

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für klinische Radiologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

**Untersuchung von Veränderungen cerebraler Metaboliten bei depressiven
Patienten im Laufe einer EKT-Serie mittels ¹H-Magnetresonanztomographie**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Andreas Busche
aus Münster
2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Bettina Pfeiderer
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

Tag der mündlichen Prüfung: 20.08.2004

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für klinische Radiologie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt
Referentin: Prof. Dr. rer. nat. Bettina Pfleiderer
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

Zusammenfassung

Untersuchung von Veränderungen cerebraler Metaboliten bei depressiven Patienten im Laufe einer EKT-Serie mittels ^1H -Magnetresonanztomographie

Andreas Busche

Eine der wirksamsten Therapieformen depressiver Störungen ist die Elektrokrampftherapie (EKT). Weder die Ätiopathogenese der Depression noch die Wirkungsweise der EKT sind bisher vollständig geklärt. Frühere Studien haben bei depressiven Patienten morphologische, funktionelle und metabolische Auffälligkeiten gezeigt. Unter anderem scheinen Hippocampus und linkes Cingulum eine Rolle zu spielen. Die Protonen-Magnetresonanztomographie (^1H -MRS) erlaubt in vivo die Quantifizierung intracerebraler Metaboliten in genau definierten Hirngebieten.

In der vorliegenden Arbeit wurden 14 Patienten mit einer schweren therapieresistenten depressiven Episode im Rahmen einer unipolar ($n = 8$) oder bipolar ($n = 6$) affektiven Störung sowie alters- und geschlechtsangepasste Normalprobanden mittels ^1H -MRS untersucht. Die Patienten wurden vor EKT, nach 6 EKT und am Ende der EKT-Serie evaluiert und N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin (Cho), Creatin (Cre), Glutamin/Glutamat (Glx) und myo-Inositol (mI) spektroskopisch im Hippocampus und im linken Cingulum gemessen. Der Therapieerfolg wurde anhand der Schwere der klinischen Symptomatik erfasst (Montgomery and Asperg Depression-Rating-Scale, MADRS).

Eine erfolgreiche EKT-Serie führt zu einem Anstieg der Hirnmetaboliten Cholin, Creatin und Glx, NAA und myo-Inositol werden nicht beeinflusst. Die Therapie scheint zu einem gesteigerten Membranumsatz im Cingulum und damit zum Anstieg von Cholin zu führen. Im Hippocampus kommt es zu Veränderungen im Energiestoffwechsel. Die Zunahme an Creatin bei erfolgreicher Therapie weist auf einen Zusammenhang zwischen Stimmung und cerebraler Energieversorgung hin. Neben dem gewünschten Effekt könnte auch die wichtigste Nebenwirkung der EKT durch die vorliegenden Ergebnisse besser verstanden werden. Die Gedächtnisbildung im Hippocampus wird glutamaterg vermittelt, daher könnte der gemessene Glx-Anstieg mitverantwortlich für die Gedächtnisstörung nach EKT sein.

Trotz der relativ geringen Patientenzahl liefern die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit Hinweise, dass im Hippocampus und Cingulum metabolische Veränderungen unter EKT auftreten, die sowohl für ihre klinische Effizienz als auch ihre Nebenwirkungen mitverantwortlich sind. Weitere Untersuchungen von Cholin, Creatin und Glx im Hippocampus und Cingulum depressiver Patienten an großen Patientenzahlen können zum tieferen Verständnis der depressiven Störungen und der therapeutischen Wirkung der EKT beitragen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Depressive Störungen: Klinik und Epidemiologie	7
1.2	Ätiopathogenese	8
1.3	Somatotherapie schwerer Depressionen	9
1.3.1	Pharmakotherapie	9
1.3.2	Elektrokrampftherapie (EKT).....	9
1.4	Bildgebende Untersuchungen affektiver Störungen.....	11
1.4.1	Strukturelle Befunde.....	11
1.4.1.1	Makroskopische Befunde	11
1.4.1.2	Histologische Befunde.....	12
1.4.2	Funktionelle Befunde	12
1.4.3	Metabolische Befunde	13
1.4.3.1	N-Acetyl-Aspartat	13
1.4.3.2	Cholin	14
1.4.3.3	Creatin	14
1.4.3.4	Glutamin/Glutamat	14
1.4.3.5	myo-Inositol	15
2	Fragestellungen.....	16
3	Patienten und Methoden	17
3.1	Studiendesign	17
3.2	Patienten und Probanden	17
3.3	Elektrokrampftherapie	19
3.4	Bestimmung der Zusammensetzung der untersuchten Hirnregionen.....	19
3.5	Bestimmung der Ventrikel-Brain-Ratio	20
3.6	Protonen Magnetresonanztomographie	20
3.6.1	Das Magnetresonanzphänomen	20
3.6.2	Das Magnetresonanzspektrum.....	21
3.6.3	Durchführung der Messung:.....	22
3.6.4	Bestimmung der Metabolitenmengen.....	24
3.7	Charakterisierung der untersuchten Metaboliten.....	24
3.7.1	N-Acetyl-Aspartat	24
3.7.2	Cholin	25
3.7.3	Creatin	25
3.7.4	Glutamin/Glutamat	25
3.7.5	myo-Inositol	26
3.8	Diffusions- und FLAIR gewichtete Magnetresonanztomographie	26
3.9	Psychologische Untersuchungen	27
3.9.1	Messinstrumente zur Einschätzung der Schwere der Depression	27
3.9.1.1	Montgomery and Asberg Depression-Rating-Scale	27
3.9.1.2	Hamilton Depression Scale	27
3.9.1.3	Mini-Mental State Examination	28
3.10	Statistische Auswertung der Daten.....	28

4	Ergebnisse.....	30
4.1	Charakterisierung von Patienten und Probanden.....	30
4.2	Strukturparameter	31
4.2.1	Ventrikel-Brain-Ratio.....	31
4.2.2	Gewebzusammensetzung.....	32
4.2.2.1	Alters- und Geschlechtsabhängigkeit.....	34
	Probanden	34
	Patienten	34
4.2.2.2	Vergleich der Patienten und Probanden	35
4.2.2.3	Vergleich der unipolaren und bipolaren Patienten	37
4.2.2.4	Voxelkomposition im Verlauf der Therapie.....	37
4.3	Strukturveränderungen durch EKT	38
4.4	Metabolitenmengen	39
4.4.1	Alters- und Geschlechtsabhängigkeit.....	39
	Probanden	39
	Patienten	39
4.4.2	Vergleich des linken und rechten Hippocampus	39
4.4.3	Vergleich der Patienten und Probanden	40
4.4.4	Vergleich der unipolaren und bipolaren Patienten	40
4.4.5	Metaboliten im Verlauf der Therapie	40
4.4.5.1	Verlauf bezüglich klinischer Response	40
	Cholin	40
	Creatin	41
	Glutamin/Glutamat	45
	NAA und myo-Inositol.....	46
4.4.5.2	Zusammenhänge zwischen MADRS und Metaboliten	46
	Cholin	46
	Creatin	47
	Glutamin/Glutamat	48
	NAA und myo-Inositol.....	48
4.4.5.3	Verlauf bezüglich Anzahl an EKT	49
	Creatin	49
	Glutamin/Glutamat	51
	NAA, Cholin und myo-Inositol.....	53
4.4.6	Zusammenhang zwischen Krampfdauer und Metaboliten.....	54
4.4.7	Zusammenhang zwischen klinischen Daten und Metaboliten	54

5	Diskussion	55
5.1	Zur Methodik	55
5.1.1	Patienten und Probanden	55
5.1.2	Statistische Verfahren	56
5.1.3	Medikation	56
5.1.4	Segmentierung	56
5.1.5	Voxelpositionierung	57
5.1.6	MRS	57
5.1.7	Quantifizierung der Metaboliten	58
5.2	Befunde zur Struktur	58
5.3	Läsionen	60
5.4	Metaboliten	60
5.4.1	Cholin	60
5.4.2	Glx	62
5.4.3	Creatin	63
5.4.4	NAA und myo-Inositol	64
5.5	Zusammenfassung	64
6	Literaturverzeichnis	66
7	Anhang	75
7.1	Klinische Charakteristika der Patienten	75
7.2	Medikation der Patienten	77
7.3	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	79
7.3.1	Tabellen	79
7.3.2	Abbildungen	79
7.4	Abkürzungsverzeichnis	80
8	Danksagung	81
9	Lebenslauf	82

1 Einleitung

1.1 Depressive Störungen: Klinik und Epidemiologie

Der Begriff „Depression“ (von lat. „deprimere“ = herunter-, niederdrücken) ging erstmals in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts in die psychiatrische Nomenklatur ein; zunächst wies er im Gegensatz zu seiner gegenwärtigen engen Fassung eine viel unspezifischere Bedeutung auf, etwa im Sinne einer allgemeinen Minderung und Beeinträchtigung psychischer Funktionen. Im Gegensatz dazu meinte „Manie“ ursprünglich „außer sich sein“, so z.B. Ekstase oder Entrückung⁵¹. Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieb Jaspers^{43, 44} als Kern der Depression eine „tiefe Traurigkeit“ und eine „Hemmung allen seelischen Geschehens“; später setzte sich dann mehr und mehr die Bezeichnung „manisch-depressive Krankheit“ durch und vereinigte die beiden Gemütszustände zu einer Störung⁵¹.

Im Gegensatz zu dieser Einheitstheorie unterschied K. Leonhard 1957⁵³ bipolare und monopolare Psychosen, Perris und Angst postulierten 1966^{68, 4} die Einteilung in bipolare (zyklische) und uni-/monopolare (periodisch-phasisch depressive) Verlaufsformen⁵¹.

Depressive Störungen werden in den heutigen Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV in die Gruppe der „Affektiven Psychosen“ bzw. „Mood Disorders“ eingeordnet. Hierunter werden Krankheiten zusammengefasst, die mit Störung von Antrieb, Stimmung und Gefühl einhergehen und in zeitlich abgesetzten Phasen verlaufen^{15, 91}.

Hauptkriterien für eine „Depressive Episode“ bzw. „Major Depression“ sind gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Anhedonie und eine Verminderung des Antriebs^{6, 40}.

Konzentrations- und Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, Psychomotorische Hemmung oder Unruhe sowie verschiedenste weitere somatische Symptome treten häufig begleitend auf⁴⁰ und erzeugen einen hohen Leidensdruck bei den betroffenen Patienten.

In der ICD-10 spricht man von depressiven Episoden unterschiedlichen Schweregrades, die entweder isoliert als einmalige depressive Episode oder wiederholt im Rahmen einer rezidivierenden depressiven Störung auftreten können („unipolar depressiv“). Ist beim selben Patienten neben der depressiven Episode in der Anamnese auch mindestens eine

manische Episode aufgetreten, spricht man von einer bipolar affektiven Störung („bipolar depressiv“) ⁴⁰.

Die Häufigkeit depressiver Störungen wurde in vielen Studien untersucht. So ergab eine WHO Studie 1995 eine durchschnittliche Prävalenz von 10.4 % ⁹², Arolt et al. zeigten 1997 in der Lübecker Allgemeinkrankenhausstudie eine Punktprävalenz von 7.5 % ⁷, Angst gab eine Lebenszeitprävalenz depressiver Erkrankungen von 12-17 % an ⁵. Dies verdeutlicht die gesundheitspolitische Bedeutung der depressiven Erkrankungen.

1.2 Ätiopathogenese

Aufgrund des aktuellen Forschungsstandes muss von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese ausgegangen werden, bei der genetische, neurobiologische und psychosoziale Faktoren eine Rolle spielen ^{51,91}.

Verschiedene Hirnregionen und neuronale Regelkreise scheinen an der Entstehung affektiver Störungen beteiligt zu sein, in *Abbildung 1* sind diese Regelkreisläufe vereinfacht dargestellt.

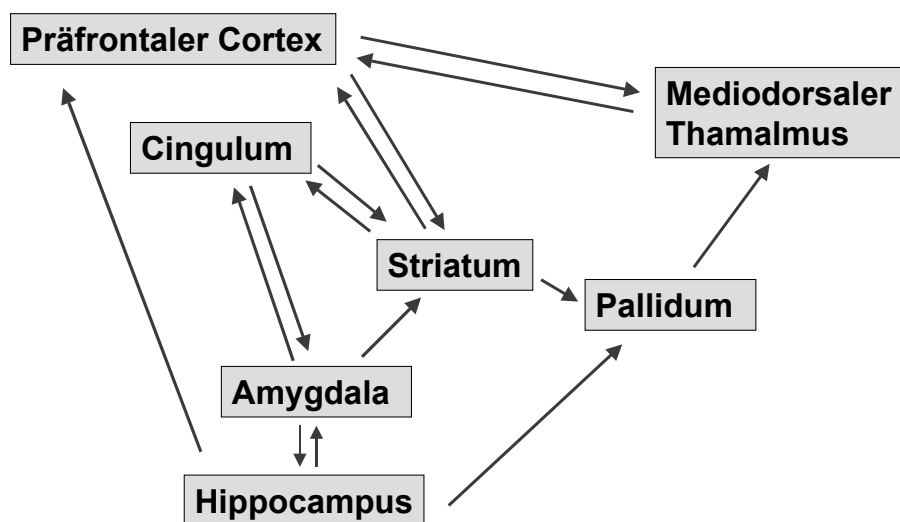


Abbildung 1: Neuronale Regelkreise der Depression; vereinfachte Darstellung

Neben Funktionsstörungen stehen auch strukturelle Veränderungen im Zusammenhang mit der Entwicklung langandauernder depressiver Störungen^{10, 18, 82}.

Alterationen der Neurotransmittersysteme im Gehirn werden ebenfalls als mögliche Ursache diskutiert. Dabei scheint vor allem einem Defizit von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin eine entscheidende Bedeutung zuzukommen (Monoaminmangel-Hypothese), auch eine Imbalance der verschiedenen Transmittersysteme sowie eine Änderung der Dichte von Adrenorezeptoren scheinen eine Rolle zu spielen¹⁵.

Endokrinologische Störungen, insbesondere der Schilddrüsenfunktion und des Cortisolhaushaltes, immunologische und chronobiologische Faktoren sind beteiligt, ebenso wie psychologische, z.B. die Fähigkeit zur Verarbeitung kritischer Lebensereignisse, lerntheoretische Aspekte, Stress und Persönlichkeitseigenschaften⁵¹.

1.3 Somatotherapie schwerer Depressionen

1.3.1 Pharmakotherapie

Die Behandlung schwerer Depressionen wird in der Regel kombiniert – medikamentös und psychotherapeutisch - durchgeführt. Dabei werden antidepressive Psychopharmaka eingesetzt, die auf verschiedene Weise in die cerebralen Transmittersysteme eingreifen. Während tri- und tetrazyklische Antidepressiva eher unselektiv die Wiederaufnahme von Monoaminen hemmen und damit deren Konzentration im synaptischen Spalt erhöhen, steigern die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer spezifisch die Serotoninkonzentration. Als dritte große Gruppe antidepressiver Medikamente vermindern Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer den Abbau der Transmitter und erzielen dadurch ihre Wirkung.

1.3.2 Elektrokrampftherapie (EKT)

Eine Indikation zur EKT besteht bei schweren Depressionen, insbesondere bei Therapieresistenz oder Suizidalität, sowie wahnhaften, psychotischen Depressionen⁵¹. Bei diesen Formen der Depression ist die EKT mit Erfolgsraten zwischen 75% und 85% allen anderen Therapieverfahren überlegen⁹.

Bei der EKT wird in intravenöser Kurznarkose durch eine kurzzeitige elektrische Stimulation des Gehirns ein generalisierter cerebraler Krampfanfall ausgelöst.

Der Stimulus wird entweder unilateral über der nichtdominanten Hemisphäre oder bilateral appliziert. Üblicherweise wird eine Serie von 8-10 Einzelbehandlungen 2-3 mal wöchentlich bis zum Eintritt des gewünschten Effektes durchgeführt⁵¹.

Die EKT gilt als sehr sichere Therapie, das Risiko geht im wesentlichen von der Kurznarkose aus und wird bezüglich lebensbedrohlicher Zwischenfälle auf 1:50.000 – 1:100.000 eingeschätzt. Als Nebenwirkungen können, insbesondere bei bilateraler Applikation, neben Kopfschmerzen und kurzzeitiger Verwirrtheit, vor allem Gedächtnisstörungen auftreten. Die mnestischen Störungen sind reversibel, können aber in seltenen Fällen bis zu 6 Monate anhalten¹.

Die Wirkungsweise der EKT ist ebenso wie die genaue Ursache der Gedächtnisstörungen noch nicht vollständig verstanden.

Unter anderem scheinen neurophysiologische (z.B. vermehrte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke) und biochemische Effekte (z.B. zunehmende noradrenerge, serotonerge, und abnehmende cholinerge Signaltransduktion)⁴⁷ eine Rolle bei der antidepressiven Wirkung zu spielen.

Auch neurotrophe Effekte im Hippocampus sind möglicherweise am klinischen Erfolg der EKT beteiligt^{56, 80}. So konnte bei Ratten nach elektrischer Auslösung cerebraler Anfälle eine gesteigerte Neurogenese im Hippocampus^{56, 80} beobachtet werden; dabei korrelierte die Anzahl neu entstandener Zellen mit der Anzahl an Krämpfen⁵⁶. Auch wurde nach erfolgreicher EKT ein Anstieg der Konzentration von N-Acetyl-Aspartat (NAA), einem Marker für Neuronendichte und Funktionalität, festgestellt⁶¹.

Für die Entstehung von Gedächtnisstörungen nach EKT ist der Hippocampus ebenfalls von Bedeutung. Vermehrte Ausschüttung von Glutamat und anderen exzitatorischen Aminosäuren hat dabei Einfluss auf die Gedächtnisleistung¹⁹.

1.4 Bildgebende Untersuchungen affektiver Störungen

Verschiedene bildgebende Verfahren wurden bisher zur Untersuchung affektiver Störungen eingesetzt: strukturelle Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT), funktionelle Studien mit funktioneller MRT oder Positronenemissionstomographie sowie metabolische Untersuchungen mit Hilfe der Magnetresonanzspektroskopie (MRS). Histologische Studien entsprechender Hirnareale gaben Hinweise auf mikroskopische Veränderungen.

1.4.1 Strukturelle Befunde

1.4.1.1 Makroskopische Befunde

Eine Vielzahl von Studien untersuchte Größenveränderungen der Seitenventrikel bei Patienten mit depressiven Störungen, die Ergebnisse waren uneinheitlich. Teils fanden sich vergrößerte Seitenventrikel bei depressiven Patienten, teils konnte kein Unterschied nachgewiesen werden ⁸⁴.

Auch in verschiedenen umschriebenen Hirnregionen wurden strukturelle Auffälligkeiten gefunden. So zeigte sich bei unipolar depressiven Patienten ein geringeres Volumen im Frontallappen ²², im subgenualen präfrontalen Cortex ²⁹, im Nucleus Caudatus ⁴⁸ bzw. im linken Nucleus Caudatus ³⁴ und im Putamen ³⁹. Bei bipolaren Patienten fand sich eine Volumenabnahme im Temporallappen ³.

Bei unipolar ^{17, 33, 34, 35} und bipolar ⁸⁹ depressiven Patienten fiel ein reduziertes Hirnvolumen im Hippocampus auf, eine Korrelation zwischen Volumenabnahme und Schweregrad der Depression im Hamilton Depression Scale (HAMD) konnte nachgewiesen werden ⁹³. Frodl et al. beschrieben für den Hippocampus bei weiblichen Patienten ein verringertes Volumen an weißer Substanz, bei männlichen zusätzlich ein erniedrigtes Gesamtvolumen und ein geringeres Volumen an grauer Substanz ³³.

Im linken Cingulum zeigte sich ein geringeres Volumen bei unipolaren und bipolaren Patienten ^{18, 38}. Dies illustriert sehr anschaulich *Abbildung 2*.

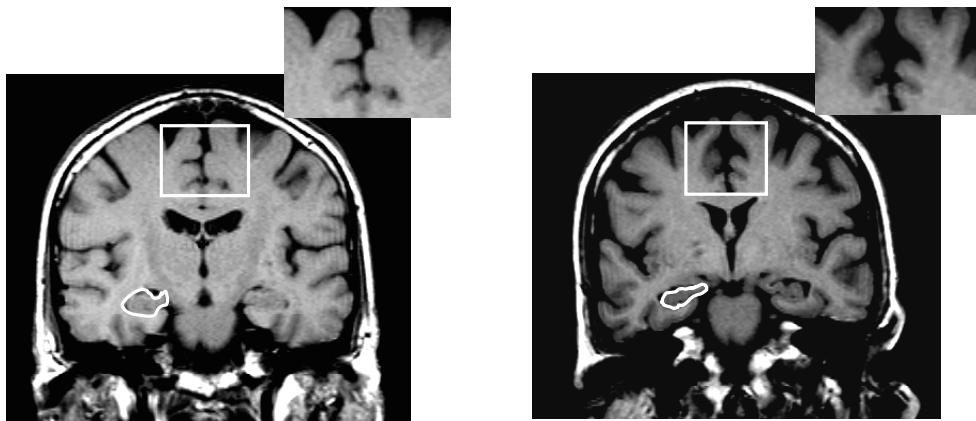


Abbildung 2: Hippocampus und Cingulum von Proband (links) und Patient (rechts)

Man erkennt neben der allgemeinen Hirnatrophie beim depressiven Patienten insbesondere im Cingulum und Hippocampus eine deutliche Volumenreduktion.

