

**Morphometrische in-vivo-Untersuchungen
des Hippocampus bei depressiven Patienten:
Vergleich von frühem und spätem Krankheitsbeginn**

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

Roland Karl Mühleder
aus Erlangen

2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. F. Jessen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Boecker

Tag der Mündlichen Prüfung: 13. August 2014

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. W. Maier

Für meine Eltern.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung	10
1.1 Historische Entwicklung des Depressionsbegriffes.....	10
1.2 Epidemiologie	11
1.3 Verlauf und Prognose	12
1.4 Klinisches Bild der Depression	13
1.4.1 Die Rolle demografischer und kultureller Faktoren.....	13
1.5 Diagnoseverfahren	14
1.6 Die Klassifikationssysteme DSM-IV und ICD-10 im Vergleich.....	14
1.7 Therapie.....	16
1.8 Ätiopathogenese.....	17
1.9 Genetik der Depression	19
1.10 Physiologische Erklärungsfaktoren der Entstehung einer Depression.....	20
1.10.1 Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse ..	20
1.10.2 Die Cortisolhypothese	20
1.10.3 Die Serotoninhypothese.....	22
1.10.4 Die Glutamathypothese.....	23
1.10.5 Die Katecholaminhypothese	23
1.10.6 Die Dopaminhypothese.....	23
1.10.7 Beeinträchtigungen neurotropher Mechanismen durch Depression ...	24
1.10.8 Neuroanatomie der Depression	24
1.11 Der Hippocampus	25
1.12 Die Entwicklung der MRI-basierten Forschung zu affektiven Störungen....	28
1.13 Ziel und Fragestellung der vorliegenden Studie.....	29
1.14 Hypothesen.....	30

2.	Material und Methodik	31
2.1	Beschreibung der Stichprobe	31
2.2	Diagnosestellung.....	32
2.3	Erstellung der MRI-Aufnahmen	32
2.4	Datenanalyse der MRI-Aufnahmen	32
2.5	Vermessung der Hippocampi.....	33
2.6	Festlegung der AC-PC-Linie	37
2.7	Segmentierung der MRI-Aufnahmen, intrakranielles Volumen	38
2.8	Statistische Auswertung	39
3.	Ergebnisse	40
3.1	Übersicht der Rohdaten	40
3.2	Intrarater-Reliabilität der ermittelten Hippocampusvolumina.....	40
3.3	Interrater-Reliabilität	41
3.4	Scannertypus, Alter, Geschlecht und Depressionsausprägung	42
3.4.1	Verteilung der Studienpoulation nach Altersgruppe.....	42
3.4.2	Verteilung der Patienten nach Scannertypus.....	43
3.4.3	Geschlechtsverteilung.....	43
3.5	Mehrfaktorielle Kovarianzanalysen	44
3.5.1	Ergebnisse für das rechte Hippocampusvolumen.....	45
3.5.2	Ergebnisse für das linke Hippocampusvolumen	46
3.5.3	Ergebnisse für das gesamte Hippocampusvolumen.....	48
3.6	Einflüsse der Dauer und Intensität der Depression auf das HC-Volumen .	50
3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	53
4.	Diskussion	55
4.1	Ergebnisübersicht.....	55
4.2	Allgemeines	55

4. Methodik	55
4.3.1 Messverfahren	55
4.3.2 Patientenpopulation	56
4.3.3 Vergleich mit Messergebnissen anderer Studien	56
4.3.4 Gesamthirnvolumen.....	59
4.4 Ergebnisse der multivarianten Analysen und Schlussfolgerungen	60
4.4.1 Einfluss des Geschlechts auf die morphometrischen Befunde.....	60
4.4.2 Einfluss des Alters auf die morphometrischen Befunde	60
4.5 Ergebnisse der Hypothesentests	60
4.5.1 Vergleich Kontrolle versus unipolar depressive Patienten	60
4.5.2 Eintrittsalter in die Depression und HC-Volumen.....	62
4.5.3 Schweregrad der Depression und Episodenzahl.....	64
4.5.4 Einordnung der vorliegenden Ergebnisse in den Forschungsstand	66
4.5.5 Beschränkungen der vorliegenden Studie	67
4.5.6 Ausblick	67
5. Zusammenfassung	69
6. Abbildungsverzeichnis	71
7. Tabellenverzeichnis	72
8. Literaturverzeichnis	73
9. Danksagung	88

Abkürzungsverzeichnis

AAO	Age at onset (Alter bei Krankheitsbeginn)
ACTH	adrenocortikotropes Hormon
AMG	Amygdala
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
APA	American Psychiatric Association (Vereinigung der amerikanischen Psychiatrie)
AC-PC-Linie	Comissura anterior-Comissura posterior-Linie
BDI	Beck Depression Inventory (Beck-Depressions-Inventar)
BDNF	brain-derived neurotrophic factor (Vom Gehirn stammender neurotropher Faktor)
CRH	Corticotropin-releasing-Hormone (Corticoliberin)
CSF	Cerebrospinal fluid (Liquor)
DSM-V	Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Standardwerk für psychiatrische Diagnostik, Version 2013)
EOD	Early onset of disease (Hier: Krankheitsbeginn vor 30. Lebensjahr)
FFE	Fast Field Echo (Gradientenecho mit Kleinwinkel Anregung)
FLASH	Fast low-angle shot (MRT-Aufnahmeverfahren)
Flip	Flipwinkel
fMRI	Functional magnetic resonance imaging (funktionelle Magnetresonanztomographie)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GLM	Generalized linear Model (Allgemeines lineares Modell)
HAMD	Hamilton Depression Scale (Hamilton-Depressions-Skala)
HC	Hippocampus
ICD-10	International Classification of Diseases (10.Ausgabe) (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IPT	Interpersonelle Psychotherapie
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie

LOD	Late onset of disease (Hier: Krankheitsbeginn nach 30. Lebensjahr)
MAO	Monoaminoxidase
MDD	Major depressive disorder (Depression)
MDE	Major depressive episode (depressive Episode)
MRI	Magnetic resonance imaging (Magnetresonanztomographie)
NaSSA	Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (Serotonin-Noradrenalin-selektive Wiederaufnahmehemmer)
PET	Positronen-Emissionstomographie
ROI	Region of Interest (Probenbereich)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SKID (I und II)	structured clinical interview, I und II (strukturiertes klinisches Interview)
SNRI	selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SPECT	Single-Photon-Emission-Tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
SPM [®]	Statistic parametrical mapping (statistische parametrische Kartierung)
SPSS [®]	Statistical Package for the Social Sciences (Statistisches Paket für Sozialwissenschaften)
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TE	Echozeit
TR	Time of repetition (Repetitionszeit)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

1. Einleitung

1.1 Historische Entwicklung des Depressionsbegriffes

Bereits in der Antike war die Depression in ihrer Bedeutung als Krankheit erkannt worden und Ärzte wie Hippokrates (um 460 vor Christus bis 370 vor Chr.) setzten sich mit der Diagnostik und Behandlung der damals noch als Melancholie bzw. Manie bezeichneten affektiven Störungen auseinander. Der Begriff „Depression“ als Beschreibung des Krankheitsbildes entstand um 1660 in England (lateinisch *deprimere*: niederdrücken), wurde aber erst durch Kraepelin 1909 als „psychogene Depression“ in die Fachliteratur aufgenommen, wo er die Bezeichnung „Melancholie“ allmählich ersetzte. Richtungweisend für die moderne Klassifikation der Depression waren unter anderem Arbeiten von Johann Christian Heinroth (1818), Wilhelm Griesinger (1845), Jules Baillarger (1854), Karl Kahlbaum (1863) und Sigmund Freud (1917). Anfang des 20. Jahrhunderts wurde vor allem in der deutschsprachigen Psychiatrie die Zweiteilung der Depression in eine endogene und eine psychogene Depression gefordert (Kraepelin und Lange, 1927). Später wurden unter anderem die Begriffe der neurotischen, psychotischen, endogenen, larvierten und reaktiven Depression geprägt. Für weitere Details siehe auch: „Geschichte der Psychiatrie. Krankheitslehren, Irrwege, Behandlungsformen“ (Schott und Tölle, 2006). 1966 wurde durch Jules Angst und Carlo Perris die moderne Definition für unipolare und bipolare Störungen erstellt. Aufgrund der vielfältigen Krankheitsbilder, die bei einer depressiven Störung auftreten können, sind heute Unterteilungen gebräuchlich, die jeweils deskriptiv bestimmte Aspekte des depressiven Syndroms hervorheben. Dabei beschreibt man den zeitlichen Verlauf, die klinische Symptomatik, den Schweregrad, sowie Komorbiditäten. Im Gegensatz zu früheren Ansätzen verzichtet man somit weithin auf die Einbeziehung ätiopathogenetischer Modelle. Es haben sich zwei Systeme weltweit etabliert, die Systeme DSM-V und ICD-10. Dabei werden zwei Klassen affektiver Störungen verzeichnet: Die Major Depression (MDD) bzw. depressive Episode (auch als unipolare Störung bezeichnet) und die bipolare affektive Störung. In Europa wird vor allem ICD-10 genutzt. Anhand des Wandels des Depressionsbegriffes in den letzten 100 Jahren zeigt sich, wie rasch sich die Forschung im Vergleich zu den vergangenen Jahrhunderten weiterentwickelte, nachdem eine psychologische Definition der Depression hinzugekommen war.

Quelle	biologische Depression	psychologische Depression
Hippocrates (5.Jh. v. Chr.) bis Kraeplin (1899)	Melancholie	Keine Definition
Kraeplin (seit 1908) Freud (1917) Lange (1926) ICD-6 (1948) bis ICD-9 (1978)	Endogene Depression Psychotische Depression	Exogene Depression Neurotische Depression Reaktive Depression Psychogene Depression
DSM-V (Seit 1980) ICD-10 (seit 1992)	Major Depressive Episode, depressive Episode, Dys-thymie	

Tab. 1: Wandel des Depressionsbegriffes von der Antike bis heute. Gegenüberstellung der verschiedenen Definitionsansätze. ICD-10 ist das Kürzel für „International Classification of Diseases“, ein in Deutschland gebräuchliches System zur Klassifizierung von Erkrankungen, DSM-V ist das „Diagnostic and statistical manual of mental disorders“, was die hierfür in den USA gebräuchliche Variante darstellt

1.2 Epidemiologie

Etwa 12 bis 18 % der Gesamtbevölkerung in Deutschland erkranken im Laufe des Lebens an einer Depression unterschiedlichen Schweregrades (Angst et al., 1984). In der Praxis des Allgemeinarztes sind etwa 10 % Patienten entsprechend der Kriterien nach ICD-10 depressiv (Wittchen et al., 2002), somit ist die Depression eine der häufigsten Erkrankungen, mit denen der Hausarzt konfrontiert wird. In der Altersgruppe der 15 bis 35 Jahren steht der Suizid als Folge einer Depression nach den Unfällen an zweiter Stelle der Todesursachen, insgesamt gibt das Statistische Bundesamt ca. 10 000 Selbstmorde pro Jahr an, von denen allerdings nicht alle Depressionspatienten sind. Dabei weisen Frauen ein doppelt so hohes Erkrankungsrisiko auf wie Männer, wobei Frauen auch früher erkranken und die Inzidenz steiler ansteigt. Im höheren Alter erfolgt hier eine Angleichung (Hautzinger, 1998). In Tabelle 2 werden die verschiedenen Erscheinungsformen der Depression in ihrer Punktprävalenz und als Lebenszeitrisiko dargestellt. Auffällig ist, dass die depressive Episode mit Abstand am häufigsten auftritt.

Diagnose	Punktprävalenz	Lebenszeitrisiko
Depressive Episode	1,5-4,9 %	4,4-18,0 %
Dysthymie	1,2-3,9 %	3,1-3,9 %
Bipolare Störung	0,1-2,3 %	0,6-3,3 %

Tab. 2: Prävalenzen der depressiven Episode, Dythymie und der bipolaren Störung (modifiziert nach Hautzinger M, 1998)

Die Depression hat auch eine wirtschaftliche Dimension: In Deutschland liegen die Kosten infolge depressionsbedingter Frühberentungen bei ca. 1,5 Milliarden Euro jährlich. An Arbeitsunfähigkeit werden nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit pro Jahr etwa elf Millionen Tage verursacht durch über 300.000 Erkrankungsfälle. In einer WHO-Studie wurde der Indikator YLD (Years Lived With Disability) verwendet, der die Jahre der Erkrankung pro Bevölkerung in einer Region sowie die Krankheitsintensität verwendete und sie für die jeweiligen Lebensumstände (gesundheitlich, wirtschaftlich, etc.) korrigierte mit dem Ergebnis, dass eine unipolare Depression die bedeutendste Volkskrankheit ist (Murray und Lopez, 1997).

1.3 Verlauf und Prognose

Man spricht von uni- oder bipolaren Verläufen. Die Zykluslänge bei der zyklisch verlaufenden bipolaren Depression liegt im Median bei 4,5 bis 5 Jahren. Die mittlere Episodendauer liegt bei ca. fünf Monaten. Dabei verlaufen affektive Störungen zu 65 % unipolar, in 30 % bipolar und bei 5 % kommt es zu rein manischen Episoden (Hautzinger M, 1998). Der Erkrankungsaltersgipfel liegt zwischen dem 20. und 29., sowie dem 50. und 59. Lebensjahr, der Median um das 35. Lebensjahr (Angst, 1987). Dabei ist jedoch zu beachten, dass erste Episoden oft unerkannt bleiben, da sie häufig schwächer und kürzer verlaufen. Bei 42 % der unipolar Depressiven findet sich eine Phase ohne Rückfälle von zumindest 5 Jahren. Bei etwa 10 bis 20 % stellt sich eine Chronifizierung, also Beschwerden von mindestens 2 Jahren ein. Nur etwa 25 % der depressiven Erkrankungen verlaufen einphasig, 75 % der Erkrankungen rezidivierend. Immer noch enden bis zu 15 Prozent der Depressionen mit einem Suizid (Hautzinger M, 1998). Auch das Risiko für arteriosklerotische Herzerkrankungen, vaskuläre Läsionen des Zentralnervensystems, Asthma bronchiale, Heuschnupfen (allg. Atopierisiko), Ulcus pepticum, Diabetes mellitus und Infektionserkran-

kungen ist erhöht, weiterhin ist eine allgemeine Schwächung des Immunsystems bei Depression nachweisbar (Hautzinger M, 1998). Faktoren für eine schlechte Prognose sind: junges Erwachsenenalter, weibliches Geschlecht, frühere depressive Episoden, Substanzmissbrauch, Essstörungen und Angst- oder Zwangsstörungen.

1.4 Klinisches Bild der Depression

Die Depression ist laut ICD-10 ein Gemütszustand, der durch Entscheidungsunfähigkeit, Interesselosigkeit, starke Traurigkeit, Niedergeschlagenheit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven bis hin zu Todesfantasien und tatsächlichen Suizidversuchen gekennzeichnet ist. Darüber hinaus werden noch Formen mit oder ohne psychotische Symptome, wie zum Beispiel Wahrnehmungsstörungen, wahnhaftes Denken oder Stupor sowie solche mit oder ohne körperliche Symptome wie Schlafstörungen, hier vor allem frühmorgendliches Erwachen, unfreiwillige Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme, körperliche Missempfindungen, unspezifische vegetative Beschwerden des Gastrointestinaltraktes, Verlust der Libido etc. unterschieden. Insgesamt ist die Symptomatik, aber auch die Schwere der Erkrankung sehr vielfältig und in den verschiedenen Ethnien und Geschlechtern der Weltbevölkerung unterschiedlich ausgeprägt (Karasz et al., 2010; Mellsop und Smith, 2007).

1.4.1 Die Rolle demografischer und kultureller Faktoren

Auch wenn die Definition der Depression mittlerweile in den Systemen ICD-10 und DSM-V etabliert ist, hat sie unter den Menschen viele verschiedene Gesichter. Bei Frauen besteht eher die Tendenz zu Mutlosigkeit und Grübeln, bei Männern im Vergleich häufiger die Neigung zu aggressiven Verhaltensweisen (Mellsop und Smith, 2007). Auch das kulturelle und soziale Umfeld spielt eine große Rolle (Hautzinger M, 1998). Bei Kindern und Jugendlichen verläuft die Depression in den verschiedenen Lebensabschnitten bis zur Adoleszenz sehr unterschiedlich, unter anderem, weil einem Säugling die verbale Expression nicht möglich ist oder ein Kleinkind noch nicht die abstrakte Selbstwahrnehmung eines Erwachsenen hat (siehe auch: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter, Deutscher Ärzte Verlag, 2007). Es ist eine besondere

Herausforderung des Therapeuten, aber auch des Forschers, diesem Phänomen gerecht zu werden.

1.5 Diagnoseverfahren

Zur Diagnosestellung der Depression bedient man sich unterschiedlicher Methoden. Um systematisch die einzelnen Diagnosekriterien abfragen zu können, steht das Interviewverfahren zur Verfügung, wenn Patienten spontan nicht strukturiert antworten können. Beispiele sind das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II) nach Wittchen et al., 1997; das Diagnostische Interview bei psychischen Störungen (Schneider und Margraf, 2006); das Diagnostische Expertensystem für psychische Störungen (Wittchen et al., 1997); die Internationale Diagnosen-Checkliste für ICD-10 (Hiller et al., 1995). Nicht für alle Symptome ist die Selbsteinschätzung zur Diagnosestellung ausreichend, wie bei Malcompliance und fehlender Krankheitseinsicht, aus Interessenskonflikten heraus oder bei kognitiven Einschränkungen. Man bedient sich dann der Fremdbeurteilung zum Beispiel mit der Hamilton Depressionsskala (HAMD) nach Hamilton, 1960 oder dem Inventar Depressiver Symptome (Hautzinger M, 1998). Einfach durchzuführen, aber ähnlich wie das Interview von individuellen Eigenschaften und Interessen in seiner Aussagekraft beeinflusst, ist die Selbstbeurteilung. Am häufigsten eingesetzt werden die Beck Depressionsinventare (BDI) (Beck et al., 1961), die Allgemeine Depressionsskala (Hautzinger und Bailer, 1995), die Symptom-Checkliste (Franke, 2002) sowie die Depressionsskala (von Zerssen, 1976). Spezifische Testverfahren für Depression im Kindes- und Jugendalter sind das Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche (Stiensmeier-Pelster et al., 2000) sowie der Depressions-Test für Kinder (Rossmann, 2005).

1.6 Die Klassifikationssysteme DSM-V und ICD-10 im Vergleich

Wie bereits oben erwähnt, definieren in der modernen Psychiatrie die Systeme DSM-V und ICD-10 die Depression deskriptiv. In Europa eher gebräuchlich ist das System nach ICD (International Classification of Diseases), welches den Begriff depressive Episode verwendet. Es wurde erstmalig 1893 publiziert, aktuell wird die ICD-10 (WHO, 1998) angewandt, ICD-11 soll ab 2015 eingeführt werden.

ICD-10	DSM-IV
F32: Depressive Episode	296: Major Depression
Diagnostische Kriterien:	
<p>Für eine Dauer von mindestens zwei Wochen mindestens zwei der vier Symptome der Gruppe eins:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gedrückte Stimmung • Interessenverlust • Freudlosigkeit • Verminderung des Antriebs <p>Zusätzlich mehrere Symptome bis zu einer Gesamtzahl von vier (leichte Episode) bis sieben (schwere Episode) der Gruppe 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit • vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen • Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit • Negative, pessimistische Zukunftsperspektiven • Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen • Schlafstörungen • Verminderter Appetit 	<p>Für eine Dauer von mindestens zwei Wochen mindestens fünf der folgenden Symptome, dabei mindestens eines der zwei Hauptsymptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depressive Verstimmung (bei Kindern und Jugendlichen auch: Reizbarkeit) • Interessenverlust <p>Nebenkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust (> 5 % pro Monat, bei Kindern auch: Ausbleiben der Gewichtszunahme) • Schlaflosigkeit • Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung • Müdigkeit oder Energieverlust • Gefühle von Wertlosigkeit, unangemessene Schuldgefühle • Verminderte Fähigkeit, zu denken oder sich zu konzentrieren • Wiederkehrende Gedanken an den Tod

Tab. 3: ICD-10 und DSM-V, Ein Vergleich der Krankheitsklassifikationssysteme

Das DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) verwendet heute die Bezeichnung Major Depression (MDD), es wurde erstmalig 1952 von der American Psychiatric Association (APA) veröffentlicht und seitdem mehrfach revidiert, wobei die aktuelle DSM-V-Version von 2013 die aktuellste ist. Im Vergleich zu ICD-10 besteht eine weniger scharfe Abgrenzung zu anderen psychiatrischen Krankheitsbildern, alle psychotischen Symptome sind zugelassen, manische und bipolare Störungen werden zu einer Kategorie zusammengefasst. Der Begriff affektive Störung wird in der ICD-10 im Kapitel V. Psychische- und Verhaltensstörungen (F00-F99) verbindlich definiert. Er hat eine eigene Kategorie mit einer scharfen Abgrenzung zu Schizophrenie, Manie und bipolaren Störungen. Typische schizophrene Symptome 1. Ranges und bizarrer Wahn werden nicht zugelassen. Die große Heterogenität des Erkrankungsmusters versucht man mit ergänzenden Definitionen abzubilden. Neben unipolarer und bipolarer Depression existieren die Begriffe Manie, Hypomanie, Zyklothymie und Dysthymie zur längsschnittlichen Beschreibung der affektiven Störung.

1.7 Therapie

In der Akut- und Erhaltungstherapie sollten die medikamentöse Therapie und die Psychotherapie als Einzel-, Gruppen- oder Paartherapie und eine Kombination beider angewendet werden. Am besten untersucht sind die Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) und die Interpersonelle Psychotherapie (IPT) auf ihre Wirksamkeit als Monotherapien oder in Kombination mit Psychopharmaka (zur Anwendung der Psychotherapie und deren Evidenzstufen siehe auch die Leitlinie: Psychotherapie affektiver Störungen). Eine Kombination aus antidepressiver Medikation und IPT oder KVT zeigte sich in einer Auswertung von 6 Vergleichsstudien einer alleinigen Psychotherapie bei schweren Depressionen überlegen (Thase et al., 2007). 1949 wurde Lithium als Antimanikum (Cade, 1949), dann Chlorpromazin (Delay und Deniker, 1952), kurz darauf Meprobamat (Berger, 1956) und schließlich Imipramin (Kuhn, 1958) entdeckt. Nach den trizyklischen Antidepressiva, die bei der Antihistaminika-Forschung zufällig entdeckt wurden, und den selektiven Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmer), eigentlich als Tuberkulose-Medikamente entwickelt, wurde eine erste vergleichsweise nebenwirkungsarme Therapie durch die Einführung der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) vorgestellt. Dem folgten reversible und selektive Hemmer der Monoaminoxidase, dazu kamen in den

letzten Jahren noch Präparate mit einem dualen Wirkmechanismus auf das serotonerge und das noradrenerge System wie SNRI und NaSSA (Benkert et al., 2008). Weiterhin werden Elektrokrampftherapie, Lichttherapie und Schlafentzugstherapie angewandt, zusätzlich wird an der transkraniellen Magnet-Stimulation (Brakemeier et al., 2005) und der Vagusnerv-Stimulation (Rush und Siefert, 2009) geforscht. Eine Remission wird definiert als Zustand der vollständigen oder partiellen Besserung depressiver Symptomatik (Hautzinger M, 1998). Leider zeigen bis heute nur 50 % der Patienten eine völlige Remission (Nestler et al., 2002). Geschlechtsspezifisch ergeben sich bei medikamentöser Behandlung keine signifikanten Unterschiede (Hildebrandt et al., 2003).

