleichzeitig validere Abgrenzung möglich.

- Inferiore Grenze

In früheren Studien gestaltete sich die Abgrenzung der Amygdala zum Hippocampus aufgrund seiner unmittelbaren Nähe als schwierig, insbesondere wenn bei der Messung eine rein zweidimensionale Herangehensweise gewählt wurde (Malykhin et al., 2007). Auch von den Entwicklern des am häufigsten genutzten Protokolls wurde dies als Schwierigkeit dargestellt, insbesondere wenn der Recessus unci des Unterhorns des Seitenventrikels obliteriert ist und die klare Liquorgrenze wegfällt (Watson et al., 1992).

Durch die höhere Bildauflösung der in dieser Studie genutzten MR-Tomogramme und mithilfe des neu entwickelten Protokolls gestaltete sich die Abgrenzung zum Hippocampus jedoch leicht: War die Identifikation von Alveus beziehungsweise Hippocampus im Koronarbild nicht möglich, dienten die Markierungen aus der sagittalen Vorsegmentierung als Richtpunkte. Zusätzlich konnte im MultiTracer eine direkte voxelweise visuelle Kontrolle im Sagittalbild erfolgen.

- Laterale Grenze

Die Abgrenzung nach lateral zu weißer Substanz beziehungsweise Seitenventrikel stellte, wie in den bisherigen Protokollen in Koronaransicht kein Problem dar. In einundzwanzig der in Tabelle 3 aufgeführten Studien wurde als Grenze lediglich Liquor bzw. weiße Substanz angegeben (in zwölf weiteren wurde diese Abgrenzung überhaupt nicht erwähnt). In der Koronaransicht stellte sich dementsprechend eine durchgehende und einfache Abgrenzung dar. Herausfordernd war die superolaterale Abgrenzung von Claustrum und Putamen (zur Abgrenzung siehe Beschreibung der superioren Grenze).

4.2.2 Reliabilität und Validität

Die Reliabilität des Protokolls erwies sich als sehr hoch. Die Validität kann nur eingeschätzt, nicht gemessen werden, da die genaue Größe der Amygdala in vivo nicht bekannt ist. Ein Vergleich mit früheren Volumetrieergebnissen ist aufgrund der divergierenden Ergebnisse nicht sinnvoll. Ob ein Vergleich mit Messergebnissen aus post-mortem-Studien zulässig ist, ist strittig (David et al., 2002). Die Begrenzung der Amygdala kann auf Zellebene am präzisesten

erfolgen, allerdings ergeben sich durch die Aufarbeitung des Zellmaterials Volumenveränderungen, die einen Vergleich mit in-vivo-Messungen erschweren.

In jedem Fall dürfte die Validität des neu entwickelten Protokolls höher liegen als bei den meisten älteren Protokollen, da die Anwendung von Hilfslinien auf ein Minimum beschränkt wurde. Die hoch aufgelösten Tomogramme und die niedrige Schichtdicke ermöglichen außerdem eine gute Abgrenzung von grauer und weißer Substanz, was die Validität ebenfalls erhöht.

4.2.3 Vereinheitlichung des Segmentierablaufs

Auch wenn andere Forschungsgruppen einen vereinheitlichten Segmentierablauf verwendet haben sollten, beschränkte sich die Darstellung des Protokolls in den Veröffentlichungen häufig auf die anatomischen Grenzen und einzelne Bildbeispiele. Wenn das Protokoll von anderen allein mit Hilfe dieser Informationen angewendet wird verringert dies die Vergleichbarkeit der Resultate.

Zur weiteren Verbesserung der Reliabilität – insbesondere der Inter-Rater-Reliabilität – wurde deshalb ein einheitlicher Segmentierablauf festgelegt. Bestimmt wurden hierbei unter anderem die Reihenfolge, in der die Schnitte segmentiert werden, die Grundeinstellungen der Software und das generelle Vorgehen bei uneindeutiger Abgrenzbarkeit. Eine ähnliche Anleitung wurde nur in einem der früheren Protokolle aufgeführt (Honeycutt et al., 1998).

4.2.4 Gesamtbewertung

Alle bislang in Depressionsstudien verwendeten Segmentierprotokolle der Amygdala wurden an MRT mit Feldstärken von 1,5 T oder niedriger entwickelt. Eine niedrigere Bildqualität resultiert zwangsläufig in Einbußen in der Protokollvalidität, etwa durch das Erfordernis, Hilfslinien einzusetzen. Außerdem stellt einen Qualitätsunterschied dar, wie viele Darstellungsebenen bei der Segmentierung verwendet werden. Die beiden am häufigsten verwendeten Protokolle nutzen ausschließlich die Koronarebene (Watson et al., 1992) bzw. nur an zwei Stellen eine zusätzliche Ebene (Convit et al., 1999).

Das für diese Studie genutzte Protokoll wurde an Tomogrammen eines 3-T-MRT mit Schichtdicken von 0,5 mm entwickelt, somit der gleichen Qualität, die auch für die Depressionsstudie selbst genutzt wurde. In dieser Darstellungsqualität waren viele Grenzen der Amygdala regelhaft deutlich zu sehen,

die in früheren Studien als schwer darstellbar beschrieben wurden. Für die höchste Sicherheit bei der Abgrenzung wurden alle drei Darstellungsebenen genutzt. Die während des axialen und sagittalen vorbereitenden Segmentierens gesetzten Markierungen waren insbesondere bei den kritischen Bereichen (Abgrenzung von Cortex entorhinalis beziehungsweise Cortex piriformis, Hippocampus, Claustrum und Ncl. caudatus) hilfreich.

Bisherige Protokolle wiesen zumeist gute, aber verbesserungsfähige Reliabilitätswerte auf. Die Metaanalyse von Brierley et al., 2002 ergab für Studien, die das Protokoll von Watson et al. aus dem Jahr 1992 angewendet hatten, Reliabilitätswerte zwischen 0,7 und 0,99 (Intraklassen-Korrelationskoeffizient, ICC). Die in Tabelle 3 aufgeführten Protokolle erreichten in den meisten Fällen Reliabilitätswerte zwischen 0,9 und 0,95. Neun Studien erreichten diesen Wert bei der Inter-Rater-Reliabilität, zehn Studien bei der Intra-Rater-Reliabilität. In 13 Fällen lagen die Reliabilitätswerte unter 0,9. Keine oder keine auf die Amygdalasegmentierung allein bezogenen Angaben zu Reliabilitätswerten fanden sich in acht Studien. Reliabilitätswerte über 0,95 wurden für die Inter-Rater-Reliabilität in drei Studien erreicht, für die Intra-Rater-Reliabilität in sechs Studien. Mit möglichen Ausnahmen von Convit et al. 1999 (hier wurde zur Intra-Rater-Reliabilität keine Angabe gemacht) und Bilir et al., 1998 (hier wurde für die Intra-Rater-Reliabilität nicht die ICC, sondern der intraindividuelle Variationskoeffizient angegeben) konnte keine Studie durchwegs hohe Reliabilitätswerte über 0,95 erreichen – zwei Studien hatten nur einen Rater (Niemann et al., 2000; Szabo et al., 2001), eine Studie konnte nur auf einer Seite einen Wert von 0,99 erreichen (Hastings et al., 2004; auf der linken Seite betrug der ICC 0,91) und zwei Studien erreichten einen Wert von über 0,95 nur bei der Inter-Rater-Reliabilität, nicht aber bei der Intra-Rater-Reliabilität (Sheline et al., 1998) bzw. vice versa (Schumann et al., 2004).

Die Reliabilitätsüberprüfung des neu entwickelten Protokolls ergab bei drei Ratern sowohl für die Inter- als auch für die Intra-Rater-Reliabilität Werte von $>0,99$ für Cronbachs Alpha. Das Protokoll erwies sich somit als reliabler als die meisten vorherigen Protokolle und führt zu konsistenten Ergebnissen sowohl bei wiederholter Anwendung als auch bei Anwendung durch verschiedene Untersucher.

4.3 Bewertung der Stichprobenuntersuchung (Amygdalavolumina von Depressionspatienten und Gesunden)

4.3.1 Ergebnisse der Depressionsstudie

Bei Anwendung des neu entwickelten Segmentierprotokolls auf MRT von MDD-Patienten und Gesunden wurde ein signifikant reduziertes Volumen der Amygdalae beider Hemisphären in der Patientengruppe festgestellt. Die in mehreren Studien festgestellten und daher als wahrscheinlich anzunehmenden physiologischen Einflussfaktoren wurden berücksichtigt, hierbei zeigte sich eine Interkorrelation zwischen Geschlecht und Gesamthirnvolumen. Das Alter der untersuchten Personen wurde als Kofaktor mit berücksichtigt, wenn auch bisherige Studien bezüglich des Alterseinflusses auf das Amygdalavolumen zumindest für ein Alter unter 60 Jahren keine eindeutigen Ergebnisse gezeigt hatten.

Bei der Analyse der depressionsassoziierten pathologischen Einflussfaktoren zeigte sich für die rechte Amygdala ein signifikanter Zusammenhang zwischen Kennzahlen der Gesamtdauer der Erkrankung (Zeit seit Auftreten erster depressiver Symptome, Zeit seit Auftreten erster psychischer Beschwerden, Zeit seit erstem Aufenthalt in psychiatrischer Behandlung) und dem Ausmaß der Volumenreduktion. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl vorangegangener depressiver Episoden und dem Amygdalavolumen bestand jedoch nicht.

Im Folgenden werden einzelne Faktoren erläutert und diskutiert, die für Unterschiede in den Studienergebnissen untereinander (vgl. Tabelle 2) sowie zwischen den vorherigen und der hier vorgestellten Studie verantwortlich sein könnten. Die Relevanz des jeweiligen Faktors für die in dieser Arbeit vorgestellte Studie wird betrachtet und eine Empfehlung für den Aufbau zukünftiger Studien ausgesprochen.

4.3.2 Vergleich der Depressionsstudie mit früheren Arbeiten

4.3.2.1 Qualität der verwendeten CMRT

Die meisten Studien (14/31) nutzten Tomogramme eines MRT mit einer Feldstärke von 1,5 T und Schichtdicken von 1,5 mm. Nur jeweils zwei Studien untersuchten Tomogramme mit Schichtdicken von weniger als 1 mm beziehungsweise mit einer Feldstärke von 3 T. Eine geringere Schichtdicke führt zu einer

präziseren Messung. Dies zu beachten ist umso wichtiger, da die Amygdala eine relativ kleine Struktur ist. Die höhere Feldstärke führt zu einer besseren Auflösung der Struktur und trägt ebenfalls zur Erhöhung der Messqualität bei.