Verschiedene Studien zeigten bei unipolaren^{52, 84} und bipolaren^{84, 88} Patienten vermehrte fokale Hyperintensitäten im MRT, die allgemein als unspezifische Läsionen interpretiert werden.

1.4.1.2 Histologische Befunde

Histologischen Studien ergaben in verschiedenen Hirnregionen Auffälligkeiten bei affektiven Störungen. So fand sich im präfrontalen Cortex bei unipolaren und bipolaren Patienten eine verringerte Neuronengröße sowie bei bipolaren Patienten eine verminderte Dichte an Gliazellen³⁶.

Im Hippocampus von unipolar depressiven Patienten zeigte sich ein Verlust von Gliazellen¹⁸, bei bipolaren eine geringere Zahl an nonpyramidalen Zellen¹³.

Im anterioren Cingulum war bei depressiven Patienten die Gliazelldichte^{23, 70}, die Neuronengröße²³ und die Dichte nonpyramidaler Zellen¹⁴ erniedrigt.

1.4.2 Funktionelle Befunde

Bei Patienten mit depressiven Störungen konnte eine Reduktion des cerebralen Blutflusses sowohl global⁵⁴ als auch lokalisiert im dorsolateral präfrontalen Cortex²⁷ gezeigt werden.

Im Hippocampus nahm der regionale Blutfluss bei experimentell erzeugter negativer Stimmung zu ²⁷, hingegen ergab eine Studie mit älteren Patienten während einer längeren depressiven Episode einen verringerten Blutfluss ¹¹ in dieser Region.

Im anterioren Cingulum fand sich bei unipolar depressiven Patienten ein verminderter Glucosemetabolismus ⁵⁹ sowie bei älteren Patienten mit einer langdauernden depressiven Episode eine Abnahme des regionalen Blutflusses ¹¹. Es zeigte sich bei depressiven Patienten eine erniedrigte metabolische Aktivität ²⁹, eine andere Studie hingegen beschrieb einen reduzierten Metabolismus bei Besserung der depressiven Symptomatik ⁶⁰.

1.4.3 Metabolische Befunde

Bei der Untersuchung affektiver Störungen wurden in klinischen Studien vor allem die Metaboliten N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin, Creatin, Glutamin/Glutamat (Glx) und myo-Inositol (mI) betrachtet.

1.4.3.1 N-Acetyl-Aspartat

NAA ist allgemein als Marker für neuronale Integrität und Funktionalität anerkannt ^{12, 50}. Bei degenerativen Erkrankungen fand sich wegen des damit verbundenen Zellverlustes ein erniedrigtes NAA ⁷⁵.

Untersuchungen von Patienten mit depressiven Störungen ergaben weder im Frontallappen ⁴⁹ noch im anterioren Cingulum ⁸ Veränderungen des NAA. Im Hippocampus zeigte sich NAA auch nach EKT trotz Stimmungsverbesserung unverändert ³¹, bipolare Patienten im euthymen Zustand wiesen ein erniedrigtes NAA ²⁶ auf. Im Bereich der linken Amygdala konnte hingegen ein Anstieg des NAA nach erfolgreicher EKT nachgewiesen werden, während bei Patienten ohne Stimmungsverbesserung das NAA nicht verändert war ⁶¹. Bei gesunden Probanden bestand kein Zusammenhang zwischen positiven oder negativen Affekten und NAA im Frontal- oder Parietallappen ⁴⁴. Eine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit von NAA ließ sich ebenfalls nicht messen ³¹.

1.4.3.2 Cholin

Cholin bildet die Vorstufe für den Neurotransmitter Acetylcholin und den Membranbestandteil Phosphatidylcholin⁵⁰.

Bei unipolar depressiven Patienten fand sich im Frontallappen^{49, 86}, bei bipolaren im anterioren Cingulum⁸⁵ eine erhöhte Cholin-Menge. Ein Anstieg des Cholin im anterioren Cingulum ging bei bipolar depressiven Patienten mit einer Zunahme der Depressionsstärke im HAMD⁶⁶ einher, bei gesunden Probanden mit einer Abnahme positiver Affekte⁴⁵.

Im Gegensatz dazu zeigte sich im Hippocampus³¹ und in den Basalganglien⁷⁴ depressiver Patienten eine verminderte Cholin-Menge, welche im Laufe der Behandlung mit EKT³¹ bzw. antidepressiver Medikation⁷⁴ anstieg.

1.4.3.3 Creatin

Die Menge von Creatin, einem Metaboliten des Energiestoffwechsels, wird häufig als stabil angesehen⁵⁰ und in vielen Studien zu Metabolitenveränderungen als Referenzwert benutzt⁷⁶; anstatt die absoluten Mengen der untersuchten Metaboliten zu bestimmen, werden die Verhältnisse zu Creatin gebildet und interpretiert^{49, 66, 86}.

Allerdings fand sich im linken Frontallappen bipolarer Patienten in einer depressiven Episode im Vergleich zum euthymen Zustand eine signifikante Erniedrigung des Creatin³⁵, bei unipolar depressiven Patienten konnte nach erfolgreicher EKT ein statistischer Trend zu einem Creatin-Anstieg im linken Cingulum gezeigt werden⁷². Bei bipolaren Patienten im euthymen Zustand fand sich ebenfalls im Hippocampus beidseits ein erniedrigtes Creatin.²⁶ Eine andere Studie⁵⁵ ergab bei depressiven Patienten einen Trend zu einem erhöhten Creatin im Liquor.

1.4.3.4 Glutamin/Glutamat

Die Aminosäure Glutamin und der exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat lassen sich bei einer Feldstärke von 1.5 T spektroskopisch nicht klar unterscheiden, daher werden beide Metaboliten gemeinsam bestimmt und als Glx angegeben.

Bei schweren Depressionen ist der Stoffwechsel von Glutamat verändert². Es wurde eine erniedrigte Glx-Menge im anterioren Cingulum^{8, 72} sowie ein erhöhter Glx-Spiegel im Liquor⁵⁵ beobachtet.

Weiterhin wurde ein Anstieg des zuvor erniedrigten Glx im dorsolateral präfrontalen Cortex nach erfolgreicher EKT gefunden ⁶³. Des Weiteren wurde bei manischen Patienten ein erhöhtes Glx in dieser Region gefunden ⁶².

1.4.3.5 myo-Inositol

Die Funktion von mI ist weitgehend unbekannt, vermutlich ist es in die Second-Messenger-Systeme der Zelle involviert ⁵⁰. Bisher wurde nur in einer Studie ein erhöhtes mI bei depressiven Patienten festgestellt ⁴⁹.

2 Fragestellungen

Bei depressiven Patienten bestehen im Hippocampus und im linken Cingulum strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten, spektroskopische Untersuchungen zeigten in verschiedenen umschriebenen Hirnregionen veränderte Mengen an NAA, Cholin, Creatin, Glx und myo-Inositol, wobei die Veränderungen mit Stimmungsänderungen assoziiert waren.

Hippocampus und linkes Cingulum sind an der Modulation der Stimmung und an der Entstehung depressiver Störungen beteiligt.

EKT des Gehirns führte sowohl zur Besserung der depressiven Symptomatik als auch zur Zellneubildung im Hippocampus.

Es sollen daher Patienten im Laufe einer EKT-Serie mittels ¹H-MRS und MRT untersucht und folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

- Bestehen im Hippocampus oder im linken Cingulum strukturelle Unterschiede im Messvolumen zwischen depressiven Patienten und Normalprobanden und haben die Behandlung mit EKT oder die Schwere der Erkrankung einen Einfluss auf diese Parameter?
- Haben Alter und Geschlecht einen Einfluss? Gibt es Unterschiede zwischen unipolaren und bipolaren Patienten?
- Bestehen Zusammenhänge zwischen klinischen Parametern einerseits und Strukturparametern und Metaboliten andererseits?
- Gibt es Hinweise auf strukturelle Veränderungen nach einer bzw. sechs EKT?
- Lassen sich in den untersuchten Hirnregionen unterschiedliche Metabolitenmengen bei Patienten und Probanden finden? Welchen Einfluss hat die EKT-Behandlung auf die Metabolitenmengen? Besteht ein Zusammenhang zwischen klinischem Zustand und Metaboliten? Besteht eine Alters- oder Geschlechtsabhängigkeit?

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

14 Patienten mit einer depressiven Episode im Rahmen einer unipolar (n=8) oder bipolar (n=6) affektiven Störung und Indikation zur EKT wurden vor Beginn der Therapie, nach 6 EKT und am Ende der EKT-Serie untersucht. Alters- und geschlechtsgleiche Vergleichspersonen wurden evaluiert.

Neben psychometrischen Tests wurden Strukturparameter des Gehirns (Anteil weißer und grauer Substanz sowie Liquor im Messvolumen) ermittelt und Metabolitenmengen im linken und rechten Hippocampus sowie im linken Cingulum mittels Single-Voxel ¹H STEAM (stimulated echo acquisition mode) Spektroskopie gemessen. Mittels Diffusions- und FLAIR-gewichteter MRT wurde das mögliche Vorhandensein von Läsionen im Gehirn untersucht.

3.2 Patienten und Probanden

Im Rahmen der Studie wurden Patienten untersucht, die sich im Zeitraum von Februar 2001 bis März 2002 in stationärer Behandlung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt) des Universitätsklinikums Münster befanden.

Alle Patienten erfüllten zum Studienzeitpunkt die diagnostischen Kriterien nach DSM-IV ⁶ für eine schwere depressive Episode (klinische Details siehe Anhang). Die Diagnose wurde anhand einer Checkliste für DSM-IV Diagnostik ³⁸ gestellt. Sämtliche Psychopharmaka wurden 4.8 ± 3.9 Tage vor der ersten MRS abgesetzt; 6 Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung frei von Psychopharmaka, 7 erhielten Lorazepam (maximal 1.5 mg/d), 2 Patienten weitere psychotrope Medikamente (Details siehe Anhang 7.2). Für Lorazepam konnte gezeigt werden, dass es als Sedativum für ¹H-MRS Untersuchungen psychiatrischer Patienten geeignet ist, da es die untersuchten Metabolitenmengen nicht signifikant beeinflusst ¹⁶.

Bei allen Patienten bestand klinisch die Indikation zur EKT, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes durchgeführt wurde.

Zur Erhebung der klinisch bedeutsamen Daten wurden Interviews und klinische Untersuchungen verwendet und unter anderem Alter, Geschlecht, allgemeine körperliche Befunde, Begleiterkrankungen und –medikation, psychiatrische Diagnose und Medikation sowie anamnestische Daten erfasst.

Zusätzlich wurden 20 Normalprobanden untersucht. Psychiatrische und neurologische Erkrankungen wurden anhand eines standardisierten Interviews ausgeschlossen.

Patienten und Probanden wurden ausführlich über den Zweck der Studie, die verschiedenen Untersuchungsmethoden sowie die damit verbundenen Risiken aufgeklärt und erklärten schriftlich ihre Bereitschaft zur Teilnahme.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Münster genehmigt.

Teilweise ließen sich bei einzelnen Versuchspersonen nicht für jede Hirnregion auswertbare Daten erheben. Um trotzdem möglichst alters- und geschlechtsgleiche Vergleichsgruppen bilden zu können, wurden den untersuchten Patienten für jede Region in Alter und Geschlecht angeglichene Probanden zugeordnet. Durchschnittsalter und Geschlechtszusammensetzung der verschiedenen Vergleichsgruppen sind *Tabelle 1* zu entnehmen. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Altersunterschied.

		Patienten			Probanden		
		<i>n</i>	<i>m</i>	<i>Alter</i>	<i>n</i>	<i>m</i>	<i>Alter</i>
Gesamtkollektiv		14	7	57.36 ± 11.21	20	10	53.45 ± 10.63
Hippocampus links	<i>alle</i>	14	7	57.36 ± 11.21	11	7	51.55 ± 8.89
	<i>unipolar</i>	8	4	57.50 ± 11.94	8	4	54.62 ± 7.37
	<i>bipolar</i>	6	3	57.17 ± 11.27	6	2	56.67 ± 7.31
Hippocampus rechts	<i>alle</i>	14	7	57.36 ± 11.21	9	6	51.44 ± 4.22
	<i>unipolar</i>	8	4	57.50 ± 11.94	8	5	52.00 ± 4.14
	<i>bipolar</i>	6	3	57.17 ± 11.27	6	3	52.67 ± 4.63
Cingulum links	<i>alle</i>	10	4	57.20 ± 12.38	10	4	55.10 ± 12.06
	<i>unipolar</i>	4	1	57.25 ± 15.76	4	0	55.50 ± 16.03
	<i>bipolar</i>	6	3	57.17 ± 11.27	6	3	57.33 ± 10.63

Tabelle 1: Alter und Geschlecht der Vergleichsgruppen

3.3 Elektrokrampftherapie

Zur Durchführung der EKT wurde ein Gerät mit Kurzimpuls (biphasischer Rechteckimpuls, 1.5 ms) (Thymatron IV, Somatics, Lake Bluff, Ill, USA) eingesetzt; ein standardisiertes Narkoseschema (Methohexital 0.5-1.5 mg/kg KG, Succinylcholin 0.5-1.0 mg) wurde angewandt.

Die Stimulation wurde unilateral rechts über der nichtdominanten Hirnhemisphäre begonnen, bei 6 Patienten wurde vorübergehend zu einer bilateralen Stimulation gewechselt. In der ersten Sitzung wurde durch Stimulustitration die Krampfschwelle festgelegt, in den weiteren Sitzungen betrug die Stimulationsenergie das 2-3fache der Initialdosis. Motorische (Cuff-Methode) und cerebrale Krampfdauer (EEG-Monitoring) wurden überwacht und eine Dauer von mindestens 25-30 Sekunden als aus therapeutischer Sicht ausreichend angenommen; wurde die erforderliche Krampfdauer nicht erreicht, wurde die Stimulusenergie entsprechend angepasst.

Bei Teilremission wurde nach 6 EKT überlappend antidepressive Medikation bis zum Ende der EKT-Serie gegeben (mittlere Anzahl der EKT = 9.6 ± 4.4).

3.4 Bestimmung der Zusammensetzung der untersuchten

Hirnregionen

Um die bei den einzelnen Versuchspersonen variierende Voxelkomposition in der Auswertung berücksichtigen zu können, wurde mit Hilfe eines halbautomatischen Segmentierungsprogramms (Prof. Dr. M. Fiebich, FH Gießen, Fachrichtung Medizinische Physik) auf zweidimensionalen MR-Bildern in verschiedenen Schichten des Voxels der prozentuale Anteil an grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor bestimmt und in Volumenanteile umgerechnet. Alle Segmentierungen wurden vom selben Untersucher unter identischen Bedingungen durchgeführt.

3.5 Bestimmung der Ventrikel-Brain-Ratio

Als Indikator für die allgemeine Hirnatrophie wurde auf den MR-Bildern das Verhältnis von Durchmesser der Seitenventrikel und Durchmesser des Gehirns bestimmt und als Ventrikel-Brain-Ratio angegeben (VBR) ⁹⁵.

3.6 Protonen Magnetresonanztomographie

Die MRS ist eine für den Patienten ungefährliche Methode, die nicht invasiv und in vivo die quantitative Bestimmung intracerebraler Metaboliten erlaubt. Sie wurde in der Vergangenheit unter anderem zur Erforschung verschiedener psychiatrischer Erkrankungen wie der Demenz, der Schizophrenie und der affektiven Störungen genutzt ⁵⁸.

3.6.1 Das Magnetresonanzphänomen

Atomkerne mit ungerader Anzahl an Protonen besitzen magnetische Eigenschaften. Sie rotieren um ihre eigene Achse und erzeugen dabei ein kleines magnetisches Feld. Werden sie einem externen Magnetfeld, z.B. eines Magneten eines MR-Gerätes, ausgesetzt, beginnen sie um die Achse dieses Magnetfeldes zu kreisen. Werden Atomkerne, die sich in einem solchen Gleichgewichtszustand befinden, kurzen Radioimpulsen hoher Intensität ausgesetzt (deren Frequenz einer für den jeweils untersuchten Atomkern bestimmten Frequenz (Larmor-Frequenz) entsprechen sollte), werden sie kurzzeitig aus der Richtung des äußeren Magnetfeldes abgelenkt; nach Ausschalten des Impulses kippen sie wieder in ihre ursprüngliche Position zurück. Bei diesem Prozess werden Radiosignale emittiert. Die Frequenz dieser Radiosignale hängt sowohl von den chemischen und physikalischen Eigenschaften des Atomkernes als auch von der Stärke des einwirkenden Magnetfeldes ab. Die Absorption und Wiederaussendung solcher Radiowellen bilden das Grundphänomen, welches für die anschließende Auswertung genutzt werden kann. Die von der zu untersuchenden Probe ausgesandten MR-Signale werden von einem hochempfindlichen Radiofrequenzempfänger aufgenommen, in eine digitale Form umgewandelt und nach weiterer elektronischer Verarbeitung als Spektrum oder MRT-Bild dargestellt ⁷⁰.

3.6.2 Das Magnetresonanzspektrum

Wasserstoffatome (Protonen) haben magnetische Eigenschaften und kommen in nahezu jedem organischen Molekül vor. Daher eignen sie sich besonders gut zur Untersuchung organischen Gewebes.

Dort liegen sie in der Regel nicht als einzelne Atome vor, sondern sind in chemischen Molekülen gebunden. Jedes Proton ist durch Bindung an andere Atome verschiedenen Magnetfeldern ausgesetzt. Jedes Molekül wiederum hat eine bestimmte Anzahl an Protonen und sendet somit, abhängig von der Protonenzahl und der Art der Magnetfelder, denen die einzelnen Protonen ausgesetzt sind, nach Anregung Radiosignale charakteristischer Frequenz aus. Wird ein Gewebe wie das Gehirn, das eine Vielzahl unterschiedlicher chemischer Stoffe enthält, spektroskopisch vermessen, sendet dieses eine Vielzahl unterschiedlicher Frequenzen aus.

Diese spektroskopischen Rohdaten wurden in einem automatischen Programm nach einem Linear-Combination (LC)-Modell (Version 5.2-2, S.W. Provencher) bearbeitet⁷⁶. Dabei wird nach Wirbelstromkompensation eine Frequenzanalyse durch Fast-Fourier-Transformation durchgeführt; nach anschließender Phasen- und Basislinienkorrektur werden die Daten als Spektrum dargestellt. *Abbildung 3* zeigt das MR-Spektrum des linken Hippocampus eines gesunden Probanden.

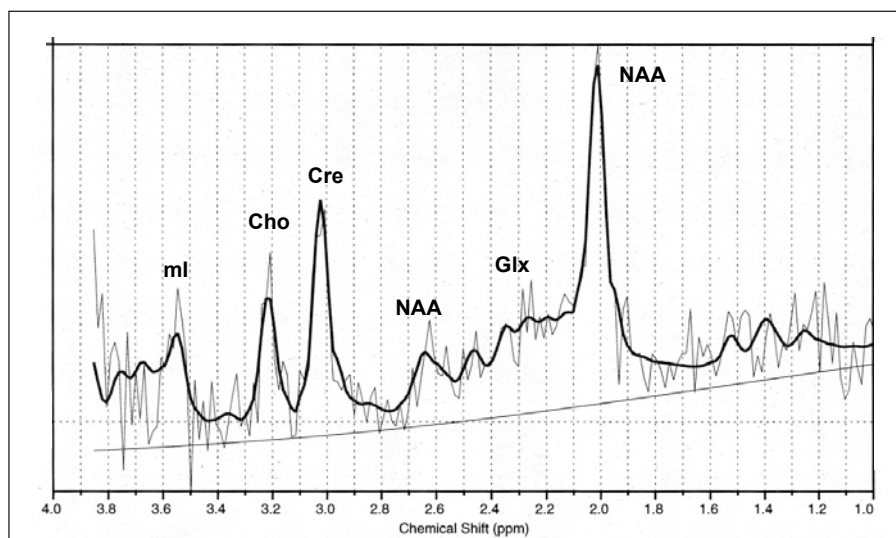


Abbildung 3: MR-Spektrum des linken Hippocampus eines gesunden Probanden, Zuordnung s. Tab. 2

Die in dieser Arbeit untersuchten Metaboliten stellen sich als deutliche „Peaks“ bei spezifischen Frequenzen dar. Die Lage der verschiedenen Frequenzen mit ihrer charakteristischen Verteilung wird als „chemische Verschiebung“ (chemical shift) in parts per million (ppm) angegeben. Zur Bestimmung der chemischen Verschiebung wird weltweit einheitlich die Resonanzfrequenz von Tetramethylsilan (TMS) als Referenz verwendet und deren chemische Verschiebung als 0 ppm definiert.

Die chemischen Verschiebungen der andern Moleküle errechnen sich nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Resonanzfrequenz(Molekül)} - \text{Resonanzfrequenz(TMS)}}{\text{Resonanzfrequenz(TMS)}}$$

Die Werte für die untersuchten Metaboliten sind *Tabelle 2* zu entnehmen.