1.8 Ätiopathogenese

Prinzipiell unterscheidet man zwischen biologischen und psychologischen Ursachen. Zu den biologischen Ansätzen zählen genetische Ursachen (Schulte-Körne und Allgaier, 2008) und Störungen beim Stoffwechsel der Neurotransmitter Noradrenalin (Brunello et al., 2002) und Serotonin (McNeal et al., 1986), des glutaminergen und GABAergen Systems (Sanacora et al., 2003) sowie hohe Cortisolspiegel (Zobel et al., 1999). Psychologische Theorien der Depression sind die psychodynamische Theorie (Freud, 1917), die Kognitive- oder Schematheorie (Beck et al., 1979) sowie interpersonale Faktoren (Möller, 2006). Das Vulnerabilitätskonzept (McFarlane et al., 2005), das multifaktorielle Entstehungsmodelle fordert, findet die breiteste wissenschaftliche Akzeptanz.

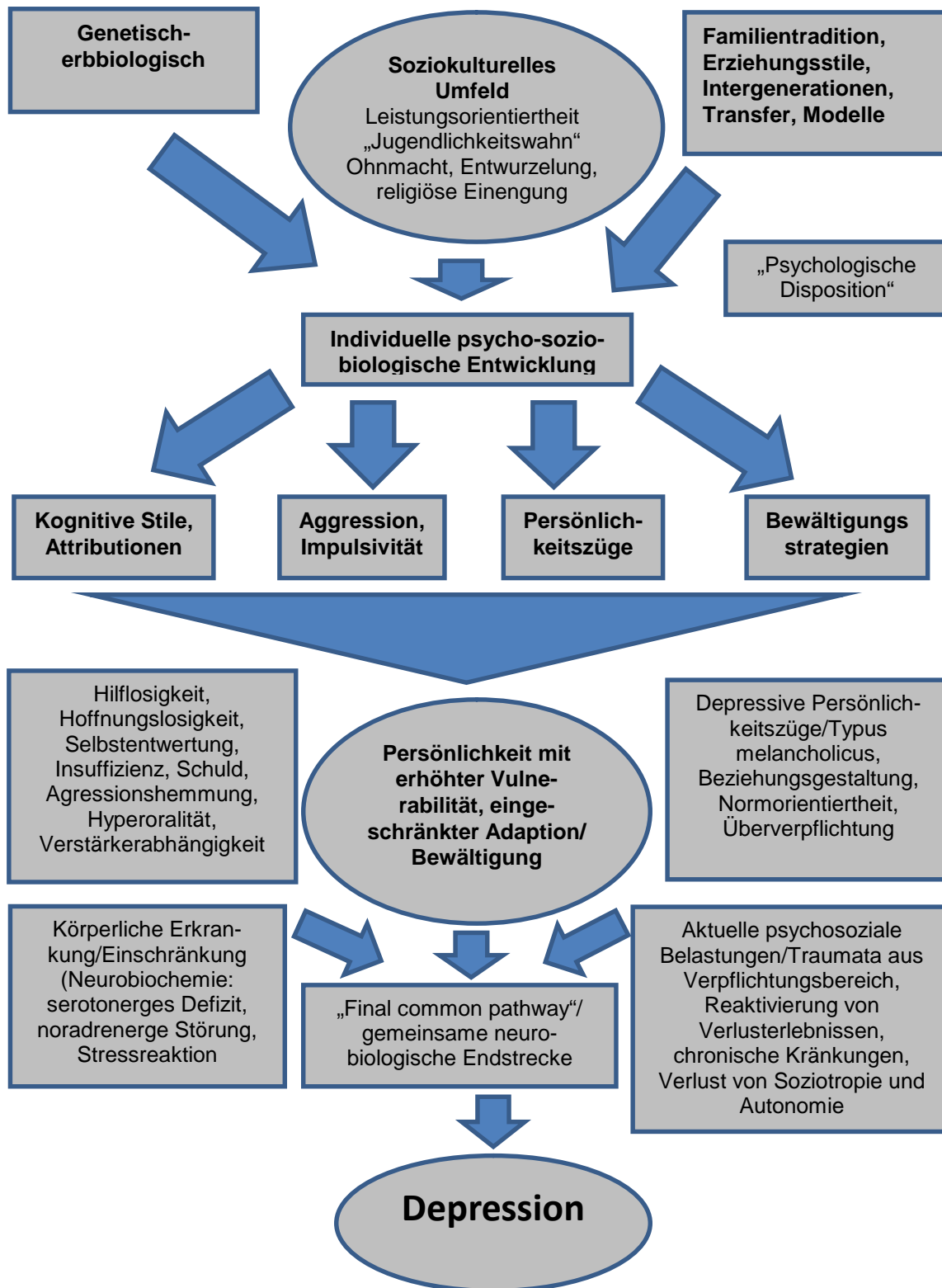


Abb. 1: Schema der Ätiopathogenese der Depression. Dargestellt werden die gegenseitigen Wechselwirkungen exo- und endogener Faktoren (modifiziert nach Wolfersdorf und Rupprecht, 2009)

1.9 Genetik der Depression

Unbestritten ist die höhere Inzidenz der Depression bei weiblichen Patienten (Hautzinger, 1998). Dies wird auch in einer Metaanalyse von 15493 Zwillingspaaren unterstützt, in der die Erbllichkeit der Depression bei Frauen 42 % beträgt und bei Männern 29 % (Kendler et al., 2006). Dabei finden sich die höchsten Korrelationen bei eineiigen weiblichen Zwillingen.

Geschlecht und Zygotie	Paarzahl	Tetrachorische Korrelation	95 %-CI
Weiblich-Weiblich monozygot	2317	0.44	0.38-0.50
Weiblich-Weiblich Dizygot	3185	0.16	0.10-0.22
Männlich-Männlich Monozygot	1774	0.31	0.20-0.41
Männlich-Männlich Dizygot	2584	0.11	0.01-0.20
Männlich-Weiblich Dizygot	5633	0.11	0.05-0.16

Tab. 4: Übersicht über die Ergebnisse der Metaanalyse von Kendler et al. (2006) einer Zwillingenstudie, als Schätzwert der Maßrelation r wird die tetrachorische Korrelation verwendet; je höher die genetische Übereinstimmung ist, desto höher ist auch die gleichzeitige Inzidenz einer Depression

Das Erkrankungsrisiko für eine MDD beträgt bei erstgradigen Verwandten von Patienten, die an einer unipolaren Depression erkranken, zwischen 5–25 % (Lesch et al., 2004). Man spricht von einer genetischen Komponente von 50 % (Hamet et al., 2005). Die Konkordanzrate für eineiige monozygote Zwillinge liegt für den bipolaren Verlauf bei 80 %, bei monopolem Verlauf bei 50 %. Bei zweieiigen Zwillingen liegt die Konkordanzrate für affektive Psychosen bei 20 % (Rice et al., 2002). Im Zuge des Vulnerabilitätskonzeptes (McFarlane et al., 2005) geht man heute davon aus, dass eine Anfälligkeit besteht, die entweder spontan oder durch einen belastenden Einfluss aus der Umwelt zu einer manifesten Depression führt. Möglicherweise überwiegen bei dem frühen Erkrankungsgipfel mehr die genetischen Faktoren, während bei späterem Erkrankungsalter die Umweltfaktoren eine größere Rolle spielen.

Andererseits gilt es als gesichert, dass Umweltfaktoren ihrerseits die Genexpression beeinflussen und dadurch zu funktionellen und strukturellen Änderungen im Gehirn führen können (Murphy et al., 2001; Kendler et al., 2005). Während sich die bisherigen Untersuchungen zu Kandidatengenen primär auf die Aminhypothesen der Depression bezogen, werden die neueren Untersuchungen am gesamten Genom vorgenommen (Lesch, 2004).

1.10 Physiologische Erklärungsfaktoren der Entstehung einer Depression

1.10.1 Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Eine Reaktion des Gehirns auf Stress ist die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Die Neurone im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus sezernieren das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), das die Synthese und die Freisetzung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) aus dem vorderen Hypophysenlappen stimuliert. Das ACTH stimuliert die Synthese und die Freisetzung von Glucocorticoiden aus der Nebennierenrinde. Glucocorticoide haben multiple Effekte auf den gesamten Stoffwechsel und beeinflussen sogar das Verhalten durch direkte Einwirkung auf zahlreiche Gehirnregionen (Nestler et al., 2002). Dabei wird die Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Hormonsystems von verschiedenen Stellen des Gehirns reguliert, wozu auch der Hippocampus (HC) gehört. Der HC hat hierbei einen hemmenden Einfluss auf die Freisetzung des CRH über einen polysynaptischen Schaltkreis. Die Amygdala (AMG) hingegen hat einen stimulierenden Effekt auf dieses System, da es hippocampale Neurone und solche des Nucleus paraventricularis reguliert (Nestler et al., 2002). Unter dauerhaftem Stress kann dieses System Schaden nehmen, wobei der Hippocampus die einzige Struktur zu sein scheint, die einen dauerhaften Volumenverlust aufweist (Sheline et al., 1996).

1.10.2 Die Cortisolhypothese

Vor allem ein erhöhter Cortisolspiegel im Blut wurde für die Entstehung und Perpetuierung einer Depression verantwortlich gemacht. Es wird schon seit Längerem vermutet, dass erhöhte Cortisolspiegel neurotoxisch sind und daher eine Atrophie des Hippocampus herbeiführen können (Sapolsky et al., 2001). In einer Studie wur-

den bei Patienten, die nächtliche erhöhte Cortisolspiegel aufwiesen und unter Dexametasongabe eine reduzierte Suppression zeigten, signifikant kleinere Hippocampusgesamtvolumina gemessen, unabhängig vom Gesamthirnvolumen (Knoop et al., 2010). Bei dem von hohen Blutspiegeln des Cortisols verursachten Cushing-Syndrom wurden in einer Forschungsarbeit Gedächtnisstörungen festgestellt und als morphologisches Korrelat zu diesem Symptom war auch ein kleinerer Hippocampus nachweisbar (Sheline et al., 1996). Vythilingam konnte in einer Studie mit ähnlicher Fragestellung 2004 zwar kein verringertes HC-Volumen nachweisen, wohl aber Beeinträchtigungen jener kognitiven Eigenschaften, mit denen der Hippocampus assoziiert wird. Ein normaler Glucocorticoidspiegel, wie er unter normalen, physiologischen Bedingungen vorherrscht, scheint die zentrale Hemmung durch den HC zu erhöhen. Möglicherweise erhöhen Glucocorticoide aber auch generell die Leistungsfähigkeit des HC. Wenn nun aber der Cortisolspiegel dauerhaft erhöht ist, wie es z. B. bei Dauerstress vorkommt, kann es möglicherweise zu Schädigungen der hippocampalen Neurone kommen, wie der CA3-Pyramidenzellen. Der genaue Ablauf hierbei ist noch ungeklärt. Man vermutet, dass es sich hierbei um eine Verminderung der dendritischen Aufzweigungen handelt, und um einen Verlust der dendritischen Stacheln, über die die Neurone ihre glutamatergen synaptischen Impulse erhalten (McEwen, 2000; Sapolsky, 2000). Stress und die daraus resultierende Hypercortisolämie reduzieren auch die Entstehung von neuen Neuronen in der Granularzellschicht im Gyrus dentatus des Hippocampus (Fuchs und Gould, 2000). Es ist möglich, dass sich dadurch die inhibierende Kontrolle des HC auf das Cortisol-Hormonsystem reduziert. Dies wiederum kann dazu führen, dass der Glucocorticoidspiegel weiter steigt und weitere Schäden verursacht. Es gibt bereits das Corticotropin-Releasing-Hormon und das Cortisol betreffende Therapieansätze. Dies erfolgt in Form von Glucocorticoid-Rezeptorantagonisten wie Mifepristone (RU486), die in einigen Fällen nützlich sein könnten (Belanoff et al., 2001). CRH₁-Rezeptor-Antagonisten haben sich ebenfalls bei einigen stressinduzierten Depressionen bewährt, indem sie Einfluss auf den Cortisolspiegel nahmen. Auch der CRH₂-Rezeptor ist von Interesse (Arborelius et al., 1999; Holsboer, 2001). Aber nur etwa 40-50 % der depressiven Patienten haben einen erhöhten Cortisolspiegel (Sachar et al., 1979; De Kloet et al., 1988), was den Schluss zulässt, das Cortisol nicht die einzige Ursache der Hippocampusatrophie sein kann. Bei anderen psychischen Erkrankungen, wie der Schizophrenie, ließ sich zudem ein verkleinerter HC bei gleichzeitig unverän-

derdem Cortisolspiegel feststellen (Nelson et al., 2000). Auch dies ist ein Hinweis darauf, dass Cortisol wahrscheinlich nicht die einzige Ursache für einen verkleinerten Hippocampus ist. Zudem wurden in den Versuchen oft keine physiologischen Vorgänge imitiert, so injizierte Woolley in einem Experiment 1990 für 21 Tage täglich 10 mg Cortisol direkt in den Hippocampus von Ratten. Andere Studien wurden an Zellkulturen, Primaten und weiteren Tieren durchgeführt (u. a. Sapolsky, 2000). Eine direkte Übertragung auf pathologische Stressreaktionen bei depressiven menschlichen Patienten ist daher nur bedingt möglich. In den letzten Jahren wurde daher eher versucht, die auslösenden Bedingungen, im Tierexperiment nachzustellen. Dabei wurden Tiere psychischem Stress ausgesetzt, der den Cortisolspiegel erhöhte (Lyons et al., 2001). Weder hier noch in einer postmortem-Studie mit jeweils depressiven und steroidbehandelten Patienten (Müller et al., 2001) gab es jedoch Hinweise auf morphologische Veränderungen oder einen Zellverlust im Bereich des Hippocampus infolge eines erhöhten Cortisolspiegels. Somit bleibt die Cortisolhypothese bis heute umstritten (Conrad CD, 2008, McKinnon et al., 2008).

1.10.3 Die Serotoninhypothese

Coppen sah bereits 1967 einen Serotoninmangel als Ursache der Depression. Eine Tryptophanmangeldiät kann bei depressiven Patienten, die bereits erfolgreich mit einem SSRI vorbehandelt wurden, einen Rückfall verursachen, bei Gesunden hingegen lässt sich dadurch keine Depression auslösen (Smith et al., 1997). Bei depressiven Patienten sowie solchen mit Autoaggression bis hin zur Suizidalität ist die Liquorkonzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure, einem der Hauptmetaboliten des Serotonins, im Vergleich zu nicht depressiven Probanden erniedrigt. Taylor et al. gelang es 2005, bei Patienten mit spätem Krankheitsbeginn und genetisch bedingtem Serotoninmangel (durch erhöhten Reuptake) einen kleineren Hippocampus nachzuweisen, jedoch konnten andere Einflussfaktoren als mögliche Ursache nicht ausgeschlossen werden, was die Ergebnisse relativiert. Bei einem Vergleich depressiver Patienten mit einem LL-homozygotem Genotyp für den Serotoninrezeptor, welcher ebenfalls zu einem geringeren Serotoninspiegel im Gehirn durch erhöhten Reuptake führt, konnte ein kleineres Volumen der grauen Masse des Hippocampus nachgewiesen werden (Frodl et al., 2004). Es gibt mittlerweile zahlreiche weitere Studien, die dies zu belegen scheinen. Allerdings lässt sich letztlich auch in neuesten Meta-

analysen kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Serotoninmangel und Depression herstellen (Risch et al., 2009).

1.10.4 Die Glutamathypothese

Glutamat wird als der bedeutendste exzitatorische Neurotransmitter des menschlichen Gehirns gesehen. Eine Freisetzung dieses Stoffes an der Synapse dient der Informationsübertragung z. B. bei wichtigen Prozessen wie dem Lernen und der Gedächtnisbildung in Form von Langzeitpotenzierung. Untypisch lange Freisetzungen des Botenstoffes, wie sie bei depressiven Patienten auftreten, bewirken jedoch auf Dauer über einen ungebremsten Einstrom von Natrium und Kalium in die Zelle eine Störung und schließlich den Tod der Nervenzellen (Paul und Skolnik, 2008). Allerdings wurde in anderen Studien ein verminderter Glutamat/Glutamin-Gehalt bei depressiven Patienten festgestellt (Mirza et al., 2004). Tatsache ist allerdings, dass auch die Messung von Glutamat im Gehirn des Menschen nur bedingt möglich ist. In neuesten Metaanalysen kommt man zum Schluss, dass Glutamat eine Rolle bei der Depression spielt, was auch zum Teil die Wirkung von Lithium erklärt (Sanacora et al., 2008). Studien, die in diesem Zusammenhang einen kleineren Hippocampus nachweisen, liegen zurzeit noch nicht vor.

1.10.5 Die Katecholaminhypothese

Schildkraut stellte bereits 1965 fest, dass zu geringe Spiegel des Noradrenalins zur Depression führen können. Reserpin, ein Medikament, welches unter anderem den Noradrenalinspiegel beim Menschen erniedrigt, kann als Nebenwirkung Depressionen auslösen. Aktuell liegen jedoch keine Studien vor, die den Zusammenhang zwischen der Noradrenalinkonzentration bei MDD-Patienten und deren Hippocampusvolumen untersuchten. Reboxetin ist der erste Reuptake-Inhibitor, der den Neurotransmitter Noradrenalin im Gehirn anreichert und damit nachweislich eine Depression bekämpft (Brunello et al., 2002).

1.10.6 Die Dopaminhypothese

Depressive Symptome treten bei M. Parkinson gehäuft auf, ein Hinweis auf die Bedeutung des Dopamins bei der Genese der Depression. Der Antrieb und die Eigenschaft, Verhaltensweisen aufgrund positiver Impulse anzunehmen, wird über das do-

paminerge Nervensystem kontrolliert. Es ist bekannt, dass depressive Patienten mit Verlangsamung einen reduzierten Dopaminumsatz in den mesolimbischen dopaminergen Neuronen haben. Antipsychotika mit D2-Blockade können Depressionen hervorrufen, Dopaminrezeptoragonisten können jedoch antidepressiv wirken (Benkert et al., 2008). Auch hier ließen sich bislang keine Studien finden, die gezielt das Hippocampusvolumen im Zusammenhang mit dem Dopaminspiegel untersuchten.

1.10.7 Beeinträchtigungen neurotropher Mechanismen durch Depression

Auch neurotrophe Faktoren scheinen bei der Entstehung einer Depression eine Rolle zu spielen. Eigentlich sind neurotrophe Faktoren dafür bekannt, in der Phase der Entwicklung neurales Wachstum und die Zelldifferenzierung zu steuern, doch sie sind auch beim Erwachsenen mittlerweile bekannt als wichtige Regulatoren der Plastizität und des Überlebens der neuronalen Zellen und der Glia (Duman et al., 1997; Altar, 1999). Eine längerfristige Therapie mit Antidepressiva führt praktisch immer zu einer Erhöhung des Brain Derived Neurotrophic Factors (BDNF), sodass der bei depressiven Patienten auftretende Abfall ausgeglichen werden kann. Auch im Hippocampus mit Antidepressiva behandelter Patienten wurde in einer post-mortem-Studie ein erhöhter BDNF-Spiegel im Vergleich mit nicht behandelten Patienten nachgewiesen (Chen et al., 2001).

1.10.8 Neuroanatomie der Depression

In den letzten Jahren wandte sich die Aufmerksamkeit der Forschung vermehrt neurophysiologischen Veränderungen bei depressiven Patienten zu. Es gilt anhand zahlreicher Metaanalysen als erwiesen, dass bei einer Depression sowohl das durch den Hippocampus gebildete Kurzzeitgedächtnis als auch das durch übergeordnete Gehirnstrukturen gebildete Langzeitgedächtnis beeinträchtigt sind (Burt et al., 1995). Zahlreiche MRI-Studien, die morphometrisch relevante Regionen wie den HC, die präfrontale Rinde, den Gyrus Cinguli, das Striatum, die Amygdala, den Thalamus und den Nucleus Acumbens untersuchten, konnten bei depressiven Patienten Veränderungen nachweisen (Drevets et al., 1998, 2000). Zusätzlich bestätigten anatomische Studien an den Gehirnen verstorbener Patienten Veränderungen in denselben Regionen (Drevets et al. 2000).

1.11 Der Hippocampus

Der Hippocampus, paarig im Temporallappen gelegen, ist eine zentrale Schaltstation des limbischen Systems. Seine Bezeichnung rührt von der einem Seepferdchen ähnlichen Form (griechisch: „Hippo“ = Pferd, „Kamos“ = Seeungeheuer) her. Die Gesamtlänge beträgt etwa 5 cm, der Durchmesser beträgt etwa 1 cm und wird als kommaförmig beschrieben. Der Hippocampus bezieht Afferenzen aus dem Gyrus cinguli und dem Frontallappen. Efferent ist er über das Corpus mamillare, den vorderen Thalamus, und den Gyrus cinguli ebenfalls mit dem Neocortex verbunden. Reziproke Verbindungen bestehen zur Area entorhinalis und zur Area septalis (Duvernoy, 1998). Im HC werden die verschiedenen sensorischen Reize verarbeitet und in den Cortex zurückgesandt. Über die Körnerzellen im Gyrus dentatus gelangen eingehende Signale zu Pyramidenzellen in der CA3-Region, von dort werden sie zu den Pyramidenzellen der CA1-Region weitergeleitet. NMDA-Rezeptoren können über die beteiligten Synapsen die Übertragungseffizienz des Botenstoffes (Glutamats) steigern oder reduzieren. Durch diese Form synaptischer Plastizität werden Gedächtnisinhalte aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis überführt und neue Erinnerungen gebildet (Eriksson et al., 1998). Bei einem isolierten Ausfall des Hippocampus bei ansonsten intaktem Gehirn kommt es daher zu einer anterograden Amnesie, sodass keine neuen Erinnerungen mehr gebildet werden können, während alte in der Regel erhalten bleiben (Braus, 2004).

