

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt -**

**Hippokampale Volumenveränderung und
COMT-Val^{108/158}Met-Polymorphismus
bei Patienten mit
akuter unipolarer Depression**

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

vorgelegt von
Viola Wortmann
aus Glandorf

Münster 2011

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. C. Pantev

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2011

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt -
Referent: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. C. Pantev

ZUSAMMENFASSUNG

**Hippokampale Volumenveränderung und COMT-Val^{108/158}Met-Polymorphismus
bei Patienten mit akuter Unipolarer Depression**

Wortmann, Viola

Als Bestandteil des limbischen Systems spielt der menschliche Hippokampus eine Schlüsselfunktion bei der Regulierung emotionalen Verhaltens und bei Lern- und Gedächtnisprozessen. Vor allem sein ventraler Anteil ist durch seine unmittelbare funktionelle und anatomische Verbindung zur Amygdala wichtig für Emotion, Motivation und Gedächtnis – die Kernprozesse, die bei an unipolarer Depression Erkrankten stark beeinträchtigt sind. Durch diese Relevanz wurde der Hippokampus Gegenstand morphometrischer Untersuchungen zur Detektion möglicher Volumenunterschiede bei akut depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Bedingt durch seinen Effekt auf die Enzymaktivität wird seit jüngster Zeit ebenfalls der funktionelle COMT-Val^{108/158}Met-Polymorphismus mit unipolarer Depression und hippokampalem Volumen in Verbindung gebracht.

Nach Durchführung T1-gewichteter hochaufgelöster MRT-Scans wurden in dieser Studie die hippokampalen Volumina von 47 Patienten mit akuter unipolarer Depression und 47 alters-, geschlechts- und bildungsangepassten Normalprobanden mittels manueller Segmentierung nach einem hochreliablen Segmentierprotokoll bestimmt und rechnerisch gegenüber gestellt. Blutproben aller Studienteilnehmer wurden für den COMT-Val^{108/158}Met-Polymorphismus typisiert und ein möglicher Zusammenhang zwischen akuter unipolarer Depression, COMT-Genotyp und hippokampalem Volumen untersucht.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede im hippokampalen Volumen zwischen depressiven Patienten und Kontrollprobanden gefunden werden. Die Unterschiede blieben nach einer nach Geschlechtern getrennten Analyse ebenfalls nicht signifikant. Trotz der doppelt so hohen Prävalenz der Val/Val-Allelkombination bei Patienten im Gegensatz zu Gesunden konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den drei verschiedenen COMT-Genotypen und hippokampalem Volumen beobachtet werden.

Da es trotz großer methodischer Sorgfalt, hochaufgelösten MRT-Bildern und Segmentierung nach einem hochreliablen Segmentierprotokoll nicht zur Feststellung signifikanter Unterschiede zwischen beiden Studienpopulationen kam, verlangt es zukünftig nach Longitudinalstudien mit großer Studienzahl sowie familienbasierten Untersuchungen mit großer methodischer Übereinstimmung zwischen den Forschungsgruppen zur Untersuchung hippokampalen Volumens.

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2011

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Hippokampale Volumenveränderung und COMT-Val^{108/158}Met-Polymorphismus bei Patienten mit akuter unipolarer Depression“

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

unter Anleitung von:
Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Glandorf, 15.09.2011

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG

1.1	<u>Unipolare Depression</u>	1
1.1.1	Definition der unipolaren Depression	1
1.1.2	Diagnostik der unipolaren Depression	2
1.1.3	Epidemiologie der unipolaren Depression	3
1.2	<u>Der menschliche Hippokampus</u>	4
1.2.1	Anatomie und Physiologie des menschlichen Hippokampus	4
1.2.2	Funktionen des menschlichen Hippokampus	8
1.3	<u>Veränderungen des Hippokampus im Rahmen unipolarer Depression</u>	10
1.4	<u>COMT-Polymorphismus in Zusammenhang mit unipolarer Depression und hippokampalem Volumen</u>	19
1.5	<u>Problemstellung und Hypothesen</u>	21

2 METHODIK

2.1	<u>Stichproben</u>	22
2.1.1	Patientenstichproben	22
2.1.2	Probandenstichproben	23
2.2	<u>Verwendete Messinstrumente</u>	24
2.2.1	Becks Depressions-Inventar (BDI)	24
2.2.2	Hamilton-Depressionsskala (HAMD)	25
2.2.3	Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV-Störungen für Achse I (SKID-I)	25
2.3	<u>Akquisition und Verarbeitung der MRT-Daten</u>	26
2.3.1	Datenakquisitionstechnik	26
2.3.2	Weitere Verarbeitung der Daten	26
2.4	<u>Morphometrisches Einzeichnen des Hippokampus</u>	27
2.4.1	Die Software Multitracer	27
2.4.2	Auswahl des Segmentierprotokolls und Reliabilitätsanalyse	30
2.4.3	Einzeichnen des Hippokampus anhand des ausgewählten Segmentierprotokolls	32