Metabolit	Chemische Verschiebung (ppm)
N-Acetyl-Aspartat (NAA)	2.02; 2.53
Glutamat/Glutamin (Glx)	2.1-2.5; 3.8
Creatin (Cre)	3.04
Cholin (Cho)	3.22
Myo-Inositol (ml)	3.56

Tabelle 2: Chemische Verschiebung der Metaboliten

3.6.3 Durchführung der Messung:

Alle Messungen wurden vom selben Untersucher unter identischen Bedingungen durchgeführt. Die Patienten wurden zu mehreren Zeitpunkten gemessen. Die erste Messung wurde am Tag vor der ersten EKT durchgeführt. Die zweite Messung wurde bei 3 Patienten nach der fünften, bei 7 Patienten nach der sechsten und bei 4 Patienten nach der siebten EKT durchgeführt; die uneinheitlichen Messzeitpunkte ließen sich aus klinischen Gründen nicht vermeiden. Durchschnittlich fand die zweite Messung nach 6.07 ± 0.7 EKT statt, im Folgenden wird von der Messung „nach 6 EKT“ gesprochen. Die dritte Untersuchung fand nach Ende der EKT Behandlung (mittlere Anzahl der EKT = 9.6 ± 4.4) statt.

In der MRS wurde durch entsprechende Einstellung des Magnetfeldes ein jeweils genau definiertes Messvolumen untersucht, dieses wird als Voxel bezeichnet.

Die Untersuchungen wurden mit einem 1.5 Tesla Gerät (Magnetom SP, Siemens, Erlangen, FRG) durchgeführt. Es wurde die STEAM-Technik (Messparameter: Echozeit: 20 ms, Repetitionszeit: 2.5 s, Voxelgröße (Volume of Interest, VOI): 3.375 cm³, Anzahl der Messdurchgänge: 128) angewandt, eine Lokalisationsmethode, die drei 90° Impulse entlang der Raumachsen zur Anregung benutzt. Diese Methode erlaubt kurze Echozeiten und erreicht dadurch ein hohes Signal im Verhältnis zum Hintergrundrauschen⁷⁷.

Mit Hilfe während der Messung erzeugter MRT-Bildern wurden die Voxel im linken und rechten Hippocampus und im linken Cingulum positioniert, wobei sich an charakteristischen Strukturen im Gehirn orientiert wurde²⁴. Das Voxel im Hippocampus wurde in den Teil positioniert, der der Amygdala angrenzt, das im Cingulum senkrecht zur Spitze des Corpus callosum. Die Repositionierung für die Folgemessungen wurde auf die gleiche Weise vorgenommen und visuell durch zwei Untersucher kontrolliert. *Abbildung 3a* und *3b* zeigen die entsprechende Positionierung der Voxel im MRT.

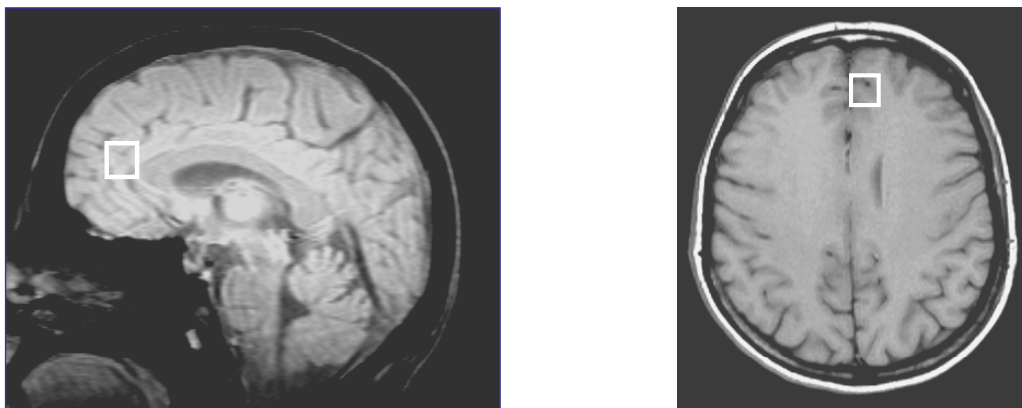


Abbildung 3a: Voxelposition im linken Cingulum

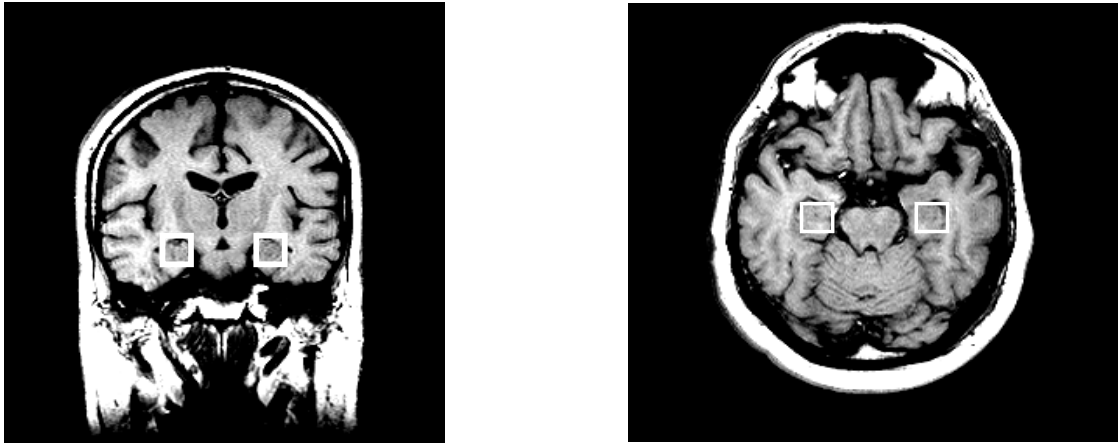


Abbildung 3b: Voxelposition im Hippocampus

3.6.4 Bestimmung der Metabolitenmengen

Die Metabolitenmengen wurden anhand Linearkombination von Referenzspektren der einzelnen Metaboliten bestimmt. Die Referenzspektren wurden solange variiert, bis das gemessene und das errechnete Spektrum die geringste Abweichung aufwiesen (LC-Modell, Provencher)⁷³. Die Ergebnisse wurden für die Beladung der Spule⁶⁴ sowie den Anteil Liquor im Voxel korrigiert, auf den Anteil grauer Substanz bezogen⁹⁶ und in IU (institutional units) angegeben.

3.7 Charakterisierung der untersuchten Metaboliten

3.7.1 N-Acetyl-Aspartat

NAA gilt als Markersubstanz intakter Neuronen und wurde erstmals 1956 von Tallan⁹⁰ beschrieben. Koller et al.⁴⁷ stellten fest, dass in grauer Substanz eine höhere Konzentration dieses Stoffes vorliegt als in weißer. Aus ihren Experimenten folgerten sie, dass NAA hauptsächlich Bestandteil von Neuronen sein müsse und extraneuronal kaum zu finden sein dürfte. In Verbindung mit Glutamat, dem wichtigsten zentralnervösen exzitatorischen Transmitter, findet man NAA als NAA-Glutamat (NAAG). Choi²¹ diskutierte daher die Möglichkeit, dass NAAG eine im Neuron gelegene Speicherform für Glutamat ist und so die Zelle vor den toxischen Wirkungen, die Glutamat schon in physiologischen Konzentrationen ausüben kann, schützt.

Die Stärke des NAA-Signals wird als Maß für den Bestand funktionsfähiger Neuronen betrachtet⁵⁰.

3.7.2 Cholin

Da die N-Methyl-Gruppen aller cholinhaltigen Moleküle die gleiche Resonanzfrequenz haben, repräsentiert das Cholin-Signal kein bestimmtes Molekül, sondern den gesamten Cholin-Pool; die beiden wichtigsten Moleküle sind Acetylcholin, der am längsten bekannte Neurotransmitter und Phosphatidylcholin, das als integraler Bestandteil der Zellmembran ubiquitär ist⁵⁰.

3.7.3 Creatin

Creatin wird zum Teil mit der Nahrung aufgenommen, zum Teil in Leber, Nieren und Pankreas synthetisiert. In Verbindung mit Phosphatgruppen dient es als Creatinphosphat in Neuronen und Muskulatur als Energiespeicher zur Pufferung von ATP und ADP. Das Enzym Creatinkinase synthetisiert Creatinphosphat aus Creatin und ATP. Die Creatinkonzentration wird häufig als stabil angenommen, weshalb dessen Signal als Referenz für die Bestimmung von Metabolitenmengen gebräuchlich ist⁵⁰.

3.7.4 Glutamin/Glutamat

Den Aminosäuren Glutamin und Glutamat können im Spektrum mehrere Resonanzen zugeordnet werden. Die Resonanzen der beta- und gamma-Methylgruppen erscheinen bei 2.1 ppm und 2.5 ppm, die der alpha-Methylgruppe im Bereich um 3.8 ppm. Die Quantifizierung des Glutamins ist zur Zeit nur anhand der beta-Methylgruppe bei 2.45 ppm möglich, da hier keine sonstigen Resonanzen auftreten⁵⁰. Eine Auftrennung in Glutamat und Glutamin war mit der MRS unter den verwendeten Bedingungen (Feldstärke von 1.5 T) nicht möglich, daher wurden beide Substanzen gemeinsam bestimmt und als Glx ausgewertet.

3.7.5 myo-Inositol

Das mI-Signal erscheint bei einer chemischen Verschiebung von 3.56 ppm. 70% des Signals stammen dabei vom mI selbst, 15 % vom mI-Monophosphat. Für den restlichen Anteil des Signals ist die Aminosäure Glycin verantwortlich, die bei einer chemischen Verschiebung von 3.55 ppm nicht eindeutig von mI unterschieden werden kann. MI ist in Inositoldiphosphat und Diacylglycerol Bestandteil eines second-messenger Systems und verbindet somit extrazelluläre Hormonaktivitäten mit intrazellulären Mechanismen. MI könnte also als reine Speicherform für second-messenger Stoffe fungieren. Auch wird eine Funktion als intrazellulärer Osmoregulator und als Speicherform für Glucose diskutiert⁵⁰.

3.8 Diffusions- und FLAIR gewichtete Magnetresonanztomographie

Mit Hilfe der diffusionsgewichteten MRT lassen sich bewegte Flüssigkeiten gut darstellen. Dieses Verfahren wurde genutzt, um auf frische Läsionen nach der 1. EKT zu untersuchen. Nachdem sich bei den ersten 5 Patienten keine Diffusionsstörungen nach der 1. EKT finden ließen, wurde diese Untersuchung nicht fortgesetzt, um die ohnehin schon große psychische Belastung der Patienten zu reduzieren.

Stattdessen wurden nur die FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) - gewichtete MRT vor und nach 6 EKT durchgeführt. Dabei wurden die sichtbaren Läsionen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ausgezählt.

Bei den FLAIR-Sequenzen wird durch bestimmte physikalische Verfahren das Signal von freiem Wasser fast völlig unterdrückt. Diese Methode erlaubt besonders gut den Nachweis von signalintensiven Parenchym-läsionen wie Kontusionen, Ischämien oder Ödemzonen sowie von Veränderungen, die an die Liquorräume angrenzen. Auch gliöse Veränderungen kommen akzentuiert zur Darstellung^{30, 69}.

3.9 Psychologische Untersuchungen

Alle psychologischen Testungen wurden vom selben Untersucher unter identischen Bedingungen durchgeführt.

3.9.1 Messinstrumente zur Einschätzung der Schwere der Depression

3.9.1.1 Montgomery and Asberg Depression-Rating-Scale

Die Montgomery and Asberg Depression-Rating-Scale (MADRS) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur psychometrischen Beurteilung depressiver Symptome. Auf Grundlage einer psychiatrischen Exploration schätzt der Beurteiler bei 10 Items mit einer Ausprägung von 0-6 den Schweregrad des jeweiligen Symptoms ein, wobei hohe Zahlenwerte einen hohen Schweregrad bedeuten

Die originale englische sowie die deutsche Version haben sich als Messinstrumente von hoher Reliabilität und Validität⁷⁸ in der Praxis bewährt.

3.9.1.2 Hamilton Depression Scale

Die Hamilton Depression Scale (HAMD) ist ebenfalls eine Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung depressiver Symptome. Obwohl weltweit eingesetzt, wird sie zunehmend kritisch beurteilt, unter anderem aufgrund inhaltlicher Probleme wie unbefriedigende differentialdiagnostische Aspekte⁶⁵.

Zwischen den Ergebnissen in HAMD und MADRS zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0.937 eine hochsignifikante ($p < 0.01$) Korrelation.

3.9.1.3 Mini-Mental State Examination

Die Mini-Mental State Examination (MMSE) ist ein häufig gebrauchtes Screening-Verfahren zur Erfassung kognitiver Störungen und Schweregraden von Demenz. Innerhalb von 5-10 Minuten werden Fragen und Aufgaben in verschiedenen Bereichen wie Orientierung, Sprache und Rechnen vorgegeben und die erreichten Punkte zu einem Globalscore von 0-30 verrechnet³². Bei Werten < 27 wird von einer leichten Demenz ausgegangen.

3.10 Statistische Auswertung der Daten

Die Analyse der Daten wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (SPSS 10.0 for Windows, SPS Inc., Chicago, Ill, USA) durchgeführt. Jede untersuchte Hirnregion wurde einzeln ausgewertet.

Nach Durchführung des Testes nach Shapiro-Wilk (Test auf Normalverteilung für Stichproben mit 50 oder weniger Beobachtungen) konnte nur für wenige Variablen Normalverteilung vorausgesetzt werden, auch dann nur mit grenzwertiger Signifikanz. Um falsche Interpretationen der Daten zu verhindern, wurden zur Auswertung nichtparametrische Test eingesetzt. Diese setzten im Gegensatz zu parametrischen keine bestimmte Verteilung der Daten voraus.

Vergleiche zwischen unverbundenen Stichproben, z.B. zwischen Patienten und Probanden oder unipolaren und bipolaren Patienten, wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Daten, die bei derselben Personengruppe erhoben wurden, so z.B. bei Verlaufsbeobachtungen oder Vergleichen unterschiedlicher Hirnregionen derselben Versuchsperson, wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben interpretiert.

Zur Überprüfung auf Korrelation zweier Variablen wurde der Korrelationskoeffizient rho (ρ) nach Spearman (nichtparametrische Korrelation) bestimmt und der Zusammenhang auf statistische Signifikanz geprüft.

In sämtlichen Tests wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ ein statistisch signifikantes Ergebnis angenommen, bei $p < 0.10$ ein statistischer Trend.

Alle Auswertungen wurden für das gesamte Patientenkollektiv sowie getrennt nach unipolar und bipolar depressiv durchgeführt.

Vergleiche wurden sowohl zwischen unipolaren und bipolaren Patienten als auch zwischen Patienten und Probanden angestellt. Für diese Vergleiche wurde aus dem Probandenkollektiv für jede Hirnregion eine bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung optimale Untergruppe ausgewählt.

Es wurden die Strukturparameter VBR, Anteil graue Substanz, weiße Substanz und Liquor sowie Metabolitenmengen bei Patienten und Probanden analysiert.

Untersucht wurden ebenfalls EKT-Parameter, des Weiteren wurde geprüft, ob sich im Laufe der EKT-Behandlung quantitative Veränderungen der Metaboliten zeigten und ob Zusammenhänge mit dem klinischen Zustand der Patienten bestanden. Dazu wurden anhand der Werte im MADRS Behandlungserfolge nach EKT definiert. Teilresponse wurde angenommen bei einer Abnahme des MADRS-Wertes auf ≤ 90 % des Ausgangswertes, Response bei einer Abnahme auf ≤ 40 %. Zusätzlich wurden, unabhängig vom klinischen Erfolg der EKT, die Messergebnisse nach 6 EKT sowie am Ende der EKT-Serie mit den Werten vor EKT verglichen.

Weiterhin wurde analysiert, ob Zusammenhänge zwischen den Messergebnissen und klinischen Daten wie Alter, Geschlecht oder anamnestischen Daten einerseits und EKT-Parametern wie Krampfdauer oder Anzahl an EKT andererseits bestanden.

Schließlich wurde überprüft, ob im Laufe der EKT-Behandlung im Diffusions- oder FLAIR-gewichteten MRT neue Läsionen sichtbar wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung von Patienten und Probanden

Insgesamt wurden 14 Patienten und 20 Probanden untersucht. Die statistische Auswertung wurde für jede Hirnregion einzeln durchgeführt, jeweils für alle untersuchten Patienten gemeinsam und zusätzlich differenziert in unipolar und bipolar depressiv.

Jede Vergleichsgruppe wurde mittels Mann-Whitney-U-Test auf Altersgleichheit untersucht. Es ließ sich für keine der Gruppen ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Probanden nachweisen, d.h., Altersunterschiede waren in der vorliegenden Studie kein wesentlicher Einflussfaktor (Confounder).

Die klinischen Charakteristika der Patienten sowie die psychotrope Medikation sind dem *Anhang* zu entnehmen.

Es zeigte sich, dass sich bei bipolaren Patienten die Krankheit früher manifestierte; sowohl Krankheitsdauer als auch die Anzahl an depressiven Phasen war deutlich höher. Der MADRS war bei bipolaren Patienten, trotz vergleichbarem Ausgangswert vor EKT, am Ende der EKT Serie signifikant niedriger. Bipolare Patienten schienen auf die EKT besser zu respondieren. Des Weiteren benötigten sie zum Erreichen eines klinischen Erfolges eine geringere Anzahl an EKT. Der Unterschied der Gesamtzahl an EKT erreichte statistisch einen deutlichen Trend.

Im MMSE erreichten die untersuchten Patienten einen Punktwert von 28.5 ± 1.7 , nur zwei Patienten lagen zu jeweils einem Messzeitpunkt unter 27. Kognitive Störungen oder Demenz waren kein Confounder in dieser Studie

Außer Benzodiazepinen oder analogen Medikamenten erhielt nur ein Patient zum Zeitpunkt der ersten Messung ein weiteres Pharmakon. Bei drei Patienten unterschied sich die Medikation zwischen erster und zweiter Messung. Sieben Patienten erhielten zu allen drei Messzeitpunkten vergleichbare Medikamente.

4.2 Strukturparameter

4.2.1 Ventrikel-Brain-Ratio

Die VBR als Parameter für die allgemeine Hirnatrophie wurde verglichen. Es ergab sich im Mann-Whitney-U-Test bei Patienten (0.22 ± 0.05) eine signifikant ($p = 0.018$) höhere VBR als bei Probanden (0.18 ± 0.05).

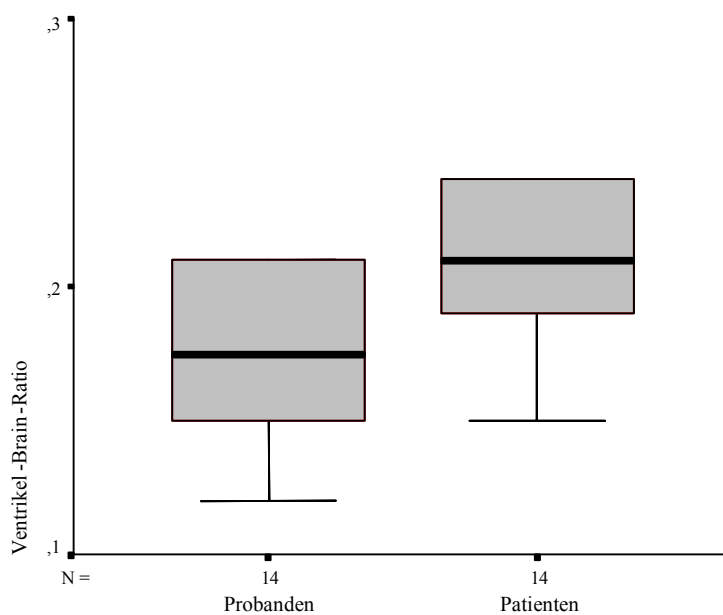


Abbildung 4: VBR bei Probanden und Patienten

Zwischen der VBR bei unipolar (0.22 ± 0.05) und bipolar depressiven Patienten (0.23 ± 0.05) bestand kein signifikanter Unterschied.

Eine signifikante Korrelation zwischen Alter und VBR ließ sich weder bei Patienten ($\rho = -0.091$, $p = 0.901$) noch Probanden ($\rho = 0.034$, $p = 0.887$) nachweisen.

4.2.2 Gewebzusammensetzung

Um auf Unterschiede in der Hirngewebzusammensetzung zu prüfen, wurde der prozentuale Anteil an grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor am Gesamtvolumen des jeweils untersuchten Voxels berechnet.

Die strukturelle Zusammensetzung der verschiedenen Voxel ist in *Tabelle 3a -c* dargestellt.