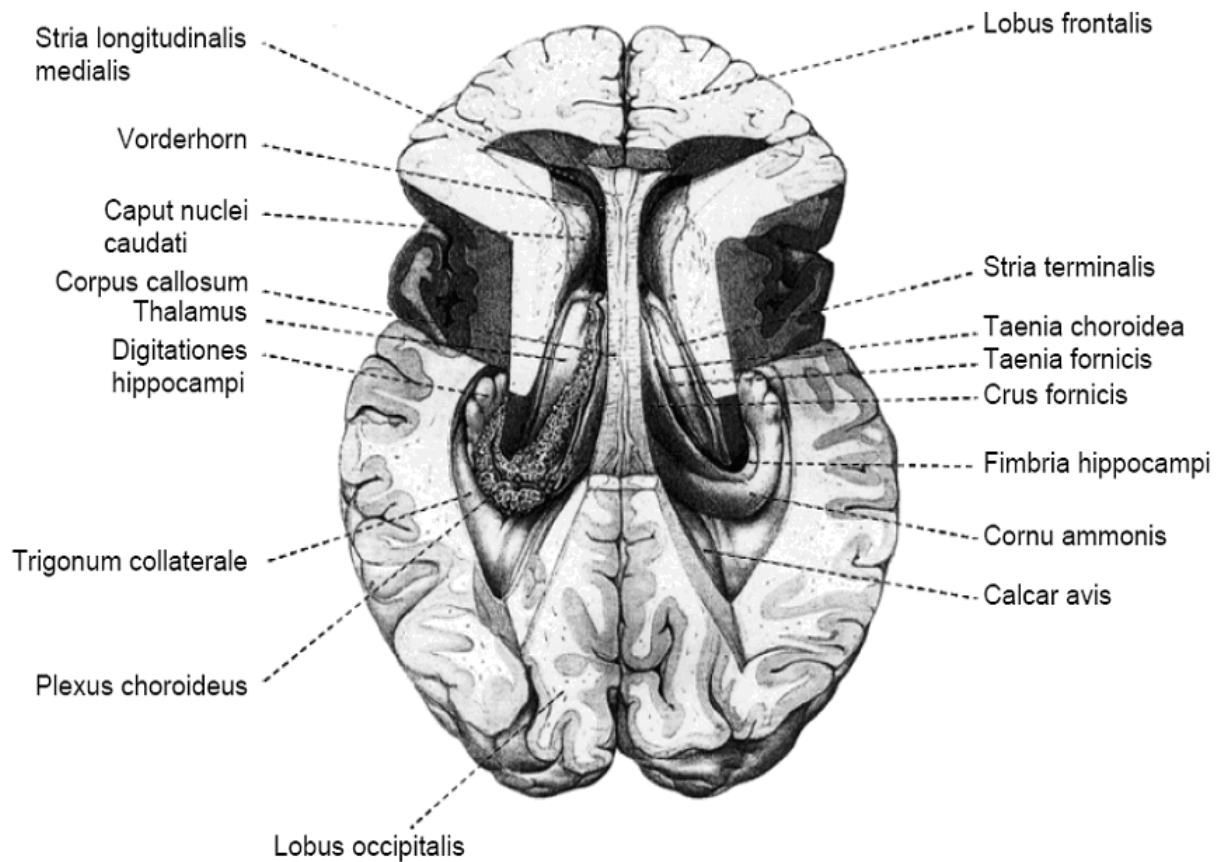


Abb. 2: Lage des Hippocampus im Großhirn, schematische Zeichnung eines Präparates in kranialer Ansicht, bei dem die darüberliegenden Strukturen entfernt wurden. Dargestellt sich auch die wesentlichen umgebenden Hirnstrukturen. (modifiziert nach Drenckhahn und Zenker, 1993)

Der HC gliedert sich in 3 Teile, das Subiculum, Cornu ammonis und den Gyrus dentatus. Nach medial erfolgt die Begrenzung durch die Fimbria, nach lateral durch die Eminentia collateralis, kranial erfolgt die Abgrenzung durch das Cornu inferior und den Plexus choroideus und nach kaudal durch den Gyrus parahippocampalis. Der an der Oberfläche liegende Teil des Gyrus dentatus wird Margo denticulatus genannt. Die Fimbria ist ein schmaler Streifen, der die Margo denticularis verdeckt. Sie ist im rostralen Bereich schmal und flach, nach kaudal nimmt sie an Durchmesser zu.

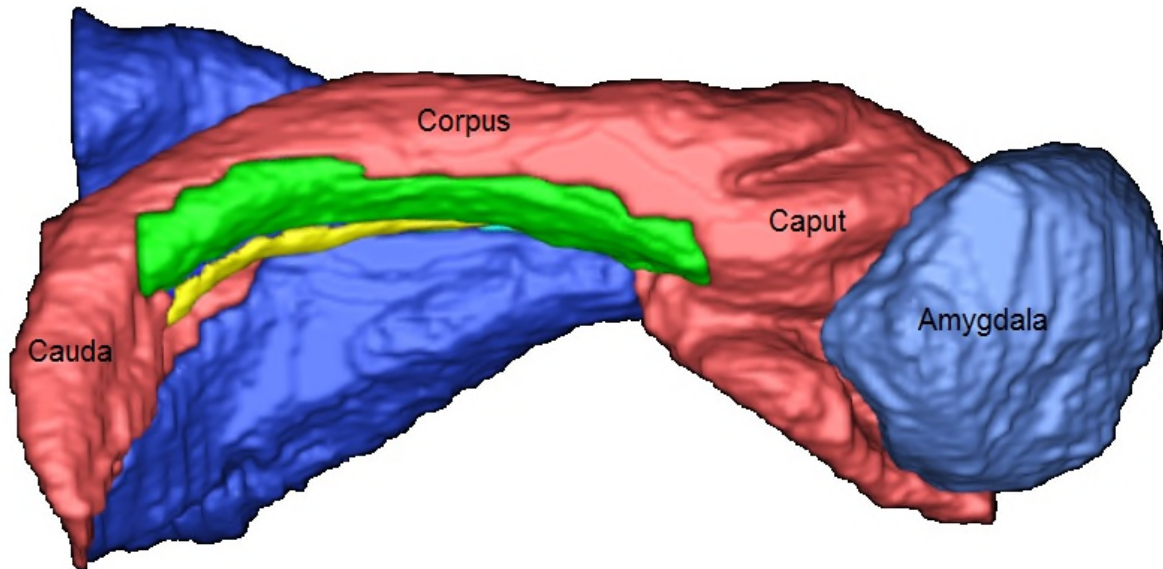


Abb. 3: Hippocampus mit Amygdala. Nach dem Penn Hippocampus Atlas (National Institutes of Health Blueprint for Neuroscience Research, 2005)

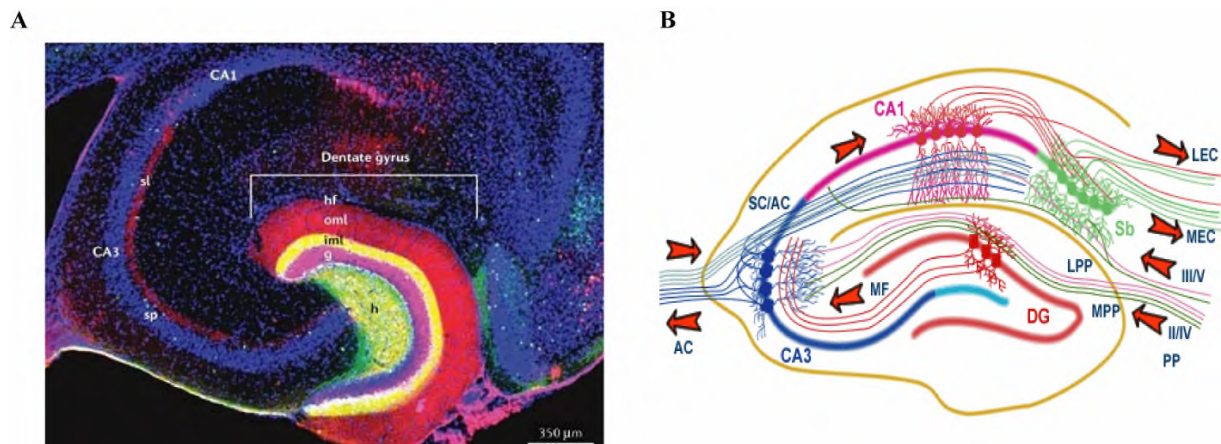


Abb. 4: Aufbau und Signalwege des Hippocampus. A: Die verschiedenen Schichten des Hippocampus. Blau eingefärbt: Nuclei; Rot eingefärbt: Körnerzellen; CA1, CA3: Pyramidenzellen der CA-Regionen; oml: Breite äußere molekulare Schicht; sl: Moosfasern der Körnerzellen; g: Pink eingefärbte Zellkörper der Körnerzellen im Gyrus dentatus; h: Grün eingefärbte Mooszellen der Hilusregion; iml: innere molekulare Schicht. B: Die Signalwege des Hippocampus. Der Informationseingang erfolgt über den entorhinalen Kortex (EC), der eine Verbindung zu den Körnerzellen des Gyrus dentatus und Pyramidalneuronen der CA3-Region bildet. Die Pyramidenzellen der CA3-Region sind außerdem mit den Moosfasern der Körnerzellen des Gyrus dentatus in Verbindung. Die Pyramidenzellen senden Axone in übergeordnete Kortexregionen und kontaktieren sowohl über die Schaffer-Kollaterale (SC) Pyramidalneurone der CA1-Region des ipsilateralen, als auch über den „Associational Commissural pathway“ (AC) Pyramidalneurone der CA1-Region des kontralateralen Hippocampus. Diese CA1-Neurone können auch direkt Informationen aus dem PP erhalten und senden ihre Axone zu den Neuronen des

Subikulums, die die Information wiederum zum EC weiterleiten. (Nach dem Online-Atlas der University of Bristol, 2010)

1.12 Die Entwicklung der MRI-basierten Forschung zu affektiven Störungen

Bereits 1946 wurde das Magnetresonanzphänomen von Felix Bloch und Edward Purcell entdeckt. Die Magnetresonanztomographie beruht auf dem Prinzip, dass sich die Protonen in Wasserstoffmolekülen entlang einem magnetischen Feld ausrichten lassen. Wird das angelegte Magnetfeld abgeschaltet, oszillieren die Protonen aus dieser Position heraus und geben die zuvor aufgenommene Energie wieder ab. Durch eine gezielte Einstrahlung von Hochfrequenzenergie mit der passenden Resonanzfrequenz, welche als Larmor-Frequenz bezeichnet wird, lässt sich diese Magnetisierung aus der statischen Ausrichtung um 90 Grad auslenken. Durch eine hierbei entstehende Rotation entsteht ein elektrischer Impuls, der nachgewiesen werden kann. Ab 1973 begann der Praxiseinsatz dieser Methode zur Bildgebung durch Lauterbur. 1977 gelang R. Damadian das erste Bild des menschlichen Körpers, aber die Aufnahmezeiten betrug mehrere Stunden und waren für eine praktische Anwendung zu lang. 1978 wurde die Aufnahmezeit von Peter Mansfield dadurch deutlich beschleunigt, dass nun eine ganze Bildzeile gleichzeitig statt eines einzigen Bildpunktes ausgelesen wurde. Seitdem nahm der Einsatz in der klinischen Routine zu. Das Potential als Möglichkeit zur in-vivo-Diagnostik psychiatrischer Erkrankungen wurde früh erkannt (Mills et al., 1983). MRI-basierte Studien an den Gehirnen wurden durchgeführt, wobei früh die Aufmerksamkeit auf den Hippocampus gelenkt wurde. Dabei bezogen sich diese ersten Studien noch nicht auf Morphologie oder Physiologie, sondern auf Veränderungen in der Dichte des HC, insbesondere bei älteren Patienten (Krishnan et al., 1988, 1991). In den folgenden Studien wurden auch zunehmend morphologische Aspekte berücksichtigt, zunächst wurden Hippocampus und Amygdala oft noch als eine funktionelle Einheit gesehen und auch entsprechend zusammen vermessen. Es wurden Zusammenhänge mit physiologischen Veränderungen, mit denen eine Depression einhergehen kann, wie Hypercortisolämie und dem mittels MRI gemessenen HC-Volumen festgestellt (Axelson et al., 1993). In weiteren Studien erhärtete sich der Verdacht, dass der Hippocampus unmittelbar von einer affektiven Störung betroffen ist, beziehungsweise bei deren Entstehung eine Rolle spielt, und sich dies in einem messbar kleineren Volumen äußern kann (Sheline et al., 1996).

1.13 Ziel und Fragestellung der vorliegenden Studie

Es gilt mittlerweile als erwiesen, dass der HC bei depressiven Patienten verkleinert ist (McKinnon et al., 2009). Zu Beginn der Forschungsarbeiten zu dieser Studie war der Zusammenhang zwischen dem Alter bei Krankheitsbeginn und dem vorbestehenden Hippocampusvolumen in dieser Form noch nicht untersucht worden. Lediglich eine Studie, die sich allerdings mit dem Einfluss des Alters bei Krankheitsbeginn auf das Hippocampusvolumen ausschließlich bei geriatrischen Patienten, die 60 Jahre oder älter waren beschäftigte, lag vor (Lloyd et al., 2004).

Ziel dieser Kontrollstudie war es, die Zusammenhänge zwischen einer möglichen Hippocampusatrophie und verschiedener Einflussfaktoren in einer heterogenen, also nicht ausschließlich geriatrischen Patientenpopulation zu untersuchen wobei ein besonderes Interesse der Gegenüberstellung der Effekte eines frühen bzw. späten Krankheitsbeginnes galt, sowie des Einflusses der Krankheitsdauer, der anhand der Testscores und der Episodenzahl ermittelten Schwere der Erkrankung, dem Vorhandensein psychiatrischer Nebendiagnosen sowie Alter und Geschlecht auf das Hippocampusvolumen.

Zur Evaluation des Einflusses des Alters bei Krankheitsbeginn wurden zwei Studienpopulationen mit einem frühen Krankheitsbeginn unter 30 Jahren (EOD) bzw. über 30 Jahren (LOD) gebildet und mit einer Kontrollgruppe nicht depressiver Probanden hinsichtlich ihres am zum Ausgleich von Geschlechtsunterschieden am intrakraniellen Volumen relativierten Hippocampusvolumen miteinander verglichen. Diese Studienpopulation der nicht depressiven Probanden stellt eine historische Kontrolle aus einer anderen Studie dar und wurde zuvor auf ihre Vergleichbarkeit statistisch überprüft.

1.14 Hypothesen

- (1) Das am intrakraniellen Volumen relativierte Hippocampusvolumen links, rechts und im Gesamten sollte bei unipolar depressiven Patienten statistisch signifikant geringer als in der nicht depressiven Kontrollgruppe ausfallen.
- (2) Ein frühes Eintrittsalter in eine depressive Episode sollte mit einem signifikant geringeren Hippocampusvolumen im Vergleich zu einem späten Krankheitsbeginn einhergehen, wiederum am intrakraniellen Volumen relativiert. Dies könnte ein Hinweis auf eine angeborene Prädisposition sein, an einer Depression zu erkranken. Das Ergebnis sollte jeweils für das linke, rechte und das gesamte Hippocampusvolumen gelten.

2. Material und Methodik

2.1 Beschreibung der Stichprobe

In dieser Studie wurden 75 Probanden mit leichten, mittelschweren oder schweren unipolar depressiven Störungen nach ICD-10 und eine Kontrollgruppe mit 31 nicht depressiven Kontrollen einbezogen. Die Diagnose wurde nach SKID-I gestellt. Die Krankheitsschwere wurde anhand von BDI (im Durchschnitt: 25,46; Standardabweichung: 11,242) und HAMD (im Durchschnitt: 25,93; Standardabweichung: 5,930) bestimmt sowie anhand der Episodenzahl (im Durchschnitt: 2,89; Standardabweichung: 1,942). Weitere Einflussfaktoren waren Alter bei Krankheitsbeginn (im Durchschnitt: 37,96; Standardabweichung: 13,161), Alter bei MRI-Erstellung (im Durchschnitt: 48,59; Standardabweichung: 13,043), Geschlecht und Scannertypus. Als Ausschlusskriterien galten: Alter unter 18 Jahren, bipolare Störung als Hauptdiagnose, Zykllothymie als Hauptdiagnose, neurologische Erkrankungen wie Demenz oder das Fehlen einer depressiven Symptomatik.

Das Vorliegen von psychiatrischen Nebendiagnosen (Somatisierungsstörung, Angst- bzw. Zwangsstörung, Borderline-Störung, Persönlichkeitsstörung und Kombinationen davon) galt nicht als Ausschlusskriterium, solange eine unipolare Depression als Erstdiagnose gestellt war. 42 der unipolar depressiven Patienten hatten eine psychiatrische Nebendiagnose. Als Nebendiagnosen traten auf: Somatisierungsstörung (n=8), Angst- bzw. Zwangsstörung (n=22), Borderlinestörung (n=1), Persönlichkeitsstörung (n=2), eine Kombination von beiden (n=1) sowie Alkohol- oder Drogenmissbrauch (n=8). Im Einzelnen war die Studie dreiarmlig angelegt mit folgenden Studiengruppen:

1. Die Studiengruppe mit einem Alter bei Beginn der Depression von unter 30 Jahren (EOD) mit 29 Patienten, davon 21 Frauen und 8 Männer. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug 39,5 Jahre (Standardabweichung 11,0), die Altersspanne lag zwischen 20 und 58 Jahren.
2. Die Studiengruppe mit einem Alter bei Beginn der Depression von über 30 Jahren (LOD): n=46, davon 29 Frauen und 17 Männer. Hier waren die Patienten im Durchschnitt 54,3 Jahre alt (Standardabweichung 10,8) mit einer Altersspanne von 37 bis 72 Jahren.

3. Die Kontrollpopulation mit 31 nicht depressiven Probanden (mittleres Alter= 35,2 Jahre; SD=14,3). Von den Patienten waren 18 männlich und 13 weiblich mit einer Altersspanne von 19 bis 68 Jahren.

Die Patienten wurden in der Nervenlinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn untersucht.

2.2 Diagnosestellung

Die Diagnose „unipolare Depression“ wurde nach ICD-10 durch SKID I (Wittchen et al., 1997) gestellt, sowie mittels BDI (Beck et al., 1961) und HAMD (Hamilton, 1960). Im BDI werden 21 Symptome der klinischen Depression abgefragt, der Patient kann zwischen 4 Stufen mit steigender Intensität der Symptomschwere auswählen. Beim HAMD erfolgt die Einschätzung der Krankheitsschwere anhand einer festgelegten Skala. Im Rahmen eines strukturierten Interviews erfolgt beim SKID I die Diagnosestellung.

2.3 Erstellung der MRI – Aufnahmen

Die magnetresonanztomographischen Aufnahmen wurden in der Radiologischen Klinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn erstellt. Die Aufnahmen wurden mithilfe vier verschiedener Scanner der Firma Philips erstellt, dem 1,5 T Achieva Ganzkörpersystem System (NR) mit einer 3D FFE Sequenz (TE/TR/FLIP: 3.6/15 ms/30°), dem 3 T Achieva (3T) mit einer 3D FFE Sequenz (TE/TR/FLIP: 3.7/8.1 ms/8°), dem Gyroscan Intera (INTERA) mit einer T1 FFE Sequenz (TE/TR/FLIP: 1,675/25 ms/30°) und dem Gyroscan NT Intera (NT) mit einer T1 FFE Sequenz (TE/TR/FLIP: 3,6/15,3565 ms/30°). Daraus resultierten im Durchschnitt 140 Sagittalschnitte ohne Gap mit einer Dicke von 1 mm und einer isotropen Voxelgröße von 1x1x1 mm.

2.4 Datenanalyse der MRI – Aufnahmen

Die MRI-Scans wurden anschließend auf einem Personalcomputer weiterverarbeitet. Das Gesamtvolumen jedes einzelnen Hippocampus wurde ermittelt als Summe der Flächenergebnisse in mm² der einzelnen Schichten, multipliziert mit der Schichtdicke von 1 mm. Zur Segmentierung und der anschließenden Berechnung des intrakraniellen Volumens der Gehirne wurde das Programm SPM5 (Statistical Parametrical

Abb. 5: Hippocampus mit Umgebungsstrukturen. Die umgebenden Strukturen sind ebenso wie der Hippocampus in dieser dreidimensionalen, aus MRI-Bildern rekonstruierten Animation farblich hervorgehoben. H: Hippocampus; P: Pons; V4: 4. Ventrikel; GP: Gyrus parahippocampalis; M: Mesencephalon; V3: 3. Ventrikel; T: Thalamus; CA: Commissura anterior; SP: Septum pellucidum; CC: Corpus callosum. FH: Fimbria Hippocampi; (modifiziert nach Sundsten, 2004)

Für die Messungen wurde ein standardisiertes Protokoll entwickelt, basierend auf den anatomischen Abgrenzungen des Hippocampus nach dem Atlas von Henri M. Duvernoy (1998). Alle Aufnahmen waren gleich ausgerichtet, sodass der Frontallappen nach links zeigte, der HC wurde zentral eingestellt und anschließend auf das Vierfache vergrößert. Bei den Messungen wurde die dem Caput hippocampi aufsitzende Amygdala ausgeschlossen, die in der MRI-Darstellung durch einen dünnen weißen Streifen, den Alveus, gut abzugrenzen war. Die Messungen begannen mit einer sagittalen MRI-Schicht des rechten Hippocampus, wobei der gesamte Hippocampus mit Caput, Corpus und Cauda dargestellt wurde.