Für diese Studie wurden mit einem MRT mit 3 T Feldstärke Tomogramme mit Schichtdicken von 0,5 mm erzeugt. Die Messung einer Amygdala erfolgte im Durchschnitt in 33 Koronarschnitten, entsprechend einer Länge von 16,5 mm. Wäre die MRT mit gleicher Qualität wie in den oben genannten Studien erfolgt, hätte dies eine Segmentierung in durchschnittlich nur elf Koronarschnitten bedeutet, das Ergebnis wäre entsprechend weniger präzise gewesen.

In zukünftigen Studien könnte mittels Verwendung noch höherer Feldstärken die Amygdala noch besser dargestellt und abgegrenzt werden. Auch geringere Schichtdicken sind möglich, dies würde aber automatisch dazu führen, dass die manuelle Segmentierung zeitaufwändiger wird.

4.3.2.2 VBM vs. manuelle Segmentierung

Aufgrund der geringen Größe der Amygdala ist bei den vorliegenden Studien, die eine automatisierte VBM anwenden, von Einbußen in der Präzision der Messung auszugehen da kleinere Veränderungen nicht erfasst werden (Tittgemeyer, von Cramon, 2004). Fünf der sieben Depressionsstudien, die VBM anwendeten, führten zu dem Ergebnis, dass keine Veränderungen zwischen Patienten und Probanden bestanden, dies könnte der niedrigeren Präzision geschuldet sein.

In dieser Studie erfolgte eine manuelle Messung. Aufgrund der Zeitersparnis und dem Fehlen von untersucherabhängigen Reliabilitätsverlusten ist eine automatisierte Messung allerdings reizvoll. Eine Option wäre eine halbautomatisierte Messung, zum Beispiel mittels DARTEL-Algorithmus (*Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie*), die eine ähnliche Messqualität wie die manuelle Messung zeigen (Bergouignan et al., 2009).

4.3.2.3 Qualität der in den Depressionsstudien angewendeten Protokolle

Generelle Qualitätseinschränkungen der bisher verwendeten Segmentierprotokolle sind in Kapitel 4.2.1 aufgeführt. In den bisherigen Depressionsstudien wurden zumeist die Segmentierprotokolle von Convit et al. aus dem Jahr 1999

und von Watson et al. aus dem Jahr 1992 genutzt. Die Reliabilität dieser und aller anderen verwendeten Protokolle wurde sehr hoch angegeben, diesbezüglich ist also keine Qualitätseinschränkung zu erwarten. Aufgrund der relativ niedrigen Bildqualität und der Tatsache, dass zum größten Teil nur in einer Bildebene segmentiert wurde, sind aber Validitätseinschränkungen anzunehmen. Die Fortschritte in der MRT-Technik und verbesserte Darstellungsqualität konnten also in den jüngeren Studien aufgrund der Verwendung eines veralteten Protokolls nicht voll ausgenutzt werden.

Die Weiterentwicklung der MRT-Technik sollte in zukünftigen Studien voll ausgenutzt werden. Dies bedeutet, dass auch die Segmentierprotokolle dem Stand der Technik angepasst werden müssen. Bei höherer Auflösung könnte auch regelmäßig eine Abgrenzung einzelner Kerngebiete der Amygdala möglich sein. In diesem Fall sollten in Anbetracht ihrer unterschiedlichen Funktionen und Verbindungen (vgl. Kapitel 1.2) die Unterabschnitte einzeln erfasst und untersucht werden.

4.3.2.4 Unterschiede in der Studienpopulation

Da die Methodik in den bisherigen Depressionsstudien validiert war und die zugrundeliegende Technik zumindest vergleichbar ist, dürften für den Hauptteil der deutlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien nicht methodische Unterschiede ursächlich sein. Die Studienpopulationen unterschieden sich aber zum Teil deutlich in der Art der Erkrankung, der Krankheitsaktivität oder der Behandlung; diese Unterschiede stellen einen plausiblen Grund für die Divergenz der Ergebnisse dar (Hajek et al., 2009).

Alter

Das Durchschnittsalter in den Studien, die eine Amygdalavergrößerung feststellten, betrug (unter Berücksichtigung der jeweiligen Studiengröße) 38,1 Jahre. Dieser Wert unterscheidet sich deutlich von denen in den Studien, die eine Verkleinerung des Volumens (Durchschnittsalter 46 Jahre) oder keine Veränderung feststellten (46,2 Jahre). In der letztgenannten Gruppe sind dabei die drei Studien zu finden, die gezielt ältere Patienten untersuchten (Delaloye et al., 2010; Tamburo et al., 2009; Weber et al., 2010). Das Durchschnittsalter in diesen Studien betrug zusammen 67,5 Jahre.

In der hier vorgestellten Arbeit waren die Patienten im Durchschnitt 40,05 Jahre alt. Patienten und Probanden mit einem Lebensalter über 60 Jahren wurden aus der Studie ausgeschlossen, da das Amygdalavolumen im höheren Lebensalter überproportional und stetig abnimmt (Mu et al., 1999). Die Patienten waren signifikant ($p = 0,04$) älter als die Probanden (Durchschnitt 33,31 Jahre). Auch wenn für das Lebensalter der Population keine sicheren Einflüsse auf das relative Amygdalavolumen nachgewiesen sind gibt es Hinweise darauf, dass im jüngeren Alter (erste 30 Lebensjahre) das Amygdalavolumen im Vergleich zu anderer grauer Substanz relativ wenig altersbedingt abnimmt (Grieve et al., 2011). Ein Einfluss des Altersunterschieds auf das Ergebnis kann also nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die oben genannten bisherigen Studien an älteren Patienten und Probanden könnten das Risiko bergen, dass eine Verkleinerung des Amygdalavolumens infolge einer Depression nicht erfasst wird, da infolge des höheren Alters auch bei den gesunden Probanden eine (physiologische) Volumenreduktion besteht. In der Studie von Weber et al. 2010 war zudem die Vergleichsgruppe mit durchschnittlich 71,1 Jahren signifikant älter als die Patientengruppe (66,11 Jahre), so dass von einem durchschnittlich kleineren Amygdalavolumen in der Probandengruppe auszugehen ist. Um diese altersbedingte Veränderung auszugleichen müsste bekannt sein, wie stark sich jeweils eine depressive Erkrankung und das Alter auf das Amygdalavolumen auswirken. Zusätzlich müsste bekannt sein, ob diese Einflüsse kumulieren oder nicht.

Geschlecht

An den meisten Studien nahmen mehr Frauen als Männer teil (insgesamt wurden 590 Frauen und 275 Männer untersucht), neun Studien untersuchten ausschließlich Frauen. Ein Ungleichgewicht zwischen Frauen und Männern in einer Studie könnte das Ergebnis verfälschen; es gibt Hinweise darauf, dass das relative Amygdalavolumen von Männern größer ist als das von Frauen (Goldstein et al., 2001). In einer Studie wurde zudem eine Volumenveränderung (Reduktion) der Amygdala bei Frauen mit Depression, jedoch nicht bei den Männern festgestellt (Hastings et al., 2004). Da das Verhältnis von Frauen zu Männern in allen Gruppen (aufgeteilt nach Ergebnis der Volumenveränderung) mit 3:2 ungefähr gleich war, sollte dies aber keinen relevanten Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gehabt haben.

In dieser Arbeit war das Geschlechterverhältnis bei den Patienten ausgeglichen (10 Frauen, 10 Männer); bei den Probanden gab es lediglich ein geringes Ungleichgewicht zugunsten der Probandinnen (14 zu 12).

Um den Einfluss des Geschlechts weitmöglich auszuschließen sollten künftig entweder nur Männer oder Frauen in die Studien eingeschlossen oder auf ein gleichmäßiges Geschlechterverhältnis geachtet werden.

Erkrankungsaktivität zum Zeitpunkt des MRT (akut versus remittiert)

In früheren Arbeiten wurde ein Einfluss der Erkrankungsaktivität auf das Amygdalavolumen vermutet (vgl. z. B. Koolschijn et al., 2009). Konkret führen demnach Stress beziehungsweise Glucocorticoide bei der Amygdala zu vermehrter dendritischer Aussprossung und Synaptogenese, erhöhtem Blutfluss und Metabolismus (somit Volumenerhöhung). Ein langanhaltende Einwirkung von Glucocorticoiden bewirkt aber eine Schädigung des Gewebes und somit Volumenreduktion. Diese Veränderungen sind unter medikamentöser Therapie geringer (Andrade, Rao, 2010; Drevets, 2007; Hamilton et al., 2008).

Die konkrete Fragestellung, ob sich das Amygdalavolumen akut depressiv erkrankter Patienten von denen in Remission unterscheidet, wurde in mehreren Studien mittels Vergleich der beiden Gruppen untersucht. Hierbei stellten zwei Studien bei akut depressiv Erkrankten eine Volumenvergrößerung der Amygdala fest (Frodl et al., 2003; van Eijndhoven et al., 2009). Bei Patienten in Remission wurde in einer Studie über einen Zeitraum von drei Jahren eine Volumenverringerung der linken Amygdala (Frodl et al., 2008b), jedoch in drei anderen Studien keine signifikante Veränderung (Caetano et al., 2004; Frodl et al., 2008a; van Eijndhoven et al., 2009) und in einer weiteren Studie eine Volumenzunahme der linken Amygdala festgestellt (Lorenzetti et al., 2010).