<i>alle Patienten</i>		Probanden	Patienten vor EKT	Patienten nach 6 EKT
		<i>n = 11</i>	<i>n = 14</i>	<i>n = 14</i>
Hippocampus links	<i>graue Substanz (%)</i>	47.58 ± 5.89	50.16 ± 8.97	47.78 ± 8.08
	<i>weiße Substanz (%)</i>	41.98 ± 7.21	35.63 ± 9.95	36.98 ± 8.11
	<i>Liquor (%)</i>	10.41 ± 3.54	14.21 ± 8.27	15.23 ± 7.90
		<i>n = 9</i>	<i>n = 14</i>	<i>n = 12</i>
Hippocampus rechts	<i>graue Substanz (%)</i>	44.93 ± 5.56	47.01 ± 7.43	48.76 ± 6.98
	<i>weiße Substanz (%)</i>	46.62 ± 6.06	36.56 ± 8.96 ^a	33.17 ± 7.82
	<i>Liquor (%)</i>	9.19 ± 3.41	16.42 ± 6.70 ^b	18.10 ± 7.13
		<i>n = 10</i>	<i>n = 10</i>	<i>n = 10</i>
Cingulum links	<i>graue Substanz (%)</i>	30.80 ± 8.00	36.53 ± 8.62	35.61 ± 6.16
	<i>weiße Substanz (%)</i>	63.96 ± 7.09	54.95 ± 9.58 ^c	53.60 ± 8.23
	<i>Liquor (%)</i>	4.04 ± 2.56	8.52 ± 6.26	10.79 ± 8.30

^asignifikant unterschiedlich zu Probanden (p = 0.006)

^bsignifikant unterschiedlich zu Probanden (p = 0.007)

^csignifikant unterschiedlich zu Probanden (p = 0.041)

Tabelle 3a: Voxelzusammensetzung, Patienten (uni- und bipolar)

<i>unipolare Patienten</i>		Probanden	Patienten vor EKT	Patienten nach 6 EKT
		<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 8
Hippocampus links	<i>graue Substanz (%)</i>	47.81 ± 6.58	47.86 ± 9.25	47.84 ± 9.97
	<i>weiße Substanz (%)</i>	40.94 ± 7.88	39.40 ± 9.75	38.36 ± 8.37
	<i>Liquor (%)</i>	11.22 ± 3.89	12.74 ± 6.53	13.79 ± 6.35
		<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 12
Hippocampus rechts	<i>graue Substanz (%)</i>	44.39 ± 5.68	48.05 ± 9.02	48.87 ± 8.90
	<i>weiße Substanz (%)</i>	46.90 ± 6.42	37.66 ± 10.63	35.15 ± 9.41
	<i>Liquor (%)</i>	9.55 ± 3.46	14.29 ± 6.21	15.97 ± 7.10
		<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 4
Cingulum links	<i>graue Substanz (%)</i>	34.65 ± 4.40	31.15 ± 4.99 ^a	31.63 ± 5.90
	<i>weiße Substanz (%)</i>	60.38 ± 6.73	61.31 ± 5.36 ^b	59.22 ± 6.05
	<i>Liquor (%)</i>	4.75 ± 3.23	7.53 ± 9.31	9.14 ± 10.43

^asignifikant unterschiedlich zu bipolaren Patienten (s. Tab. 3c) (p = 0.033)

^bim Trend unterschiedlich zu bipolaren Patienten (s. Tab. 3c) (p = 0.055)

Tabelle 3b: Voxelzusammensetzung, Patienten (unipolar)

<i>bipolare Patienten</i>		Probanden	Patienten vor EKT	Patienten nach 6 EKT
		<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 6
Hippocampus links	<i>graue Substanz (%)</i>	46.71 ± 7.39	53.22 ± 8.35	47.70 ± 5.52
	<i>weiße Substanz (%)</i>	42.20 ± 8.05	30.60 ± 8.44	35.14 ± 8.10
	<i>Liquor (%)</i>	11.06 ± 2.93	16.18 ± 10.51	17.15 ± 9.91
		<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 5
Hippocampus rechts	<i>graue Substanz (%)</i>	42.45 ± 4.91	45.63 ± 5.08	48.51 ± 3.88
	<i>weiße Substanz (%)</i>	48.26 ± 6.94	35.12 ± 6.79 ^a	30.39 ± 4.37
	<i>Liquor (%)</i>	9.26 ± 3.86	19.25 ± 6.78 ^b	21.09 ± 6.70
		<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 6
Cingulum links	<i>graue Substanz (%)</i>	31.65 ± 8.47	40.12 ± 8.96	38.26 ± 5.16
	<i>weiße Substanz (%)</i>	61.75 ± 5.16	50.71 ± 9.70 ^c	49.86 ± 7.60
	<i>Liquor (%)</i>	4.70 ± 3.00	9.18 ± 4.14	11.89 ± 7.43

^asignifikant unterschiedlich zu Probanden (p = 0.010)

^bsignifikant unterschiedlich zu Probanden (p = 0.010)

^csignifikant unterschiedlich zu Probanden (p = 0.037)

Tabelle 3c: Voxelzusammensetzung, Patienten (bipolar)

Zusätzlich wurden die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit sowie Unterschiede zwischen den einzelnen Patientenuntergruppen untersucht.

4.2.2.1 Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

Probanden

Im linken Hippocampus fand sich keine Korrelation zwischen Alter und Strukturparametern.

Dagegen zeigte sich im rechten Hippocampus bei den Probanden eine positive Korrelation von Alter und Anteil weißer Substanz am Voxelvolumen ($\rho = 0.828$, $p = 0.006$) und eine negative Assoziation mit dem Anteil grauer Substanz, allerdings ohne Signifikanz zu erreichen ($\rho = -0.603$, $p = 0.086$).

Im linken Cingulum bestand eine positive Korrelation ($\rho = 0.632$, $p = 0.050$) zwischen Alter und Liquoranteil.

Weitere Altersabhängigkeiten bestanden nicht.

Zwischen männlichen und weiblichen Probanden fand sich kein Unterschied bezüglich der Voxelkomposition.

Patienten

Weder im linken noch im rechten Hippocampus fanden sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Alter und Voxelkomposition.

Im linken Cingulum zeigt sich für den Liquoranteil eine positive Korrelation zum Alter. Diese war bei bipolaren Patienten ($\rho = 1.000$, $p < 0.010$) signifikant, sowohl bei unipolaren Patienten ($\rho = -0.949$, $p = 0.051$) als auch bei Betrachtung aller Patienten ($\rho = 0.559$, $p = 0.093$) zeigte sich ein Trend.

Eine Geschlechtsabhängigkeit ließ sich auch bei den Patienten nicht finden.

4.2.2.2 Vergleich der Patienten und Probanden

In allen drei untersuchten Hirnregionen zeigte sich bei Patienten im Vergleich zu Probanden ein geringerer Anteil weißer Substanz bei gleichzeitig höherem Liquoranteil. Dieses Ergebnis fand sich, ausgenommen des linken Cingulums unipolarer Patienten, bei allen Patientengruppen (s. *Tabelle 3a-c*).

In allen drei untersuchten Hirnregionen stellte sich dieser Unterschied zwischen bipolaren Patienten und Probanden ausgeprägter als bei unipolaren Patienten dar (s. *Tabelle 3b und 3c*).

Beim Anteil grauer Substanz zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Probanden.

Zur Illustration sind auf den folgenden Seiten die Ergebnisse für den rechten Hippocampus bei bipolaren Patienten graphisch dargestellt.

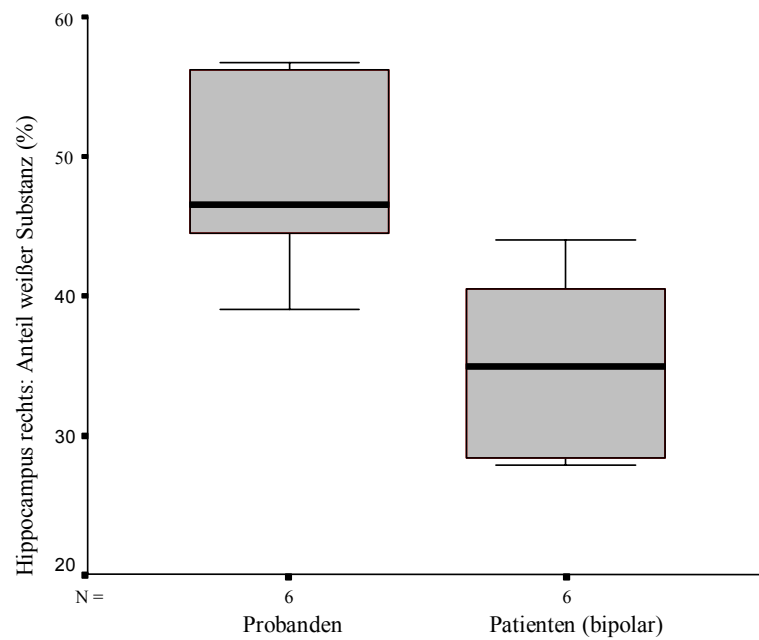


Abbildung 5a: Patienten (bipolar) und Probanden, Voxelanteil weiße Substanz, Hippocampus rechts, $p=0.010$

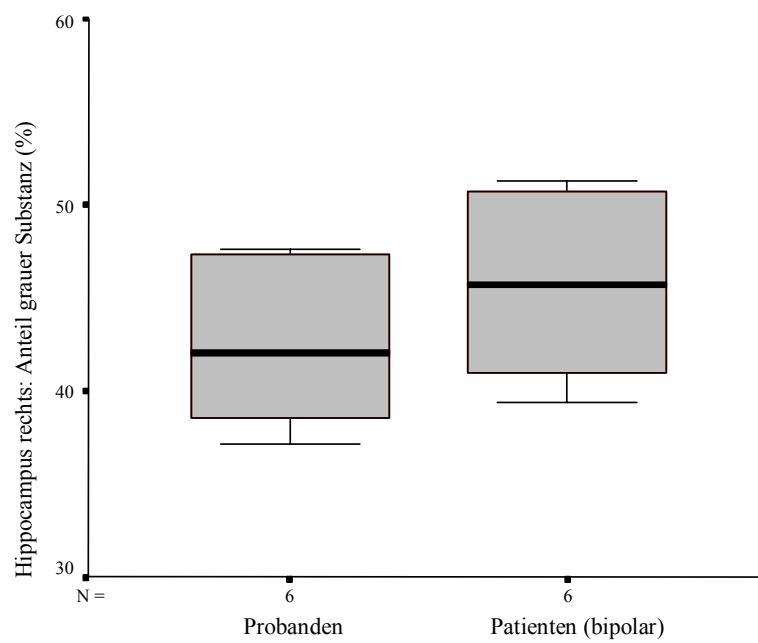


Abbildung 5b: Patienten (bipolar) und Probanden, Voxelanteil graue Substanz, Hippocampus rechts, kein signifikanter Unterschied

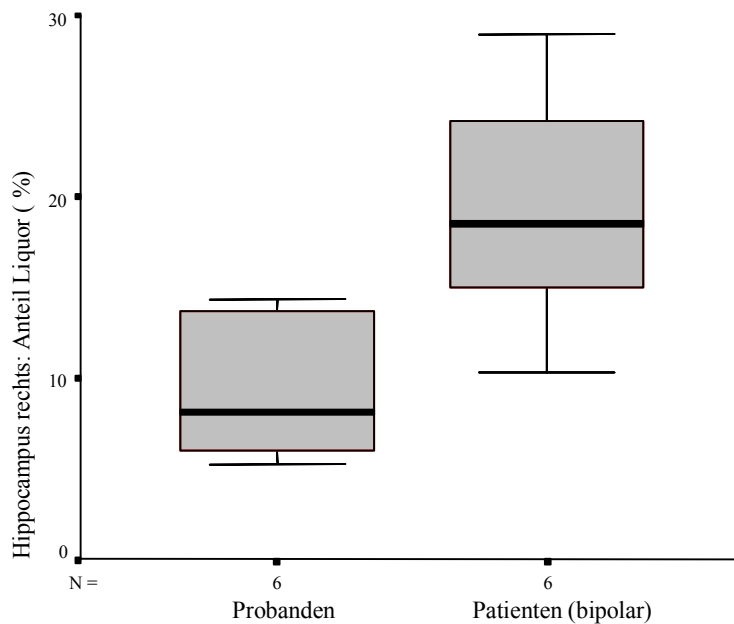


Abbildung 5c: Patienten (bipolar) und Probanden, Voxelanteil Liquor, Hippocampus rechts, $p=0.010$

4.2.2.3 Vergleich der unipolaren und bipolaren Patienten

Sowohl im linken als auch im rechten Hippocampus ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen unipolaren und bipolaren Patienten bezüglich der Zusammensetzung der untersuchten MRS-Voxel nachweisen.

Im linken Cingulum zeigte sich bei unipolaren Patienten ein höherer Anteil weißer und ein geringerer Anteil grauer Substanz (s. *Tabelle 3b*).

4.2.2.4 Voxelkomposition im Verlauf der Therapie

Der Vergleich der Gewebekomposition zu den verschiedenen Messzeitpunkten ergab für keine Hirnregion einen signifikanten Unterschied. Ein Zusammenhang zum MADRS bestand nicht.

4.3 Strukturveränderungen durch EKT

Um zu überprüfen, ob durch die EKT Läsionen im Gehirn entstehen, wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Diffusions- und FLAIR- gewichtete MRT Bilder erstellt. Da sich bei den ersten 5 Patienten in der Diffusions-Bildgebung weder nach einer noch nach 6 EKT Veränderungen gezeigt haben, wurde diese Untersuchung, um die Belastungen der Patienten zu reduzieren, nicht weiter fortgesetzt.

Beim Vergleich der FLAIR Bilder nach 6 EKT mit denen vor EKT fanden sich keine neuen Läsionen. Die periventrikulär und im Bereich der Basalganglien gelegenen Läsionen ließen sich aus Gründen der Bildqualität bei vielen Patienten nicht einzeln auszählen, Unterschiede zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten waren allerdings nicht sichtbar. Um Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden, wurden diese Läsionen bei der Auszählung nicht berücksichtigt und nur subcortical gelegene Läsionen ausgewertet.

Die Ergebnisse sind in *Tabelle 4* zu sehen.

	Anzahl Läsionen vor EKT	Anzahl Läsionen nach 6 EKT
alle Patienten	4.26 ± 4.45	4.31 ± 4.05
unipolar	5.50 ± 5.24	5.00 ± 4.72
bipolar	3.20 ± 3.12	3.20 ± 2.77

Tabelle 4: Anzahl subcorticaler Läsionen, vor und nach 6 EKT

In der Anzahl subcorticaler Läsionen waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten vor EKT und nach 6 EKT festzustellen.

4.4 Metabolitenmengen

4.4.1 Alters- und Geschlechtsabhängigkeit

Probanden

Es zeigten sich sowohl im linken als auch im rechten Hippocampus negative Assoziationen aller Metaboliten mit dem Alter. Im linken Cingulum waren NAA, Cholin und Creatin negativ, Glx und mI positiv mit dem Alter assoziiert.

Für diese Zusammenhänge ließ sich allerdings keine statistische Signifikanz nachweisen.

Eine Geschlechtsabhängigkeit der Metabolitenmengen bestand nicht.

Patienten

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Metabolitenmenge.

Eine Geschlechtsabhängigkeit ließ sich im linken Hippocampus nicht feststellen.

Im rechten Hippocampus zeigte sich eine signifikant ($p = 0.048$) niedrigere Creatin-Menge bei weiblichen (5.09 ± 2.17 IU) im Vergleich zu männlichen (8.49 ± 3.49 IU) Patienten. Auch Glx war bei den weiblichen Patienten (7.97 ± 5.05 IU) deutlich ($p = 0.064$) niedriger als bei männlichen (19.25 ± 11.60 IU).

Im linken Cingulum ergab sich bei weiblichen Patienten (1.15 ± 0.71 IU) eine niedrigere ($p = 0.088$) Cholin-Menge als bei männlichen (1.88 ± 0.67 IU).

Ein signifikanter Unterschied im MADRS zwischen männlichen (31.6 ± 4.2) und weiblichen (33.4 ± 6.9) Patienten bestand jedoch nicht, die Differenzen bei den Metaboliten sind also nicht auf Stimmungsunterschiede zurückzuführen.

4.4.2 Vergleich des linken und rechten Hippocampus

Nur bei Patienten nach 6 EKT ließ sich rechts (14.46 ± 11.47 IU) ein signifikant ($p = 0.047$) höheres myo-Inositol als links (8.27 ± 3.71 IU) feststellen. Dieser Unterschied bestand aber weder vor EKT noch am Ende der EKT-Serie.

Bei alle anderen Metaboliten unterschieden sich linker und rechter Hippocampus zu keinem Messzeitpunkt, weder bei Patienten noch bei Probanden.

4.4.3 Vergleich der Patienten und Probanden

Beim Vergleich der Metabolitenmengen bei Patienten vor EKT mit denen der Probanden zeigte sich bei Betrachtung der unipolaren Patienten eine signifikant erniedrigte Menge an Creatin im linken Cingulum (s. *Tabelle 7b*).

Für die anderen untersuchten Hirnregionen und Metaboliten ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten vor EKT und Probanden nachweisen.

4.4.4 Vergleich der unipolaren und bipolaren Patienten

Im linken und rechten Hippocampus ließ sich für keinen Metaboliten ein signifikanter Unterschied zwischen unipolaren und bipolaren Patienten feststellen.

Im linken Cingulum zeigten sich für unipolaren Patienten signifikant niedrigere Creatin-Werte als bei bipolaren (s. *Tabelle 7b*).

Auch Cholin war dort bei unipolaren Patienten (0.68 ± 0.44 IU) signifikant ($p = 0.011$) niedriger als bei bipolaren (1.95 ± 0.36 IU).

4.4.5 Metaboliten im Verlauf der Therapie

4.4.5.1 Verlauf bezüglich klinischer Response

Um Zusammenhänge zwischen Behandlungserfolg und Metabolitenmengen zu untersuchen, wurden bei den Patienten die Metaboliten vor EKT, bei klinischer Teilresponse und bei klinischer Response gemessen, die Werte mit Hilfe des Wilcoxon-Testes für verbundene Stichproben verglichen und auf Signifikanz geprüft.

Cholin

Für Cholin fanden sich im weder im linken noch rechten Hippocampus signifikante Veränderungen.

Im linken Cingulum ergab sich bei Betrachtung aller Patienten (unipolar und bipolar nicht differenziert) ein signifikanter ($p = 0.043$) Cholin-Anstieg bezogen auf Werte vor EKT (1.44 ± 0.76 IU) zur klinischen Teilresponse (1.71 ± 0.66 IU). Auch im weiteren Verlauf stieg Cholin an (1.83 ± 0.90 IU), ein statistischer Trend ($p = 0.068$) wurde deutlich. Getrennt nach unipolar und bipolar fanden sich keine Veränderungen.

Creatin

Tabelle 5 zeigt die Creatin-Mengen bei Patienten (unipolar und bipolar nicht getrennt) in den verschiedenen klinischen Stadien.

<i>alle Patienten</i>	Pat. vor EKT		Pat. Teilresponse		Pat. Response	
	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>
Hippocampus links	14	5.62 ± 3.68	11	7.91 ± 4.19 ^a	8	15.84 ± 15.81
Hippocampus rechts	14	6.79 ± 3.30	10	11.68 ± 7.40 ^{bc}	7	10.53 ± 6.29
Cingulum links	10	4.96 ± 3.07	8	4.28 ± 2.35	7	6.02 ± 3.42

^aim Trend unterschiedlich zu Patienten vor EKT ($p = 0.074$)

^bsignifikant unterschiedlich zu Patienten vor EKT ($p = 0.021$)

^cim Trend unterschiedlich zu Hippocampus links ($p = 0.051$)

Tabelle 5: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar)

Im linken Hippocampus fand sich bei Betrachtung aller Patienten eine Zunahme von vor EKT zur klinischen Teilresponse, die statistisch einen deutlichen Trend aufwies.

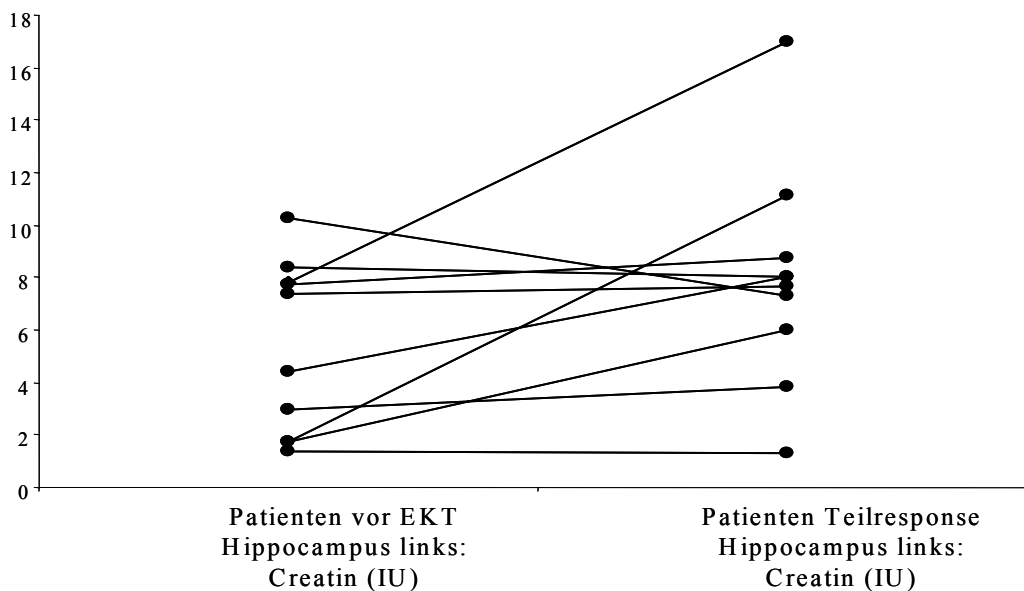


Abbildung 6: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus links: Es zeigt sich ein Anstieg des Creatin bei Besserung der Stimmung

Nur bei 4 Patienten konnten sowohl bei klinischer Teilresponse also auch bei klinischer Response Creatin-Werte gemessen werden. Es ergab sich ein Anstieg bei diesem Vergleich, statistische Signifikanz ließ sich nicht nachweisen; *Abbildung 7* illustriert diesen Verlauf.