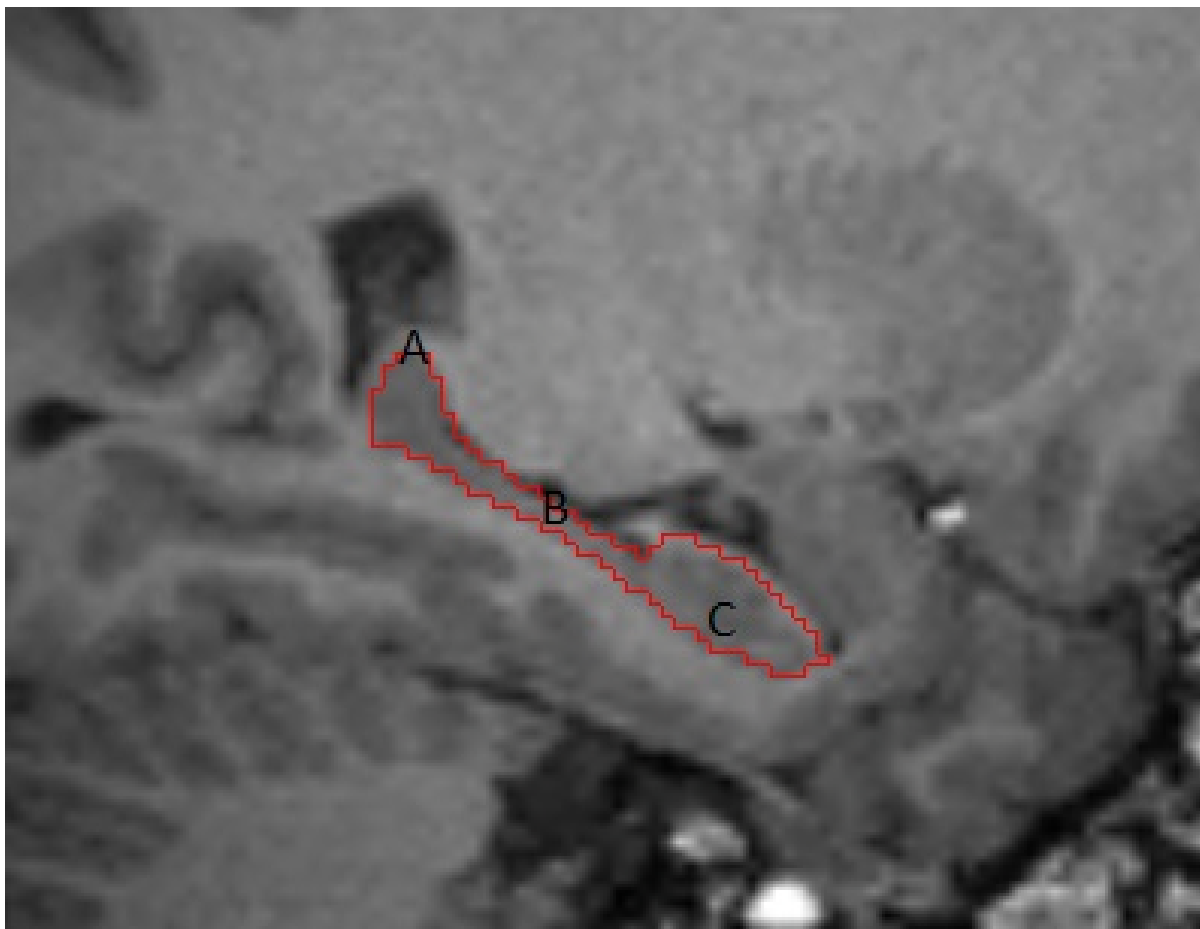


Abb. 6: Hippocampus in Sagittalansicht. Dargestellt ist der Hippocampus einer eigenen Messung. Man sieht Cauda (A), Corpus (B) und Caput (C). Die zu vermessenden Anteile sind rot umfahren.

Von dieser midsagittalen Ansicht aus wurden die Messungen schichtweise zunächst nach medial fortgesetzt. Die Konturen waren durchweg gut von der Umgebung abgegrenzt. Der HC wurde kranial/ medial von dem Liquor des lateralen Ventrikels begrenzt, nach kaudal grenzte die weiße Substanz des Temporallappens den HC vom Parahippocampus ab. Die Grenzen wurden nach rostral durch den Alveus sowie den Recessus unci und nach kaudal wieder durch den lateralen Ventrikel definiert.

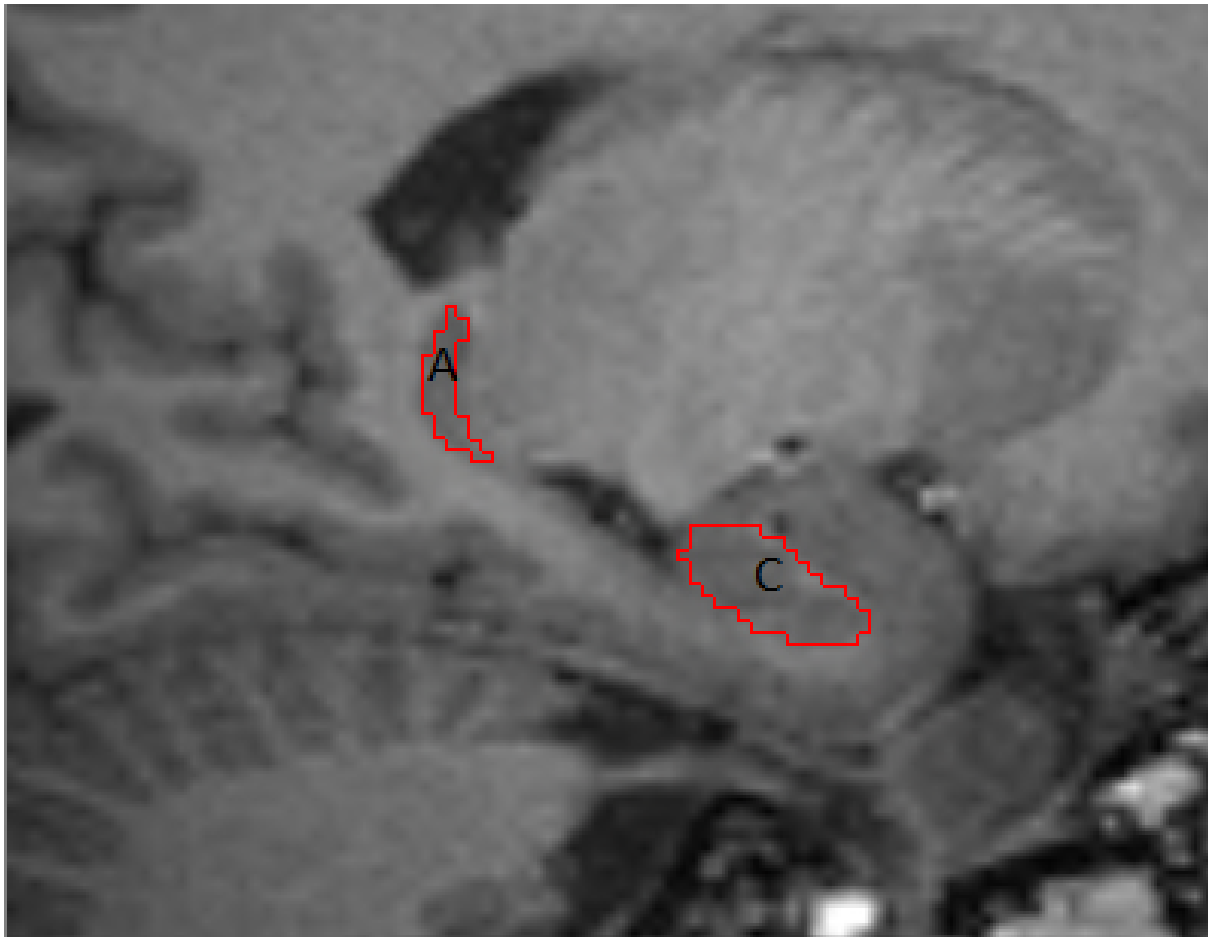


Abb. 7: Cauda und Caput des Hippocampus. Dargestellt ist eine eigene Messung in sagittaler Ansicht, weiter medial als in der vorangegangenen Messung gelegen. Innerhalb der rot markierten Felder ist ein Teil der Cauda (A) zu sehen und das Caput des HC (C)

In der weiteren Bewegung nach medial teilte sich der Hippocampus in zwei separate Strukturen, dorsal in das Caput des HC, wieder vom temporalen Cornu des lateralen Ventrikels umschrieben, und ventral in die Cauda, die sich als graue Substanz im Trigonum des lateralen Ventrikels verfolgen ließ. Die Cauda setzt sich in die Fasciola cinerea fort, eine feine, spitz zulaufende Ausziehung, die nach Duvernoy (1998) zum Hippocampus dazugezählt wird, aber hier nicht mitgemessen wurde, da sie auf den MRI-Aufnahmen in dieser Auflösung nicht immer ohne Weiteres von der Umgebung

abzugrenzen war. Ebenfalls ausgeschlossen wurden der Gyrus fasciolaris und der Anders-Retzius-Gyrus.

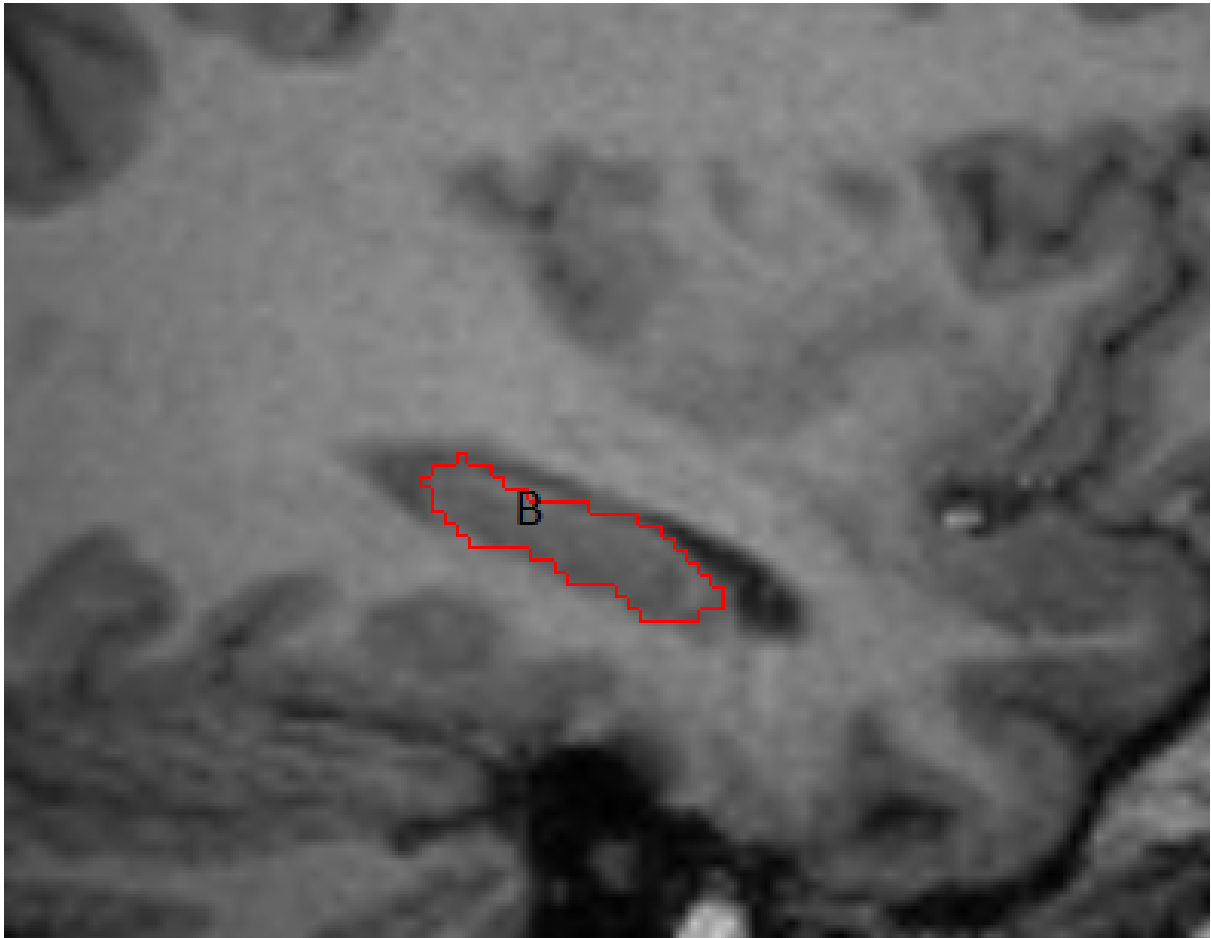


Abb. 8: Das Corpus des Hippocampus. Eigene Messung, lateral von dem sagittalen Abschnitt gelegen. In diesem Abschnitt ist das Corpus (B) vom Liquor des lateralen Ventrikels umschlossen

Nachdem die Messungen von der initialen Sagittalansicht nach medial hin abgeschlossen waren, wurde, erneut von der ursprünglichen Sagittalansicht ausgehend, nun nach lateral hin der Hippocampus vermessen. Das Corpus war dabei gut vom im MRI dunklen Liquor abzugrenzen.

2.6 Festlegung der AC-PC-Linie

Zur Vorbereitung der Segmentierung wurden die Gehirne entlang der Linie, die sich anhand der Commissura anterior und der Commissura posterior (AC-PC-Linie) erstellen lässt, ausgerichtet. Dabei wurde das Programm MOJO benutzt, ein von der Harvard-Universität entwickeltes Programm zur Korrektur dreidimensionaler grafischer Daten. Zunächst legte man dazu nun die Commissura anterior (AC) fest, dann die Commissura

posterior (PC). In den coronaren und transversalen Ansichten wurde noch nachkorrigiert, bis auch die Mittellinie exakt zwischen den beiden Hemisphären lag. Durch diese beiden Koordinaten AC und PC wurde dann automatisch eine Verbindungslinie gelegt, deren Abweichung in Grad von der Horizontalen berechnet wurde. Dieser Winkel wurde schließlich als Korrekturfaktor zur automatischen Drehung des gesamten Datensatzes verwendet. Dies war erforderlich, um eine automatische Projektion auf ein Standard-Gehirn zu ermöglichen. Des Weiteren erfolgte die manuelle Kontrastkorrektur.

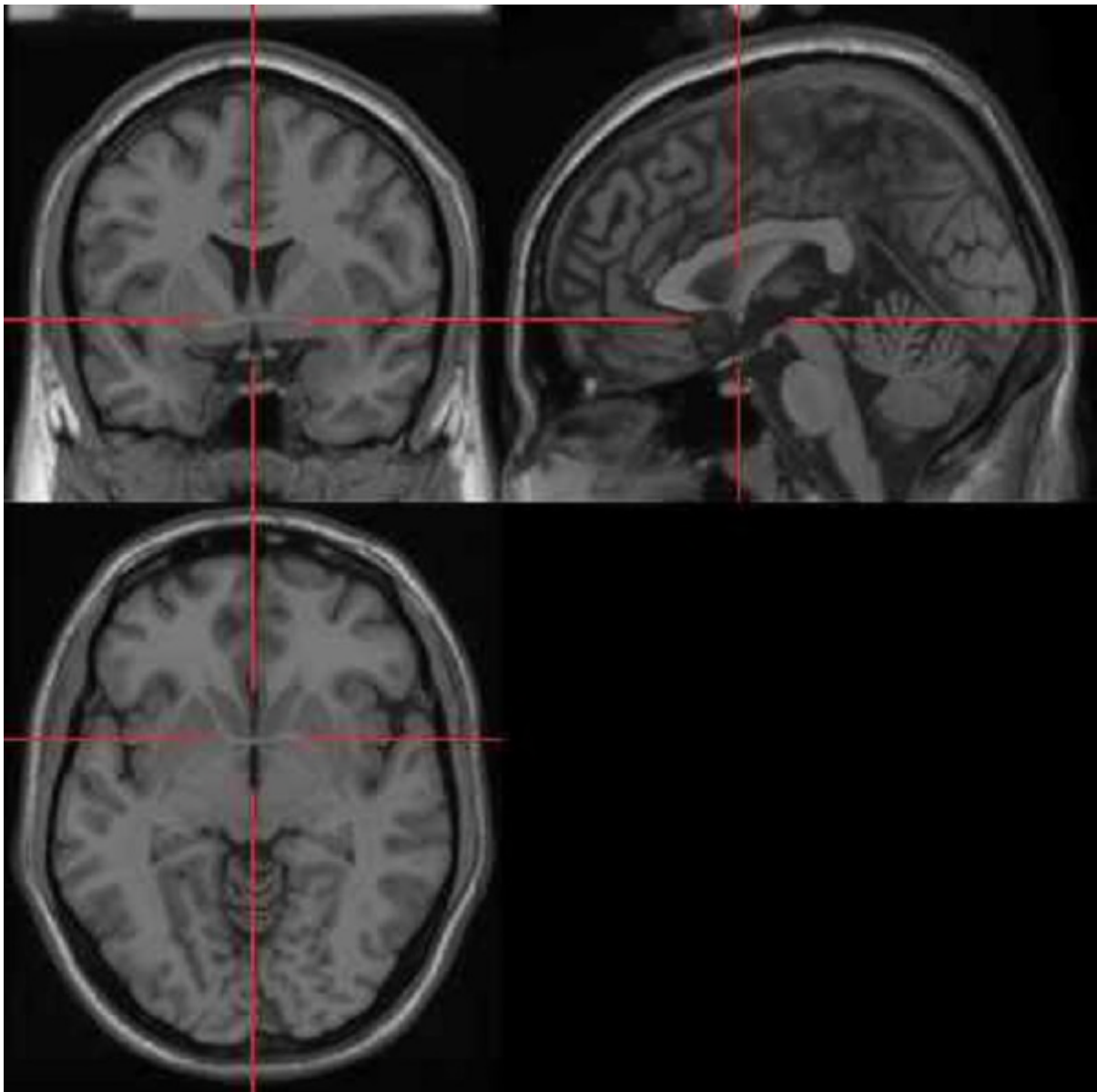


Abb. 9: Ausrichtung der MRI-Aufnahmen in der AC-PC-Linie. Dargestellt sind die transversale, die sagittale und die coronare Ansicht des Gehirns. Anhand des Fadenkreuzes wird das Gehirn manuell ausgerichtet, im Fadenkreuz erkennt man die vordere Kommissur (modifiziert nach Brett und Rorden, 1999)

2.7 Segmentierung der MRI-Aufnahmen, intrakranielles Volumen

Um die Gesamtvolumina der Gehirne zu bestimmen, wurden die Datensätze mithilfe des Programms SPM segmentiert. Dabei wurde das Gehirn in einer linearen und in einer nichtlinearen Normalisierung auf ein Standardgehirn projiziert, wobei die Wahrscheinlichkeit berechnet wird, dass die Teilbereiche der grauen Substanz, weißen Substanz und CSF des untersuchten Gehirns an der beim Standardgehirn erwarteten Stelle sind (Ashburner und Friston, 2000).

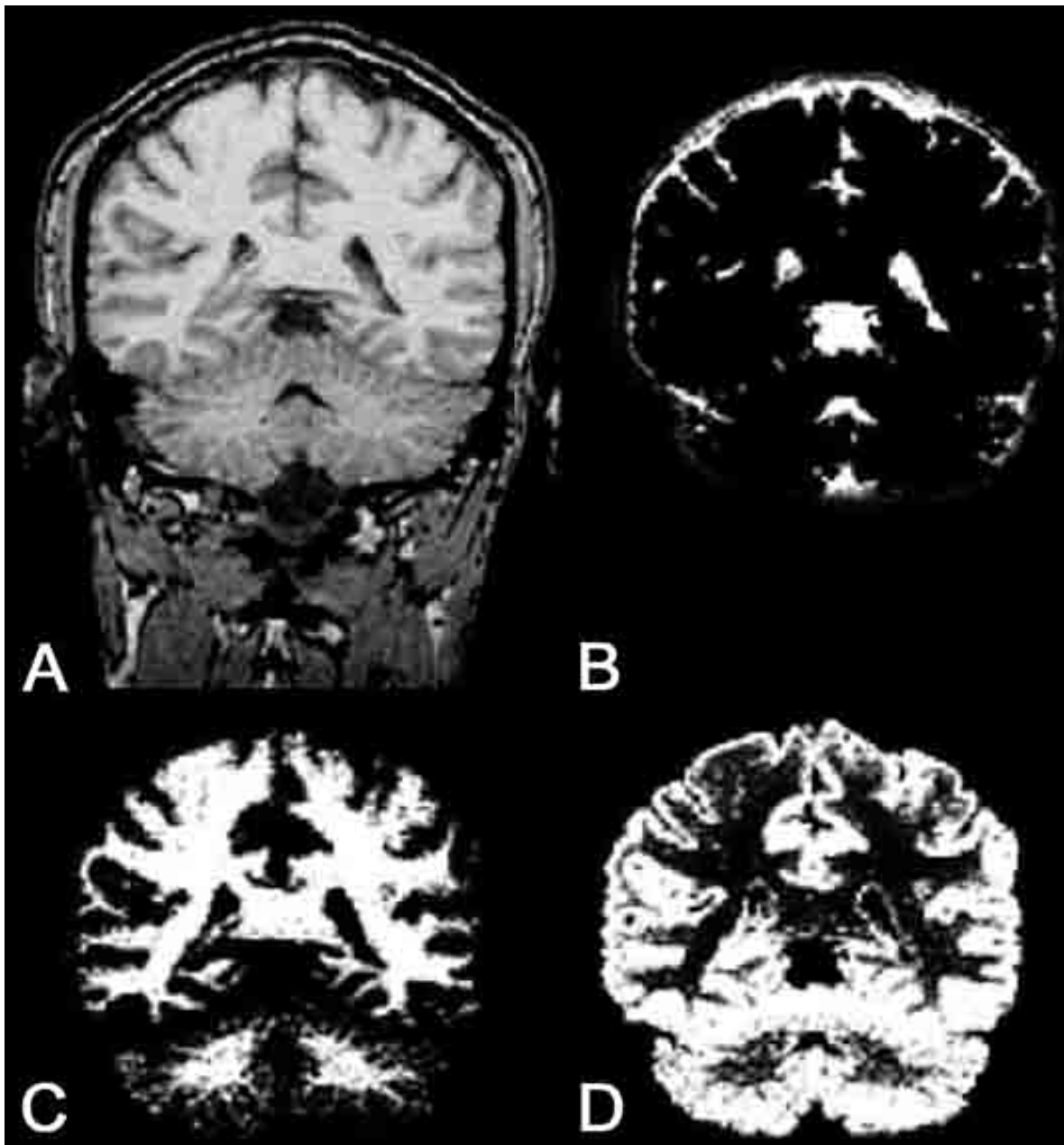


Abb. 10: Darstellung eines segmentierten Gehirns, das zur automatisierten Volumenberechnung im Programm SPM auf ein Standardgehirn projiziert wurde. Man sieht hier das native MRI eines menschlichen Gehirns in einem coronaren Anschnitt. Anhand der Buchstaben sind des Weiteren die einzelnen Bestandteile dargestellt. A: Normalansicht; B: CSF, C: weisse Substanz; D: graue Substanz. Zusammen addiert

ergibt sich hieraus das intrakranielle Volumen (modifiziert nach Zivadinov und Bakshi, 2004)

Anhand der Intensitäten kann man das Volumen der weißen Substanz, der grauen Substanz und des CSF berechnen. Deren Addition ergab das gesamte intrakranielle Volumen. Das Cerebellum und das Stammhirn wurden bei den Messungen mit einbezogen.