Erkrankungsdauer

Diese Ergebnisse sind somit zunächst uneinheitlich. Das gilt ebenfalls für die in den anderen Studien durchgeführten Subgruppenanalysen zum Einfluss der Erkrankungsaktivität. Eine Variable, die die oben genannten pathophysiologischen Mechanismen zur Volumenveränderung und die Unterschiede in den Studien in Einklang bringen könnte, ist die Dauer der Erkrankung. Pathophysiologisch nachvollziehbar wäre, dass die kurzfristige Exposition der Amygdala gegenüber Stress zu einer Volumenerhöhung führt, eine langfristige oder wie-

derholte Exposition aber zu einer Volumenminderung (Lange, Irle, 2004). Unter Berücksichtigung dieser Überlegung fällt auf, dass die beiden Studien, die ein erhöhtes Amygdalavolumen in der akuten Erkrankungsphase beschrieben, Patienten mit relativ kurzem Krankheitsverlauf untersuchten (im Mittel 9 beziehungsweise 7,1 Monate). Die übrigen Studien, die keine Volumenzunahme registrierten, untersuchten Patienten mit deutlich längerer Gesamterkrankungszeit (11,45 Jahre, 6,5 Jahre und 11 Jahre). Allerdings wurden in zwei weiteren Studien (Tang et al., 2007; Yoshikawa et al., 2006) an Patienten mit kurzer Krankungsdauer (5,44 Monate beziehungsweise 9 Wochen) verringerte Amygdalavolumina festgestellt, was der oben genannten Theorie widerspricht. Zu beachten ist aber, dass diese Studien VBM-Messungen nutzten, was eine Verringerung der Validität bedeuten kann. Weitere Faktoren wie das Geschlecht oder genetische Einflüsse (beide Studien untersuchten ausschließlich Frauen und asiatische Patientinnen) sind ebenfalls möglich.

In dieser Arbeit wurde, ähnlich zu zwei vorherigen Arbeiten (Frodl et al., 2008b; Kronenberg et al., 2009), ein Zusammenhang der Volumenreduktion mit der Erkrankungsdauer festgestellt. Entgegen der Studie von Kronenberg et al. bestand jedoch kein Zusammenhang zu der Anzahl vorangegangener depressiver Episoden. Bezüglich der Faktoren Erkrankungsaktivität und Erkrankungsdauer sollte zukünftig in Studien zwischen der Zeit seit Erkrankung (seit erster Episode), der Gesamterkrankungszeit (Zeit sämtlicher Episoden zusammen) sowie der Dauer der gegenwärtigen Episode unterschieden werden. Auf diese Art kann der Einfluss des zeitlichen Verlaufs auf das Amygdalavolumen und somit die Theorie des Einflusses von Stress auf die Neuroplastizität präziser untersucht werden.

Therapie

Aufgrund der pathophysiologischen Überlegungen sollte die medikamentöse Therapie bei der Betrachtung der Studien berücksichtigt werden. Bisherige Studien weisen darauf hin, dass eine medikamentöse antidepressive Therapie tendenziell zu einer Volumenvergrößerung der Amygdala führt (Hamilton et al., 2008; Savitz et al., 2010).

Bei den Depressionsstudien fällt hierzu passend auf, dass bei den Untersuchungen, die eine Volumenreduktion beobachteten, der Anteil an nicht

medikamentös behandelten Patienten am höchsten liegt (47,3% der Patienten). Dieser Anteil ist bei den Untersuchungen, die keine Volumenveränderung feststellten, etwas geringer (42,9%) und bei den Untersuchungen, die eine Volumenvergrößerung feststellten, am niedrigsten (24,5%) (Anmerkung: in letzteren beiden Gruppen wurden bei jeweils einer Studie keine Angaben zur Pharmakotherapie gemacht).

Bezüglich der Psychopharmakotherapie in der hier vorgestellten Studie ist anzumerken, dass zwar alle untersuchten Patienten zum Zeitpunkt des MRT unter medikamentöser Behandlung standen; die bisherige Therapiedauer war allerdings nur kurz (Durchschnitt 12,3 Tage; Zeiträume zwischen zwei Tagen und drei Wochen; bei acht Patienten keine Therapiedauer erfragt), so dass ein Einfluss auf das Amygdalavolumen fraglich ist.

Bei zukünftigen Studien sollte darauf geachtet werden, dass nicht nur die Pharmakotherapie zum Zeitpunkt der Messung erfasst wird. Um den Einfluss der Medikamente auf das Amygdalavolumen bewerten zu können ist auch die Erfassung der aktuellen und vorherigen Einnahmedauer, der Langzeittherapie (behandelte beziehungsweise unbehandelte Erkrankungstage) sowie die verordnete Substanzgruppe empfehlenswert. Auch zu berücksichtigen, ob und in welchem Ausmaß eine psychotherapeutische Behandlung in der Vergangenheit oder zum Zeitpunkt der Messung erfolgte, könnte relevant sein.

Art der depressiven Erkrankung und Begleiterkrankungen

Es sind bei verschiedenen anderen psychiatrischen Erkrankungen Veränderungen des Amygdalavolumens beschrieben. Bei 25 der in Tabelle 2 aufgeführten Studien wurden Patienten mit einer MDD ohne Begleiterkrankungen untersucht, in den übrigen sechs Studien wurden Patienten mit psychotischen Symptomen, komorbider Borderline-Persönlichkeitsstörung oder anderen depressiven Erkrankungen außer der MDD verglichen. Diese Begleiterkrankungen stellen eine zusätzliche Quelle konfundierender Variablen dar. Tatsächlich kamen zum Beispiel die genannten Studien an Patienten mit psychotischen Symptomen zu unterschiedlichen Ergebnissen (Volumenabnahme vs. Volumenzunahme). Darüber hinaus erscheint ein Zusammenhang zwischen der jeweiligen Erkrankungsschwere und dem Ausmaß struktureller Hirnveränderungen plausibel.

In der hier vorgestellten Arbeit wurden Patienten mit einer MDD ohne komorbide psychiatrische Erkrankungen untersucht. Etwaige Einflussfaktoren einer Komorbidität (zum Beispiel Erkrankungsstadium, Ätiologie, Genpolymorphismen) mussten daher nicht berücksichtigt werden.

Unterschiede der Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen aus dem Depressionsspektrum herauszuarbeiten ist ein wichtiges Ziel der Amygdal morphometrie. Hierzu ist es erforderlich, möglichst viele Aspekte der individuellen Erkrankung mithilfe Befunderhebung, Anamnese und apparativer Diagnostik zu erfassen: Schweregrad der gegenwärtigen und früherer Episoden, Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung, Art affektiver Störungen, gegebenenfalls weitere psychopathologische Befunde wie psychotisches Erleben, Komorbiditäten, Familienanamnese, Pharmakotherapiesensitivität, Genpolymorphismen.

4.4 Limitationen

Da keine post-mortem-Studie durchgeführt wurde konnte die Validität des Protokolls, sowie eine mögliche systematische Über- oder Unterschätzung des tatsächlichen Amygdalavolumens, nicht durch Vergleich mit histologisch aufbereiteten Präparaten überprüft werden. Diese Einschränkung hat zwar für die hier vorgestellte Studie an Depressionspatienten keine Relevanz, da lediglich ein Größenvergleich der Volumina erforderlich war. Ein direkter Vergleich mit den in anderen Studien bestimmten Amygdalavolumina ist aber nicht möglich.

Bestimmte Abschnitte der Amygdala waren auch bei den hier verwendeten hochauflösenden MRT-Bildern nicht reliabel abgrenzbar, insbesondere in den rostralsten Schnitten sowie bei der medioinferioren Unterteilung des Cortex zwischen Gyrus semilunaris und Gyrus ambiens. An diesen Stellen mussten weiterhin Hilfslinien eingesetzt werden, infolge des Protokolls wurden regelmäßig, wenn auch nur in wenigen Schnitten, nicht zur Amygdala gehörige Teile des Uncus einbezogen.

Die Überprüfung der Inter- und Intrareliabilität ergab sehr hohe Werte, was für die Qualität des Protokolls spricht. Allerdings wurde die Reliabilität der MRT-Scans selbst, also der Tomographie- und Reorientierungsprozedur, nicht untersucht.

Bezüglich der Depressionsstudie ergeben sich Limitationen durch ihre relativ geringe Populationsgröße. Es bestand außerdem ein Ungleichgewicht in der Altersverteilung von Patienten und Probanden. Ein signifikanter Einfluss des Alters auf das relative Amygdalavolumen konnte zwar bislang nur für Menschen im Lebensalter ab 60 Jahren wiederholt dargestellt werden, trotzdem wurde das Alter der Studienteilnehmer in der Auswertung als Kofaktor mit berücksichtigt. Jedoch konnten aufgrund fehlender Daten einige andere physiologische und pathologische Faktoren, deren Einfluss auf das Amygdalavolumen zwar nicht belegt ist, aber vermutet wird, nicht berücksichtigt werden. Diese Faktoren waren eventuelle Komorbiditäten (insbesondere weitere psychiatrische Erkrankungen und Diabetes mellitus) und die weitere Medikamentenanamnese abgesehen von Psychopharmaka (zum Beispiel Cortisonpräparate). Bezüglich der Psychopharmakotherapie ist anzumerken, dass zwar alle untersuchten Patienten dieser Studie zum Zeitpunkt des MRT unter medikamentöser Behandlung standen; die bisherige Therapiedauer war allerdings nur kurz (Durchschnitt 12,3 Tage; Zeiträume zwischen zwei Tagen und drei Wochen; bei acht Patienten keine Therapiedauer erfragt). Der Einfluss der Behandlung auf das Amygdalavolumen ist also weniger sicher zu beurteilen als wenn zum Zeitpunkt der Untersuchung entweder gar keine oder eine durchweg langfristige Therapie bestanden hätte.

Die Erkrankungsaktivität der Patienten in dieser Studie war nicht einheitlich (14 Patienten akut erkrankt, sechs in Remission), es gab eine sehr große Streuung bei der aktuellen Erkrankungsdauer (eine bis 72 Wochen) und einen Ausreißer bei der Gesamterkrankungsdauer (30 Jahre seit erstem Auftreten depressiver Symptome; bei den übrigen Patienten im Schnitt 66 Monate). Die Einflüsse der einzelnen zeitlichen Faktoren können somit nicht sicher voneinander getrennt werden. Die Anzahl der bisherigen depressiven Episoden war zwar bekannt, allerdings nicht, wie lange diese Episoden angehalten hatten. Frühere MRT-Aufnahmen zum Vergleich lagen ebenfalls nicht vor. Ob sich zum Beispiel die Volumenveränderung der Amygdala im Rahmen depressiver Episoden, einer Remission oder durch Pharmakotherapie be- bzw. entschleunigt oder sogar umkehrt, kann mit dieser Untersuchung daher nicht beantwortet werden. Unbeeinträchtigt hiervon steht der Zusammenhang zwischen der Gesamtdauer der Erkrankung und dem Ausmaß der rechtsseitigen Amygdala-Volumenreduktion.