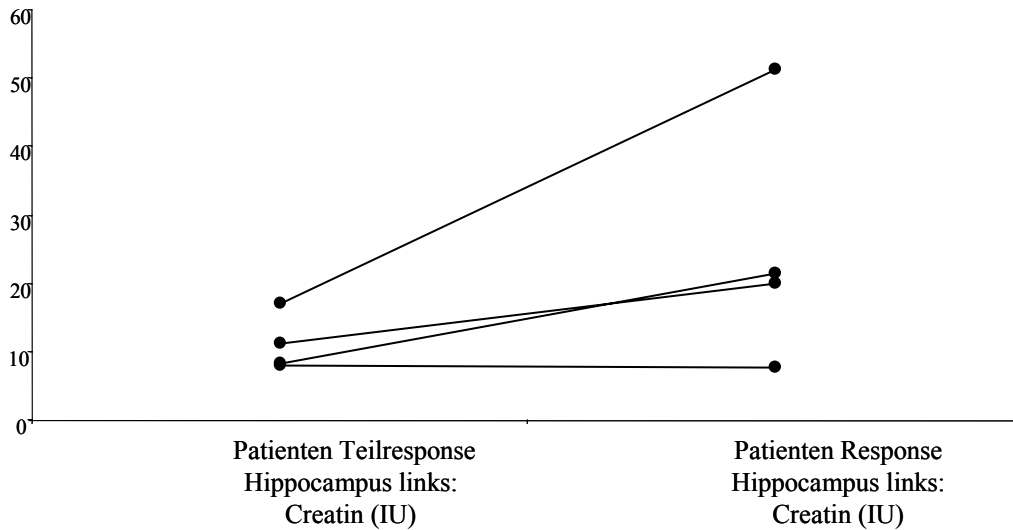


Abbildung 7: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus links: Creatin steigt im Verlauf weiter an

Im rechten Hippocampus zeigte sich bei Betrachtung aller Patienten eine signifikante Zunahme des Creatin von vor EKT zur klinischen Teilresponse. Nur bei 3 Patienten konnte der rechte Hippocampus sowohl in Teilresponse also auch in Response gemessen werden; es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen klinischen Stadien.

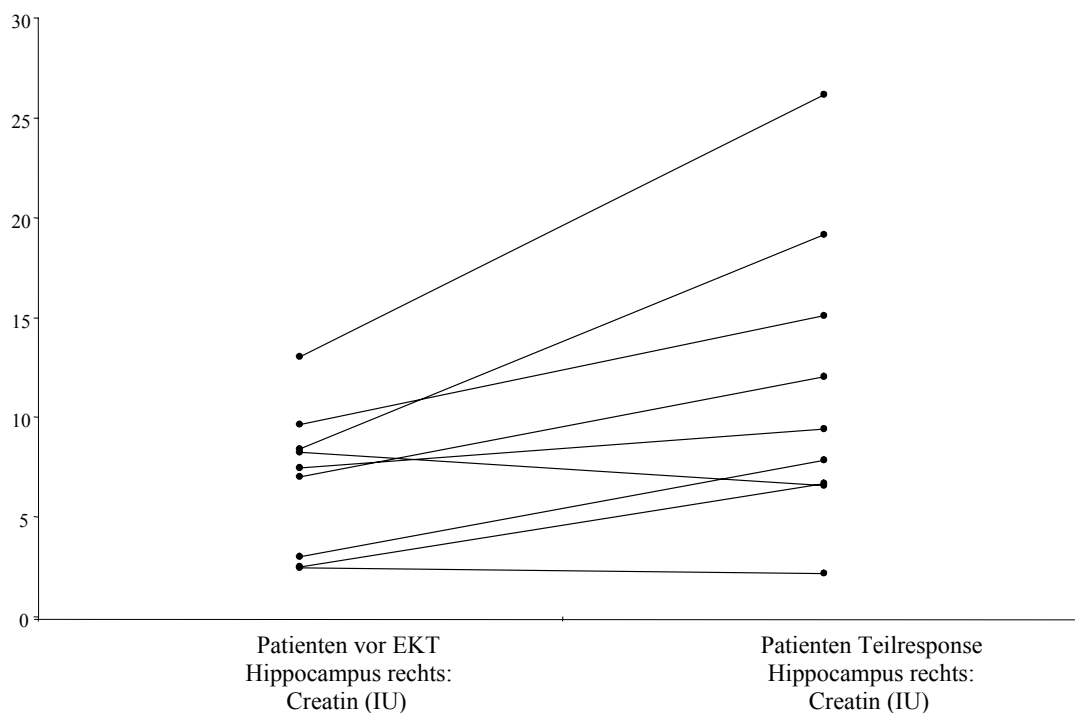


Abbildung 8: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus rechts: Auch rechts kommt es mit Besserung der Stimmung zu einem Anstieg des Creatin

Wurden unipolare und bipolare Patienten getrennt betrachtet, zeigte sich sowohl im linken als auch im rechten Hippocampus ein Creatin-Anstieg bei Besserung der klinischen Symptomatik, allerdings war keine Signifikanz mehr nachweisbar.

Zusammenfassend ließ sich im Verlauf der EKT sowohl für den linken als auch für den rechten Hippocampus bei klinischer Besserung ein Creatin-Anstieg feststellen (s. *Abbildung 9 und 10*).

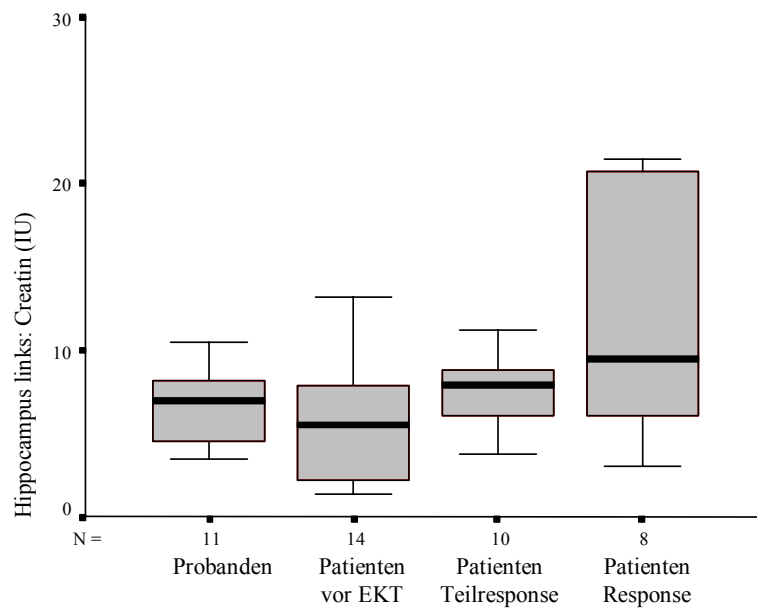


Abbildung 9: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus links: Mit Besserung der Stimmung steigt Creatin an

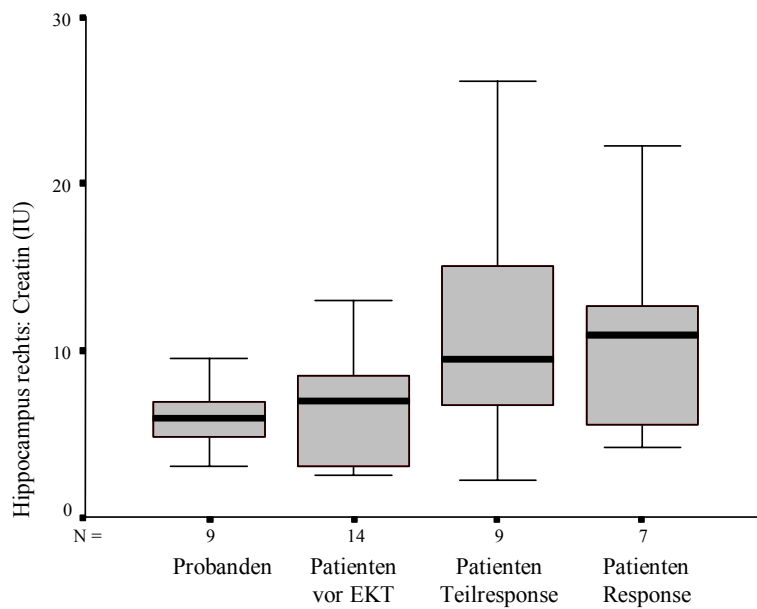


Abbildung 10: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus rechts: Auch rechts steigt Creatin mit Besserung der Stimmung

Glutamin/Glutamat

Für Glx ergaben sich bei Vergleich der klinischen Status je nach Diagnose unterschiedliche Verläufe. Wurden alle Patienten gemeinsam betrachtet, war im linken Hippocampus ein signifikanter ($p = 0.047$) Abfall der Glx-Menge von vor EKT (20.08 ± 17.05 IU) zu klinischer Teilresponse (13.53 ± 9.64 IU) zu beobachten. Im weiteren Verlauf fanden sich keine signifikanten Veränderungen.

Tabelle 6 zeigt die Glx-Mengen bei unipolaren (a) und bipolaren (b) Patienten.

<i>unipolare Patienten</i>	Patienten vor EKT		Patienten Teilresponse		Patienten Response	
	<i>n</i>	<i>Glx</i>	<i>n</i>	<i>Glx</i>	<i>n</i>	<i>Glx</i>
Hippocampus links	8	26.08 ± 18.88	7	12.82 ± 7.94^a	3	19.35 ± 25.44
Hippocampus rechts	8	16.79 ± 10.49	7	20.41 ± 14.53	2	15.04 ± 18.04
Cingulum links	4	10.24 ± 10.20	4	12.54 ± 5.25	3	8.04 ± 8.87

^asignifikant unterschiedlich zu Patienten vor EKT ($p = 0.043$)

Tabelle 6a: Verlauf Glx, Patienten (unipolar)

<i>bipolare Patienten</i>	Patienten vor EKT		Patienten Teilresponse		Patienten Response	
	<i>n</i>	<i>Glx</i>	<i>n</i>	<i>Glx</i>	<i>n</i>	<i>Glx</i>
Hippocampus links	6	12.08 ± 11.04	3	15.20 ± 14.94	5	36.22 ± 35.99^a
Hippocampus rechts	6	9.38 ± 9.44	2	12.11 ± 5.18	5	22.28 ± 17.16^b
Cingulum links	6	16.49 ± 8.73	3	26.84 ± 15.40	5	15.63 ± 10.23

^asignifikant unterschiedlich zu Patienten vor EKT ($p = 0.043$)

^bsignifikant unterschiedlich zu Patienten vor EKT ($p = 0.043$)

Tabelle 6b: Verlauf Glx, Patienten (bipolar)

Bei den unipolaren PatientEKT ergab sich ein signifikanter Abfall des Glx von vor EKT zur klinischen Teilresponse. Bei weiterer Verbesserung der Stimmung fand sich ein Glx-Wiederanstieg, der allerdings statistisch nicht signifikant war.

Bei bipolaren Patienten zeigte sich bei Besserung der Stimmung ein Glx-Anstieg im linken Hippocampus, signifikant war nur der Unterschied zwischen vor EKT und klinischer Response.

Im rechten Hippocampus ließ sich bei unipolaren und bipolaren Patienten ein Anstieg des Glx bei klinischer Besserung feststellen, Signifikanz erreichten diese Ergebnisse nur bei bipolaren Patienten beim Vergleich vor EKT mit klinischer Response.

Im Cingulum zeigte sich keine signifikante Veränderung der Glx-Menge.

Zusammenfassend ließen sich für Glx keine einheitlichen Veränderungen in Abhängigkeit von der klinischen Response nachweisen.

NAA und myo-Inositol

Für NAA und mI zeigten sich keine signifikanten Veränderungen während der Behandlung.

4.4.5.2 Zusammenhänge zwischen MADRS und Metaboliten

Die Schwere der Depression wurde mit dem MADRS gemessen und der Behandlungserfolg anhand dieses Ergebnisses festgelegt. Daher wurde überprüft, ob über den gesamten Verlauf der Messungen ein Zusammenhang zwischen MADRS und Metabolitenmengen bestand.

Cholin

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs zeigte sich in allen drei Hirnregionen eine negative Assoziation zwischen MADRS und Cholin, die allerdings keine Signifikanz erreichte (Hippocampus links: $p = 0.211$; Hippocampus rechts: $p = 0.157$; Cingulum links: $p = 0.065$).

Unterteilt in unipolare und bipolare Patienten war kein Zusammenhang mehr feststellbar.

Creatin

In allen drei Patientengruppen ergab sich für den linken und rechten Hippocampus eine negative Assoziation zwischen Creatin und MADRS-Wert.

Im linken Hippocampus war diese Assoziation bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs annähernd signifikant. ($\rho = -0.288$, $p = 0.061$).

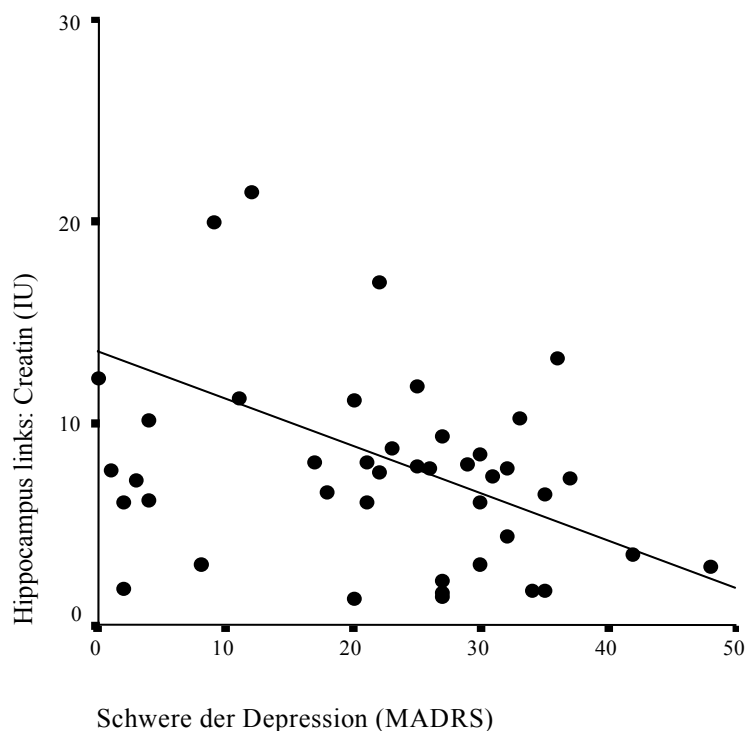


Abbildung 11: Creatin und MADRS, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus links: Es ergab sich ein annähernd signifikanter ($p=0.061$) negativer Zusammenhang zwischen Creatin-Mengen und Depressionsstärke

Unterteilt in unipolare und bipolare Patienten ließ sich keine Signifikanz mehr nachweisen.

Im rechten Hippocampus fanden sich beim gesamten Patientenkollektiv ebenfalls geringere Creatin- bei höheren MADRS-Werten, statistische Signifikanz wurde nicht erreicht ($\rho = -0.200$, $p = 0.210$). Auch getrennt in unipolare und bipolare Patienten zeigte sich eine negative Assoziation. Für unipolare Patienten war diese signifikant ($\rho = -0.453$, $p = 0.026$), für bipolare ließ sich keine Signifikanz zeigen.

Im Cingulum zeigten sich ebenfalls negative Assoziationen zwischen MADRS und Creatin.

Bei allen Patientengruppen und in allen untersuchten Regionen stieg bei Besserung der Stimmung Creatin an.

Glutamin/Glutamat

Im linken Hippocampus fand sich bei bipolaren Patienten eine negative Korrelation zwischen Glx und MADRS ($\rho = -0.48$, $p = 0.044$).

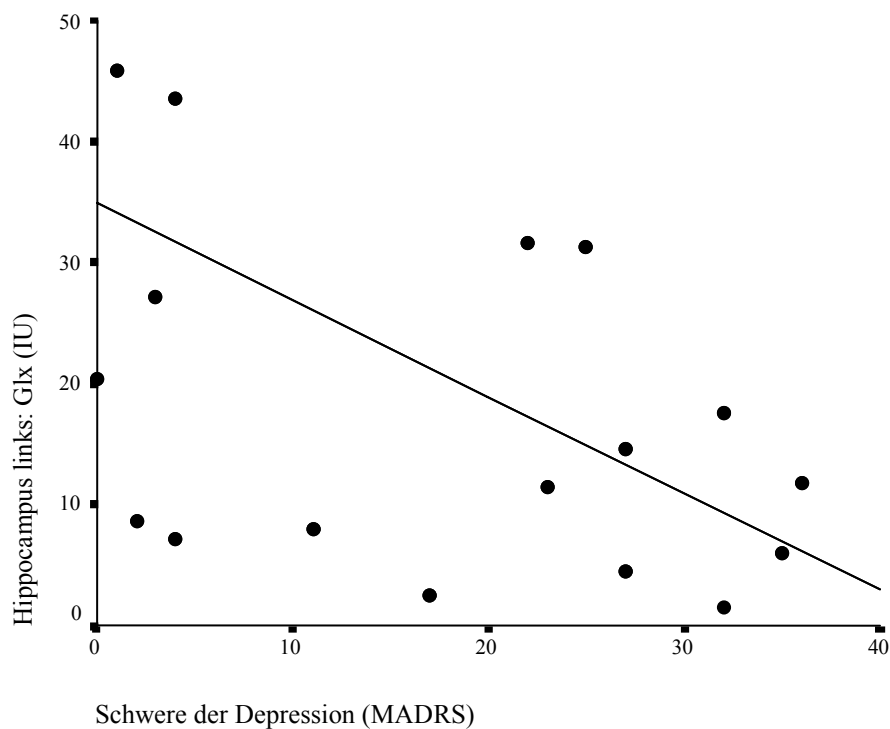


Abbildung 12: Glx und MADRS, Patienten (bipolar), Hippocampus links: Glx korrelierte negativ mit der Schwere der Depression ($p=0.044$)

In allen anderen Patientengruppen und Hirnregionen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen diesen Werten.

NAA und myo-Inositol

Für diese Metaboliten ließ sich kein Zusammenhang mit den MADRS-Werten zeigen.

4.4.5.3 Verlauf bezüglich Anzahl an EKT

Die Metabolitenveränderungen wurden auch unabhängig vom Behandlungserfolg untersucht. Dazu wurden die Metaboliten vor EKT, nach 6 EKT und am Ende der EKT-Serie verglichen; des Weiteren wurde zu den jeweiligen Messzeitpunkten auf Unterschiede zwischen Patienten und Probanden geprüft.

Creatin

Tabelle 7a –c zeigen die Creatin-Mengen für alle Patienten gemeinsam sowie getrennt nach unipolar und bipolar.

<i>alle Patienten</i>	Probanden		Patienten vor EKT		Patienten nach 6 EKT		Patienten nach EKT-Serie	
	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>
Hippocampus links	11	7.11 ± 3.20	14	5.62 ± 3.68	14	7.77 ± 4.28 ^a	10	13.46 ± 14.73 ^c
Hippocampus rechts	9	6.93 ± 4.26	14	6.79 ± 3.30	12	11.26 ± 6.87 ^{be}	10	10.24 ± 5.28 ^d
Cingulum links	10	4.54 ± 1.06	10	4.96 ± 3.07	10	5.52 ± 2.32	7	6.04 ± 3.21

^aim Trend unterschiedlich zu Patienten vor EKT (p = 0.124)

^bsignifikant unterschiedlich zu Patienten vor EKT (p = 0.012)

^cim Trend unterschiedlich zu Patienten vor EKT (p = 0.093)

^dim Trend unterschiedlich zu Probanden (p = 0.086)

^eim Trend unterschiedlich zu Probanden (p = 0.095)

Tabelle 7a: Verlauf Creatin, Probanden und Patienten (uni- und bipolar)

<i>unipolare Patienten</i>	Probanden		Patienten vor EKT		Patienten nach 6 EKT		Patienten nach EKT-Serie	
	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>
Hippocampus links	8	7.09 ± 3.43	8	4.60 ± 3.62	8	5.54 ± 3.63	6	11.28 ± 7.35
Hippocampus rechts	8	7.40 ± 4.30	8	6.10 ± 2.94	7	10.27 ± 6.15 ^a	6	10.48 ± 8.83 ^{de}
Cingulum links	4	5.29 ± 0.57	4	2.39 ± 2.12 ^{bc}	4	4.37 ± 1.09	3	5.62 ± 3.91

^aim Trend unterschiedlich zu Patienten vor EKT ($p = 0.091$)

^bsignifikant unterschiedlich zu bipolaren Patienten (s. Tabelle 6) ($p = 0.033$)

^csignifikant unterschiedlich zu Probanden ($p = 0.021$)

^dsignifikant unterschiedlich zu Patienten vor EKT ($p = 0.046$)

^eim Trend unterschiedlich zu Probanden ($p = 0.071$)

Tabelle 7b: Verlauf Creatin, Probanden und Patienten (unipolar)

<i>bipolare Patienten</i>	Probanden		Patienten vor EKT		Patienten nach 6 EKT		Patienten nach EKT-Serie	
	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>	<i>n</i>	<i>Creatin</i>
Hippocampus links	6	6.24 ± 2.07	6	6.98 ± 3.73	6	10.75 ± 3.25 ^{ab}	4	16.72 ± 23.17
Hippocampus rechts	6	7.13 ± 4.99	6	7.71 ± 3.80	5	12.66 ± 8.29 ^c	4	9.88 ± 8.37
Cingulum links	6	4.65 ± 0.84	6	6.67 ± 2.33	6	6.29 ± 2.69	4	6.35 ± 3.19

^aim Trend unterschiedlich zu Patienten vor EKT ($p = 0.075$)

^bsignifikant unterschiedlich zu Probanden ($p = 0.006$)

^cim Trend unterschiedlich Patienten vor EKT ($p = 0.080$)

Tabelle 7c: Verlauf Creatin, Probanden und Patienten (bipolar)

Im linken Hippocampus zeigte sich bei allen drei Gruppen ein Creatin-Anstieg nach 6 EKT, der bei Betrachtung aller Patienten und nur der bipolaren einen statistischen Trend zeigte; für unipolare ließ sich kein Zusammenhang ($p = 0.899$) nachweisen. Am Ende der EKT-Serie fand sich ein weiterer Anstieg, für den sich beim Gesamtkollektiv ein statistischer Trend zeigen ließ.