2.8 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde SPSS® Version 7.5.2 benutzt (SPSS® Inc., 1988). Für alle Variablen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen als deskriptive Statistik berechnet. Zur Überprüfung der Genauigkeit der eigenen Messungen wurde 3 Wochen nach den ersten Messungen ein Retest von 10 zufällig ausgewählten Hippocampi durchgeführt. Zur Überprüfung der Messmethodik wurden 10 Hippocampi zufällig ausgewählt und von einem Interrater entsprechend dem festgelegten Messprotokoll erneut vermessen. Die Korrelation der erneuten Messungen wurde nach Pearson berechnet. Zur Überprüfung der Normalverteilung der Mittelwerte wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, um die 3 Gruppen zu vergleichen. Mit mehrfaktoriellen Kovarianzanalysen wurden nun die Einflussfaktoren auf das Hippocampusvolumen berechnet, als Faktoren wurden das Geschlecht, der Scannertypus, Lebensalter, und als Kovariate das Alter der Patienten einbezogen. Weitergehende Kovarianzanalysen wurden unter Einbezug der Anzahl der MDE-Episoden sowie der HAMD, psychiatrischen Nebendiagnosen und dem BDI berechnet. Da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Voraussetzung gleicher Regressionssteigungen erfüllt ist, wurde hier auf ein verallgemeinertes lineares Modell mit Maximumlikelihood-Schätzung zurückgegriffen. Bei allen statistischen Tests wurde das konventionelle Signifikanzniveau mit einer 95 %-Sicherheitwahrscheinlichkeit verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Übersicht der Rohdaten

Zum Überblick werden hier die erhobenen Messdaten vom linken, rechten und dem gesamten Hippocampusvolumen sowie dem intrakraniellen Volumen in cm³ aufgeführt. Das kleinste HC-Volumen wird beim linken Hippocampus in der EOD-Gruppe gemessen, das größte HC-Volumen im linken Hippocampus der Kontrollgruppe.

		EOD (M=39,5 J)	LOD (M=54,3 J)	Kontrollgruppe (M=35,2 J)
Hippocampus links	Mittelwert (in cm ³)	2,24	2,35	2,48
	Standardabweichung	0,39	0,37	0,34
Hippocampus rechts	Mittelwert (in cm ³)	2,25	2,33	2,47
	Standardabweichung	0,34	0,36	0,27
Hippocampus gesamt	Mittelwert (in cm ³)	4,5074	4,6975	4,95
	Standardabweichung	0,66	0,69	0,53
Intrakran. Volumen	Mittelwert (in cm ³)	1622,66	1611,25	1637,06
	Standardabweichung	202,30	193,84	110,20

Tab. 5 Übersicht der Messergebnisse für HC- und intrakranielle Volumina. Darstellung der Gruppen mit Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr (EOD), Krankheitsbeginn nach dem 30. Lebensjahr (LOD) und der Kontrollgruppe in cm³, darunter jeweils die Standardabweichung. Abkürzungen: „M“ steht hier für Durchschnitt, „J“ für Jahre

3.2 Intrarater-Reliabilität der ermittelten Hippocampusvolumina

Zur Überprüfung des eigenen Messverfahrens wurden insgesamt 10 zufällig ausgewählte verblindete MRI-Datensätze nach 3 Wochen erneut vermessen, wobei stets die Gesamtvolumina verglichen wurden. Dabei zeigte sich eine gute Übereinstimmung bei den Messungen der 2. Sitzung, kein Trend zu größerem oder kleinerem Volumen (Korr n. Pearson: 0,967), was eine hohe Test-Retest-Reliabilität bedeutet.

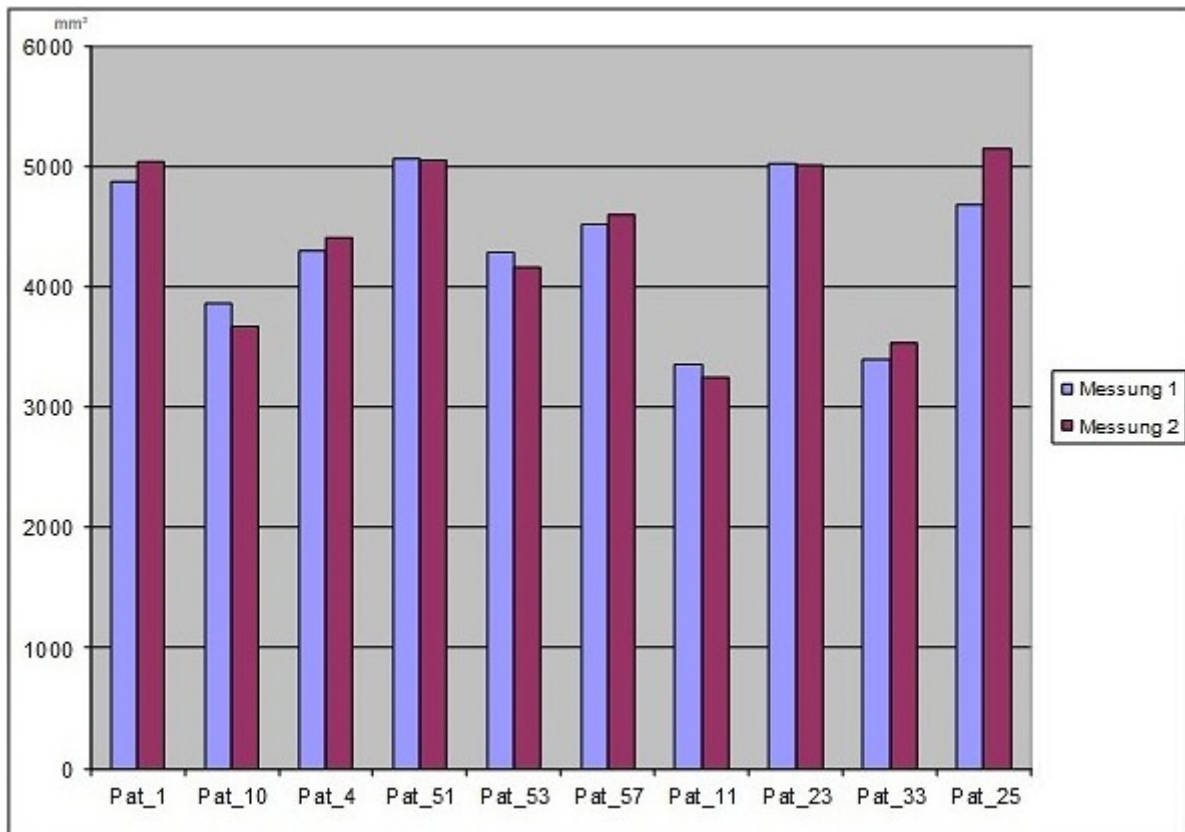


Abb. 11: Diagramm der Retest-Ergebnisse bei den Hippocampusvolumina. Im Balkendiagramm sind jeweils die erste mit der zweiten Messung zusammen aufgeführt, es wurde jeweils das gesamte Hippocampusvolumen verglichen

3.3 Interrater-Reliabilität

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der ermittelten Volumina anhand des Messprotokolls wurden die Ergebnisse der Messungen an 10 verblindeten MRI-Datensätzen mit denen eines weiteren Raters verglichen. Zwischen den Werten der beiden Rater ergab sich eine hohe Korrelation nach Pearson ($n=10$, Korrelation = 0,89). Damit kann von einer hohen Übereinstimmung zwischen den beiden Ratern ausgegangen werden.

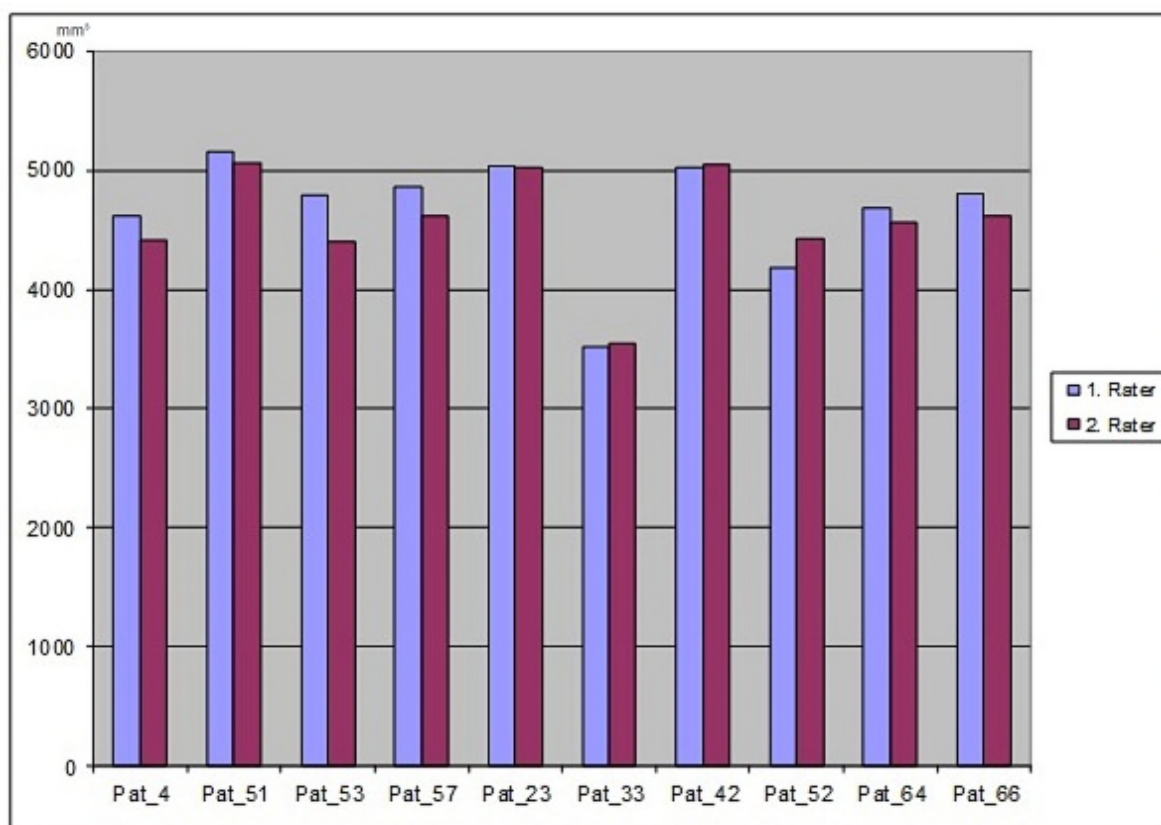


Abb. 12: Diagramm der Interrater-Ergebnisse bei den Hippocampusvolumina. Im Balkendiagramm sind jeweils die eigene Messung mit der Messung des 2. Raters zusammen aufgeführt, es wurde jeweils das gesamte Hippocampusvolumen verglichen

3.4 Scannertypus, Alter, Geschlecht und Depressionsausprägung

3.4.1 Verteilung der Studienpopulation nach Altersgruppe

Um zu überprüfen, ob das Alter in EOD, LOD und der Kontrollgruppe statistisch signifikant unterschiedlich war, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, der einen systematischen und signifikanten Zusammenhang zwischen den drei Studienpopulationen und der Altersgruppe belegt ($\chi^2=37,218$, $df=4$, $p < 0,05$). Insbesondere die Kontrollgruppe war deutlich jünger als die beiden Patientengruppen.

Studienpopulation	Gesunde Kontrolle	EOD	LOD
Anzahl	31	29	46
Durchschnittsalter	35,2	39,5	54,3
Standardabweichung	14,3	11,0	10,8

Tab. 6: Studienpopulation nach Altersgruppe. Dargestellt sind von links nach rechts die Kontrollgruppe, die Patienten mit Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr (EOD) und nach dem 30. Lebensjahr (LOD) sowie die Standardabweichung.

3.4.2 Verteilung der Patienten nach Scannertypus

In der Verteilung der Scannertypen auf die beiden Patientengruppen LOD und EOD sowie die nicht depressive Kontrolle zeigt sich, dass die Probanden der Kontrollgruppe ausschließlich mit dem Intera-Scanner gemessen wurden. Mit dem Chi²-Test wurde die Verteilung des Scannertyps in den Studienpopulationen untersucht, er ergab ein signifikantes Ergebnis: (Chi²=48,820, df=6, p<0,001). Daher muss zunächst davon ausgegangen werden, dass die Volumenmessungen der Hippocampi möglicherweise durch die Verwendung verschiedener Scannertypen beeinflusst wurden und somit in den multivariaten Analysen auf den Scannertypus kontrolliert werden müssen.

		Scannertypus				Gesamt
Studienpopulationen		Intera	NT	NR	3T	
Nicht depressive Kontrolle	Anzahl	31	0	0	0	31
	In % der Gesamtzahl	29,2	0	0	0	29,2
EOD	Anzahl	8	10	5	6	29
	In % der Gesamtzahl	7,5	9,4	4,7	5,7	27,4
LOD	Anzahl	13	17	3	13	46
	In % der Gesamtzahl	12,3	16,0	2,8	12,3	43,4
Gesamt	Anzahl	52	27	8	19	106
	In % der Gesamtzahl	49,1	25,5	7,5	17,9	100,0

Tab. 7: Studienpopulation nach Scannertypus. EOD: Patienten mit Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr, LOD: nach dem 30. Lebensjahr.

3.4.3 Geschlechtsverteilung

In einem Chi²-Test wurde die Hypothese überprüft, dass es keine unterschiedliche Geschlechterverteilung in den Studienpopulationen gab (Chi²=6,212, df=2, p=0,045). Es gab somit signifikante Unterschiede in der Geschlechtsverteilung der Studienpopulation, wobei in der Kontrollgruppe mehr männliche Probanden waren. Bei den beiden Patientengruppen überwog dagegen der Frauenanteil.

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Studienpopulation				
Nicht depressive Kontrolle	Anzahl	18	13	31
	In % der Gesamtzahl	17,0	12,3	29,2
EOD	Anzahl	8	21	29
	In % der Gesamtzahl	7,5	19,8	27,4
LOD	Anzahl	17	29	46
	In % der Gesamtzahl	16,0	27,4	43,4
Gesamt	Anzahl	43	63	106
	In % der Gesamtzahl	40,6	59,4	100,0

Tab. 8: Studienpopulation, Verteilung nach Geschlecht. EOD: Patienten mit Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr, LOD: Krankheitsbeginn nach dem 30. Lebensjahr.

3.5 Mehrfaktorielle Kovarianzanalysen

Mit mehrfaktoriellen Kovarianzanalysen sollten nun Faktoren identifiziert werden, die zu einem möglicherweise verminderten Hippocampusvolumen bei unipolar depressiven Patienten gegenüber der Kontrollgruppe der nicht depressiven Probanden führen könnten. Die abhängigen Variablen waren somit:

- 1) Linkes HC-Volumen, am intrakraniellen Volumen relativiert
- 2) Rechtes Hippocampusvolumen, am intrakraniellen Volumen relativiert
- 3) HC-Volumen gesamt, am intrakraniellen Volumen relativiert.

Als Faktoren wurden das Geschlecht, der Scannertypus und als Kovariate das Alter bei der ersten MRI-Messung einbezogen.

3.5.1 Ergebnisse für das rechte Hippocampusvolumen

Es zeigen sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen den drei Studienpopulationen, lediglich die Kontrollgruppe der nicht depressiven Probanden weist tendenziell ein größeres rechtes HC-Volumen auf.

	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Kontrollgruppe	1,5115	,16804	,03018
EOD	1,4065	,25703	,04773
LOD	1,4777	,25958	,03870

Tab. 9: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des rechten HC-Volumens, am intrakraniellen Volumen relativiert. EOD: Patienten mit Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr, LOD: nach dem 30. Lebensjahr.

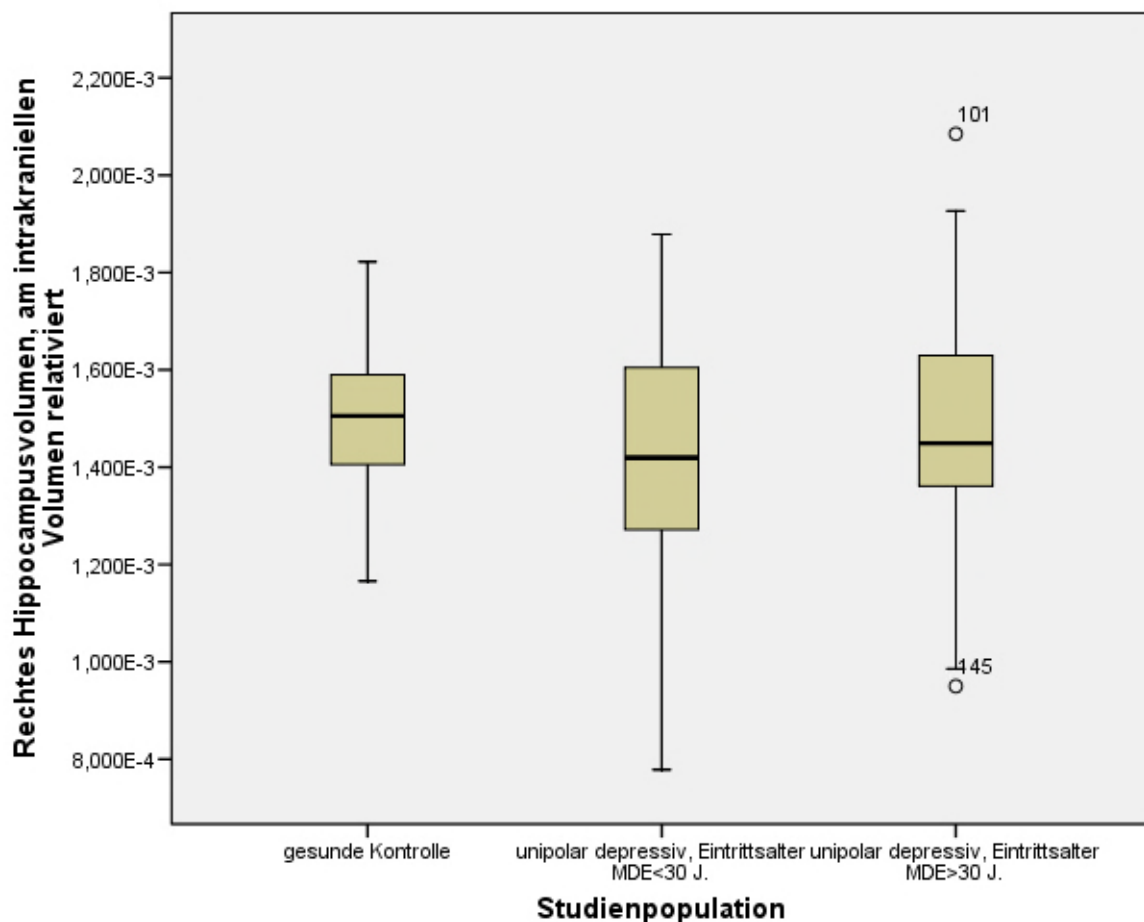


Abb. 13: Boxplot des rechten HC-Volumens der Studienpopulationen.

In einer Kovarianzanalyse wurde überprüft, ob es Unterschiede des rechten HC-Volumens in den Studiengruppen nach Berücksichtigung der Haupteffekte des Geschlechts, des Alters, des Vorhandenseins von psychiatrischen Nebendiagnosen und des Scannertyps, als Kovariaten gab. Der Mittelwertunterschied zwischen den Studienpopulationen war auf dem 95 %-Niveau der Vertrauenswahrscheinlichkeit nicht signifikant. Männer wiesen statistisch signifikant niedrigere HC-Volumina auf. Auffällige Mittelwertunterschiede ergeben sich vor allem hinsichtlich der betrachteten Scannertypen; der Intera-Scanner misst die niedrigsten HC-Volumina unter statistischer Kontrolle der Studienpopulation, des Alters und des Geschlechtes sowie des Vorhandenseins von psychiatrischen Nebendiagnosen.

Parameter	B	SD	T	P-Wert	95 % Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
konstanter Term	1,666	,113	14,681	,000	1,440	1,891
Alter	-,001	,002	-,431	,667	-,005	,003
Kontrollgruppe	,123	,079	1,554	,123	-,034	,281
EOD	-,071	,063	-1,140	,257	-,196	,053
MED=>30 J	0
Keine Nebendiagnose	,038	,048	,785	,434	-,058	,134
Nebendiagnose vorhanden	0
Mann	-,111	,047	-2,361	,020	-,205	-,018
Frau	0
Intera	-,213	,074	-2,862	,005	-,360	-,065
NT	-,136	,070	-1,927	,057	-,275	,004
NR	-,175	,098	-1,797	,075	-,369	,018
3T	0

Tab. 10: ANCOVA (Analysis of covariance, bzw. Kovarianzanalyse) zum rechten Hippocampusvolumen als abhängiger Variable, am intrakraniellen Volumen relativiert. Kovarianten sind Scannertyp, Nebendiagnosen, Geschlecht und Alter.

3.5.2 Ergebnisse für das linke Hippocampusvolumen

Das Ergebnis der Kovarianzanalyse mit dem linken HC-Volumen als abhängiger Variablen und Einbezug der Haupteffekte der Studienpopulation, des Geschlechts, des

Scannertypus und des Alters als Kovariaten offenbart ähnliche Ergebnisse, wie sie schon bei den rechten HC-Volumina aufgefunden wurden (siehe Tabelle 11). Es konnten keine statistisch signifikanten Mittelwertunterschiede auf dem konventionellen 5 %-Niveau der Sicherheitswahrscheinlichkeit zwischen den Patientengruppen gefunden werden, aber männliches Geschlecht und vor allem der Scannertypus wiesen signifikante Effekte auf das linke HC-Volumen auf. Niedrigere HC-Volumina werden in dieser Reihenfolge gemessen: Intera, NT, NR und schließlich der 3T-Scanner.

	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Kontrollgruppe	1,5185	,20737	,03724
EOD	1,3996	,27696	,05143
LOD	1,4854	,25006	,03728

Tab. 11: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des linken HC-Volumens, am intrakraniellen Volumen relativiert. EOD: Patienten mit Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr, LOD: nach dem 30. Lebensjahr.