In der statistischen Auswertung ergeben sich dadurch Limitationen, dass bei der Korrelationsanalyse von Erkrankungsdauer und anderen Einflussgrößen die bekannten Kofaktoren Gesamthirnvolumen und Alter nicht berücksichtigt werden konnten. Das Gesamthirnvolumen wurde allerdings einberechnet, indem die Korrelationsanalyse für die relativen Amygdalavolumina (Quotient aus jeweiligem absolutem Amygdalavolumen und Gesamthirnvolumen) durchgeführt wurde. Das Alter wurde nicht berücksichtigt.

4.5 Fazit und Ausblick

Amygdalamorphometrie

Dank der Verwendung von hochauflösenden CMRT (3 Tesla, Schichtdicke 0,5 mm) war es möglich, ein verbessertes Protokoll zur Segmentierung der Amygdala zu erstellen. Die Qualität des Protokolls ergibt sich hierbei aber nicht nur aus diesem technischen Vorteil, der durch die stetige Weiterentwicklung der MR-Technik möglich war. Zusätzlich sind durch die vorbereitende Segmentierung in jedem einzelnen koronaren Schnittbild, in dem die Amygdala segmentiert wird, direkte Abgrenzungspunkte der beiden anderen anatomischen Ebenen verfügbar. Eine Abgrenzung zu unmittelbar anliegenden anatomischen Strukturen wie zum Beispiel dem Alveus wird hierdurch deutlich erleichtert.

Die Reliabilität des Protokolls ist durch diese Maßnahme ebenfalls sehr hoch, obwohl auch an kritischen Abgrenzungszonen frei Hand segmentiert wird ohne wie in vielen früheren Protokollen auf Hilfslinien zurückzugreifen.

Die Weiterentwicklung in der Morphometrie von Hirnstrukturen wird darauf beruhen, dass zunehmend besser aufgelöste und qualitativ höherwertige MR-Tomogramme zur Verfügung stehen werden. Eine Nutzung aller drei anatomischen Ebenen, so wie in dieser Arbeit, wird erforderlich sein, um nicht nur die Gesamtstruktur, sondern auch funktionelle Unterabschnitte valide messen zu können.

Im Falle der Amygdala ist dies insbesondere wichtig, da ihre einzelnen Kerngebiete unterschiedliche Bedeutung bei normaler Funktion und bestimmten Erkrankungen haben. Es wird genau zu klären sein, welcher Teil der Amygdala bei welcher Erkrankung oder Funktionsveränderung in welche Richtung verändert ist. Messinstrument hierfür wäre sinnvollerweise keine einfache Volumetrie,

sondern eine dreidimensionale Morphometrie. Das hier entwickelte Protokoll stellt eine Möglichkeit für die hierfür erforderliche Messung der Amygdala in allen Unterabschnitten dar.

Die MRT-Morphometrie als klinisch-praktisches Messinstrument der Depression

Netzwerkstörungen, nicht einzelne Ausfälle, sind verantwortlich für die Entstehung von Depressionen, deswegen sollten nicht einzelne Strukturen isoliert betrachtet werden, sondern möglichst alle beteiligten Hirnregionen. Eine derart umfassende Messung dürfte zurzeit noch ohne automatisierte Verfahren im Alltag nicht durchführbar sein.

Da nicht davon auszugehen ist, dass die neuropathologische Ätiologie bei jedem Patienten gleich ist (schon allein nicht aufgrund der verschiedenen Schweregrade, Verlaufsformen, Therapiesensitivität etc.), ist die Methode der Morphometrie als Messinstrument für „die Depression“ universell gesehen nicht geeignet (vgl. z. B. Brierley et al., 2002). Als einer von vielen Faktoren, die eine Klassifizierung depressiver Syndrome nach neurologischen Kriterien ermöglichen könnte, scheint die Morphometrie der Amygdala ein vielversprechender Kandidat zu sein.

Da in der Pathogenese der Depression offensichtlich große neuronale Netzwerke gestört sind und die Ergebnisse bezüglich Volumenveränderung widersprüchlich sind, sollte bei Studien ein möglichst breites Spektrum an neurobiologischen Parametern erhoben werden. Die Analyse der Daten sollte multivariat erfolgen und unter anderem folgende Kriterien berücksichtigen: medikamentöse Therapie, Alter (diesbezüglich Verminderung des Amygdalavolumens ab einem Lebensalter von circa 60 Jahren beachten), Dauer der Erkrankung, Ätiologie der Depression (endogen vs. neurotisch).

Das Amygdalavolumen im Verlauf einer Depression

Es gibt die Theorie, dass das Amygdalavolumen bei Depressionspatienten im Krankheitsverlauf zunächst zu-, und dann mit fortlaufenden Episoden abnimmt, was auf einen Wechsel zwischen Hypermetabolismus und stressbedingter Schädigung zurückzuführen sein könnte (Lange, Irle, 2004). Endgültig gesichert ist dies aber noch nicht. Eine morphometrische Untersuchung bei akut depressiv Erkrankten und Patienten, die sich in Remission befanden, deutete dagegen darauf hin, dass Veränderungen an der Amygdala eine erhöhte Vulnerabilität

anzeigen oder „*state marker*“ sind und ein frühes Stadium der Erkrankung widerspiegeln (Lorenzetti et al., 2010). In jener Studie wurden allerdings, entgegengesetzt zu den hier vorgestellten Ergebnissen, vergrößerte Amygdalavolumina festgestellt, möglicherweise infolge Gruppenunterschieden bei der Medikation und einer komorbiden Angsterkrankung oder durch eine ungenauere Messung infolge geringerer MRT-Auflösung.

Eine Studie zur Progression von Volumenveränderungen bei Depression zeigte 2008 eine signifikant höhere Abnahme des linken Amygdalavolumens bei Depressions-Patienten (Frodl et al., 2008b). Allerdings fand sich kein Zusammenhang zwischen Amygdalavolumen und Prognose der Erkrankung: Patienten mit Remission hatten zwar in verschiedenen Hirnarealen einen geringeren Volumenverlust als Patienten ohne Remission – jedoch nicht in der Amygdala. Die Autoren selbst räumten diesbezüglich aber eine eingeschränkte Aussagekraft ein, da die Studie mithilfe von *voxel-based morphometry* durchgeführt wurde, was ungenaue Ergebnisse in der Amygdalamesung bedeuten könnte (vgl. Kapitel 4.3.2.2). Die gleiche Forschungsgruppe konnte bei einer über drei Jahre laufenden prospektiven Studie zur Abhängigkeit des Krankheitsverlaufs vom Amygdalavolumen bei manuellen Messungen jedoch keine Volumenunterschiede feststellen (Frodl et al., 2008a). Ein möglicher Einflussfaktor hierbei könnte die medikamentöse Therapie sein. Von den Autoren wird angegeben, dass die Patienten zu etwa einem Drittel ihrer Gesamterkrankungszeit medikamentös behandelt wurden, es ist allerdings nicht aufgeführt, zu welchem Zeitpunkt diese Therapie bestand.

In dieser Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und dem Ausmaß der Volumenreduktion der rechten Amygdala gezeigt werden. Für die linke Amygdala bestand eine gleichgerichtete, aber nicht signifikante Tendenz. Dieses Ergebnis unterstützt die Theorie einer kontinuierlichen Schädigung im Laufe der Erkrankung. Zum Einfluss von Remission und Pharmakotherapie konnten keine Aussagen getroffen werden, da die Patientengruppe in diesen Faktoren einheitlich war.

Eine Untersuchung der Volumenunterschiede zwischen langfristig und kurzzeitig erkrankten Patienten wäre hilfreich, um das in dieser Studie erarbeitete Ergebnis zu bestätigen. Zudem wäre die Anwendung des neu entwickelten

Protokolls bei einer Untersuchung von Depressionskranken in Remission und akut depressiv erkrankten Menschen interessant, um die Theorie einer Volumenzunahme in der akuten Krankheitsphase zu überprüfen. In diesem Zusammenhang wäre auch ein Vergleich mit fMRT-Daten interessant, um einen Zusammenhang zwischen Aktivität und Volumen der Amygdala zu untersuchen.

Weitere Abklärung von Einflussfaktoren

Zur Verbesserung der Aussagekraft morphometrischer Messungen ist neben technischer Optimierung auch die weitmögliche Identifikation aller Einflussgrößen auf das Amygdalavolumen erforderlich. Eine möglichst umfangreiche Erfassung der Probandencharakteristika (wie Alter, Medikation, Begleiterkrankungen etc.) ist hierfür erforderlich. Sollten sich Depressionssubtypen zeigen, die Volumina von Hirnstrukturen unterschiedlich stark beeinflussen, kann dies dabei helfen, die zugrundeliegende Gemeinsamkeit in der Pathogenese (zum Beispiel ein genetisches Risikoallel) zu finden und die Unterschiede der Subtypen in zukünftigen Untersuchungen zu berücksichtigen.

Interessant wäre eine Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Testergebnissen und dem Amygdalavolumen (wie bereits von Howard et al., 2000 in einer Studie mit Autismuspatienten untersucht); insbesondere bei Depressionspatienten mit amygdala-typischen Störungen wie einem Ausfall der Emotionserkennung in Gesichtern (vgl. Gur et al., 1992). Bereits durchgeführt wurde die Amygdalamorphometrie bei Depressionspatienten mit subjektiven Erinnerungsstörungen; hier zeigte sich eine Volumenreduktion der linken Amygdala (von Gunten et al., 2000).

Auch die Responsivität auf Pharmakotherapie wäre als Einflussfaktor auf das Amygdalavolumen, beziehungsweise als mögliches Unterscheidungskriterium zwischen – auch morphometrisch – unterschiedlichen Depressionssubtypen zu überprüfen (vgl. Mervaala et al., 2000).