Auch im rechten Hippocampus fand sich bei allen Untersuchungsgruppen ein Anstieg nach 6 EKT. Bei Betrachtung aller Patienten war dieser signifikant, bei getrennter Betrachtung fand sich für unipolare und bipolare Patienten ein statistischer Trend. Am Ende der EKT-Serie fand sich im rechten Hippocampus ein signifikant höheres Creatin im Vergleich zu Patienten vor EKT.

Im linken Cingulum ließ sich keine signifikante Veränderung feststellen.

Der Vergleich von Patienten und Probanden ergab bei bipolaren Patienten nach 6 EKT eine signifikant höhere Creatin-Menge im linken Hippocampus; im rechten Hippocampus ließ sich bei Betrachtung aller Patienten ein erhöhtes Creatin zeigen. Dieser Unterschied zeigte statistisch einen Trend.

Auch am Ende der EKT-Serie fand sich im rechten Hippocampus bei Betrachtung aller Patienten sowie nur der unipolaren ein höheres Creatin als bei Probanden, auch dieser Unterschied zeigte statistisch einen Trend.

Glutamin/Glutamat

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs zeigte sich keine signifikante Veränderung des Glx.

Getrennt nach unipolare und bipolare Patienten fanden sich je nach Diagnose unterschiedliche Veränderungen im Laufe der EKT (s. *Tabelle 8a und b*).

<i>unipolare Patienten</i>	Patienten vor EKT		Patienten nach 6 EKT	
	<i>n</i>	<i>Glx</i>	<i>n</i>	<i>Glx</i>
Hippocampus links	8	26.08 ± 18.88	8	10.85 ± 7.44 ^a
Hippocampus rechts	8	16.79 ± 10.49	7	18.54 ± 15.90
Cingulum links	4	10.24 ± 10.20	4	4.37 ± 1.09

^asignifikant unterschiedlich zu Patienten vor EKT (p = 0.036)

Tabelle 8a: Verlauf Glx, Patienten (unipolar)

<i>bipolare Patienten</i>	Patienten vor EKT		Patienten nach 6 EKT	
	<i>n</i>	<i>Glx</i>	<i>n</i>	<i>Glx</i>
Hippocampus links	6	12.08 ± 11.04	6	18.61 ± 15.68 ^a
Hippocampus rechts	6	9.38 ± 9.44	5	22.38 ± 15.47 ^b
Cingulum links	6	16.49 ± 8.73	6	25.37 ± 10.99

^aim Trend unterschiedlich zu Patienten vor EKT (p = 0.249)

^bsignifikant unterschiedlich zu Patienten vor EKT (p = 0.043)

Tabelle 8b: Verlauf Glx, Patienten (bipolar)

Im linken Hippocampus unipolarer Patienten ließ sich nach 6 EKT eine signifikante Abnahme der Glx-Menge feststellen, während bei bipolaren ein Anstieg zu beobachten war.

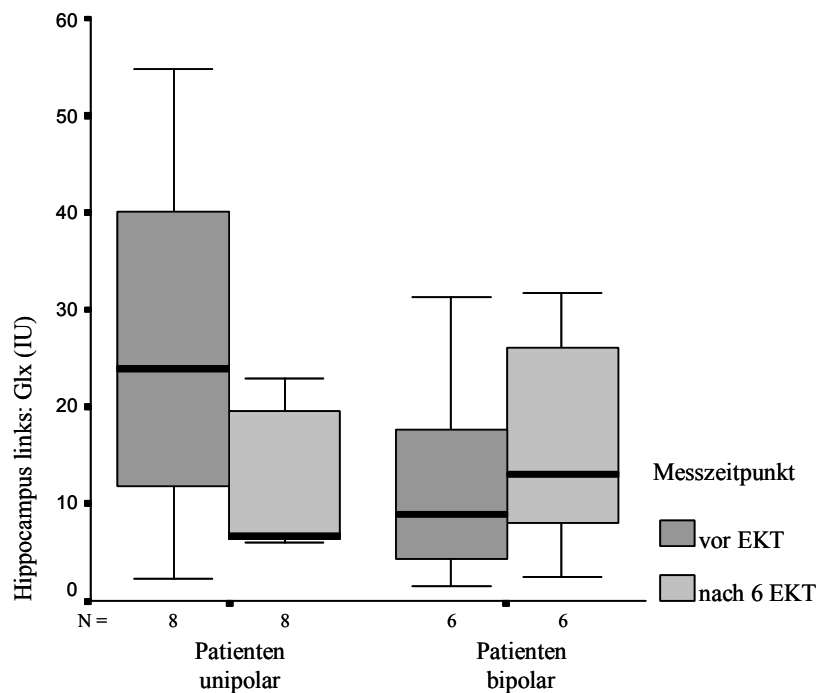


Abbildung 13: Glx vor EKT und nach 6 EKT, Hippocampus links: Uni- und bipolare Patienten zeigten unterschiedliche Glx-Veränderungen nach 6 EKT

Im rechten Hippocampus zeigte sich bei bipolaren Patienten ebenfalls ein signifikanter ($p = 0.043$) Glx-Anstieg nach 6 EKT, bei Betrachtung der unipolaren Patienten ($p = 0.499$) ließ sich kein signifikanter Unterschied zeigen.

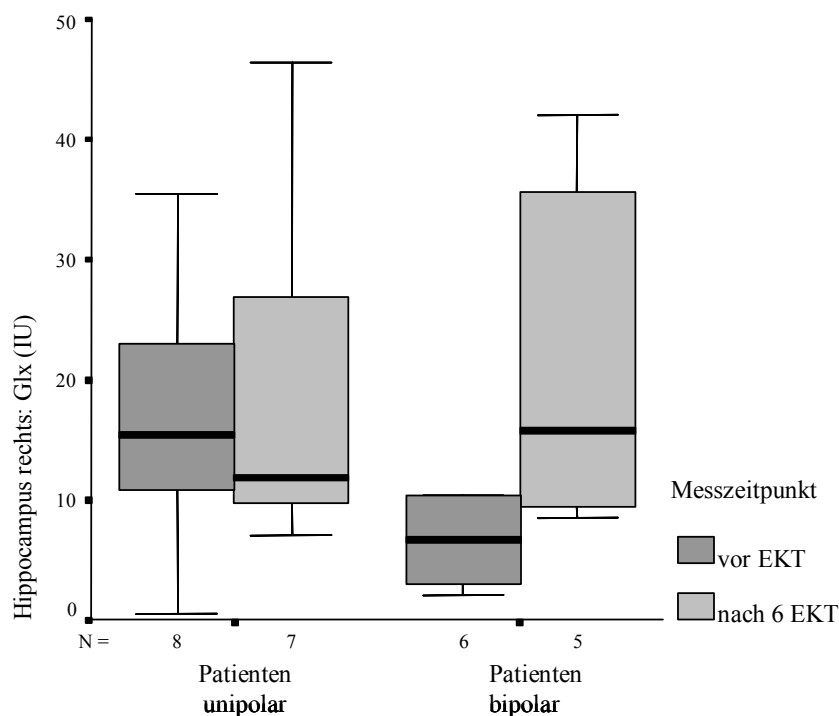


Abbildung 14: Glx vor EKT und nach 6 EKT, Hippocampus rechts: Auch rechts zeigten sich unterschiedliche Veränderungen der Glx-Werte bei den verschiedenen Patientengruppen

Die ersten 6 EKT führten bei bipolaren Patienten zu einem Anstieg, bei unipolaren zu einem Abfall des Glx; wurden alle Patienten gemeinsam betrachtet, zeigte sich keine signifikante Veränderung nach 6 EKT. Weitere Veränderungen im Verlauf fanden sich nicht.

Weder nach 6 EKT noch am Ende der EKT-Serie unterschieden sich Patienten signifikant von den Probanden.

NAA, Cholin und myo-Inositol

Signifikante Veränderungen von NAA, Cholin oder mI waren weder nach 6 EKT noch am Ende der EKT-Serie feststellbar.

4.4.6 Zusammenhang zwischen Krampfdauer und Metaboliten

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtkrampfdauer während der EKT und Veränderungen der Metaboliten.

4.4.7 Zusammenhang zwischen klinischen Daten und Metaboliten

Es wurden Alter bei Erstmanifestation, Depressionszeit in Jahren, Anzahl der depressiven Phasen und Dauer der Indexphase auf Zusammenhänge mit Metabolitenmengen geprüft.

Für Creatin im Cingulum ließ sich eine signifikante Korrelation mit der Anzahl an depressiven Phasen nachweisen ($\rho = 0.955$, $p = 0.001$).

Cholin korrelierte im Cingulum sowohl mit der Depressionszeit in Jahren ($\rho = 0.697$, $p = 0.025$) als auch mit der Anzahl an depressiven Phasen ($\rho = 0.833$, $p = 0.008$).

Für mI fand sich im Cingulum eine Korrelation mit der Anzahl der depressiven Phasen ($\rho = -0.928$, $p = 0.008$) und der Dauer der Indexphase ($\rho = 0.773$, $p = 0.015$).

Glx im linken Hippocampus korrelierte mit der Depressionszeit in Jahren ($\rho = -0.584$, $p = 0.028$).

Für NAA ließ sich keine signifikante Korrelation mit den untersuchten klinischen Daten nachweisen.

5 Diskussion

5.1 Zur Methodik

5.1.1 Patienten und Probanden

Für diese Arbeit wurden 14 Patienten nach folgenden Kriterien ausgewählt. Ausschließlich schwer depressive therapieresistente Patienten höheren Lebensalters mit Indikation zur EKT wurden eingeschlossen. Alle Patienten waren trotz der Schwere ihrer Erkrankung in der Lage, die mit der Untersuchung verbundenen akustischen Belastungen und die dadurch erzeugte Belastung zu tolerieren und dennoch während der gesamten Messung bewegungslos zu liegen. Dadurch konnten Messartefakte weitgehend vermieden werden.

Da frühere Studien^{20, 71, 79} einen Einfluss des Alters auf Metabolitenmengen und strukturelle Parameter zeigten, wurden den Patientengruppen altersangepasste Vergleichsprobanden (s. *Tabelle 1*) zugeordnet. Auf diese Weise konnte eine Verfälschung der Ergebnisse durch Alterseinflüsse weitgehend ausgeschlossen werden. Aufgrund dieser strengen Auswahl konnte nur eine relativ kleine Anzahl Versuchspersonen untersucht werden. Daher ist bei der Beurteilung aller Aussagen zu beachten, dass zufällige Fehler die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Weitere Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl könnten diese reduzieren

Weiterhin ist zu bemerken, dass unipolare und bipolare Patienten möglicherweise unterschiedlich gut auf EKT reagieren. Zu Beginn der Studie unterschieden sich die beiden Untergruppen nicht in der Schwere der Depression. Nach 6 EKT und am Ende der Therapie zeigten jedoch die bipolaren Patienten eine weitaus stärkere Verbesserung ihrer Symptomatik (s. *Anhang 7.1*), diese Patienten schienen auf EKT deutlich besser zu respondieren als unipolare. Daly et al.²⁵ fanden keine Unterschiede in der Veränderung der Depressionsstärke bei unipolaren (n = 162) und bipolaren (n = 66) Patienten nach einer kompletten EKT-Serie. Aufgrund der deutlich kleineren Patientenzahlen in der vorliegenden Arbeit muss daher von einem zufälligen Unterschied ausgegangen werden. Allerdings stellten Daly et al.²⁵ fest, dass bipolare Patienten zum Erreichen vergleichbarer Symptomverbesserung eine geringere Anzahl EKT benötigten als unipolare. Diese Tatsache konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

5.1.2 Statistische Verfahren

Für die Verteilung der erhobenen Daten konnte keine Normalverteilung angenommen werden, weshalb nonparametrische Testverfahren angewandt wurden. Im Gegensatz zu parametrischen Verfahren haben diese eine geringere Wahrscheinlichkeit, tatsächlich vorhandene Unterschiede aufzufinden. Eine Bestätigung der gefundenen Ergebnisse durch Untersuchung einer größeren Patientenzahl, die wahrscheinlich auch die Anwendung genauerer Tests erlauben würde, wäre daher nötig.

5.1.3 Medikation

Die Auswaschzeit psychotroper Medikamente vor Beginn der EKT-Serie war relativ kurz; teilweise nahmen die Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten verschiedene Medikamente (s. *Anhang 7.2*) ein. Allerdings erhielt, abgesehen von Benzodiazepinen bzw. Benzodiazepinanaloga, nur ein Patient zum Zeitpunkt der ersten Messung psychotrope Medikamente. Auch zum Zeitpunkt der zweiten Messung unterschieden sich, wieder abgesehen von Benzodiazepinen bzw. Benzodiazepinanaloga, nur drei Patienten in ihrer psychotropen Medikation. Für Lorazepam konnte stellvertretend für die Gruppe der Benzodiazepine nachgewiesen werden, dass es die ^1H -MRS Spektren der in der vorliegenden Arbeit gemessenen Metaboliten nicht signifikant beeinflusst¹⁶. Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse durch die Medikation nicht beeinflusst wurden.

Allerdings wäre sicher eine Untersuchung unmedizierter Patienten bzw. eine längere Auswaschzeit wünschenswert gewesen. In der vorliegenden Arbeit war das nicht möglich, da ein längeres Vorenthalten einer anerkannt wirkungsvollen medikamentösen Behandlung aus ethischen Gründen unvertretbar gewesen wäre.

5.1.4 Segmentierung

Mit Hilfe eines semiautomatischen Verfahrens wurde die Zusammensetzung der einzelnen Voxel bestimmt. Dabei wurden die Grenzen zwischen grauer und weißer Substanz sowie Liquor visuell bestimmt. Mögliche Fehler durch falsches Einschätzen dieser Grenzen sind nicht auszuschließen. Da alle Segmentierungen vom gleichen Untersucher durchgeführt wurden, kann dabei aber von systematischen Fehlern und daher von miteinander vergleichbaren Werten ausgegangen werden.

Mit Hilfe der Segmentierungsergebnisse konnten die Messwerte für Liquor korrigiert und auf graue Substanz bezogen werden. Durch dieses Verfahren wird berücksichtigt, dass die Metaboliten in den unterschiedlichen Komponenten unterschiedlich verteilt sind; so findet sich beispielsweise eine sehr hohe NAA-Konzentration in der grauen Substanz⁹⁷.

Weber-Fahr et al.⁹⁷ zeigten kürzlich, dass durch die Korrektur für Liquoranteile die Trennschärfe zwischen Probanden und Patienten erhöht werden kann; depressive Patienten haben, wie auch in der vorliegenden Arbeit nochmals gezeigt werden konnte, eine höhere Hirnatrophie und damit einen höheren Liquoranteil als Probanden, sodass durch die Liquorkorrektur eine bessere Vergleichbarkeit erreicht wurde.

5.1.5 Voxelpositionierung

Unterschiedliche Voxelpositionen zu den einzelnen Messzeitpunkten könnten fehlerhafte Werte begünstigen. Die nahezu identischen Zusammensetzungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten (s. *Tabelle 3a*) sprechen für annähernd gleiche Voxelpositionen.

5.1.6 MRS

Die verwendeten Messparameter könnten vor allem die Glx-Werte beeinflusst haben, da durch das Verwenden kurzer Echozeiten Resonanzen von Makromolekülen zu den erhaltenen Spektren beigetragen haben könnten; eine eindeutige Unterscheidung zwischen den Resonanzen von Glx und verschiedenen Makromolekülen ist nicht zweifelsfrei möglich. Es ist allerdings anzunehmen, dass sich Probanden und Patienten bezüglich unspezifischer Makromoleküle nicht signifikant unterscheiden und somit bei beiden Personengruppen der Glx-Wert gleichsinnig beeinflusst worden wäre. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine unspezifische Veränderung von Makromolekülen durch EKT an der beobachteten, teilweise zufällig anmutenden, Glx-Veränderung bei Patienten beteiligt ist. Hierzu gibt es noch keine veröffentlichten Untersuchungen.

Des Weiteren kann Glutamin bei der verwendeten Feldstärke von 1.5 T nicht eindeutig von Glutamat unterschieden werden. Da sich die Resonanzen dieser Moleküle überlagern, kann beim Prozess der Linear-Kombination aus mathematischen Gründen

ein relativ hoher Fehler nicht ausgeschlossen werden. Weiterhin sind, auch wenn Glutamat für den Hauptteil des Glx-Signals verantwortlich zeichnet, Rückschlüsse von Glx- auf Glutamat-Mengen vorsichtig zu ziehen. Durch Messungen bei höherer Feldstärke könnte die Überlagerung von Glutamat und Glutamin verringert und somit eine differenziertere Aussage gemacht werden.

5.1.7 Quantifizierung der Metaboliten

Die Creatin-Menge wird in Metabolitenstudien ^{49, 66, 86} häufig als stabil vorausgesetzt und Creatin als Referenzmetabolit verwandt. Anstelle von Absolutwerten von z.B. Cholin oder NAA wird deren Verhältnis zu Creatin gebildet und ausgewertet. Dieses Verfahren ist zu kritisieren, da durch die in dieser Arbeit gezeigte Stimmungsabhängigkeit der Creatin-Mengen eine Verfälschungen der Ergebnisse zu erwarten ist. In der vorliegenden Arbeit wurden die Metaboliten als Absolutwert und nicht als Verhältnis bestimmt und in institutionalen Einheiten dargestellt. Dadurch konnten Verfälschungen der Ergebnisse durch stimmungsabhängige Änderungen des Referenzmetaboliten vermieden werden.

5.2 Befunde zur Struktur

Die Patienten zeigten im Vergleich zu Probanden eine höhere allgemeine Atrophie des Gehirns (s. *Abbildung 4*), die durch die VBR gemessen wurde. Histologische Studien ^{14, 18, 23, 36, 67} lassen vermuten, dass ein Verlust von Gliazellen sowie eine Abnahme der Neuronengröße an der gemessenen Volumenverminderung beteiligt sind. Eine Vielzahl von Studien ⁸⁴ untersuchte die VBR, nur ungefähr die Hälfte konnte die in der vorliegenden Studie gefundenen Unterschiede zwischen depressiven Patienten und Probanden zeigen. Ein Grund dafür könnte sein, dass nur wenige dieser Studien gezielt ältere Patienten betrachteten. Vorausgesetzt, die Reduktion von Gliazellen und Neuronengröße schreitet im Laufe der Erkrankung langsam fort, ist verständlich, dass vor allem bei älteren Patienten mit langer Krankheitsdauer, wie in der vorliegenden Arbeit untersucht (s. *Anhang 7.1*), die VBR signifikant erhöht ist.

Auch der beobachtete höhere Liquoranteil (s. *Tabelle 3a-c*) am Voxelvolumen in allen drei untersuchten Hirnregionen spricht für eine lokale Hirnatrophie bei depressiven Patienten. Der Anteil weißer Substanz ist insbesondere im Hippocampus verringert bei

einem unveränderten Anteil grauer Substanz. Der Verlust an Volumen scheint also auf Kosten der weißen Substanz zu gehen. Auch wenn der Substanzverlust nicht in allen Regionen statistische Signifikanz erreichte, ist er aufgrund der nahezu einheitlichen Veränderungen zumindest ein Hinweis, dass Veränderungen in der weißen Substanz bei affektiven Erkrankungen eine Rolle spielen. Widersprüchlich zu der vorliegenden Arbeit, in der kein Unterschied des Anteils grauer Substanz am Voxelvolumen gefunden werden konnte, fanden Pfeleiderer et al.⁷² bei einer größeren Zahl (n = 17) unipolar depressiven Patienten eine Abnahme der grauen Substanz im Cingulum. Untersuchungen der Anteile an grauer und weißer Substanz sowie Liquor in Hippocampus und Cingulum an einer großen Patientenzahl könnten weiteren Aufschluss bringen.