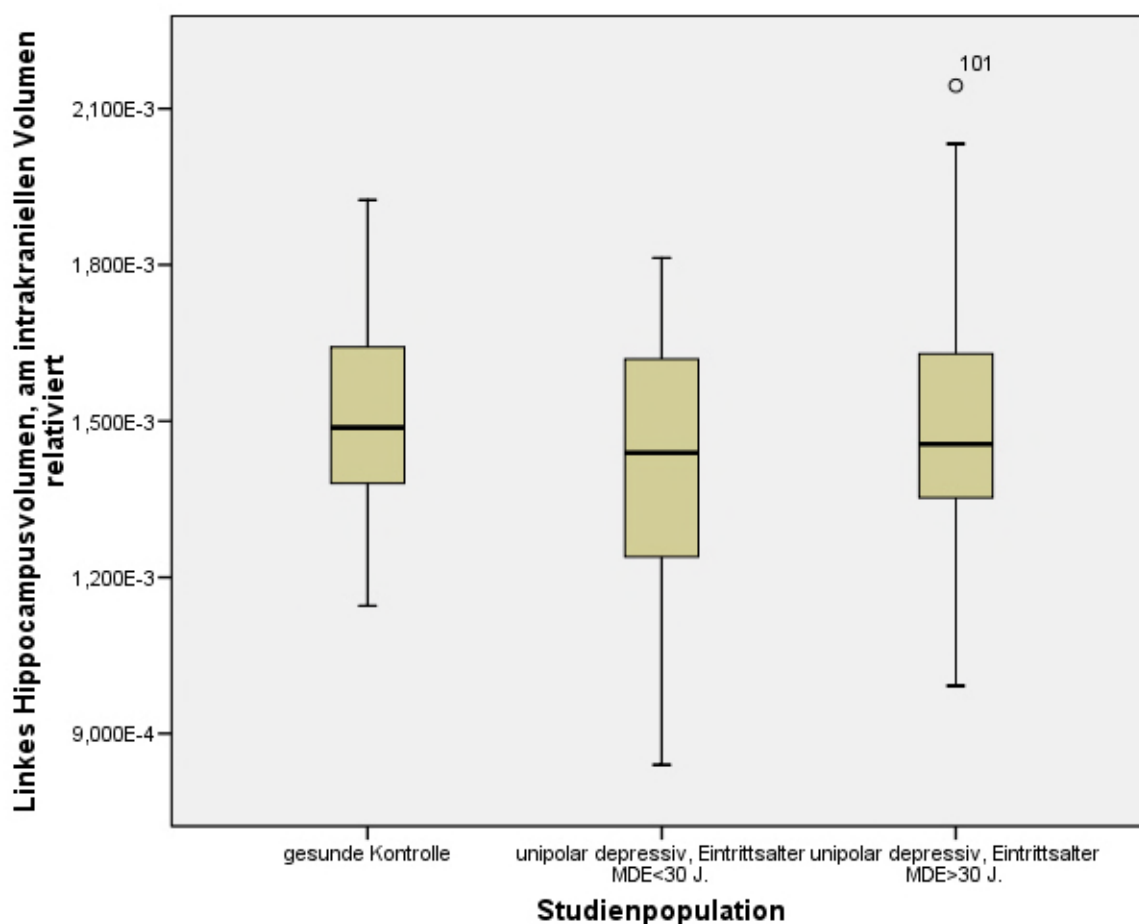


Abb. 14: Boxplot des linken HC-Volumens der Studienpopulationen, am intrakraniellen Volumen relativiert

Parameter	B	SD	T	P-Wert	95 % Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
konstanter Term	1,632	,119	13,672	,000	1,395	1,869
Alter	,000	,002	,135	,893	-,004	,004
Kontrollgruppe	,149	,084	1,785	,077	-,017	,315
EOD	-,078	,066	-1,176	,243	-,208	,053
MED=>30 J	0
keine Nebendiagnose	,015	,051	,304	,762	-,085	,116
Nebendiagnose vorhanden	0
Mann	-,107	,050	-2,151	,034	-,205	-,008
Frau	0
Intera	-,223	,078	-2,850	,005	-,378	-,068
NT	-,166	,074	-2,240	,027	-,313	-,019
NR	-,133	,103	-1,293	,199	-,337	,071
3T	0

Tab. 12: ANCOVA (Analysis of covariance, bzw. Kovarianzanalyse) zum linken Hippocampusvolumen als abhängiger Variablen, am intrakraniellen Volumen relativiert. Kovarianten sind Scannertyp, Nebendiagnosen, Geschlecht und Alter.

3.5.3 Ergebnisse für das gesamte Hippocampusvolumen

In Tabelle 13 werden Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler des Mittelwertes für das gesamte Hippocampusvolumen nach Studienpopulation angegeben.

	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Kontrollgruppe	3,0300	,31474	,05653
EOD	2,8142	,49945	,09275
LOD	2,9701	,49256	,07343

Tab. 13: Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des HC-Gesamt volumens, am intrakraniellen Volumen relativiert. EOD: Patienten mit Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr, LOD: nach dem 30. Lebensjahr.

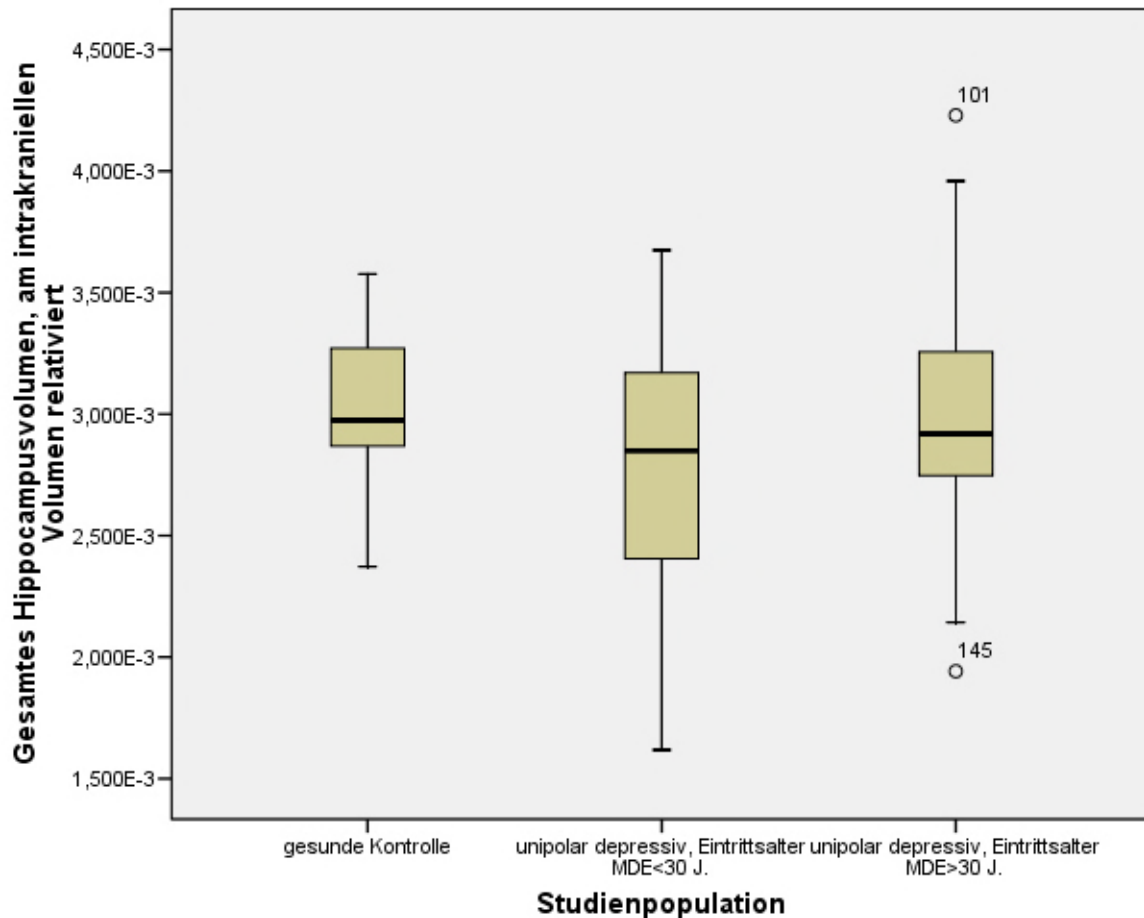


Abb. 15: Boxplot des gesamten HC-Volumens, am intrakraniellen Volumen relativiert, nach Studienpopulationen.

In einer Kovarianzanalyse wurde das gesamte HC-Volumen auf signifikante Mittelwertunterschiede unter Berücksichtigung der Haupteffekte der Studienpopulation, des Geschlechts, des Scannertyps und des Alters als Kovariaten geprüft. Wieder zeigten sich keine auf dem 90 %-Niveau der Vertrauenswahrscheinlichkeit signifikanten Unterschiede, wobei die EOD-Gruppe tendenziell das kleinste Volumen hatte. Die nicht depressiven Probanden besaßen tendenziell ein größeres Gesamtvolumen, wobei die konventionelle 5 %-Signifikanzgrenze knapp verfehlt wird. Dieser Befund war in den separaten Analysen des linken bzw. rechten HC-Volumens ähnlich. Männer wiesen ein statistisch signifikant niedrigeres Gesamtvolumen auf und der Intera- bzw. NT-Scanner maßen signifikant niedrigere HC-Volumina im Vergleich zum 3T-Scannertypus.

Parameter	B	SD	T	P-Wert	95 % Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
konstanter Term	3,324	,215	15,463	,000	2,897	3,751
Alter	-,001	,004	-,198	,844	-,008	,007
Kontrollgruppe	,260	,150	1,730	,087	-,038	,559
EOD	-,150	,119	-1,265	,209	-,386	,085
MED=>30 J	0
keine Nebendiagnose	,045	,091	,492	,624	-,136	,226
Nebendiagnose vorhanden	0
Mann	-,217	,089	-2,434	,017	-,394	-,040
Frau	0
Intera	-,437	,141	-3,106	,002	-,717	-,158
NT	-,315	,133	-2,363	,020	-,580	-,050
NR	-,323	,185	-1,746	,084	-,690	,044
3T	0

Tab. 14: ANCOVA zum gesamten Hippocampusvolumen als abhängiger Variablen, am intrakraniellen Volumen relativiert. Kovarianten sind Scannertyp, Geschlecht und Alter.

3.6 Einflüsse der Dauer und Intensität der Depression auf das HC-Volumen

In einem zweiten Analyseschritt soll der Einfluss der Anzahl der Depressionsepisoden und der Krankheitsintensität, gemessen zum einen mit dem BDI und zum anderen mit dem HAMD, in den beiden Patientengruppen auf das gesamte am intrakraniellen Volumen relativierte HC-Volumen analysiert werden.

Es ergeben sich keine deutlichen Unterschiede, lediglich der BDI-Wert ist im Mittel etwas höher bei den Patienten mit früherem Eintrittsalter.

Studienpopulation		Mittelwert	Standardabweichung
HAMD	EOD	26,24	5,786
	LOD	25,71	6,092
BDI	EOD	28,08	10,315
	LOD	23,80	11,609
Anzahl MDE	EOD	2,95	1,687
	LOD	2,85	2,082

Tab. 15: HAMD (Hamilton Depression Scale), BDI (Beck Depression Inventory) und Anzahl der MDE (Depressionsepisoden) nach Patientengruppe. Die Aufteilung der unipolar depressiven Patienten erfolgt je nach einem Eintrittsalter in die Depression von unter bzw. über 30 Jahren.

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der multivariaten Analysen. Da nicht davon ausgegangen werden kann, dass die Voraussetzung gleicher Regressionssteigungen erfüllt ist, wird hier auf ein verallgemeinertes lineares Modell mit Maximum-likelihood-Schätzung zurückgegriffen. Die Analysen werden für den BDI und die HAMD getrennt berechnet, um den relativ hohen Korrelationen zwischen beiden Skalen Rechnung zu tragen und damit Kollinearitätsprobleme zu vermeiden. Das Modell erreicht mit einem Likelihood Ratio Chi-Square von 22,065 und 8 Freiheitsgraden mit $p=0,005$ im Vergleich zu einem Modell ohne Einflussfaktoren eine gute Anpassung an die Daten. Eindeutig sind hier die Effekte des Geschlechtes ($p=0,019$) und ebenso der Scannertypen Intera ($p=0,019$) und NT ($p=0,04$), wie das auch aus den vorherigen Kovarianzanalysen ersichtlich war. Keine statistisch signifikanten Effekte lassen sich für das Alter bei der ersten MRI-Messung, der Anzahl der Depressionsepisoden und der Krankheitsschwere, gemessen auf der HAMD, nachweisen.

Zwar ist in dieser Modellierung unter Einbezug der HAMD und der Anzahl der Depressionsepisoden für ein frühes Eintrittsalter in die Depression die Richtung des Koeffizienten auf das HC-Gesamtvolumen negativ, das bedeutet, bei einem Eintrittsalter unter 30 Jahren verringert sich das HC-Gesamtvolumen, dieser Unterschied verfehlt jedoch die statistische Signifikanz. Die in das Modell einbezogenen Faktoren wie Alter als Kovariate sowie das Vorhandensein von psychiatrischen Nebendiagnosen zeigten keinen statistischen Einfluss. Wiederum liessen sich jedoch Effekte des Geschlechts und des Scannertyps ähnlich den vorherigen Kovarianzanalysen nachweisen.

Parameter	B	SD	95% Wald-Konfidenzintervall	Hypothesentest			
			Unterer Wert	Oberer Wert	Chi ²	df	Sig.
(Konstanter Term)	3,314	,3641	2,601	4,028	82,883	1	,000
Mann	-,304	,1303	-,559	-,048	5,437	1	,020
Frau	0
Intera	-,421	,1778	-,769	-,072	5,600	1	,018
NT	-,308	,1485	-,599	-,016	4,289	1	,038
NR	-,241	,1966	-,626	,144	1,502	1	,220
3T	0
Alter in Jahren	-,001	,0061	-,013	,011	,013	1	,911
Anzahl MDE	-,050	,0365	-,121	,022	1,842	1	,175
HAMD	,007	,0085	-,010	,023	,648	1	,421
MDE <30 Jahren	-,241	,1844	-,603	,120	1,713	1	,191
MDE >=30 Jahren	0
keine Nebendiagnose	,037	,1103	-,179	,253	,114	1	,735
Nebendiagnose vorhanden	0
(Skala)	,161	,0292	,113	,230			

Tab. 16: Verallgemeinertes lineares Modell mit Maximum-likelihood-Schätzung (GLM), mit HAMD (Hamilton Depression Scale) und der Anzahl MDE (Major depressive episode) als Einflussfaktoren auf das am intrakraniellen Volumen relativierte gesamte Hippocampusvolumen.

Die Analysen unter Einbezug der BDI-Werte (Tabelle 17) zeigen wiederum den Einfluss des Scannertypus, des Geschlechtes und hier ein tendenziell niedrigeres Gesamtvolumen bei EOD-Patienten mit unipolaren Depressionen, wobei auch hier das konventionelle Signifikanzniveau von 5 % nicht erreicht wird ($p= 0.08$). Die Krankheitsschwere gemessen am BDI und auch die Anzahl der MDE-Episoden haben keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf das relativierte HC-Gesamtvolumen.

Parameter	B	SD	95 % Wald-Kon-	Hypothesen-			
-----------	---	----	----------------	-------------	--	--	--

			fidenzintervall	test			
			Unterer Wert	Oberer Wert	Chi ²	df	Sig.
(Konstanter Term)	3,669	,3832	2,918	4,420	91,646	1	,000
Mann	-,323	,1613	-,639	-,007	4,005	1	,045
Frau	0
Intera	-,571	,1861	-,935	-,206	9,399	1	,002
NT	-,300	,1668	-,627	,027	3,232	1	,072
NR	-,227	,2029	-,624	,171	1,251	1	,263
3T	0
Alter in Jahren	-,004	,0069	-,018	,009	,365	1	,546
Anzahl MDE	-,027	,0380	-,101	,048	,503	1	,478
HAMD	-,370	,2095	-,781	,040	3,122	1	,077
MDE <30 Jahren	0
MDE >=30 Jahren	,001	,0069	-,012	,015	,025	1	,874
keine Nebendiagnose	,015	,1222	-,224	,254	,015	1	,902
Nebendiagnose vorhanden	0
(Skala)	,182	,0341	,126	,263			

Tab. 17: Verallgemeinertes lineares Modell mit Maximum-likelihood-Schätzung (GLM) mit dem BDI (Beck depression inventar) und der Anzahl der MDE (Major depressive episode), der Scannertypen und des Geschlechts sowie des Vorhandenseins von psychiatrischen Nebendiagnosen als Einflussfaktoren auf das am intrakraniellen Volumen relativierte gesamte Hippocampusvolumen.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nachdem die Rohdaten der vermessenen Hippocampi am intrakraniellen Volumen relativiert worden waren, wies lediglich die Kontrollgruppe der nicht depressiven Probanden tendenziell ein größeres rechtes und linkes HC-Volumen auf. Männliche depressive Patienten hatten einen signifikant kleineren Hippocampus beidseits. Auch die Scanner, mit denen die MRIs erstellt wurden, hatten einen signifikanten Einfluss auf das Hippocampusvolumen, was in den Berechnungen berücksichtigt wurde. Niedrigere HC-Volumina werden in dieser Reihenfolge gemessen: Intera, NT, NR und schließlich der 3T-Scanner. Zwischen Episodenzahl und Krankheitsschwere ließ sich

kein Zusammenhang zu einem verringerten HC-Volumen herstellen. Bezüglich des intrakraniellen Volumens gab es in den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede; ein Hinweis darauf, dass auch die manuellen Messergebnisse nicht zu stark durch die verschiedenen Scannertypen verfälscht wurden.

4. Diskussion

4.1 Ergebnisübersicht

Bezüglich beider Hypothesen wird ein signifikantes Ergebnis verfehlt. Es zeigt sich lediglich ein Trend zu einem kleineren HC-Volumen in der EOD-Gruppe. Des Weiteren wiesen Männer bilateral ein signifikant kleineres Hippocampusvolumen auf als Frauen, ein Ergebnis, dass sich größtenteils nicht mit den Ergebnissen anderer Studien deckt. Zwischen Krankheitsschwere, Episodenzahl und den HC-Volumina ergaben sich keine statistisch relevanten Zusammenhänge.

4.2 Allgemeines

Es gilt als gesichert, dass der Hippocampus depressiver Patienten neben anderen Hirnstrukturen im Vergleich mit nicht depressiven Probanden verkleinert ist (Videbech und Ravnkilde, 2004; Campbell et al., 2004; McKinnon et al., 2009, Koolschijn et al., 2009). Dabei gab es jedoch in ersten volumetrischen MRI-Studien oft noch widersprüchliche Ergebnisse, was vor allem einem unterschiedlichen methodischen Vorgehen geschuldet sein dürfte. In der vorliegenden Dissertation wurde mittels kernspintomographischen Aufnahmen der Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen des HC und Krankheitsbeginn, Geschlecht und Alter zum Untersuchungszeitpunkt an einer MDD leidender Patienten untersucht. Die vorliegende Arbeit war unseres Wissens nach die erste Studie, bei der das Hippocampusvolumen im Zusammenhang mit dem Alter bei Krankheitsbeginn bei einer heterogenen Gruppe unipolar depressiver Patienten untersucht wurde. Lediglich Steffens veröffentlichte bereits 2000 eine ähnliche Arbeit, allerdings wurden ausschließlich Patienten mit geriatrischer Depression untersucht, bei denen die Altersatrophie und weitere Faktoren wie Komorbiditäten eine zunehmend wichtige Rolle spielen. Mittlerweile liegen mehrere ähnliche Studien vor, mit inhomogenen Ergebnissen.

4.3 Methodik

4.3.1 Messverfahren

Die Ergebnisse des Retests und des Interraters der in dieser Studie verwendeten Protokolle zeigen, dass diese Strukturen präzise und zuverlässig vermessen werden

konnten. Die Test-Rest-Korrelation nach Pearson betrug 0,967, die Interrater-Reliabilität wurde mit 0,931 ermittelt. Damit sind Test-Rest-Reliabilität und Interrater-Reliabilität hoch und belegen die Zuverlässigkeit der Messergebnisse. Aus diesem Grund werden Gruppenunterschiede mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Varianz zwischen beiden Gruppen entsprechen und nicht auf Messungenauigkeiten oder Auswertungsabweichungen zurückzuführen sein.

4.3.2 Patientenpopulation

Für die statistische Auswertung konnten 75 Patienten herangezogen werden, sowie 31 nicht depressive Probanden. Die Patientenpopulation wurde aufgeteilt in 29 unipolar depressive Patienten mit einem Eintrittsalter in die Depression unter 30 Jahren sowie 46 unipolar depressive Patienten mit einem Eintrittsalter in die Depression von über 30 Jahren. Das Hippocampusvolumen wurde anhand von MRI unter Verwendung verschiedener Scanner manuell vermessen und am automatisch berechneten intrakraniellen Volumen relativiert, um geschlechtsspezifische Abweichungen zu kompensieren.

4.3.3 Vergleich mit Messergebnissen anderer Studien

McKinnon et al. (2009) verglichen in einer Metaanalyse eine Vielzahl neuerer Studien, der die folgende Übersicht in Tabelle 18 leicht verändert entnommen ist. Die meisten dieser Studien berichten von einem Volumenverlust des Hippocampus bei Patienten, die an einer MDD leiden. Ausgeschlossen wurden Studien, in denen keine unipolar depressiven, sondern zylothyme oder bipolare Patienten untersucht wurden. Die Daten beziehen sich auf die Volumina der erkrankten Patienten. Auffällig sind die enorm großen Unterschiede zwischen den gemessenen Volumina der einzelnen Studien. Der Grund für die teilweise relativ großen Abweichungen der Ergebnisse der Volumenminderungen der Hippocampi kann zumindest teilweise darauf zurückgeführt werden, dass in den Studien unterschiedliche Protokolle zur Volumenbestimmung verwendet wurden (McKinnon et al., 2009). In einer Studie wurde nur das Corpus Hippocampi gemessen, was ein Gesamtvolumen von lediglich 1922 mm³ zur Folge hatte (Bremner et al., 2000). Andere Studien, in denen unter anderem die Amygdala mit einbezogen wurde und mit zumeist erheblich geringerer MRI-Auflösung, gaben wesentlich größere Volumina an (Frodl et al., 2000; Axelson et al.,

1993; Pantel et al., 1997). Oft wurden in frühen Studien die Amygdala und der HC zu einer funktionellen Einheit zusammengefasst und als Amygdala-Hippocampus-Komplex bezeichnet (Ashtari et al., 1999; Axelson et al., 1993; Bell-McGinty et al., 2002). Des Weiteren war in einigen Studien das Volumen der Amygdala bei depressiven Patienten sogar vergrößert (Schweitzer et al., 2001, Frodl et al., 2002). Teilweise beruhten allerdings Studien wie die Arbeit von Guntens et al. (2000) auf sehr niedrigen Fallzahlen, die die Aussagekraft stark einschränken. Andere Faktoren, wie die Verwendung unterschiedlicher Software und die variierende Anzahl der gleichzeitig dargestellten Schnitte bei der Vermessung sind in diesem Zusammenhang ebenfalls zu nennen. So existierte oft eine unterschiedliche Schichtdicke bei der Volumemessung. Auch unterschiedliche Zusammensetzungen der Patientenpopulationen hinsichtlich der Schwere der Erkrankung und den Komorbiditäten sowie demografischer Faktoren können dazu geführt haben, dass die Ergebnisse verschiedener Studien in absoluten Zahlen nicht ohne Weiteres direkt miteinander vergleichbar sind, was auch Metaanalysen deutlich erschwerte (Videbech und Ravnkilde, 2004; Campbell et al., 2004; McKinnon et al., 2009, Koolschijn et al., 2009).