5 Anhang

5.1 Literaturverzeichnis

- Achten E, Deblaere K, De Wagter C, Van Damme F, Boon P, De Reuck J, Kunnen M (1998) Intra- and interobserver variability of MRI-based volume measurements of the hippocampus and amygdala using the manual ray-tracing method. *Neuroradiology* 40: 558–566
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio H (1994) Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372: 669-672
- Althaus D, Stefanek J, Hasford J, Hegerl U (2002) Wissensstand und Einstellungen der Allgemeinbevölkerung zu Symptomen, Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten depressiver Erkrankungen. *Nervenarzt* 73: 659-664
- Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J (1998) Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 55: 663-664
- Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, Habel U, Schneider F, Zilles K (2005) Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol* 210 343-352
- Andrade C, Rao NS (2010) How antidepressant drugs act: A primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian J Psychiatry* 52(4): 378-386
- Anstey KJ, Maller JJ, Meslin C, Christensen H, Jorm AF, Wen W, Sachdev P (2004) Hippocampal and amygdalar volumes in relation to handedness in adults aged 60-64. *Neuroreport* 15(18): 2825-2829
- Baas D, Aleman A, Kahn RS (2004) Lateralization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Res Rev* 45: 96-103

- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE (1990) Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 147: 1457-1462
- Bartzokis G, Altshuler LL, Greiderab T, Curranc J, Keend B, Dixon WJ (1998) Reliability of medial temporal lobe volume measurements using reformatted three dimensional images. *Psychiatry Res Neuroim* 82(1): 11-24
- Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, Cornu P, Pidoux B, Samson Y, Agid Y (1999) Transient Acute Depression Induced by High Frequency Deep Brain Stimulation. *N Engl J Med* 340: 1476-1480
- Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, Kinkingnehun S, Lemogne C, Le Bastard G, Lepage M, Garnero L, Colliot O, Fossati P (2009) Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *NeuroImage* 45: 29–37
- Bilir E, Craven W, Hugg J, Gilliam F, Martin R, Faught E, Kuzniecky R (1998) Volumetric MRI of the limbic system: anatomic determinants. *Neuroradiology* 40: 138–144
- Bogerts B, Liebermann JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, Celeste J, Masiar S (1993) Hippocampus–amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 33: 236-246
- Bonelli RM, Kapfhammer HP, Pillay SS, Yurgelon-Todd DA (2006) Basal ganglia volumetric studies in affective disorder: what did we learn in the last 15 years? *J Neural Transm* 113: 255-268
- Bonilha L, Kobayashi E, Cendes F, Li LM (2004) Protocol for Volumetric Segmentation of Medial Temporal Structures Using High-Resolution 3-D Magnetic Resonance Imaging. *Hum Brain Mapp* 22: 145-154
- Bonilha L, Kobayashi E, Cendes F, Li LM (2005) The importance of accurate anatomic assessment for the volumetric analysis of the amygdala. *Braz J Med Biol Res* 38: 409-418

- Bower SPC, Vogrin SJ, K Morris, Cox I, Murphy M, Kilpatrick CJ, Cook MJ (2003) Amygdala volumetry in "imaging-negative" temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1245-1249
- Bowley MP, Drevets WC, Öngür D, Price JL (2002) Low Glial Numbers in the Amygdala in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 52: 404-412
- Brabec J, Rulseh A, Hoyt B, Vizek M, Horinek D, Hort J, Petrovicky P (2010) Volumetry of the human amygdala - An anatomical study. *Psychiatry Res Neuroim* 182: 67-72
- Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2003) MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatry Res* 37: 287-295
- Bremner JD (1999) Does Stress Damage the Brain? *Biol Psychiatry* 45: 797-805
- Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000) Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157(1): 115-117
- Brierley B, Shaw P, David AS (2002) The human amygdala, a systematic review and meta-analysis of volumetric magnetic resonance imaging. *Brain Res Rev* 39: 84-105
- Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, Pfeleiderer B (2009) Decreased Gray Matter Volumes in the Cingulo-Frontal Cortex and the Amygdala in Patients with Fibromyalgia. *Psychosom Med* 71: 566-573
- Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC (2004) Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res Neuroim* 132: 141-147
- Campbell S, MacQueen G (2006) An update on regional brain volume differences associated with mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* 19: 25-33

- Campbell S, Marriot M, Nahmias C, MacQueen GM (2004) Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 161: 598-607
- Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson C, Melanson D, Olivier A, Peters T, Lopes-Cendes I, Leroux G (1993a) MRI volumetric measurements of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 43: 719-725
- Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, Figiel GS, Spritzer CE (1993) Quantitative Cerebral Anatomy in Depression. A Controlled Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Gen Psychiatry* 50: 7-16
- Convit A, McHugh P, Wolf OT, de Leon MJ, Bobinski M, De Santi S, Roche A, Tsui W (1999) MRI volume of the amygdala: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. *Psychiatry Res Neuroim* 90: 113-123
- Dannlowski U, Konrad C, Arolt V, Suslow T (2009) Neurogenetik emotionaler Prozesse - Neuroimaging-Befunde als Endophänotypen der Depression. *Nervenarzt* 81: 24-31
- David AS, Brierley B, Shaw P (2002) Measuring amygdala volume (Correspondence). *Brit J Psychiat* 181: 255-256
- de Olmos JS, Heimer L (1999) The Concepts of the Ventral Striatopallidal System and Extended Amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 877: 1-32
- Delaloye C, Moy G, de Bilbao F, Baudois S, Weber K, Hofer F, Paquier CR, Donati A, Canuto A, Giardini U, von Gunten A, Stancu RI, Lazeyras F, Millet P, Scheltens P, Giannakopoulos P, Gold G (2010) Neuroanatomical and neuropsychological features of elderly euthymic depressed patients with early- and late-onset. *J Neurol Sci* 299: 19-23
- den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB (2003) Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 46: 1604-1610
- Drevets WC (2000) Neuroimaging Studies of Mood Disorders. *Biol Psychiatry* 48: 813-829

- Drevets WC (2007) Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann N Y Acad Sci* 1121: 499-527
- Duvernoy HM, Cattin F, Naidich T, Fatterpekar G, Raybaud C, Risold PY, Salvolini U, Scarabino T (2005) *The Human Hippocampus - Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer
- Evans DL, Charney DS (2003) Mood Disorders and Medical Illness: A Major Public Health Problem. *Biol Psychiatry* 21(1): 177-180
- Feinstein J, Adolphs R, Damasio A, Tranel D (2010) The Human Amygdala and the Induction and Experience of Fear. *Curr Biol* 21(1): 34-38
- Fitzgerald FB, Laird AR, J Maller, Daskalakis ZJ (2008) A Meta-Analytic Study of Changes in Brain Activation in Depression. *Biol Psychiatry* 29: 708-714
- Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM (2008a) Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 33(5): 423-430
- Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM (2008b) Depression-Related Variation in Brain Morphology Over 3 Years - Effects of Stress? *Arch Gen Psychiatry* 65(10): 1156-1165
- Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Hahn K, Möller HJ (2002) Enlargement of the Amygdala in Patients with a First Episode of Major Depression. *Biol Psychiatry* 51: 708-714
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Jäger M, Groll C, Bottlender R, Leinsinger G, Möller H J (2003) Larger Amygdala Volumes in First Depressive Episode as Compared to Recurrent Major Depression and Healthy Control Subjects. *Biol Psychiatry* 53: 338-344
- Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness Jr. VS, Faraone SV, Tsuang MT (2001) Normal Sexual Dimorphism of the Adult Human Brain Assessed by In Vivo Magnetic Resonance Imaging. *Cerebral Cortex* 11: 490-497

- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ (2001) A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *Neuroimage* 14: 21-36
- Grieve SM, Korgaonkar MS, Clark CR, Williams LM (2011) Regional heterogeneity in limbic maturational changes: Evidence from integrating cortical thickness, volumetric and diffusion tensor imaging measures. *Neuroimage* 55: 868-879
- Gur RC, Erwin RJ, Gur RE, Zwil AS, Heimberg C, Kraemer HC (1992) Facial Emotion Discrimination: II. Behavioural Findings in Depression. *Psychiat Res* 42: 241-251
- Hajek T, Kopecek M, Kozeny J, Gunde E, Alda M, Höschl, C (2009) Amygdala volumes in mood disorders - Meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *J Affect Disord* 115: 395-410
- Hamidi M, Drevets WC, Price JL (2004) Glial Reduction in Amygdala in Major Depressive Disorder Is Due to Oligodendrocytes. *Biol Psychiatry* 55: 563-569
- Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH (2008) Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Mol Psychiatry* 13: 993-1000
- Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, Weinberger DR (2005) A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiat* 62 (2): 146–152
- Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ (2004) Volumetric Analysis of the Prefrontal Cortex, Amygdala, and Hippocampus in Major Depression. *Neuropsychopharmacol* 29: 952-959
- Hegerl U, Althaus D, Niklewski G, Schmidtke A (2003) Optimierte Versorgung depressiver Patienten und Suizidprävention. *Dtsch Arztebl* 100(42): A2732-A2737
- Hickie IB, Naismith SL, Ward PB, Scott EM, Mitchell PB, Schofield PR, Scimone A, Wilhelm K, Parker G (2007) Serotonin transporter gene status predicts

caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. *J Affect Disord* 98: 137-142

Hilpert P (1928) Der Mandelkern des Menschen. *J Psychol Neurol* 36: 44-74

Holtzheimer PE, Mayberg HS (2010) Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry* 167(12): 1437-1444

Honeycutt NA, Smith PD, Aylward E, Li Q, Chan M, Barta PE, Pearlson GD (1998) Mesial temporal lobe measurements on magnetic resonance imaging scans. *Psychiatry Res Neuroim* 83: 85-94

Hořínek D, Petrovický P, Hort J, Krásenský J, Brabec J, Bojar M, Vaněčková M, Seidl Z (2006) Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MRI analysis. *Acta Neurol Scand* 113: 40-45

Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Broks P, Mayes A, Farrant A, Roberts N (2000) Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. *Neuroreport* 11 (13): 2931-2935

Hwang JP, Lee TW, Tsai SJ, Chen TJ, Yang CH, Lirng JF, Tsai CF (2010) Cortical and Subcortical Abnormalities in Late-Onset Depression With History of Suicide Attempts Investigated With MRI and Voxel-Based Morphometry. *J Geriatr Psychiatry* 23(3): 171-184

Johnson SA, Wang JF, Sun X, McEwen BS, Chattarji S, Young LT (2009) Lithium treatment prevents stress-induced dendritic remodeling in the rodent amygdala. *Neuroscience* 163: 34-39

Kalia M (2005) Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism* 54: 24-27

Kanner AM (2004) Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms? *Epilepsy Behav* 5: 636-644

Kates WR, Abrams MT, Kaufman WE, Breiter SN, Reiss AL (1997) Reliability and validity of MRI measurement of the amygdala and hippocampus in children with fragile X syndrome. *Psychiatry Res Neuroim* 75: 31-48

Keller J, Shen L, Gomez RG, Garrett A, Solvason HB, Reiss A, Schatzberg AF (2008) Hippocampal and Amygdalar Volumes in Psychotic and Nonpsychotic Unipolar Depression. *Am J Psychiatry* 165: 872-880

- Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F (1993) Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 50: 949-954
- Kim MJ, Hamilton JP, Gotlib IH (2008) Reduced caudate gray matter volume in women with major depressive disorder. *Psychiatry Res Neuroim* 164: 114-122
- Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA (2008) Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* 10: 1-37
- Konarski JZ, McIntyre RS, Soczynska JK, Bottas A, Kennedy SH (2006) Clinical Translation of Neuroimaging Research in Mood Disorders. *Psychiatry (Edgmont)* 46-57
- Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL (2009) Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images - An overview of current segmentation protocols. *Neuroimage* 47: 1185-1195
- Koolschijn PCMP, van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS (2009) Brain Volume Abnormalities in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies. *Hum Brain Mapp* 30: 3719-3735
- Krack P, Hariz MI, Baunez C, Guridi J, Obeso JA (2010) Deep Brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci* 33(10): 474-484
- Kronenberg G, van Elst LT, Regen F, Deuschle M, Heuser I, Colla M (2009) Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *J Psychiatry Res* 43: 1112-1117
- Lange C, Irlé E (2004) Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med* 34: 1059-1064
- Lazarus RS (1991) Cognition and Motivation in Emotion. *Am Psychol* 46: 352-367

- Duvernoy HM, Cattin F, Naidich T, Fatterpekar G, Raybaud C, Risold PY, Salvolini U, Scarabino T (2005) *The Human Hippocampus - Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer
- Lehéricy S, Baulac M, Chiras J, Piérot L, Martin N, Pillon B, Deweer B, B Dubois, Marsault C (1994) Amygdalohippocampal MR Volume Measurements in the Early Stages of Alzheimer Disease. *Am J Neuroradiol* 15: 929–937
- Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M (2009) Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord* 117: 1-17
- Lorenzetti V, Allen NB, Whittle S, Yücel M (2010) Amygdala volumes in a sample of current depressed and remitted depressed patients and healthy controls. *J Affect Disord* 120: 112-119
- Mackay CE, Webb JA, Eldridge PR, Chadwick DW, Whitehouse GH, Roberts N (2000) Quantitative magnetic resonance imaging in consecutive patients evaluated for surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 18: 1187-1199
- MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, Kmiecik LE, Easter PC, Taormina SP, Lynch M, Rose M, Moore GJ, Rosenberg DR (2008) Amygdala and Hippocampal Volumes in Familial Early Onset Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 63: 385-390
- Mai J, Paxinos G, Voss T (2008). *Atlas of the human brain* (3). Elsevier/Academic Press
- Mak AKY, Wong MMC, Han S, Lee TMC (2009) Gray matter reduction associated with emotion regulation in female outpatients with major depressive disorder: A voxel-based morphometry study. *Prog Neuropsychopharmacol* 33: 1184-1190
- Malykhin NV, Bouchard TP, Ogilvie CJ, Coupland NJ, Seres P, Camicioli R (2007) Three-dimensional volumetric analysis and reconstruction of amygdala and hippocampal head, body and tail. *Psychiatry Res Neuroim* 155: 155-165

- Marneros A (2009) Die Psychiatrie hat 200. Geburtstag. Ein Grund zum Feiern? *Nervenarzt* 80 (5): 598-604
- McDonald AJ (2003) Is There an Amygdala and How Far Does It Extend? *Ann NY Acad Sci* 985: 1-21
- McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Woldeyohannes HO, Law CWY, Miranda A, Fulgosi D, Kennedy SH (2007) Should Depressive Syndromes Be Reclassified as “Metabolic Syndrome Type II”? *Ann Clin Psychiatry* 19(4): 257-264
- Mervaala E, Föhr J, Könönen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J, Viinamäki H, Karjalainen AK, Lehtonen J (2000) Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med* 30: 117-125
- Michaud CM, Murray CJL, Bloom BR (2001) Burden of disease - Implications for Future Research. *JAMA* 285: 535–539
- Möller H, Laux G, Kapfhammer H (2003). *Psychiatrie und Psychotherapie* (2. Auflage). Berlin, Heidelberg, New York
- Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, Spence S, Brambilla P, Lacerda ALT, Sassi RB, Mallinger AG, Keshavan MS, Soares JC (2007) Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 12: 360-366
- Mori E, Yoneda Y, Yamashita H, Hirono N, Ikeda M, Yamadori A (1997) Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer’s disease: an MRI volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 214-221
- Morrison SE, Salzman CD (2010) Re-valuing the amygdala. *Curr Opin Neurobiol* 20: 221-230
- Munn MA, Alexopoulos J, Nishino T, Babb CM, Flake LA, Singer T, Ratnanather JT, Huang H, Todd RD, Miller MI, Botteron KN (2007) Amygdala Volume Analysis in Female Twins with Major Depression. *Biol Psychiatry* 62(5): 415-422
- Mu Q, Xie J, Wen Z, Weng Y, Shuyun Z (1999) A Quantitative MR Study of the Hippocampal Formation, the Amygdala, and the Temporal Horn of the

Lateral Ventricle in Healthy Subjects 40 to 90 Years of Age. *Am J Neuroradiol* 20: 207-211

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

Nieuwenhuys R, Vogel J, van Huiszen C (1991). *Das Zentralnervensystem des Menschen* (2. Auflage). (W. Lage, Übers.) Berlin, Heidelberg, Springer Verlag

Pedraza O, Bowers D, Gilmore R (2004) Asymmetry of the hippocampus and amygdala in MRI volumetric measurements of normal adults. *J Int Neuropsych Soc* 10: 664-678

Peluso MAM, Glahn DC, Matsuo K, Monkul ES, Najt P, Zamarripa F, Li J, Lancaster JL, Fox PT, Gao JH, Soares JC (2009) Amygdala hyperactivation in untreated depressed individuals. *Psychiatry Res Neuroim* 173: 158-161

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003) Neurobiology of Emotion Perception I: The Neural Basis of Normal Emotion Perception. *Biol Psychiatry* 54: 504–514

Pittenger C, Duman RS (2008) Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacol* 33: 88-109

Pruessner J C, Collins D L, Pruessner M, Evans A C (2001) Age and Gender Predict Volume Decline in the Anterior and Posterior Hippocampus in Early Adulthood. *J Neurosci* 21(1): 194-200

Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, Lupien S, Evans AC (2000) Volumetry of Hippocampus and Amygdala with High-resolution MRI and Three-dimensional Analysis Software: Minimizing the Discrepancies between Laboratories. *Cereb Cortex* 10: 433-442

Rager G, Zenker W, Braak H, Braak E, Nitsch R, Asan E (2004). Endhirn - Paläokortex, subkortikale Kerne mit Basalganglien. In A. Benninghoff, & D. Drenckhahn (Hrsg.), *Anatomie, Band 2* (16. Auflage Ausg.S. 515-517). München, Elsevier Verlag.

- Reiss AL, Lee J, Freund L (1994) Neuroanatomy of fragile X syndrome: The temporal lobe. *Neurology* 44: 1317-1324
- Reuter P (2006). *Springer Lexikon Diagnose & Therapie* (1. Auflage). Heidelberg, Springer Medizin Verlag
- Roth G, Dicke U (2006). Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In H. Förstl, M. Hautzinger, G. Roth, *Neurobiologie psychischer Störungen* (1. Auflage Ausg.S. 3-74). Heidelberg, Springer
- Salvadore G, Nugent AC, Lemaitre H, Luckenbaugh DA, Tinsley R, Cannon DM, Neumeister A, Zarate CA, Drevets WC (2011) Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *Neuroimage* 54: 2643-2651
- Saß H, Wittchen H, Zaudig M (1996). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV: übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe
- Savitz J, Nugent AC, Bogers W, Liu A, Sills R, Luckenbaugh DA, Bain EE, Price JL, Zarate C, Manji HK, Cannon DM, Marrett S, Charney DS, Drevets WC (2010) Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: The impact of medication. *Neuroimage* 49: 2966-2976
- Scherk H, Gruber O, Menzel P, Schneider-Axmann T, Kemmer C, Usher J, Reith W, Meyer J, Falkai P (2009) 5-HTTLPR genotype influences amygdala volume. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 212-217: 259
- Schläpfer T, Frick C (2007) *Angst und Depression*. 1. Auflage UNI-MED, Bremen
- Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH, Lammers CR, Reiss AL, Amaral DG (2004) The Amygdala Is Enlarged in Children But Not Adolescents with Autism: the Hippocampus Is Enlarged at All Ages. *Neurobiol Dis* 24(28): 6392-6401
- Sergerie K, Chochol C, Armony JL (2008) The role of the amygdala in emotional processing: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 32: 811-830

- Sheline YI, Gado MH, Price JL (1998) Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 9(9): 2023-2028
- Smith RC, Calderon M, Ravichandran GK, Largen J, Vroulis G, Shvartsburd A, Gordon J, Schoolar JC (1984) Nuclear Magnetic Resonance in Schizophrenia: A Preliminary Study. *Psychiatry Res* 12: 137-147
- Spampanato J, Polepalli J, Sah P (2010) Interneurons in the basolateral amygdala. *Neuropharmacology* doi:10.1016/j.neuropharm.2010.11.006
- Swanson LW, Petrovich GD (1998) What is the amygdala? *Trends Neurosci* 21: 323-331
- Szabo CA, Xiong J, Lancaster JL, Rainey L, Fox P (2001) Amygdalar and Hippocampal Volumetry in Control Participants: Differences Regarding Handedness. *Am J Neuroradiol* 22: 1342-1345
- Szeszko PR, Robinson D, Alvir JMJ, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Wu H, Bogerts B (1999) Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 913-919
- Tamburo RJ, Siegle GJ, Stetten GD, Cois CA, Butters MA, F Reynolds C, Aizenstain HJ (2009) Amygdalae morphometry in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 24: 837-846
- Tang Y, Wang F, Xie G, Liu J, Li L, Su L, Liu Y, Hu X, He Z, Blumenberg HP (2007) Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naïve females with major depressive disorder: A voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res Neuroim* 156: 83-86
- Tittgemeyer M, von Cramon DY (2004) MRT-basierte Morphometrie - Eine Bestandsaufnahme. *Nervenarzt* 75: 1172-1178
- van Eijndhoven P, van Wingen G, van Oijen K, Rijpkema M, Goraj B, Verkes RJ, Voshaar RO, Fernández G, Buitelaar J, Tendolkar I (2009) Amygdala Volume Marks the Acute State in the Early Course of Depression. *Biol Psychiatry* 65: 812-818
- van Elst LT (2005) Amygdala morphometry in affective disorders (Letter to the editor). *Am J Psychiatry* 162(3): 629