Auch Sheline et al.^{82,83} zeigten im Hippocampus depressiver Patienten eine Abnahme des Volumens und stellten einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Ausmaß der Atrophie her. Es stellt sich nun die Frage, ob bei affektiv erkrankten Patienten schon lebenslang, also noch vor der erstmaligen Erkrankung, strukturelle Auffälligkeiten vorlagen und diese als Risikofaktor für eine Depression anzusehen sind oder ob diese Auffälligkeiten erst im engen zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn der Erkrankung auftreten. Sollten die Veränderungen im Laufe der Depression voranschreiten, wäre zu untersuchen, ob diese Progression nur während der depressiven Episoden oder auch zu Zeitpunkten der Remission stattfindet. Die Untersuchung naher Verwandter von affektiv Erkrankten könnte bei der Beantwortung dieser Fragen helfen. Bei einer ungefährlichen Methode wie der MRS wären auch Verlaufsuntersuchungen zu verantworten. Da affektive Erkrankungen familiär gehäuft auftreten, könnten auf diese Weise Patienten schon vor erstmaligem Auftreten der Krankheit gemessen werden.

Beim Vergleich unipolarer mit bipolaren Patienten zeigten die unipolaren einen höheren Anteil an weißer und einen geringeren Anteil an grauer Substanz im linken Cingulum (s. *Tabelle 3b*), was als Hinweis auf unterschiedliche biologische Korrelate verstanden werden könnte; allerdings ist zu bedenken, dass sehr kleine Patientengruppen verglichen wurden und daher ein zufälliger Unterschied nicht auszuschließen ist. Eine vergleichende Untersuchung des Cingulums bei einer größeren Zahl uni- und bipolarer Patienten könnte weitere Klarheit bringen.

5.3 Läsionen

Durch 6 EKT wurden bei den Patienten keine zusätzlichen subcorticalen Läsionen hervorgerufen. Die Auszählung der Läsionen wurde visuell durchgeführt, vor allem periventriculär zeigten sich viele Hyperintensitäten. Da diese bei vielen Patienten konfluieren und somit nicht zuverlässig auszählbar waren, wurden sie bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Über subcortical gelegenen Läsionen lässt sich jedoch mit großer Sicherheit sagen, dass zumindest bei den von uns untersuchten Patienten keine zusätzlichen Läsionen durch die EKT entstanden sind. Für weitere Studien wäre eine Messung des Gesamtvolumens aller Läsionen eine Alternative zum Auszählen der Läsionen. Das Volumen der Läsionen könnte in Relation zum Hirnvolumen gestellt und ausgewertet werden, somit würde man das Problem konfluierender Hyperintensitäten umgehen.

5.4 Metaboliten

5.4.1 Cholin

Im Hippocampus zeigte sich eine negative Assoziation zwischen MADRS und Cholin. Diese erreichte zwar keine statistische Signifikanz, ist aber bei Berücksichtigung der geringen Patientenzahl und bei Vergleich mit anderen Studien beachtenswert. So scheint sich das Ergebnis von Ende et al.³¹ zu bestätigen, die bei Patienten einen Anstieg des Cholins bei Besserung der Stimmung fanden.

Neben der Verlaufsbeobachtung wird dort auch ein vermindertes Cholin bei Patienten vor Therapie beschrieben. Ende et al. verglichen Patienten im Alter von 61.3 ± 13.4 Jahren mit Probanden im Alter von 35.3 ± 11.6 Jahren. Um den Altersunterschied zu berücksichtigen gingen sie davon aus, dass Cholin mit zunehmendem Alter linear abfällt und berechneten für die Probanden theoretische Cholin-Werte, die bei Altersgleichheit vorgelegen hätten. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Alter und Cholin gefunden werden. Das von Ende et al.³¹ verwandte Verfahren könnte die Ergebnisse verfälscht haben. Der gefundene Unterschied konnte in der vorliegenden Arbeit mit altersangepassten Probanden nicht bestätigt werden.

Auch im linken Cingulum waren bei Betrachtung aller Patienten niedrige Depressionswerte mit hohen Cholin-Mengen assoziiert, nach Unterteilung in unipolar und bipolar war kein Zusammenhang zwischen Stimmung und Cholin mehr feststellbar. Moore et al.⁶⁶ hingegen stellten bei bipolaren Patienten mit Zunahme des Cholins im Cingulum eine klinische Verschlechterung fest. Diese Studie ist allerdings methodisch zu kritisieren, da nicht Absolutwerte von Cholin verglichen wurden, sondern der Quotient Cholin/Creatin. Wie oben gezeigt wurde, sinkt mit zunehmender Depressionsstärke Creatin, was dazu führt, dass auch bei gleich bleibendem oder sinkendem Cholin bei zunehmender Depressionsstärke und damit sinkendem Creatin der Cholin/Creatin - Quotient ansteigen kann.

Janowsky et al.^{41,42} formulierten die Theorie, ein acetylcholinerges Übergewicht könne Mitursache von Depressionen sein. Dies kann durch die vorliegenden Ergebnisse nicht gestützt werden, denn auch wenn die MRS Veränderungen des Cholin gezeigt hat, kann dadurch nur auf den gesamten Cholin-Pool, nicht aber auf Acetylcholin geschlossen werden.

Der Großteil des Cholin-Signals stammt vom Phosphatidylcholin⁵⁰, einem Bestandteil der Zellmembran. Da gleichzeitig NAA, welches als spektroskopisches Maß für den Bestand funktionsfähiger Neuronen angesehen wird⁵⁰, stabil ist, könnte ein gesteigerter Membranumsatz ohne Zellverlust stattzufinden, den schon Ende et al.³¹ postulierten. Madsen et al.⁵⁶ diskutieren eine gesteigerte Neurogenese im Hippocampus als mögliches biologisches Korrelat des klinischen Effektes durch EKT. Vaidya et al.⁹⁴ gehen von einem Aussprossen von Moosfasern nach EKT-Applikation aus. Fraglich ist, ob, wie Ende et al.³¹ postulieren, ein Membranumsatz durch Aussprossen von Moosfasern, welches mikroskopisch durchaus nach einigen Tagen sichtbar sein mag, als Ursache für einen spektroskopisch sichtbaren Cholin-Anstieg angenommen werden kann.

5.4.2 Glx

Eine Interpretation der Glx-Werte in der vorliegenden Arbeit ist schwierig. Obwohl sowohl unipolare als auch bipolare Patienten keine signifikant unterschiedliche Anzahl an EKT erhielten und vergleichbare Krampfdauer zeigten, entwickelte sich der Glx-Wert entgegengesetzt (s. *Abbildung 13 und 14*).

Im Hippocampus stieg bei bipolaren Patienten das Glx im Laufe der Therapie an. Bisher wurde ein Zusammenhang zwischen Glx im Hippocampus und EKT bzw. Stimmung noch nicht untersucht. Aus dem Anstieg des Glx könnte folgendes Modell als Ursache für die mit der EKT häufig verbundenen Gedächtnisstörungen entwickelt werden:

Steward et al.⁸⁷ postulieren eine "long-term potentiation" als an der Gedächtnisfunktion beteiligten Mechanismus. Dieser werde über NMDA-Rezeptoren vermittelt. NMDA-Rezeptoren sind eine spezielle Untergruppe von Glutamatrezeptoren. Ein Anstieg des Glx, wie er sich bei bipolaren Patienten durch EKT zeigte, könnte zu einer Herabregulation der NMDA-Rezeptorsynthese führen. Dadurch würde die physiologische Wirkung exzitatorischer Aminosäuren und deren Beteiligung am Gedächtnisprozess behindert. Die Reversibilität der Gedächtnisstörungen nach Ende der EKT könnte durch die Erholung der NMDA-Rezeptoren erklärt werden.

Bei den unipolaren Patienten waren die Ergebnisse uneinheitlich. So kam es im linken Hippocampus nach 6 EKT zuerst zu einem signifikanten Abfall des Glx, welches zum Ende der EKT wieder anstieg, allerdings nicht den Ausgangswert erreichte. Im rechten Hippocampus hingegen kam es nach 6 EKT erst zu einem Anstieg des Glx, welches dann zum Ende der EKT-Serie wieder leicht abfiel. Eine Interpretation dieser unterschiedlichen Reaktion auf die gleiche Therapie erweist sich als schwierig, zumal sich andere Studien noch nicht mit dem Glx im Hippocampus depressiver Patienten beschäftigt haben. Durch die relativ kurze Auswaschzeit sind Einflüsse von Medikamenten, die durch einen noch wirksamen Plasmaspiegel, eine noch wirksame Konzentration im Gehirn oder über einen Absetzeffekt auf den Glutamatspiegel wirken könnten, nicht auszuschließen. Ein Unterschied in der Auswaschzeit oder Art der Medikamente lässt sich allerdings zwischen unipolaren und bipolaren Patienten nicht zeigen, sodass Medikamenteneffekte als Erklärung nicht ausreichen.

Zufällige Veränderungen der Glx-Werte können, vor allem unter Berücksichtigung der Patientenzahl, nicht ausgeschlossen werden.

5.4.3 Creatin

In allen drei Hirnregionen stieg Creatin im Laufe der EKT Serie an. Dabei war vor allem im Hippocampus ein Zusammenhang zwischen hohen Creatin- und niedrigen Depressionswerten feststellbar. Auch war Creatin bei Patienten vor EKT gegenüber gesunden Probanden vermindert.

Creatin wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht, mit folgenden Ergebnissen:

Im Cingulum⁷² und im linken Frontallappen³⁵ wurden höhere Werte bei besserer Stimmung festgestellt. Im Hippocampus zeigten Ende et al.³¹ einen leichten Anstieg des Creatins nach EKT, auf Zusammenhänge mit dem klinischen Befinden der Patienten wurde dort aber nicht eingegangen. Deicken et al.²⁶ konnten bei bipolaren Patienten im euthymen Zustand erniedrigte Creatin-Werte im Hippocampus zeigen. Während diese Aussagen die vorliegenden Ergebnisse stützen, fanden Levine et al.⁵⁵ ein erhöhtes Creatin im Liquor depressiver Patienten; da aber von Metabolitenkonzentrationen im Liquorraum nicht ohne weiteres auf Metabolitenmengen in klar definierten Hirnregionen geschlossen werden kann, besteht kein Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit.

In der vorliegenden Arbeit war bei allen Patienten zumindest ein teilweises Respondieren auf die EKT festzustellen. Es stellt sich die Frage, ob die EKT auch ohne Stimmungsverbesserung einen Anstieg an Creatin erzeugen würde bzw. ob Creatin auch bei Stimmungsverbesserung durch andere Methoden als EKT ansteigen würde. Entsprechende Untersuchungen von Patienten, die nicht auf EKT respondieren oder solchen, die durch andere Therapien Stimmungsverbesserungen erfahren, würden eine Antwort ermöglichen.

Über die Rolle des Creatin bei depressiven Störungen ist noch wenig bekannt, die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erlauben jedoch folgendes Modell:

Creatin ist ein Metabolit des Energiestoffwechsels der Zelle. Gliazellen spielen eine wichtige Rolle in der Versorgung der Neuronen mit Lactat, einem wichtigen Substrat für den Energiestoffwechsel⁵⁷. Der Verlust von Gliazellen bei depressiven Patienten¹⁸ könnte über eine reduzierte Energieversorgung zu einer Unterfunktion der Neuronen führen. Ein Anstieg des Creatin könnte eine Verbesserung der Energieversorgung bedeuten, die dann zu einer Besserung der Stimmung führen würde. Bei gesunden Probanden stieg bei experimenteller Erzeugung negativer Stimmung der Blutfluss

im Hippocampus²⁷. Wenn man von einer verbesserten Sauerstoff- und damit Energieversorgung durch vermehrte Durchblutung ausgeht, hieße das, dass gesunde Probanden auf negative Stimmung mit verstärkter Energiezufuhr im Hippocampus reagieren. Ein Mangel an Creatin bei depressiven Patienten könnte für eine Einschränkung dieses Mechanismus sprechen.

Ebenso könnte aufgrund neurotoxischer Effekte von Glucocorticoiden⁸³ bei depressiven Patienten die mitochondriale Funktion beeinflusst werden und daraus folgend eine unzureichende Energieversorgung an der Atrophie im Hippocampus^{17, 80, 81, 82} mitwirken.

5.4.4 NAA und myo-Inositol

Signifikante Unterschiede von NAA oder mI vor und nach EKT konnten in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Während in der linken Amygdala ein Anstieg des NAA gezeigt werden konnte²⁶, findet sich im Hippocampus und Cingulum kein Hinweis auf eine Veränderung der Anzahl funktionstüchtiger Neuronen. Ein Zellverlust durch EKT scheint nicht stattzufinden, jedoch ist auch kein neurotropher Effekt der EKT in den untersuchten Regionen nachweisbar.

Da die Funktion des mI nicht sicher bekannt ist und in der vorliegenden Studie keine signifikanten Veränderungen festgestellt wurden, wurde auf eine Interpretation verzichtet.

5.5 Zusammenfassung

Insgesamt ergibt diese Arbeit keinerlei Hinweise, dass die EKT mit strukturellen Veränderungen (Läsionen) einhergeht. Dagegen beeinflusst sie den Transmitter- und Energiestoffwechsel in pathophysiologisch relevanten Regionen, wodurch ihre Effizienz vermutlich mitbegründet wird. Morphologische und metabolische Veränderungen im Hippocampus und linken Cingulum sind an der Modulation der Stimmung und der Genese affektiver Erkrankungen beteiligt. Patienten mit affektiven Störungen haben in den hier untersuchten Regionen ein verringertes Hirnvolumen, der Substanzverlust scheint vor allem die weiße Substanz zu betreffen.

EKT wirkt sich auf die Hirnmetaboliten Cholin, Glx und Creatin aus, NAA und ml scheinen nicht beeinflusst zu werden. Cholin scheint vor allem im linken Cingulum bei klinischer Besserung anzusteigen. Die Glx-Veränderungen in der vorliegenden Arbeit waren uneinheitlich, der Glx-Spiegel wird aber sehr wahrscheinlich durch EKT beeinflusst. Ein Creatin-Anstieg im Hippocampus scheint mit einer Besserung der Stimmung assoziiert zu sein. Eine Störung im cerebralen Energiestoffwechsel könnte Mitursache von Depressionen sein. Auch wenn aufgrund der kleinen Patientenzahl kaum signifikante Unterschiede zwischen unipolar und bipolar affektiv erkrankten Patienten in einer depressiven Episode feststellbar waren, deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass unterschiedliche neurobiologische Korrelate für diese beiden Krankheiten eine Rolle spielen. Viele Studien lassen diese Tatsache außer acht und verzichten auf eine Differenzierung der beiden Gruppen. Des Weiteren wird durch ungenaue Lokalisation der Voxel in ¹H-MRS Studien häufig nicht berücksichtigt, dass cerebrale Metaboliten in verschiedenen Hirnregionen unterschiedliche Veränderungen zeigen, sowohl bei depressiven Patienten im Vergleich zu Probanden als auch im Verlaufe einer EKT-Serie. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen weitere Untersuchungen von Metaboliten und Struktur im Hippocampus und linkem Cingulum an einer größeren Gruppe Patienten mit eindeutiger Unterteilung in unipolar und bipolar affektive Störung sowie klar definierter Positionierung möglichst kleiner Voxel als erfolgsversprechenden Ansatz zukünftiger Studien erscheinen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abrams R. (1994), Elektrokonvulsionstherapie, 2. Aufl. Somatics, Lake Bluff [zit.n. (50)]
2. Altamura C.A., Massimo C.M., Ferrara A., et al. (1993), Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, 150: 1731-1733
3. Altshuler L.L., Conrad A., Hauser P., et al. (1991), Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 48: 482-483
4. Angst J (1966), Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Springer, Berlin Heidelberg New York [zit.n. (30)]
5. Angst J. (1997), Epidemiologie of depression. In: Honig A., Van Praag H.M. (eds) *Depression. Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Wiley, Chichester, pp 17-30
6. APA, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. fourth ed. 1994, Washington, DC: American Psychiatric Association
7. Arolt V., Driessen M., Dilling H. (1997), Psychische Störungen bei Patienten im Allgemeinkrankenhaus. *Deutsches Ärzteblatt* 94: 3-8
8. Auer D.P., Pütz B., Kraft E., et al. (2000), Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, 47: 305-313
9. Avery D., Winokur G. (1977), The efficacy of electroconvulsive therapy and antidepressants in depression, *Biological Psychiatry*, 12: 507-523
10. Aylward E.H., Roberts-Twillie J.V., Barta P.E., et al. (1994), Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 151: 687-693
11. Awata S., Ito H., Konno M., et al. (1998), Regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression: relation to refractoriness and chronification. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 52:97-105
12. Barker P.B. (2001), N-acetyl aspartate – a neuronal marker? *Annals of Neurology*, 49: 423 –424

13. Benes F.M., Kwok E.W., Vincent S.L., et al. (1998), A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. *Biological Psychiatry*, 44: 88-97
14. Benes F.M., Vincent S.L., Todtenkopf M., et al. (2001), The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biological Psychiatry*, 50: 395-406
15. Berger M. (1999), Affektive Erkrankungen. In: Berger M. (Hrsg.) *Psychiatrie und Psychotherapie*, Urban und Schwarzenberg München Wien Baltimore, S. 483-566
16. Brambilla P., Stanley J.A., Nicoletti M., et al. (2002), ¹H MRS brain measures and acute lorazepam administration in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacology*, 26: 546-551
17. Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., et al. (2000), Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157: 115-118
18. Bowley M.P., Drevets W.C., Ongur D., et al. (2000), Glial changes in the amygdala and entorhinal cortex in mood disorders. *Abstracts- Society for Neuroscience*, 26: 876
19. Chamberlin E. and Tsai G.E. (1998), A glutamatergic model of ECT-induced memory dysfunction. *Harvard Reviews of Psychiatry*, 5: 307-317
20. Charles, H.C., Lazeyras, F., R., K.K., et al.(1994), Proton Spectroscopy of human brain: effects of age and sex. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 18: 995-1004
21. Choi D.W. (1988), Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1: 623-634
22. Coffey C.E., Wilkinson W.E., Weiner R.D., et al. (1993), Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, 50: 7-16
23. Cotter D., MacKay D., Landau S., et al. (2001), Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58: 545-553
24. Creutzfeldt, O.D., Abgrenzung von Hirnarealen auf Grund cytoarchitektonischer Unterschiede, in *Cortex cerebri*. 1983, Springer: Heidelberg. S. 47-57

25. Daly J.J., Prudic J., Devanand D.P., et al. (2001), ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed response. *Bipolar Disorder*, 3: 95-104
26. Deicken R.F., Pegues M.P., Anzalone S., et al. (2003), Lower Concentration of Hippocampal N-Acetylaspartate in Familiar Bipolar I Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160: 873-882
27. De Raedt R., D'haenen H., Everaert H., et al. (1997), Cerebral blood flow related to induction of a depressed mood within and out of the realm of attention in normal volunteers. *Psychiatry Research*, 74: 159-171
28. Dolan R.J., Bench C.J., Liddle P.F., et al. (1993), Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses: symptom or disease specificity? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 56: 1290-1294
29. Drevets W.C., Price J.L., Simpson J.R., et al. (1997), Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386: 824-827
30. Ernst S. (1997), Hirntumoren. In: Heindel W., Kugel H., Lackner K. (Hrsg.) *Rationelle MR-Untersuchungstechniken*, Thieme Stuttgart New York, S. 3-7
31. Ende G., Braus D.F., Walter S., et al. (2000), The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy. *Archives of General Psychiatry*, 57: 937-943
32. Engel R.R., Satzger W. (2000), Psychologische Testdiagnostik. In: Möller H.J., Laux G., Kapfhammer H.P. (Hrsg.) *Psychiatrie und Psychotherapie*, Springer Berlin Heidelberg New York, S. 412-45
33. Frodl T., Meisenzahl E.M., Zetsche T., et al. (2002), Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 159: 1112-1118
34. Greenwald B.S., Kramer-Ginsberg E., Bogerts B., et al. (1997), Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease? *Psychological Medicine*, 27: 421-431
35. Hamakawa H., Kato T., Shioiri T., et al. (1999), Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the bilateral frontal lobes in patients with bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 29: 639-644