Studie	HC Probanden in mm ³ .		HC Kontrollgruppe in mm ³ .	
	Links	Rechts	Links	Rechts
Sheline et al., 2009	2230	2264	2482	2468
Bremner et al., 2000	940	982	1166	1113
Mervaala et al., 2000	3104	3462	3441	3700
Steffens et al., 2000	2920	2980	3170	3300
Vakili et al., 2000	2640	2610	2460	2600
VonGunten et al., 2000	2499	2598	2644	2700
Rush et al., 2001	2170	2290	2130	2200
Frodl et al., 2002	3681	3847	3772	3763
Vythilingam et al., 2002	2705	2690	3179	3037
Vythilingam et al., 2002	3292	3078	3179	3037
MacMillan et al., 2003	3150	3170	3240	3260
MacQueen et al., 2003	2738	2793	2761	2784
MacQueen et al., 2003	2381	2392	2703	2692
Posener et al., 2003	2546	2948	2994	2993
Sheline et al., 2003	2171	2203	2421	2429
Caetano et al., 2004	3320	3220	3370	3320
Frodl et al., 2004	3700	3800	3820	3930
Frodl et al., 2004	3720	3770	3820	3930
Jansen et al., 2004	3100	2840	3200	3120
Lange et al., 2004	2790	2670	2990	3190
Lloyd et al., 2004	2700	2800	2800	3000
MacMaster et al., 2004	2530	2540	3050	2880
O'Brien et al., 2004	2720	2830	2820	3000
Vythilingam et al., 2004	3350	3132	3334	3235
Xia et al., 2004	3110	3487	3352	3710
Hickie et al., 2005	2900	3000	3300	3300
Neumeister et al., 2005	3325	3433	3576	3679
Taylor et al., 2005	2950	3090	2960	3120
Frodl et al., 2006	2870	2990	3200	3240
Saylam et al., 2006	2639	2696	2787	2860
Weniger et al., 2006	2700	2700	3000	3200
Frodl et al., 2007	3560	3716	3886	3970
Frodl et al., 2007	3642	3765	3790	3890
Hickie et al., 2007	2890	3040	3190	3220
Monkul et al., 2007	3440	3350	3320	3290
MacMaster et al., 2008	2950	3000	3150	3160
Eig. Messungen, EOD	2275	2322	2482	2470
Eig. Messungen, LOD	2382	2339	2482	2470
Durchschnitt	2618	2916	3037	3086

Tab. 18: Übersicht über Hippocampusvolumina ähnlicher Studien nach McKinnon et al., 2009. Eingefügt sind unten zum Vergleich die eigenen Messergebnisse. Sämtliche Volumenangaben sind in mm³. Einige Autoren wurden mehrfach aufgeführt, da in den Arbeiten mehrere Populationen beschrieben wurden

4.3.4 Gesamthirnvolumen

Die Gehirne der untersuchten Patienten in dieser Studie wurden mittels Segmentierung automatisiert gemessen. Es ergab sich für das Gesamthirnvolumen (graue und weiße Substanz unter Ausschluss des CSF) ein durchschnittliches Volumen von 1191,19 ml. Für das intrakranielle Volumen (graue Substanz, weiße Substanz und CSF) ergab sich ein durchschnittliches Volumen von 1618,19 ml. In einigen Studien wurde überhaupt kein Gehirnvolumen angegeben (MacQueen et al., 2003; Marsala et al., 2000; Steffens et al., 2000), andere benutzten das Gesamthirnvolumen, also die graue und die weiße Substanz ohne das CSF (Bremner et al., 2000) oder das intrakranielle Volumen. Die Gehirnvolumina wurden dabei teils manuell, teils automatisiert ermittelt. Das Gehirnvolumen, mit dem der HC relativiert wurde, variierte also sehr stark, insgesamt lag das Mittel bei diesen Studien bei Werten um 1400 ml, was dem normalen Gesamthirnvolumen, bestehend aus grauer und weißer Substanz beim Mann entspricht, Frauen haben durchschnittlich ein um etwa 100 ml geringeres Hirnvolumen. Die größten Volumina resultierten hierbei daraus, wenn das intrakranielle Volumen gemessen wurde, also alles im Inneren des Schädels (CSF, graue und weiße Substanz) eingeschlossen wurde, und die kleinsten, wenn man die graue und die weiße Substanz in die Messungen einbezog und alle CSF-haltigen Regionen und Weichteile ausschloss. In dieser Studie wurden die Hippocampusvolumina anhand des intrakraniellen Volumens relativiert, um Geschlechtsunterschiede auszugleichen. Studien belegen, dass sich hierdurch die durch individuelle Varianten bedingte Fehlerrate am ehesten reduzieren lässt (Whitwell et al., 2001).

4.4 Ergebnisse der multivariaten Analysen, Schlussfolgerungen

4.4.1 Einfluss des Geschlechts auf die morphometrischen Befunde

In den mehrfaktoriellen Kovarianzanalysen unter Einbezug des Geschlechts fanden sich bei weiblichen depressiven Patienten signifikant größere HC-Volumina. Dieser Befund deckt sich nicht mit den Ergebnissen einer Metaanalyse von 32 MRI-Studien über Patienten, die an einer Depression leiden (Hildebrandt et al., 2003). Auch in einer weiteren Metaanalyse konnte diesbezüglich kein Zusammenhang hergestellt werden (McKinnon et al., 2009). In einer Studie waren die Hippocampusvolumina bei nicht depressiven männlichen Patienten dagegen im Vergleich zu weiblichen Patienten ebenfalls erhöht und das unabhängig vom Alter, was als Hinweis auf eine bereits während der Geburt determinierte Hippocampusgröße und weniger als Alterseffekt gewertet wurde (Lupien et al., 2007).

4.4.2 Einfluss des Alters auf die morphometrischen Befunde

Das Alter bei der ersten MRI-Messung hat keinen nachweisbaren Einfluss auf das HC-Volumen, was die nicht signifikanten Beta-Koeffizienten für das Alter unter statistischer Kontrolle des Geschlechtes, des Scannertypus und des Eintrittsalters in die erste Depressionsepisode belegen. Dies kann sicherlich auch mit dem vergleichsweise niedrigen Alter der beiden zugrundeliegenden Patientengruppen zusammenhängen, denn bei geriatrischer Depression zeigten sich durchaus kleinere Hippocampusvolumina (Steffens et al., 2000), wobei hier altersbedingte Prozesse wie Gefäßsklerose eine Rolle spielen könnten (Bell-McGinty, 2002). Diese Theorie wird auch in einer der neuesten Studien unterstützt (Sheline et al., 2010).

4.5 Ergebnisse der Hypothesentests

4.5.1 Vergleich Kontrolle versus unipolar depressive Patienten

Wie erwartet (Hypothese 1) lagen die HC-Volumina bei der Kontrollgruppe auf den ersten Blick höher als bei den beiden Patientengruppen mit Eintrittsalter in die Depression unter 30 Jahren bzw. über 30 Jahren. Deskriptiv waren Mittelwertunterschiede im rechten HC-Volumen insbesondere zwischen der Kontrollgruppe der nicht depressiven Probanden (2470 mm³) und den beiden unipolar depressiven Patienten-

gruppen mit frühem Eintrittsalter (2322 mm³) bzw. spätem Eintrittsalter (2339 mm³) in die Depression vorhanden. Beim linken HC-Volumen lagen die Mittelwerte bei der Kontrollgruppe bei 2482 mm³, in der EOD-Gruppe bei 2275 mm³ und in der LOD-Gruppe bei 2382 mm³. Das Gesamtvolumen des HC betrug im Durchschnitt 4951 mm³ in der Kontrollgruppe, bei den Patienten mit Krankheitsbeginn vor dem 30. Lebensjahr 4611 mm³ und bei der Patientengruppe mit Krankheitsbeginn ab dem 30. Lebensjahr 4730 mm³. Das lässt zunächst eine Bestätigung der Hypothese (1) erwarten. Unter Einbezug der Haupteffekte des Geschlechts, des zur Messung herangezogenen Scannertypus, des Vorhandenseins von psychiatrischen Nebendiagnosen und des Alters bei der ersten MRI-Messung als Kovariate lässt sich kein geringeres HC-Volumen bei unipolar depressiven Patienten mit einem Krankheitsbeginn unter 30 Jahren gegenüber den Patienten mit spätem Eintrittsalter in die Depression nachweisen. Das Gleiche gilt auch unter Einbezug der Krankheits schwere, gemessen mit dem BDI.

Die überwiegende Zahl ähnlicher Studien ergab dagegen ein signifikant reduziertes Hippocampusvolumen bei depressiven Patienten. Sheline et al. (1999) untersuchten 24 unipolar depressive weibliche Probanden und 24 gesunde Kontrollen mit dem Ergebnis eines bei den depressiven Patienten bilateral reduzierten Hippocampusvolumens. Limitierend war in dieser Studie, dass lediglich Frauen untersucht wurden. In einer weiteren Studie wurden 16 Patienten und 16 Kontrollen untersucht, es zeigte sich ein verringertes Hippocampusvolumen links (Bremner et al., 2000). Frodl verglich im Jahr 2000 in einer Forschungsarbeit 30 Patienten mit einer erstmalig aufgetretenen depressiven Episode mit 30 gesunden Kontrollen, es ließ sich bei den MDD-Patienten ein bilateral verringertes HC-Volumen nachweisen, auch folgende Studien Frodls 2004 und 2008 erbrachten ähnliche Ergebnisse. Eine weitere Studie untersuchte 61 depressive Patienten über 60 Jahre und 40 gesunde Kontrollen, es zeigte sich ein verringertes Hippocampusvolumen, welches auch mit Gedächtnisdefiziten und reduzierter kognitiver Leistungsfähigkeit einherging (O'Brien et al., 2004).

In anderen Studien gelang es nicht, bei depressiven Patienten ein reduziertes HC-Volumen nachzuweisen. So in einer Studie mit 38 Patienten, die an einer erstmalig aufgetretenen depressiven Episode litten und 20 gesunden Kontrollen, dabei ließ sich im Vergleich zur Kontrollgruppe kein reduziertes HC-Volumen nachweisen (Vakili et al., 2000). In einer weiteren Studie wurden 38 MDD-Patienten und 33 ge-

sunde Kontrollen untersucht, 31 der 38 Patienten hatten multiple Episoden. Nachdem die Messergebnisse am Gesamthirnvolumen relativiert und für Alter und Geschlecht korrigiert waren, ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen (Vythilingam et al., 2004).

Die Mehrzahl bisheriger Studien kommt in der Zusammenschau jedoch zu dem Ergebnis eines reduzierten HC-Volumens bei unipolar depressiven Patienten gegenüber einer nicht depressiven Kontrollgruppe, was zahlreiche Metaanalysen belegen (Videbech und Ravnkilde, 2004; Campbell et al., 2004; McKinnon et al., 2009, Koolschijn et al., 2009). Diese Ergebnisse werden insofern durch die hier vorgelegten Befunde insbesondere aus den multivariaten Kovarianzanalysen nicht unterstützt.

4.5.2 Eintrittsalter in die Depression und HC-Volumen

Um Hypothese (2) des signifikanten Zusammenhangs zwischen dem verminderten Volumen des Hippocampus und dem Alter bei Krankheitsbeginn zu überprüfen, wurden mehrfaktorielle Kovarianzanalysen mit dem rechten, linken und dem gesamten HC-Volumen berechnet. Das Alter der Patienten bei erster MRI-Aufnahme wurde daher als Kovariate einbezogen und hatte keinen signifikanten Einfluss. Aus den Regressionsanalysen lässt sich unter Kontrolle des Geschlechts, des Scannertypus, des Alters, der Anzahl der MDE-Episoden, Nebendiagnosen sowie des BDI zur Messung des subjektiven Schweregrades der Depression kein signifikant reduziertes HC-Volumen bei einem frühem Eintrittsalter in die Depression nachweisen. Da das Alter der Patientenpopulation relativ niedrig war, ist nicht von einer altersbedingten Atrophie des HC auszugehen.

In einer früheren Studie von Steffens et al. (2000), bei der allerdings ausschließlich die geriatrische Depression und deren Einfluss auf das Hippocampusvolumen bei 66 Patienten und 18 gesunden Kontrollen untersucht worden war, zeigte sich ebenfalls ein statistischer Trend zu einem kleineren Hippocampusvolumen bei frühem Krankheitsbeginn, insbesondere des rechten HC. Zudem wiesen die ausschließlich geriatrischen Patienten allerdings auch entsprechende altersbedingte Veränderungen auf, auch war die Voxelgröße mit 3 mm³ deutlich größer und die Messungen somit ungenauer. In den folgenden Jahren entstanden weitere Studien, deren Fokus auf einen Vergleich des Hippocampusvolumens von Patienten mit frühem und spätem Krankheitsbeginn gerichtet war.

Lloyd et al. kamen 2004 zu einem gegensätzlichen Ergebnis, hier hatten die Patienten mit einem späten Krankheitsbeginn eine signifikant stärker ausgeprägte bilaterale Atrophie des HC. Dies ist zum Teil durch ein unterschiedliches Vorgehen zu erklären. Unterschieden wurde in Patienten mit einem Krankheitsbeginn unter 60 Jahre (früher Krankheitsbeginn) und wenn die Patienten zu diesem Zeitpunkt über 60 Jahre alt waren und somit eher von einer geriatrischen Depression auszugehen war. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits 60 Jahre oder älter, es wurden 51 Patienten und 39 gesunde Kontrollen untersucht. Somit spielte die altersbedingte Atrophie auch in dieser Studie eine größere Rolle.

In einer weiteren Publikation, in der gezielt jugendliche an einer Depression erkrankte Patienten im Alter von 13 bis 18 Jahren untersucht wurden, zeigte sich im Vergleich zu einer nicht depressiven Kontrollgruppe bei den Patienten ein verkleinertes HC-Volumen (links mehr als rechts), also ein signifikanter Hinweis auf ein reduziertes Hippocampusvolumen bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn. Problematisch ist allerdings die sehr kleine Patientengruppe von 17 und der Kontrollgruppe von ebenfalls 17 Probanden, ein direkter Vergleich ist erschwert, da ausschließlich Patienten mit einem Krankheitsbeginn vor dem 19. Lebensjahr untersucht wurden (MacMaster et al., 2004).

Ballmaier et al. (2008) konnten ein verkleinertes HC-Volumen bei frühem Krankheitsbeginn in einer Studie mit 46 an einer geriatrischen Depression leidenden Patienten und 34 gesunden Kontrollen nicht reproduzieren, auch hier ist am ehesten die Altersatrophie als Ursache aufzuführen. Nachweisbar war allerdings ein reduziertes Volumen bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden.

2004 publizierte Janssen eine Studie mit 28 weiblichen geriatrischen Patienten (AOD 45 Jahre oder jünger) und 41 nicht depressiven Kontrollen. Hier war der rechte Hippocampus bei der früh erkrankten Patientengruppe signifikant kleiner, ohne dass gleichzeitig Läsionen der weißen Substanz nachweisbar waren, was darauf hinweist, dass ein vorbestehend kleiner Hippocampus den frühen Krankheitsbeginn bedingt haben könnte und nicht eine generalisierte Atrophie.

In einer weiteren Studie mit ausschließlich weiblichen Patienten über 60 Jahren (17 früh erkrankte Probanden, 15 spät erkrankte Probanden und 22 gesunde Kontrollen), die an einer Depression erkrankt waren, war das Gesamthirn- und das Hippocampusgesamtvolumen bei Patienten mit frühem Krankheitsbeginn ebenfalls

vermindert (Janssen et al., 2007). Allerdings wird auch hier die Aussagekraft durch die relativ kleine Anzahl an Probanden limitiert.

2010 verglichen Rao et al. 30 depressive Patienten mit 22 Probanden einer High-Risk-Gruppe für Depression und 35 nicht erkrankten Probanden. Es zeigte sich eine signifikante bilaterale Volumenminderung bei den depressiven Patienten, insbesondere bei frühem Krankheitsbeginn sowie in der Risikogruppe.

Die Tatsache, dass einige früh erkrankte Patienten im höheren Alter HC-Volumenverlust und Gedächtnisschwächen aufweisen, ohne dass diese eindeutig durch vasculäre oder genetische Risikofaktoren nachvollziehbar sind, spricht für ein reduziertes Hippocampusvolumen als Risikofaktor bei der Entstehung einer Depression. Dies belegt auch eine weitere Studie mit 66 depressiven Patienten und 20 gesunden Kontrollen, in der die Volumenreduktion des Hippocampus bei der Patientengruppe älterer Menschen mit spätem Krankheitsbeginn am ausgeprägtesten war (Hickie et al., 2005). Andererseits ist eine zunehmende generalisierte Hirnatrophie im Alter ebenfalls ein Risikofaktor dafür, an einer Depression zu erkranken (Pantel et al., 1997), was möglicherweise auf eine unterschiedliche Ätiologie einer juvenilen und einer geriatrischen Depression hinweist. In den aktuellen Metaanalysen ist keine endgültige Aussage über das HC-Volumen bei frühem Krankheitsbeginn zu treffen, insbesondere da sich damit bisher nur wenige Studien mit sehr unterschiedlicher Vorgehensweise befasst haben, wobei insgesamt ein Trend zu einem kleineren HC-Volumen bei frühem Krankheitsbeginn in der Metaanalyse beobachtet wird (McKinnon et al., 2009).

4.5.3 Schweregrad der Depression und Episodenzahl

Bezüglich der Erkrankungsdauer ließ sich kein signifikanter Zusammenhang herstellen. Dies wurde in dieser Studie indirekt an der Anzahl der MDE-Episoden gemessen. In einer früheren Metaanalyse ist das Hippocampusvolumen von der Krankheitsdauer abhängig, wobei dies sich allerdings erst bei einer Krankheitsdauer von über zwei Jahren bemerkbar macht (Sheline et al., 1999). In der mehrfach erwähnten aussagekräftigen Metaanalyse bei McKinnon et al. (2009) finden sich jedoch keine statistisch signifikanten Belege für den Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und HC-Volumenänderung. Neumeister et al. gelang es 2005, in einer Studie mit 31 depressiven Patienten und 57 Kontrollpersonen ein mit der Episodenzahl negativ korrelierendes Hippocampusvolumen nachzuweisen. In einer weiteren Studie

wurden 20 erstmals an einer Depression erkrankte Patienten und 17 an multiplen depressiven Episoden erkrankte Patienten mit jeweils gematchten Kontrollen verglichen. Nur die Patientengruppe mit multiplen depressiven Episoden wies ein reduziertes Hippocampusvolumen vor (MacQueen et al., 2003). Auch die vorliegende Studie belegt keinen Alterseffekt auf die gemessenen Volumina. Bell-McGinty et al. gelingt 2002 dagegen der Nachweis eines kleineren HC-Volumens bei älteren depressiven Patienten, insbesondere bei langem Krankheitsverlauf. Auch die Intensität einer Depressionsausprägung war Gegenstand bisheriger Studien. Sollten sich hohe Werte auf den verwendeten Depressionsskalen des HAMD bzw. des BDI insbesondere bei Patienten mit vermindertem HC-Volumen vorfinden lassen, wäre das ein starker Beleg für einen direkten Zusammenhang. Die hier vorliegenden Ergebnisse liefern jedoch keine statistisch signifikanten Belege für den Einfluss der subjektiv empfundenen Depressionsausprägung. Das steht in Einklang mit Befunden bei Steffens et al. (2000) und auch in der Metaanalyse von McKinnon (2009), die nicht auf niedrigere HC-Volumina bei hoher Depressionsintensität hindeuten. Dagegen findet sich bei Frodl et al. (2008) ein Beleg für erhöhte HAMD-Werte bei depressiven Patienten mit kleinerem anfänglichen HC-Volumen. Hier wurde jedoch eine recht kleine Patientengruppe nach vormaliger Depression über einen Zeitraum von drei Jahren nachverfolgt. Das würde die Vulnerabilitätshypothese unterstützen, die besagt, dass ein bereits vorgeschädigter Hippocampus durch Stressepisoden möglicherweise weiter beschädigt wird und das Risiko, eine Depression zu entwickeln, in einer solchen Population erhöht ist. Diese Hypothese war allerdings aufgrund der Anlage der vorliegenden Studie im Querschnittsdesign nicht zu überprüfen.

4.5.4 Einfluss des Vorhandenseins von psychiatrischen Nebendiagnosen

Das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit von psychiatrischen Nebendiagnosen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das HC-Volumen. Auch McKinnon et al. (2009) konnten in ihrer Metaanalyse keinen Einfluss von Komorbiditäten auf das Hippocampusvolumen depressiver Patienten nachweisen. Erschwerend kam die starke Heterogenität und die geringe Anzahl der Studien hinzu, die diesen Faktor berücksichtigten.

4.5.5 Einordnung der vorliegenden Ergebnisse in den Forschungsstand

Neurobiologisch gesehen gibt es verschiedene mögliche Ursachen für ein reduziertes Hippocampusvolumen. Es sind zu nennen: hormonelle Störungen (Hyper- oder Hypokortisolämie, Hyper- oder Hypothyreoidismus), Missverhältnisse der Neurotransmitter, kollagene Gefäßerkrankungen, Morbus Parkinson, traumatische Kopfverletzungen, bestimmte Krebserkrankungen, Alkoholmissbrauch, Asthma, Diabetes und Schlaganfälle (Nestler EJ, 2002; Videbech et Ravnkilde, 2004; Campbell et al., 2004; McKinnon et al., 2009, Koolschijn et al., 2009). Niedrigere HC-Volumina bei Patienten, die frühzeitig an einer Depression erkranken, werden als Hinweis gedeutet, dass ein vorbestehend unterdurchschnittlich großes HC-Volumen das Entstehen einer Depression begünstigt. In der Metaanalyse McKinnons et al. (2009), die sich auf eine Reihe von Studien zum Zusammenhang zwischen HC-Volumen und Eintrittsalter stützt, wird zwar die Richtung des Zusammenhangs zu einer negativen Korrelation angegeben, aber diese Befunde sind zumeist statistisch nicht signifikant abzusichern. Da auch Alter bei Krankheitsbeginn, Intensität der Depression und die Anzahl der Depressionsepisoden in der hier vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf das HC-Volumen zeigen, lässt sich ein vermindertes Hippocampusvolumen nicht ohne Weiteres mit der Hypothese einer Volumenverringerung des Hippocampus bei lang andauerndem Krankheitsverlauf der Depression in Einklang bringen. So deuten die Ergebnisse bei Steffens et al. (2000) eher darauf hin, dass möglicherweise noch andere Kausalfaktoren für niedrigere HC-Volumina mit zunehmendem Alter ursächlich sein können. Dort werden insbesondere Begleiterscheinungen der Alterung wie z. B. Demenz oder Morbus Alzheimer mit verantwortlich gemacht, die einer altersbedingten Depression nachfolgen und die eigentlichen Verursacher für Volumenveränderungen des HC wären. Für signifikante Volumenunterschiede des Hippocampus gegenüber nicht depressiven Kontrollen wären somit unterschiedliche Mechanismen am Werk: Zum einen sich mit der Zeit akkumulierende neurotoxische Prozesse durch wiederholte Depressionsepisoden bei frühzeitig erkrankten Patienten, denen verminderte HC-Volumina nachfolgen, und zum anderen vorbestehende Hippocampusvolumen-Verringerungen, die eine frühzeitige Erkrankung begünstigen.