- van Elst LT, Woermann FG, Lemieux L, Trimble MR (1999) Amygdala Enlargement in Dysthymia - A Volumetric Study of Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Biol Psychiatry* 46: 1614-1623
- van Tol MJ, van der Wee NJA, van den Heuvel OA, Nielen MMA, Demenescu LR, Aleman A, Renken R, van Buchem MA, Zitman FG, Veltman DJ (2010) Regional Brain Volume in Depression and Anxiety Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 67: 1002-1011
- Vassilopoulou K, Papathanasiou M, Michopoulos I, Boufidou F, Oulis P, Kelekis N, Rizos E, Nikolaou C, Pantelis C, Velakoulis D, Lykouras L (2013) A magnetic resonance imaging study of hippocampal, amygdala and subgenual prefrontal cortex volumes in major depression subtypes: Melancholic versus psychotic depression. *J Affect Disord* 146: 197-204
- Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH, McGorry PD, Yung A, Phillips L, Brewer W, Proffitt T, Desmond P, Pantelis C (2006) Hippocampal and Amygdala Volumes According to Psychosis Stage and Diagnosis. *Arch Gen Psychiatry* 63: 139-149
- Vollmert C, Tost H, Brassen S, Jatzko A, Braus DF (2004) Depression und moderne Bildgebung – Eine Übersicht des aktuellen Forschungsstandes zur Anwendung bildgebender Verfahren bei depressiven Störungen. *Fortschr Neurol Psychiat* 72: 435-445
- von Gunten A, Fox NC, Cipelotti L, Ron MA (2000) A Volumetric Study of Hippocampus and Amygdala in Depressed Patients With Subjective Memory Problems. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12(4): 493-498
- Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Reichenbach JR, Sauer H, Schlösser RGM (2008) Enhanced rostral anterior cingulate cortex activation during cognitive control is related to orbitofrontal volume reduction in unipolar depression. *J Psychiatry Neurosci* 33(3): 199-208
- Watson C, Andermann F, Gloor P, Jones-Glotman M, Peters T, Avans A (1992) Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 42: 1743-1750
- Weber K, Giannakopoulos P, Delaloye C, de Bilbao F, Moy G, Moussa A, Mendez Rubio M, Ebbing K, Meuli R, Lazeyras F, Meiler-Mititelu C,

- Herrmann FR, Gold G, Canuto A (2010) Volumetric MRI changes, cognition and personality traits in old age depression. *J Affect Disord* 124: 275-282
- Weniger G, Lange C, Irlé E (2006) Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *J Affect Disord* 94: 219-229
- WHO Department of Health Statistics and Informatics (2008). *The global burden of disease: 2004 update*, Abgerufen am 22. 05 2011 von WHO Health statistics and health information systems:
http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf
- Woods RP, Grafton ST, Watson JD, Sicotte NL, Maziotta JC (1998) Automated image registration: II. Intersubject validation of linear and nonlinear models. *J Comput Assist Tomogr* 22: 153-165
- Xia J, Chen J, Zhou Y, Zhang J, Yang B, Xia L, Wang C (2004) Volumetric MRI Analysis of the Amygdala and Hippocampus in Subjects with Major Depression. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 24(5): 500–502
- Yoneda Y, Mori E, Yamashita H, Yamadori A (1994) MRI Volumetry of Medial Temporal Lobe Structures in Amnesia following Herpes Simplex Encephalitis. *Eur Neurol* 34: 243-252
- Yoshikawa E, Matsuoka Y, Yamasue H, Inagaki M, Nakano T, Akechi T, Kobayakawa M, Fujimori M, Nakaya N, Akizuki N, Imoto S, Murakami K, Kasai K, Uchitomi Y (2006) Prefrontal Cortex and Amygdala Volume in First Minor or Major Depressive Episode After Cancer Diagnosis. *Biol Psychiatry* 59: 707-712
- Zald DH (2003) The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Rev* 41: 88-123
- Zetsche T, Frodl T, Preuss UW, Schmitt G, Seifert D, Leinsinger G, Born C, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM (2006) Amygdala Volume and Depressive Symptoms in Patients with Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry* 60: 302-310

5.2 Abkürzungsverzeichnis

5-HTTLPR	5-HTP (Serotonin) transporter-linked polymorphic region
A.	Arteria
ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
AG	Amygdala
AHK	Amygdala-Hippocampus-Komplex
AIR	<i>automated image registration</i>
ANCOVA	<i>analysis of covariance</i> , Kovarianzanalyse
audit.	auditorisch
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
bds.	beidseitig
BPD	<i>borderline personality disorder</i> , Borderline-Persönlichkeitsstörung
bzw.	beziehungsweise
CMRT	cerebrale Magnetresonanztomographie(n)
DALY(s)	<i>disability-adjusted life-year(s)</i>
DBS	<i>deep brain stimulation</i> , tiefe Hirnstimulation
d. h.	das heißt
DSM IV/V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, IV. bzw. V. Revision
e. g.	exempli gratia
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EOD	<i>early-onset depression</i>
et al.	et alii
etc.	et cetera
FA	flip angle
Fasc.	Fasciculus
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie(n)
XXIV	

FOV	<i>field of view</i>
HATA	<i>hippocampal-amygdaloid transition area</i>
HAMD	Hamilton-Depressions-Skala
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IZKF	Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung
k. A.	keine Angabe
LOD	<i>late-onset depression</i>
MAS	<i>most anterior slice</i> (rostralster Schnitt in der Koronarebene)
MPS	<i>most posterior slice</i> (kaudalster Schnitt in der Koronarebene)
MR-	Magnetresonanz-
MRT	Magnetresonanztomographie(n)
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>
MDD	<i>major depressive disorder</i>
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
ms	Millisekunde(n)
N. / Nn.	Nervus / Nervi
n	Anzahl
n. a.	nicht anwendbar
Ncl.	Nucleus, Nuclei
NSA	<i>numbers of signal averages</i>
PFC	Präfrontaler Cortex
ROI	region(s) of interest
s.	siehe
SD	Schichtdicke(n)

SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren
T	Tesla (Einheit der Magnetfeldstärke)
TE	<i>time echo</i>
TBV	Gesamthirnvolumen (<i>total brain volume</i>)
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TR	<i>time repetition</i>
VBM	<i>voxel based morphometry</i>
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
vgl.	vergleiche
visc.	viscerosensibel
Vol.	Volumen
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

5.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modellvorstellungen zur Ätiopathogenese von Depressionen.....	4
Abbildung 2: Amygdala-Kerngebiete und wichtigsten Faserzüge.....	5
Abbildung 3: Hauptverbindungen der Amygdala	8
Abbildung 4: Die Hauptpunkte des neuronalen Netzwerks der Depression	11
Abbildung 5: Amygdala und umgebende Strukturen im Atlas und im MRT	25
Abbildung 6: Amygdala und umgebende Strukturen in Axialansicht	37
Abbildung 7: Abgrenzung der Amygdala in Axialansicht	38
Abbildung 8: Amygdala und umgebende Strukturen in Sagittalansicht	39
Abbildung 9: Abgrenzung der Amygdala in Sagittalansicht	39
Abbildung 10: Amygdala und umgebende Strukturen in Koronaransicht	40
Abbildung 11: Orientierungsstrukturen und Grenzziehung im MAS	41
Abbildung 12: Orientierungsstrukturen und Grenzziehung im MPS	41
Abbildung 13: Medioinferiore Hilfslinie: Endpunkte und Grenzziehung	43
Abbildung 14: Grenzstrukturen und Grenzziehung posteroinferior.....	43
Abbildung 15: Grenzstrukturen und Grenzziehung lateral.....	44
Abbildung 16: Amygdalavolumina rechts und links im Verhältnis zum Gesamthirnvolumen	46
Abbildung 17: Vergleich der relativen Amygdalavolumina (rechte und linke Seite) von Gesunden und MDD-Patienten	47
Abbildung 18: Relatives Amygdalavolumen rechts gegenüber Kennzahlen der Erkrankungsdauer.....	48
Abbildung 19: Technische Fehlerquellen der Morphometrie	53
Abbildung 20: Abgrenzung der Amygdala nach anterior	56

Hinweise zum Urheberrecht von Abbildungen anderer Autoren

Abbildung 2 (Seite 5) sowie 19a (Seite 53) mit freundlicher Genehmigung aus:

Roth G, Dicke U: Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems.
In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G: Neurobiologie psychischer Störungen.
© Springer-Verlag, Heidelberg 2006.

Abbildung 3 (Seite 8) mit freundlicher Genehmigung aus:

Benninghoff, Drenckhahn, Anatomie, Band 2, 16. Auflage 2004
© Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München.

Abbildung 4 (Seite 11) mit freundlicher Genehmigung aus:

Konarski et al (2006): Clinical Translation of Neuroimaging Research in
Mood Disorders. Psychiatry (Edgmont) 3(2): 46-57
© 2006 Matrix Medical Communications, West Chester, PA. Reproduced
with permission.

Abbildung 5a (Seite 25) mit freundlicher Genehmigung aus:

Atlas of the human brain, 3rd Edition, Mai JK, Paxinos G, Voss T, p. 147,
© Elsevier Academic Press (2008). Reproduced with permission.

5.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittliches Amygdalavolumen nach Alter	19
Tabelle 2: Bisherige Studien zur Amygdalamorphometrie bei depressiven Erkrankungen	21
Tabelle 3: Anatomische Grenzstrukturen bisheriger Arbeiten zur MRT- Morphometrie der Amygdala (modifiziert nach Brierley et al., 2002)	33
Tabelle 4: Demographische Daten von Patienten und Probanden	45
Tabelle 5: Korrelationsanalyse von Alter, Geschlecht und TBV	46
Tabelle 6: Grenzen des Protokolls nach Watson et al. 1992	51

5.5 DSM-IV Kriterien für eine Episode einer Major Depression

- A. Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben Zwei-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit dar; mindestens eins der Symptome ist entweder (1) Depressive Verstimmung oder (2) Verlust an Interesse oder Freude. Auszuschließen sind Symptome, die eindeutig durch einen medizinischen Krankheitsfaktor, stimmungsinkongruenten Wahn oder Halluzinationen bedingt sind.
1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet oder von anderen beobachtet.
 2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude an allen oder fast allen Aktivitäten, an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages.
 3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät; oder Gewichtszunahme (mehr als 5% des Körpergewichts in einem Monat); oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen.
 4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen.
 5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtbar, nicht nur das subjektive Gefühl von Rastlosigkeit oder Verlangsamung).
 6. Müdigkeit oder Energieverlust an fast allen Tagen.
 7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle (die auch wahnhaftes Ausmaß annehmen können) an fast allen Tagen (nicht nur Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen des Krankseins).
 8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen.
 9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids.
- B. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten Episode.
- C. Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.