36. Harrison P.J. (2002), The neuropathology of primary mood disorder. *Brain*, 125:1428-1449
37. Hiller W., Zaudig M., and Mombour W., Internationale Diagnosen Checklisten (IDCL) DSM-IV. 1997, Göttingen: Hogrefe Verlag
38. Hirayasu Y., Shenton M.E., Salisbury D.F., et.al. (1999), Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 156:1091-1093
39. Husain M.M., McDonald W.M., Doraiswamy P.M., et al. (1991), A magnetic resonance study of putamen nuclei in major depression. *Psychiatry Research*, 40: 95-99
40. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien/Weltgesundheitsorganisation; übers. und hrsg. von H. Dilling –2. korr. Aufl.- Bern; Göttingen; Toronto; Seattle: Huber, 1993
41. Janowsky D.S., Yousef M.K., Davis J.M., et al (1972), A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, 2:632-635
42. Janowsky D.S., Oversteet D.H. (1995), The role of acetylcholine mechanisms in mood disorders. IN: Bloom F.E., Kupffer D.G. (eds) *Psychopharmacology: The fourth generation of Progress*, Raven Press, New York, pp 945-956
43. Jaspers K. (1913), *Allgemeine Psychopathologie*. Springer, Berlin [zit.n. (30)]
44. Jaspers K (1959), *Allgemeine Psychopathologie*, 7. Aufl. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg [zit.n. (30)]
45. Jung R.E., Yeo R.A., Love T.M., et al. (2002), Biochemical markers of mood: a proton magnetic resonance spectroscopy study of normal human brain. *Biological Psychiatry*, 51: 224-229
46. Kasper S. (2000), Sonstige biologische Therapieverfahren. In: Möller H.J., Laux G., Kapfhammer H.P. (Hrsg.) *Psychiatrie und Psychotherapie*, Springer Berlin Heidelberg New York, S.588-605
47. Koller K.J., Zaczek R., Coyle J. (1984), N-acetyl-glutamate: regional levels in rat brain and the effects of brain lesions as determined by a new HPLC method. *Journal of Neurochemistry*, 43: 1136-1142

48. Krishnan K.R., McDonald W.M., Escalona P.R., et al. (1992) Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observation. *Archives of General Psychiatry*, 49:553-557
49. Kumar A., Thomas A., Lavretsky H., et al. (2002), Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *American Journal of Psychiatry*, 159: 630-639
50. Laubenberger J., Bayer S., Thiel T., et al. (1998), Klinische Anwendungen der Protonen-Magnetresonanztomographie des Gehirns. *RöFo*, 168: 539-549
51. Laux G. (2000), Affektive Störungen. In: Möller H.J., Laux G., Kapfhammer H.P. (Hrsg.) *Psychiatrie und Psychotherapie*, Springer Berlin Heidelberg New York, S.1099-1149
52. Lenze E., Cross D., McKeel D., et al. (1999), White matter hyperintensities and gray matter lesions in physically healthy depressed subjects. *American Journal of Psychiatry*, 156: 1602-1607
53. Leonhard K. (1957), *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Akademie, Berlin [zit.n. (30)]
54. Lesser I.M., Mena I., Boone K.B., et al. (1994), Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 51: 677-686
55. Levine J., Panchalingam K., Rapoport A., et al. (2000), Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47: 586-593
56. Madsen T.M., Treschow A., Bengzon J., et al. (2000), Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry*, 47: 1043-1049
57. Magistretti P.J., Pellerin L., Rothmann D.L., et al. (1999), Energy on demand. *Science*, 283: 496-497
58. Malhi G.S., Valenzuela M., Wen W., et al. (2002) Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36: 31-43
59. Mayberg H.S., Brannan S.K., Mahurin R.K., et al. (1997), Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, 8: 1057-1061

60. Mayberg H.S., Liotti M., Brannan S.K., et al. (1999), Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156: 675-682
61. Michael N., Erfurth A., Ohrmann P., et al. (2003), Neurotrophic effects of electroconvulsive therapy: A proton magnetic resonance study of the left amygdalar region in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 28: 720-725
62. Michael N., Erfurth A., Ohrmann P., et al. (2003), Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex. *Psychopharmacology*, 168(3): 344-6
63. Michael N., Erfurth A., Ohrmann P., et al. (2003), Effects of electroconvulsive therapy on the left dorsolateral prefrontal cortex in Patients with treatment resistant depression. *Psychological Medicine*, 33: 1277-84
64. Michaelis T., Merboldt K.D., Bruhn H., et al. (1993), Absolute concentration of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology*, 187: 219-227
65. Möller H.J. (2000), Standardisierte psychiatrische Befunddiagnostik. In: Möller H.J., Laux G., Kapfhammer H.P. (Hrsg.) *Psychiatrie und Psychotherapie*, Springer Berlin Heidelberg New York, S. 388-411
66. Moore C.M., Breeze J.L., Gruber S.A., et al. (2000), Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disorders*, 2: 207-216
67. Ongur C, Drevets W.C., Price J.L., et al. (1998), Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 95: 13290-13295
68. Perris C (1966) A study of bipolar (manic depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 42 (Suppl 194): 172-183 [zit.n. (30)]
69. Petersen D. (1997), Schadelhirntrauma. In: Heindel W., Kugel H., Lackner K. (Hrsg.) *Rationelle MR-Untersuchungstechniken*, Thieme Stuttgart New York, S. 3-7

70. Petersen S.B., Muller R.N. and Rinck P.A. (1985), The magnetic resonance phenomenon. In: Petersen S.B., Muller R.N., Rinck P.A (eds) An introduction to biomedical nuclear magnetic resonance, Thieme, Stuttgart New York
71. Pfefferbaum A., Adalsteinsson E., Spielman D., et al. (1999), In vivo spectroscopic quantification of the N-acetyl moiety, creatine and choline from large volumes of brain gray and white matter: effects of normal aging. *Magnetic Resonance Medicine*, 41: 276-284
72. Pfleiderer B., Michael N., Erfurt A. et al. (2003), Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 122: 185-192
73. Provencher S.W. (1993), Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30: 672-679
74. Renshaw P.F., Lafer B., Babb S.M., et al. (1997), Basal ganglia choline levels in depression and response to fluoxetine treatment: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, 15: 837-843
75. Rose S.E., de Zubicaray G.I., Wang D., et al. (1999), A ¹H-MRS study of probable Alzheimer's disease and normal aging: implications for longitudinal monitoring of dementia progression. *Magnetic Resonance Imaging*, 17: 291-299
76. Ross B., Michalis T. (1994), Clinical application of magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance Quarterly*, 10 :191-247
77. Ross B., Bluml S.(2001): *Magnetic Resonance Spectroscopy of the Human Brain*, *Anatomical Record*, April 15, 265 (2): 54-84
78. Schmidtke A., Fleckenstein P., Moises W., et al. (1988), Studies of the reliability and validity of the German version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *Schweizer Archiv für Neurology und Psychiatry*, 139: 51-65
79. Schuff, N., Amend, D.L., Knowlton, R., et al.(1999), Age-related metabolic changes and volume loss in the hippocampus by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Neurobiology of Aging*, 20: 279-285
80. Scott B.W., Wojtowicz J.M., Burnham W.M. (2000), Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Experimental Neurology*, 165: 231-236

81. Shah P.J., Ebmeier K.P., Glabus M.F. et al. (1998), Cortical grey matter reductions associated with treatment resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study, *British Journal of Psychiatry*, 172: 527-532
82. Sheline Y., Wang P., Gado M. et al. (1996), Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Science off the USA*, 93; 3908-3913
83. Sheline Y.I., Sanghavi M., Mintun M.A., et al. (1999), Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neuroscience*, 19: 5034-5043
84. Soares J.C., Mann J.J. (1997), The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, 41: 86-106
85. Soares J.C., Boada R., Spencer S., et al. (1999), NAA and choline measures in the anterior cingulate of bipolar disorder patients. *Biological Psychiatry*, 41: 86-106
86. Steingard R.J., Yurgulun-Todd D.A., Hennen J., et al. (2000), Increased orbitofrontal cortex levels of choline in depressed adolescents as detected by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Biological Psychiatry*, 48: 1053-1061
87. Stewart C.A., Reid I.C. (2002), Antidepressant mechanisms: Functional and molecular correlates of excitatory amino acid neurotransmission. *Molecular Psychiatry*, 7: 15-22
88. Stoll A.L., Renshaw P.F., Yurgelun-Todd D.A., et al. (2000), Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? *Biological Psychiatry*, 15:505-517
89. Strakowski S.M., DelBello M., Sax K.W., et al. (1999), Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56: 254-260
90. Tallan H.H. (1956), Studies on the distribution of N-acetyl-L-aspartic acid in brain. *Journal of Biological Chemistry* 224: 41-45 [zit.n. (2)]
91. Tölle R. (1999), Affektive Psychosen / Affektive Störungen. In: Tölle R. (Hrsg.), *Psychiatrie*, 12. Aufl., Springer Berlin Heidelberg New York

92. Ustün T.B., Sartorius (1995), Mental illness in Primary care: An international study. WHO, Wiley, Chichester
93. Vakili K., Pillay S.S., Lafer B., et al. (2000), Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 47: 1087-1090
94. Vaidya V.A., Siuciak J.A., Du F. (1999), Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neuroscience*, 89: 157-166
95. Victoroff J., Mack W.J., Grafton S.T., et al. (1994), A method to improve interrater reliability of visual inspection of Brain MRI scans in dementia. *Neurology*, 44: 2267-2276
96. Wang Y. and Li S.J. (1998), Differentiation of metabolic concentrations between grey matter and white matter of human brain by in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39: 28-33
97. Weber-Fahr W., Ende G., Braus D.F., et al. (2002), A fully automated method for tissue segmentation and CSF-correction of proton MRSI metabolites corroborates abnormal hippocampal NAA in schizophrenia. *Neuroimage*, 16: 49-60

7 Anhang

7.1 Klinische Charakteristika der Patienten

	alle Patienten (n = 14)	unipolar depressiv (n = 8)	bipolar depressiv (n = 6)
Alter (Jahre)	57.4 ± 11.2	57.5 ± 11.9	57.1 ± 11.3
Geschlecht	n (männlich) = 7	n (männlich) = 4	n (männlich) = 3
Familienanamnese	n (positiv) = 7	n (positiv) = 2	n (positiv) = 5
Diagnose nach ICD-10		n (F32.2) = 1 n (F33.1) = 1 n (F33.2) = 4 n (F33.3) = 2	n (F31.4) = 5 n (F31.5) = 1
Alter bei Erstmanifestation (Jahre)	39.9 ± 11.7	44.8 ± 11.3	33.3 ± 9.2 ^a
Dauer der Krankheit (Jahre)	18.0 ± 8.9	13.6 ± 7.5	23.8 ± 7.3 ^b
Anzahl depressiver Phasen	5.5 ± 5.4	3.2 ± 1.5	11.7 ± 7.6 ^c
Dauer der Indexphase (Monate)	9.1 ± 12.4	7.5 ± 4.3	11.2 ± 19.1
Auswaschzeit aller Medikamente (Tage) (außergenommen Benzodiazepine)	4.8 ± 3.9	4.7 ± 4.2	5.0 ± 3.2
Anzahl Patienten mit vorheriger EKT	n (ja) = 1	n (ja) = 1	n (ja) = 0
MADRS vor EKT	32.5 ± 5.5	33.5 ± 6.4	31.2 ± 4.4
MADRS nach 6 EKT	21.2 ± 9.5	24.1 ± 9.7	17.3 ± 8.6
MADRS am Ende der EKT-Serie	n = 10 12.0 ± 10.31	n = 6 18.7 ± 7.5	n = 4 2.0 ± 1.4 ^d
MADRS beim Follow up	n = 5 13.4 ± 16.7	n = 3 21.3 ± 17.8	n = 2 1.5 ± 2.1

^asignifikant unterschiedlich zu unipolar (p = 0.043)

^bsignifikant unterschiedlich zu unipolar (p = 0.029)

^csignifikant unterschiedlich zu unipolar (p = 0.024)

^dsignifikant unterschiedlich zu unipolar (p = 0.003)

	alle Patienten (n = 14)	unipolar depressiv (n = 8)	bipolar depressiv (n = 6)
MADRS bei klinischer Teilresponse	n = 11 22.6 ± 3.3	n = 7 23.2 ± 3.5	n = 4 21.5 ± 3.1
MADRS bei klinischer Response	n = 8 6.1 ± 4.4	n = 3 9.7 ± 2.1	n = 5 4.0 ± 4.1
MMSE	28.5 ± 1.7	28.5 ± 1.9	28.4 ± 1.5
Anzahl an EKT bis zur 2. MRS	6.07 ± 0.7	6.3 ± 0.5	5.8 ± 1.0
durchschnittliche Krampfdauer bis zur 2. MRS	46.3 ± 9.5	48.5 ± 9.3	43.3 ± 9.6
Anzahl EKT zw. 2. Und 3. Messung	4.9 ± 3.8	6.3 ± 3.9	2.8 ± 2.6
Anzahl alle EKT	9.6 ± 4.4	11.0 ± 4.7	7.7 ± 3.4 ^c
durchschnittliche Krampfdauer über alle MRS	43.9 ± 9.3	45.8 ± 8.6	41.4 ± 10.5

^cim Trend unterschiedlich zu unipolar (p = 0.079)

7.2 Medikation der Patienten

Nr.	Diagnose	Medikation vor Therapie	Medikation zur 1. MRS	Medikation zur 2. MRS	Medikation zur 3. MRS
1	<i>bipolar</i>	Dibenzepin 480 mg/d, Lorazepam 2 mg/d, Lormetazepam 0.5 mg z.N., Perazin 225 mg/d	Lorazepam 1.5 mg/d, Perazin 225 mg/d	Lorazepam 1.5 mg/d, Lormetazepam 0.5 mg z.N., Perazin 225 mg/d	Lorazepam 1.5 mg/d, Lormetazepam 0.5 mg z.N., Perazin 225 mg/d
2	<i>unipolar</i>	Amitryptilin 125 mg/d, Pimpamperon 80 mg/d	—	Lormetazepam 0.5 mg z.N.,	Lithium 900 mg/d, Venlafaxin 75 mg/d
3	<i>bipolar</i>	Lorazepam 0.75 mg/d	—	Lorazepam 0.75 mg/d	—
4	<i>bipolar</i>	Citalopram 20 mg/d, Lithium 800 mg/d, Lorazepam 1 mg/d, Mirtazapin 45 mg/d	Lorazepam 0.5 mg/d	Valproat 300 mg/d	Pimpamperon 60 mg/d, Valproat 1250 mg/d, Venlafaxin 600 mg/d
5	<i>bipolar</i>	—	—	Lithium 900mg/d	Lithium 900mg/d
6	<i>unipolar</i>	Mirtazapin 30 mg/d, Olanzapin 7.5 mg/d	—	Pimpamperon 40 mg/d	Pimpamperon 40 mg/d
7	<i>unipolar</i>	Diazepam 2 mg/d, Flurazepam 27.42 mg/d, Lorazepam 0.5 mg/d, Moclobemid 225 mg/d	Diazepam 2 mg/d, Flurazepam 27.42 mg/d	Flurazepam 13.71 mg/d	Chloralhydrat 500 mg/d, Tranylcypromin 10 mg/d
8	<i>unipolar</i>	Lorazepam 0.75 mg/d, Zolpidem 10 mg z.N.	Lorazepam 0.75 mg/d, Zolpidem 10 mg z.N.	Zolpidem 10 mg z.N.	—
9	<i>unipolar</i>	Venlafaxin 150 mg/d	—	—	—
10	<i>bipolar</i>	Mirtazapin 10 mg/d, Trazodon 100 mg/d	—	—	—

Nr.	Diagnose	Medikation vor Therapie	Medikation zur 1. MRS	Medikation zur 2. MRS	Medikation zur 3. MRS
11	<i>unipolar</i>	Citalopram 20 mg/d, Lithium 200 mg/d, Lorazepam 1 mg/d	Lorazepam 1 mg/d	Lorazepam 1 mg/d	Venlafaxin 300 mg/d
12	<i>unipolar</i>	Alprazolam 0.5 mg, Mirtazapin 30 mg/d, Perazin 40 mg/d, Venlafaxin 300 mg/d	Lorazepam 1 mg/d	Lorazepam 1 mg/d	Lithium 450 mg/d, Lorazepam 1 mg/d, Risperidon 2 mg/d, Venlafaxin 375 mg/d
13	<i>bipolar</i>	Lorazepam 1 mg/d, Venlafaxin 150 mg/d	Lorazepam 1 mg/d	Lorazepam 1 mg/d	—
14	<i>unipolar</i>	Melperon 100 mg/d, Nortryptilin 50 mg/d, Oxazepam 25 mg/d	Lorazepam 1.5 mg/d	—	—

7.3 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

7.3.1 Tabellen

Tabelle 1: Alter und Geschlecht der Vergleichsgruppen.....	18
Tabelle 2: Chemische Verschiebung der Metaboliten.....	22
Tabelle 3a: Voxelzusammensetzung, Patienten (uni- und bipolar).....	32
Tabelle 3b: Voxelzusammensetzung, Patienten (unipolar).....	33
Tabelle 3c: Voxelzusammensetzung, Patienten (bipolar).....	33
Tabelle 4: Anzahl subcorticaler Läsionen, vor und nach 6 EKT.....	38
Tabelle 5: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar).....	41
Tabelle 6a: Verlauf Glx, Patienten (unipolar).....	45
Tabelle 6b: Verlauf Glx, Patienten (bipolar).....	45
Tabelle 7a: Verlauf Creatin, Probanden und Patienten (uni- und bipolar).....	49
Tabelle 7b: Verlauf Creatin, Probanden und Patienten (unipolar).....	50
Tabelle 7c: Verlauf Creatin, Probanden und Patienten (bipolar).....	50
Tabelle 8a: Verlauf Glx, Patienten (unipolar).....	51
Tabelle 8b: Verlauf Glx, Patienten (bipolar).....	52

7.3.2 Abbildungen

Abbildung 1: Neuronale Regelkreise der Depression.....	8
Abbildung 2: Hippocampus und Cingulum von Proband und depressivem Patient.....	12
Abbildung 3: MR-Spektrum des linken Hippocampus eines gesunden Probanden.....	21
Abbildung 3a: Voxelposition im linken Cingulum.....	23
Abbildung 3b: Voxelposition im Hippocampus.....	24
Abbildung 4: VBR bei Probanden und Patienten.....	31
Abbildung 5a: Patienten (bipolar) und Probanden, Voxelanteil weiße Substanz, Hippocampus rechts.....	36
Abbildung 5b: Patienten (bipolar) und Probanden, Voxelanteil graue Substanz, Hippocampus rechts.....	36
Abbildung 5c: Patienten (bipolar) und Probanden, Voxelanteil Liquor, Hippocampus rechts.....	37
Abbildung 6: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus links.....	41
Abbildung 7: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus links.....	42
Abbildung 8: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus rechts.....	43
Abbildung 9: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus links.....	44
Abbildung 10: Verlauf Creatin, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus rechts.....	44
Abbildung 11: Creatin und MADRS, Patienten (uni- und bipolar), Hippocampus links.....	47
Abbildung 12: Glx und MADRS, Patienten (bipolar), Hippocampus links.....	48
Abbildung 13: Glx vor EKT und nach 6 EKT, Hippocampus links.....	52
Abbildung 14: Glx vor EKT und nach 6 EKT, Hippocampus rechts:.....	53

7.4 Abkürzungsverzeichnis

Cho:	Cholin
Cre:	Creatin
/d:	pro Tag
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKT:	Elektrokrampftherapie
Glx:	Glutamin/Glutamat
FLAIR:	Fluid-attenuated Inversion Recovery
HAMD:	Hammilton Depression Scale
ICD:	International Classification of Diseases
IU:	Institutional Units
KG:	Körpergewicht
mI:	myo-Inositol
MADRS:	Montgomery and Asberg Derpession-Rating Scale
MMSE:	Mini-Mental State Examination
MRS:	Magnetresonanztpektroskopie
MRT:	Magnetresonanztomographie
NAA:	N-Acetyl-Aspartat
ppm:	parts per million
T:	Tesla
z.N:	zur Nacht

8 Danksagung

Mein vorrangigster Dank gilt Frau Prof. Dr. rer. nat. Bettina Pfleiderer, zum einen für die freundliche Überlassung des Themas, jedoch vor allem für die hervorragende und außergewöhnliche Betreuung. Sie war in jeder Phase der Arbeit immer für alle Fragen und Probleme eine kompetente Ansprechpartnerin und hat sich alle Zeit genommen, mir weiterzuhelfen. Auf konsequente aber immer freundliche Weise hat sie mich auch in schwierigen Momenten zum Durchhalten motiviert. Ihre sympathische, offene und persönliche Art hatte großen Anteil daran, dass mir das Arbeiten im Haus Rosenbach sehr viel Spaß gemacht hat. Herzlichen Dank!

Ein weiterer großer Dank gilt Herrn Dr. med. Nikolaus Michael (Leitender Arzt der Abteilung Psychiatrie 2 an der Stiftung Tannenhof, Remscheid; vormals Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster) für die Beantwortung vieler Fragen sowie zahlreiche Ratschläge und Anregungen, vor allem zu den psychiatrischen Aspekten der Arbeit.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Walter L. Heindel (Direktor des Instituts für Klinische Radiologie des Universitätsklinikums Münster) und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt (Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster) danke ich für die Möglichkeit, in Ihren Institutionen meine Dissertation anfertigen zu können.

Herrn Dipl. Psych. Matthias Wolgast (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster) danke ich für die psychologische Testung der Versuchspersonen, Frau Dr. med. Patricia Ohrmann (Oberärztin der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster) für die Unterstützung bei der Segmentierung.

Frau Winkelmann und Herrn Duttmann danke ich für die Unterstützung bei der Erhebung der Patientendaten.

Nicht zuletzt danke ich allen Patienten und Probanden, die sich zur Teilnahme an der Studie bereiterklärt haben.

Einen persönlichen Dank möchte ich an meine Familie und Freunde richten, die mir in allen Lebenslagen zur Seite standen und damit die Anfertigung dieser Arbeit erst möglich machten.