4.5.6 Beschränkungen der vorliegenden Studie

In den vorliegenden Analysen wurden Hinweise auf verringerte Hippocampusvolumina bei unipolar depressiven Patienten gegenüber einer nicht depressiven Kontrollgruppe vorgefunden, die jedoch unterhalb der konventionellen Signifikanzgrenze von 95 % lagen. Das kann auch an der Zusammensetzung der Studienpopulation selbst liegen, denn die historische Kontrolle war signifikant jünger als die beiden Patientengruppen und wies einen wesentlich höheren Anteil an männlichen Probanden auf (rund 58 % gegenüber 28 % bzw. 37 % bei den Studienpopulationen mit einem Eintrittsalter unter bzw. über 30 Jahren). Die nicht depressiven Kontrollen wurden zudem nur mit einem Scannertypus gemessen, die Studienpopulation der unipolar depressiven Patienten jedoch mit einem breiteren Spektrum, sodass hier nicht ohne Weiteres Vergleiche angestellt werden können. Die historische Kontrolle, deren Messwerte aus einer anderen Studie in demselben Zeitraum und der gleichen Klinik erhoben wurden, wurde jedoch explizit auf das niedrigere Alter, das Geschlecht sowie den Scannertypus kontrolliert, um die Einflüsse unterschiedlicher Stichprobensammensetzungen zu vermeiden.

Mögliche Effekte vorheriger Medikation auf das HC-Volumen konnten in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden. So können Behandlungen mit Antidepressiva erhöhte BDNF-Spiegel nach sich ziehen (Chen et al., 2001), die wiederum helfen könnten, vom Stress geschädigte Neurone des Hippocampus zu reparieren und somit einem Volumenverlust entgegenzuwirken. Unterschiedliche Therapieansätze bei der Behandlung einer MDE können daher auch differenzielle Einflüsse auf das HC-Volumen ergeben.

4.5.7 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen den Ansatz, dass die in-vivo-Volumenmessung des Hippocampus bei depressiven Patienten von diagnostischem Nutzen sein kann. Echte Fall-Kontrollstudien mit gematchten Paaren sowie Verlaufsmessungen bei noch nicht depressiv Erkrankten wären angezeigt, die neben den Volumenmessungen auch Laborparameter einbeziehen. Diese Kriterien erfüllt insbesondere eine Langzeitstudie, in der die HC-Volumina bei depressiven Patienten im Abstand von drei Jahren mittels MRI vermessen wurden (Frodl et al., 2008). Hierbei wurde untersucht, ob Patienten mit einem kleineren HC-Volumen einen

schwereren Krankheitsverlauf und eine schlechtere Prognose aufweisen, was sich bestätigte. In der 3-Jahres-Kontrolle ließ jedoch sich kein weiterer Volumenverlust nachweisen, was gegen neurotoxische Effekte der MDD spricht und somit eher die genetische Komponente hervorhebt. Aktuelle Studien verwenden verkleinerte Hippocampusvolumina mittlerweile erstmals als Prognosefaktoren zur Einschätzung des Risikos, an einer Depression zu erkranken (Chen et al., 2010), wobei eine klinische Relevanz dieser Prognosemodelle abzuwarten ist.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu klären, ob man mittels der Volumenbestimmung des Hippocampus in MRI-Aufnahmen des Gehirns Zusammenhänge zwischen dem Alter bei Krankheitsbeginn, Dauer und Schwere der Erkrankung, Geschlechtsunterschieden, Episodenzahl, psychiatrischen Nebendiagnosen und Alter feststellen kann. Bei einer Gruppe von 75 unipolar depressiven Patienten sowie 31 nicht depressiven Kontrollpersonen wurden T1-gewichtete Schädel-MRIs mit einer Voxelgröße von 1 mm³ erstellt. Anschließend wurden im Softwareprogramm ANALYZE[®] ROIs erstellt, in denen der HC vollständig abgebildet war und dieser mittels einem eigenen, auf den Angaben Duvenoy's (1998) basierenden Protokoll manuell ausgemessen. Zusätzlich wurde das intrakranielle Volumen mit dem Programm SPM[®] segmentiert und automatisch vermessen. Anschließend wurde das ermittelte HC-Volumen am intrakraniellen Volumen relativiert, um geschlechtsspezifische Unterschiede zu berücksichtigen. Weitere, unten aufgeführte Faktoren, die das HC-Volumen bei dieser Querschnittsstudie beeinflussen könnten, wurden ebenfalls berücksichtigt.

Bei der Anwendung des nach Duvernoy erstellten Messprotokolls vom HC zeigte sich im Retest und im Interrater-Vergleich eine hohe Reliabilität.

Für die relativierten HC-Volumina bei MDD-Patienten im Vergleich zur nicht depressiven Kontrollgruppe ergaben sich keine statistisch signifikanten Mittelwertunterschiede auf dem konventionellen 5 %-Niveau der Sicherheitswahrscheinlichkeit zwischen den Patientengruppen und den Kontrollen, wenn die Kovariaten mit berücksichtigt wurden.

Bei der weiteren Auswertung ergab sich ein signifikanter Einfluss bezüglich Scannertypus und Geschlecht (kleineres HC-Volumen bei Männern) für das linke, rechte und das gesamte HC-Volumen. Es war kein Zusammenhang zwischen Anzahl der Episoden und Schwere der Erkrankung nachweisbar.

Hypothese 1, die ein geringeres HC-Volumen bei MDD-Patienten unter Berücksichtigung der einbezogenen Kovariaten annahm, war nicht signifikant abzusichern. Die statistische Überprüfung der Hypothese 2, die ein geringeres HC-Volumen bei MDD-Patienten mit EOD postuliert, zeigte ebenfalls unter Kontrolle des Geschlechts, des Scannertypus, des Alters, der Anzahl der MDE-Episoden sowie der Krankheitschwere nur einen Trend in der EOD-Gruppe, bezüglich der HC-Volumina von EOD- und LOD-Patienten wird die statistische Signifikanz mit $p=0,06$ knapp verfehlt.

Ein Beleg der Hypothesen gelang nicht, es ließ sich sowohl bezüglich der Diagnose einer Depression als auch bei EOD lediglich ein statistischer Trend zu einem kleineren HC-Volumen im Vergleich mit der Kontrollgruppe nachweisen. Der Vergleich mit anderen Studien lässt somit zum Teil ähnliche Ergebnisse erkennen, die für eine erhöhte Vulnerabilität bei verkleinerten HC-Volumina, an einer MDE zu erkranken, sprechen.

6. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: Schema der Ätiopathogenese der Depression	18
Abb. 2: Lage des Hippocampus im Großhirn	26
Abb. 3: Hippocampus mit Amygdala	27
Abb. 4: Aufbau und Signalwege des Hippocampus	27
Abb. 5: Hippocampus mit Umgebungsstrukturen	38
Abb. 6: Hippocampus in Sagittalansicht	37
Abb. 7: Cauda und Caput des Hippocampus	37
Abb. 8: Das Corpus des Hippocampus	35
Abb. 9: Ausrichtung der MRI-Aufnahmen in der AC-PC-Linie	35
Abb. 10: Darstellung eines segmentierten Gehirns	36
Abb. 11: Diagramm der Retest-Ergebnisse bei den Hippocampusvolumina	36
Abb. 12: Diagramm der Interrater-Ergebnisse bei den Hippocampusvolumina	36
Abb. 13: Boxplot des rechten HC-Volumens der Studienpopulationen.	45
Abb. 14: Boxplot des linken HC-Volumens der Studienpopulationen	48
Abb. 15: Boxplot des gesamten HC-Volumens.	49

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Wandel des Depressionsbegriffes von der Antike bis heute.....	11
Tab. 2: Prävalenzen der MDD, Dythymie und der bipolaren Störung.....	12
Tab. 3: ICD-10 und DSM-V, ein Vergleich der Krankheitsklassifikationssysteme	15
Tab. 4: Übersicht über die Ergebnisse der Metaanalyse von Kendler et al. (2006)..	19
Tab. 5: Übersicht der Messergebnisse für HC- und intrakranielle Volumina	42
Tab. 6: Studienpopulation nach Altersgruppe.	42
Tab. 7: Studienpopulation nach Scannertypus.....	43
Tab. 8: Studienpopulation, Verteilung nach Geschlecht.....	44
Tab. 9: Mittelwerte, Standardabweichung und -fehler des rechten HC-Volumens ...	45
Tab. 10: ANCOVA zum rechten HC-Volumen als abhängiger Variable	45
Tab. 11: Mittelwerte, Standardabweichung und -fehler des linken HC-Volumens....	47
Tab. 12: ANCOVA zum linken HC-Volumen als abhängiger Variable	45
Tab. 13: Mittelwerte, Standardabweichung und -fehler des HC-Gesamtvolumens ..	48
Tab. 14: ANCOVA zum gesamten HC-Volumen als abhängiger Variable.....	45
Tab. 15: HAMD, BDI und Anzahl der MDI nach Patientengruppe.....	51
Tab. 16: GLM mit Maximum-likelihood-Schätzung für HAMD und Anz. MDE.	52
Tab. 17: GLM für BDI und Anz. MDE, Scanner, Geschlecht und Nebendiagnosen. 52	
Tab. 18: Übersicht über HC-Volumina nach McKinnon et al., 2009..	58

8. Literaturverzeichnis

Altar CA. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci.* 1999; 20: 59-61

Angst J, Dobler-Mikola A, Binder J. The Zurich Study-A prospective epidemiological study of depressive, neurotic and psychosomatic syndromes. I. Problem, methodology. *Eur Psychiatry Neurol. Sci* 1984; 234: 13-20

Angst J. Verlauf der affektiven Psychosen. In: Hautzinger M, Hrsg. *Psychiatrie der Gegenwart*. Bd. 5. Affektive Psychosen. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1987: 115-133

Arborelius L, Owens MJ, Plotzky PM, Nemeroff, CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders *J. Endocrinol* 1999; 160: 1-12

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

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage* 2000; 11:805-821

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

Ballmaier M, Narr KL, Toga AW, Elderkin-Thompson V, Thompson PM, Hamilton L, Haroon E, Pham D, Heinz A, Kumar A. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. *Am J Psychiatry.* 2008; 165: 229-237
Epub 2007 Nov 6

Bähr M, Frotscher M, Küker W, Duus P: *Duus' Neurologisch-topische Diagnostik. Anatomie-Funktion-Klinik.* Würzburg: Georg Thieme Verlag, 2003

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961; 4: 561-571

Beck AT, Rush JA, Shaw BF, Emery G. *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford Press, 1979

Belanoff JK, Flores BH, Kalezhan M, Sund B, Schatzberg AF. Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2001; 21: 516-521

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

Benkert O, Hautzinger M, Graf-Morgenstern M. *Psychopharmakologischer Leitfaden für Psychologen und Psychotherapeuten*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2008

Berger F M. Meprobamate- its pharmacologic properties and clinical uses. *Int Rec Med Gen Pract Clin*. 1956; 169: 184-196

Brakemeier E L, Wilbertz G, Rodax S, Danker-Hopfe H, Zinka B, Zwanzger P, Grossheinrich N, Várkuti B, Rupprecht R, Bajbouj M, Padberg F. Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: replication study in drug-free patients. *J Affect Disord*. 2008; 108: 59-70 Epub 2007 Oct 26

Braus DF. Neurobiology of learning-the basis of an alteration process. *Psychiatr Prax*. 2004; 31: 215-223

Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 1: 115-118

Brett M und Rorden C: CBU imaging Wicki: Finding commissures. 1999: <http://www.imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/FindingCommissures>: 12.06.2012

Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonhard B, Montgomery S, Craig Nelson J, Paykel E, Versiani M, Racagni G. The role of noradrenaline reuptake inhibition in Depression. *European Neuropsychopharmacology* 2002; 12: 461-475

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

Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949; 2: 349-352

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

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

Chen B, Dowlathshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001; 15: 260-265

Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 270-276

Conrad CD. Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Rev Neurosci* 2008; 19: 395-411

Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry* 1967; 113: 1237-1264

de Jong-Meyer R, Hautzinger M, Kühner C, Schramm E. Evidenzbasierte Leitlinien zur Psychotherapie Affektiver Störungen. Göttingen: Hogreve, 2007

De Kloet ER, Rosenfeld P, Van Eelken JA, Sutano W, Lewine S. Stress, gluco-corticoids and development. *Prog Brain Res* 1988; 73: 101-120

Delay J, Deniker P, Ropert R. Study of 300 case histories of psychotic Patients treated with chlorpromazine in closed wards since 1952. *Encephale* 1956; 45: 528-535

Drenckhahn D, Zenker W. Benninghoff Anatomie: Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen-Band 2. München: Urban und Schwarzenberg, 1994: 607-620

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

Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res* 2000; 126: 413-431

Dt. Ges. f. Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Deutscher Ärzte Verlag, 3. überarbeitete Auflage 2007: 239-254

Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597-606

Duvernoy HM. The human Hippocampus-Functional Anatomy, Vascularization and serial MRI Cuts. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1998

Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998; 4: 1313-1317

Franke GH. Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis-Deutsche version SCL-90. Göttingen: Beltz Test, 2002

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Born C, Groll C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Moller HJ. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 159: 1112-1118

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

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetsche T, Höhne T, Banac S, Schorr C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Möller HJ. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 492-499

Frodl T, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1156-1165

Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, Born C, Bottlender R, Palladino T, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci*. 2008; 33: 423–430

Fuchs E, Gould, E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *Eur. J. Neurosci* 2000; 12: 2211-2214

Gunthen A von, Fox NC, Cipolotti L, Ron MA. A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 493-498

Hamet P, Tremblay J. Genetics and genomics of depression. *Metabolism* 2005; 54: 10-15

Hamilton, M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1960; 23: 56-62. Deutsche Fassung: Internationale Scalen für Psychiatrie. Weinheim: Collegium Internationale Psychiatricae Sclalarum, 1986

Hautzinger M. Depression. Göttingen: Hogreve Verlag, 1998

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch. 2 Auflage. , Bern: Huber, 1995

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

Hildebrandt MG, Steyersberg EW, Stage KB, Passchier J, Kragh-Soerensen P. Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1643-1650

Hiller W, Zaudig M, Mombur W. ICDL Internationale Diagnosen Checkliste für ICD-10. Bern: Huber, 1995

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

Janssen J, Hulshoff Pol HE, Lampe IK, Schnack HG, de Leeuw FE, Kahn RS, Heeren TJ. Hippocampal changes and white matter lesions in early-onset depression. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 825-831

Janssen J, Hulshoff Pol HE, de Leeuw FE, Schnack HG, Lampe IK, Kok RM, Kahn RS, Heeren TJ. Hippocampal volume and subcortical white matter lesions in late life depression: Comparison of early and late onset depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 638-640

Karasz A. Cultural Differences in conceptual models of depression. *Soc Sci Med* 2005; 60: 1625-1635

Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and serotonin-transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 529-535

Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1113-1120

Knoops AJ, Gerritsen L, van der Graaf Y, Mali WP, Geerlings MI. Basal hypothalamic pituitary adrenal axis activity and hippocampal volumes: the SMART-Medea study. *Biol Psychiatry*. 2010; 67:1191-1198

Kolb B, Whishaw IQ, *Neuropsychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 1993

Kraepelin E, Lange J. *Psychiatrie: Allgemeine Psychiatrie*. 9. vollständig umgearbeitete Auflage. Leipzig: Barth, 1927

Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 1958; 115: 459-464

Lesch KP. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 174-184

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

Lupien SJ, Evans A, Lord C, Miles J, Pruessner M, Pike B, Pruessner JC. Hippocampal volume is as variable in young as in older adults: implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage* 2007; 34: 479-485 Epub 2006 Nov 21

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

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

MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, Kmiecik LE, Easter PC, Taormina SP, Lynch M, Rose M, Moore GJ, Rosenberg DR. Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 385-390

MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 1387-1392 Epub 2003 Jan 24

MacMillan S, Szeszko PR, Moore GJ, Madden R, Lorch E, Ivey J, Banerjee SP, Rosenberg DR. Increased amygdala: hippocampal volume ratios associated with severity of anxiety in pediatric major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:65-73.

McFarlane A, Clark CR, Bryant RA, Williams LM, Niaura R, Paul RH, Hitsman BL, Stroud L, Alexander DM, Gordon E. The impact of early life stress on psychophysiological, personality and behavioral measures in 740 non-clinical subjects. *J Integr Neurosci* 2005; 4: 27-40

McNeal ET, Cimboric P. Antidepressants and biochemical theories of depression. *Psychol Bull* 1986; 99: 361-374

McEwen BS. Allostasis and allostatic Load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 108-124

McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34: 41-54

Mellsop G, Smith B. Reflections on masculinity, culture and the diagnosis of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 850-853

Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J, Viinamaki H, Karjalainen AK, Lehtonen J. Quantitative MRI of

the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol Med* 2000; 30: 117-125

Mirza Y, Tang J, Russell A, Banerjee SP, Bhandari R, Ivey J, Rose M, Moore GJ, Rosenberg DR. Reduced anterior cingulate cortex glutamatergic concentrations in childhood major depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 341-348

Möller HJ. *Therapie psychischer Erkrankungen*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 2006

Müller MB, Lucassen PJ, Yassouridis A, Hoogendijk WJ, Holsboer F, Swaab DF. Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1603-1612

Murphy DL, Li Q, Engel S, Wichems C, Andrews A, Lesch KP, Uhl G. Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull* 2001; 56: 487-494

Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-1442

National Institutes of Health Blueprint for Neuroscience Research 2005. NITRC-The source for neuroimaging tools and resources. Penn Hippocampus Atlas. http://www.nitrc.org/project/list_screenshots.php?group_id=109&screenshot_id=96 (Zugriffsdatum: 28.12.2013)

Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 511-512

Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13-25

Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC. Reduced Hippocampal Volume in Unmedicated Remitted

Patients with Major Depression Versus Control Subjects. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 935-937

O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2081-2090

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

Paul IA, Skolnik P. Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 250-272

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

Rao U, Chen LA, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biol Psychiatry* 2010 ; 67: 357-364 Epub 2009 Dec 16

Rice F, Harold G, Thapar A. The genetic aethiology of childhood depression: a review. *J child Psychol Psychiatry* 2002; 43: 65-79

Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *Jama* 2009; 301: 2462-2471

Zivadinov R, Bakshi R. Role of MRI in multiple sclerosis II: Brain and spinal cord atrophy. *Frontiers in Bioscience* 2004; 9: 647-664

Rossmann P. Depressionstest für Kinder. Göttingen: Belz Test, 2005

Rush AJ, Siefert SE. Clinical issues in considering vagus nerve stimulating for treatment-resistant depression. *Exp Neurol* 2009; 219: 36-43 Epub 2009 May 3

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

Sachar EJ, Baron M. The biology of affective disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 1979; 2: 505-517

Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 426-437

Sanacora G; Rothman DL, Mason G, Krystal JH. Clinical Studies implementing glutamate neurotransmission in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 292-308

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

Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12320-12322

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

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

Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1965; 7: 524–533

Schneider F, Fink GR. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Würzburg: Springer, 2006

Schneider S, Margraf J. Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen (DIPS)
Berlin: Springer, 2006

Schott H, Tölle R. Geschichte der Psychiatrie: Krankheitslehren-Irrwege-Behandlungsformen. München: Beck, 2006

Schulte-Körne G, Allgaier AK. The genetics of depressive disorders. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2008; 36: 27-43

Schweitzer I, Tuckwell V, Ames D, O'Brien J. Structural neuroimaging studies in late-life depression: a review. *World J Biol Psychiatry* 2001; 2: 83-88

Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Boehmer K, McKinstry RC, Macfall JR, D'Angelo G, Garcia KS, Gersing K, Wilkins C, Taylor W, Steffens DC, Krishnan RR, Doraiswamy PM. Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 277-285

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression *J Neurosci* 1999; 19: 5034-5043

Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 3908-3913

Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 1997; 349: 915-919

Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, MacFall JR, Krishan KR. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 68-69

Stiensmeier-Pelster M, Schürmann M, Duda K. Depressionsinventar für Kinder und Jugendliche. Göttingen: Belz Test, 2000

Sundsten JW, 2004: Interactive atlases digital anatomist project. <http://www9.biostr.washington.edu/da.html> (05.01.2014)

Talairach J, Tournoux P. Coplanar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System-an Approach to Cerebral Imaging. New York: Thieme Medical Publishers, 1988

Taylor WD, Steffens DC, Payne ME, MacFall JR, Marchuk DA, Svenson IK, Krishnan KR. Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 537-544

Thase ME, Friedmann ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, Fava M, Nierenberg AA, McGrath PJ, Warden D, Niederehe G, Hollon SD, Rush AJ. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as a second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psych* 2007; 164: 739-752

University of Bristol, 2010. Synaptic Pathways: Hippocampal pathways <http://www.bristol.ac.uk/synaptic/pathways/> (Zugriff am 28.12.2013)

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

Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen TH, Hartvig H, Egander A, Clemmensen K, Rasmussen NA, Andersen F, Gjedde A, Rosenberg R. The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2002; 106: 35-44

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

Zerssen D von. Depressionsskala. Göttingen: Beltz Test, 1976

Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD. Childhood trauma

associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2072-2080

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

Weniger G, Lange C, Irle E. Abnormal size of the amygdala predicts impaired emotional memory in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2006; 94: 219-229

Whitwell J, Crum W, Watt HC, Fox NC. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: Implications for longitudinal quantitative MR imaging. *AJNR* 2001; 22: 1483-1489

Wittchen HU, Pittrow D. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: The Depression 2000 Study. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 1-11

Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M. SKID-I. Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV. (Achsen I und II, Je für Persönlichkeits- und psychische Störungen.) Interviewheft. Göttingen: Hogreve, 1997

Wolfersdorf M, Rupprecht U. Bei 60% aller Suizide spielen Depressionen eine Rolle. *MMW Fortschritte der Medizin* 2009; 14: 107-110

Woolley CS, Gould E, McEwen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain res* 1990; 531: 225-231

Xia J, Chen J, Zhou Y, Zhang J, Yang B, Xia L, Wang C. Volumetric MRI analysis of the amygdala and hippocampus in subjects with major depression. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24: 500-502, 506

Zobel WA, Yassouridis A, Frieboes RF, Holsboer F. Prediction of Medium-Term Outcome by Cortisol Response to the Combined Dexamethasone CRH Test in Patients with Remitted Depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 949-951

9. Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Frank Jessen, der freundlicherweise die Verantwortung und Leitung dieser Forschungsarbeit und Patientenuntersuchung übernommen hatte und mir dadurch ermöglichte, die Dissertation abzuschließen.

Auch Frau Cieslak und Frau Suhre vom Studiendekanat waren eine große Hilfe und standen mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Den Patienten gebührt Dank für ihre freiwillige Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie.

Dank schulde ich auch meinen initialen Betreuern Prof. Dr. Dr. Kai Vogeley, Dr. Ralf Tepest, Fr. Dr. Freymann sowie vielen anderen für meine direkte Betreuung und Unterstützung bei der Datengewinnung und Auswertung.