- D. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z. B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. Hypothyreose) zurück.
- E. Die Symptome können nicht durch Einfache Trauer erklärt werden, d. h. nach dem Verlust einer geliebten Person dauern die Symptome länger als zwei Monate an oder sie sind durch deutliche Funktionsbeeinträchtigungen, krankhafte Wertlosigkeitsvorstellungen, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung charakterisiert.

(Saß, Wittchen und Zaudig 1996)

5.6 Tracingprotokoll für die Amygdala

1. Grundeinstellungen im MultiTracer

- a) Zur Sagittalansicht: x-Achse: Display xyz → yzx
- b) Zur Axialansicht: x-Achse: Display xyz → yzx
- c) Zur Koronaransicht: x-Achse: Display xyz → xzy
- d) Helligkeit: 125/50
- e) Vergrößerung: 6x

2. Markierungen

Durch diese Vorskizzierung entstehen Markierungen, die beim Tracen in Koronarebene als Orientierungspunkte genutzt werden.

a) Axial

Jeder 3. Schnitt wird in horizontaler Ansicht bei 6x Vergrößerung vorskizziert.

Axiales Vorskizzieren (anfangen bei Schnitt 100, contour colour gelb):

Am Liquor der Cisterna ambiens beginnen. Nach posterior tracen bis zum Hippocampus / Alveus. An diesem bzw. am Liquor zwischen Amygdala und Hippocampus / Unterhorn des Seitenventrikels entlangtracen. Laterale Begrenzung entspricht weißer Substanz.

Abgrenzung des anterior-lateralen Cortex durch eine Hilfslinie vom Übergang Amygdala-Cortex schräg nach medio-anterior zum Liquor (kürzeste Verbindung).

Abgrenzung des Claustrum bzw. des Putamen durch Kontrolle im Koronarschnitt. Wenn Claustrum / Putamen, Amygdala und Cortex ineinander übergehen wird die Hilfslinie gezogen vom anteriorsten Punkte an dem die Amygdala noch durch weiße Substanz von Claustrum / Putamen getrennt ist schräg nach medio-anterior zum Liquor (kürzeste Verbindung).

b) Sagittal

Jeder 5. Schnitt wird in horizontaler Ansicht bei 6x Vergrößerung vorskizziert.

Sagittales Vorskizzieren (Ausgehend von Schnitt 130, contour colour violett):

Am Liquor der Cisterna ambiens beginnen, am posteriorsten Punkt der Cisterna zur grauen Substanz der Amygdala übergehen. Bei der oberen Grenze darauf achten, dass keine Bereiche des Putamen oder Ncl. caudatus mit eingehen. Falls Amygdala und Putamen direkt ineinander übergehen: im Koronarschnitt die Punkte bestimmen, an denen Amygdala und Putamen noch durch weiße Substanz sicher getrennt sind und dann zwischen diesen Punkten eine gerade Hilfslinie ziehen. An der Hintergrenze (Liquor bzw. Hippocampus/Alveus bzw. in den lateralsten Schnitten weiße Substanz) entlangtracen. Zur Abgrenzung vom Ncl. caudatus nach posterior im Koronarschnitt kontrollieren. Die Untergrenze ist wieder definiert durch weiße Substanz. Falls Amygdala und Cortex nach vorne ineinander übergehen eine horizontale Linie nach vorne ziehen – die genaue Grenze wird später im Koronarschnitt bestimmt.

3. Eckdaten festlegen

a) Bestimmung des MAS (*most anterior slice*):

Schließen des Sulcus lateralis (≥ 2 cm zwischen Sulcus circularis insulae und Cisterna ambiens in 6x Vergrößerung, entspricht 6,5 mm tatsächlicher Länge) mit Bildung des Sulcus endorhinalis.

b) Bestimmung des MPS (*most posterior slice*):

Ende der grauen Substanz der Amygdala über dem Hippocampus oder bei Flächeninhalt der Amygdala <15 mm².

c) Bestimmung des *first slice*

Das Tracing beginnt in der Mitte der Amygdala zwischen MAS und MPS

4. *Tracing-Grenzen*

a) Superior

Allgemein: Die Grenze ist definiert durch angrenzende weiße Substanz bzw. durch das Ende der grauen Substanz der Amygdala. Oberhalb der superiorsten sagittalen Markierung und direkt über dem Sulcus endorhinalis darf nicht getracet werden. Vorderste fünf Schnitte: Hier darf nicht oberhalb der superiorsten axialen Markierung getracet werden.

b) Supero-medial

Die supero-mediale Grenze entspricht dem Sulcus endorhinalis bzw. Liquor

c) Medial

Die mediale Grenze entspricht dem Liquor, der Übergang zur inferioren Grenze verläuft am Alveus. Falls noch kein Alveus, sondern der Cortex entorhinalis die Amygdala nach medio-inferior begrenzen, wird eine Hilfslinie gezogen (siehe unten).

d) Inferior

Anterior: Grenze ist definiert durch angrenzende weiße Substanz.

Posterior: Alveus (dünne Schicht weißer Substanz zwischen Amygdala und Hippocampus) wird ausgeschlossen. Unterhorn des Seitenventrikels wird ausgeschlossen.

Abgrenzung des Alveus ist teilweise schwierig – zusätzlich zu den Markierungen am Sagittalschnitt (2x vergrößert) orientieren!

e) Infero-lateral

Grenze ist definiert durch angrenzende weiße Substanz bzw. falls vorhanden dem Unterhorn des Seitenventrikels.

f) Lateral

Grenze ist definiert durch angrenzende weiße Substanz.

g) Latero-superior

Falls Claustrum und Putamen nicht eindeutig abgrenzbar sind orientiert man sich an den Markierungen: es darf dann nicht weiter lateral als bis zu den axialen und nicht weiter superior als bis zu den sagittalen Markierungen getracet werden.

h) Medio-inferiore Hilfslinie

Falls auf der Medialseite der Amygdala die Untergrenze nicht aus dem Alveus bzw. Hippocampus besteht:

Ausschluss des unteren Bereichs des Cortex entorhinalis durch Ziehen einer Linie vom medialsten Punkt der Amygdala (im Zweifelsfall der superiorste) zum medialsten Punkt der Amygdala-Unterseite außerhalb des Cortex entorhinalis.

Wie breit der Cortex ist, lässt sich im Koronarbild am darunter liegenden Cortex und im Axialschnitt (2x vergrößert) einschätzen.

i) Feinarbeit

Ggf. wird weiße Substanz oberhalb der medio-inferioren Hilfslinie sowie zwischen Amygdala und Liquor gelöscht.

An den Grenzen zu Liquor (Vorderhorn des Seitenventrikels, Cisterna ambiens, Sulcus endorhinalis) ggf. nachbessern falls im sagittalen oder im axialen Bild (2x vergrößert) die Marke im Liquor liegt.

Im Zweifelsfall wird die Übergangsregion ausgeschlossen. Insbesondere in den posteriorsten Schnitten schwimmt die Grenze zwischen Amygdala und Liquor sehr!

Der *most posterior slice* (MPS) wird gelöscht, sollte seine Fläche <15 mm² sein.

Hinweis - Tracen von Wegpunkten:

In einigen Schnitten (vor allem anterior) ist die Amygdala nur schwer von der weißen Substanz abzugrenzen. Hier geht man Schritt für Schritt vor:

Liquorgrenze und Amygdala tracen bis zu der Stelle, an der die Grenze undeutlich wird.

Bild abdunkeln: Von „Values <50 are black“ zu „Values <150 are black“.

Über „Wegpunkte“ tracen: Im Uhrzeigersinn von einem Fleck grauer Substanz zum nächsten „springen“, sodass die kürzeste Verbindung zwischen den äußersten Punkten erreicht wird.

6 Persönliche Daten und Erklärungen

6.1 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen entfernt.

6.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren in Münster:

Arlinghaus, Arolt, Berdel, Böcker, Brinkmann, Busse, Buyx, Domschke, Erren, Evers, Filler, Gosheger, Harms, Heindel, Hertle, Heuft, Horst, Karch, Keil, Kiesel, Korfsmeier, Maisel, Mayer, Mersmann, Muthny, Nippert, Oberleithner, Pape, Peters, Redlich, Ringelstein, Roeder, Schmitz, Schöne-Seifert, Schütte, Senninger, Stoll, Van Aken, Wetz, Wieacker.

6.3 Danksagung

Ich möchte meinem Betreuer Prof. Dr. Carsten Konrad für die Überlassung dieses interdisziplinären und spannenden Themas sowie für seine freundliche und ausdauernde Unterstützung bei der Erarbeitung meines Themas und dem Verfassen danken. Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des damaligen IZKF4 in Münster danke ich für ihre Arbeit infolge derer die von mir benötigten CMRT, detaillierte Patienten- und Probandendaten sowie wertvoller fachlicher Austausch zur Verfügung standen.

Danken möchte ich meinen Eltern und meinen Brüdern, die mir nicht nur während meines Studiums bedingungslos Rückhalt gaben, sondern auch weiterhin eine verlässliche Kontinuität und Energiequelle sind. Meiner Freundin und Teampartnerin auf dem Lebensweg, Martina Hammerschmid, danke ich für ihre unermüdliche Leistung, mich zu motivieren und diesen wichtigen Abschnitt in meinem Leben zu vollenden.

Ehrenwörtliche Erklärung, Erklärung zur Plagiatsprüfung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „*Amygdala-Volumenveränderung bei Depression? Entwicklung und Anwendung eines Segmentierprotokolls für hochauflösende MRT*“ in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie unter Leitung von Prof. Dr. Kircher mit Unterstützung durch Prof. Dr. Konrad ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in keinem Publikationsorgan veröffentlicht. Ein Manuskript mit dem Titel „*Low Left Amygdala Volume is Associated with a Longer Duration of Unipolar Depression*“, das auf Teilen dieser Arbeit aufbaut, wurde am 10. Juli 2017 zur Veröffentlichung in *Neuroimage: Clinical* eingereicht.

Ort, Datum, Unterschrift

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum, Unterschrift Betreuer