2.5	<u>Methodik zur Bestimmung der COMT-Polymorphismus</u>	43
2.6	<u>Analyse</u>	45
2.6.1	Berechnung des Gesamthirnvolumens	45
2.6.2	Statistische Analyse	46
3	ERGEBNISSE	
3.1	<u>Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer neuroanatomischen hippocampalen Volumina</u>	51
3.2	<u>Neuroanatomische Volumina nach Geschlechtern getrennt</u>	55
3.3	<u>Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des COMT-Polymorphismus</u>	60
4	DISKUSSION	
4.1	<u>Material und Methode</u>	66
4.1.1	Stichproben	66
4.1.2	Morphometrisches Einzeichnen des Hippokampus	67
4.2	<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	68
4.2.1	Hippokampales Volumen und akute Depression	68
4.2.2	COMT-Polymorphismus in Zusammenhang mit hippocampalem Volumen und unipolarer Depression	74
4.3	<u>Limitationen der Studie</u>	76
4.4	<u>Ausblick</u>	77
	<u>Literaturverzeichnis</u>	79

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Univariate Varianzanalyse mit Kovariate
ANOVA	Univariate Varianzanalyse
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
APAF-1	Gen des Apoptose-Protease-Aktivierungs- Faktors 1
BDI	Beck-Depressionsinventar
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
Bp	Basenpaare
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CREB	cAMP response element binding protein
CSF	Liquorraum
DALY	Disability-adjusted life year
CA	Cornu ammonis
DG	Gyrus dentatus
DSM-IV	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EKT	Elektrokrampftherapie
fMRI	functional magnetic resonance imaging
GIF	Graphics Interchange Format
GM	Graue Substanz (Gray Matter)
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HHA	Hypothalamus-Hypophysen-Achse
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten 10
IDS	Inventar Depressiver Symptome
JPEG	Joint Photographic Experts Group
Met	Methionin
MAO	Monoaminoxidase
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MW	Mittelwert
NSSRI	Nicht-selektiver Serotonin-Wiederaufnahme- Hemmer
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
RAM	Random Excess Memory
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
RFLP	Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus
ROI	Region Of Interest
SNP	Single-Nukleotid-Polymorphismus
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SPM	Statistical parametric mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TBV	Gesamthirnvolumen (Total Brain Volume)
TIFF	Tagged Image File Format
Val	Valin
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WHO	World Health Organization
WM	Weißer Substanz (White Matter)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Unipolare Depression

1.1.1 Definition der unipolaren Depression

Nach der 'International Classification of Diseases' ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation WHO (Dilling H et al., 1999) wird die Depression im Rahmen der affektiven Störungen unter der Bezeichnung F32 als depressive Episode und unter F33 als rezidivierende depressive Störung klassifiziert. Letztgenannte Diagnose wird dann verwendet, wenn es sich um wiederholte depressive Episoden handelt. Während einer depressiven Episode „leidet die betreffende Person gewöhnlich unter gedrückter Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit und einer Verminderung des Antriebs“. Andere häufige Symptome sind „verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Schuldgefühle und Gefühle von Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken, erfolgte Selbstverletzung oder Suizidhandlungen, Schlafstörungen und verminderter Appetit“. Je nach Ausprägung und Anzahl dieser Symptome wird zwischen leichter (F32.0), mittelgradiger (F32.1) und schwerer (F32.2) depressiver Episode unterschieden. Allen drei Schweregraden ist eine Mindestdauer der klinischen Symptome von zwei Wochen gemeinsam.

Innerhalb der rezidivierenden depressiven Störung erfolgt die Unterteilung ebenfalls nach den drei Schweregraden leicht (F33.0), mittelgradig (F33.1) und schwer (F33.2). Falls keine eindeutige Trennung von Krankheitsphasen möglich ist, greift die Kategorie „Sonstige rezidivierende affektive Störung“ (F38.1).

Die amerikanische DSM-IV-Klassifikation (Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV, Sass H et al., 1996) beschreibt die depressive Störung

mit dem Begriff Major Depression (296), wobei für die einzelne Episode die Codierung 296.2 vorgenommen wird. Beim Vorhandensein von zwei oder mehreren depressiven Episoden wird von der rezidivierenden Major Depression gesprochen. Ähnlich wie bei der ICD-10 müssen in diesem Falle mindestens zwei symptomfreie Monate die einzelnen Episoden trennen.

Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind reine depressive Störungen, vor allem gegen die Gruppe der bipolaren Krankheitsbilder, affektive Störungen auf Grund einer anderen Krankheit (z.B. Hypothyreose, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson), substanzinduzierte affektive Störungen, dysthyme Störungen und schizoaffektive Störungen.

Bei Patienten mit unipolarer Depression findet sich in 79% mindestens eine weitere komorbide Diagnose aus dem Kreis der psychiatrischen Erkrankungen (Melartin H et al., 2002). Am häufigsten liegt in ca. 62% der Fälle parallel eine Angststörung vor, ferner in 29% der Fälle Panikattacken (Fawcett J und Kravitz HM, 1983). Komorbidität tritt ebenfalls häufig mit Substanzmissbrauch (Rohde P et al., 1991), Nikotinabhängigkeit (Glassman AH, 1993) und Persönlichkeitsstörungen auf. Ein Viertel der unipolar Depressiven unterliegt dem Alkoholismus (Melartin H et al., 2002). Insgesamt ist festzuhalten, dass Depression, die durch Komorbidität erschwert wird, nicht die Ausnahme, sondern die Regel darstellt (Hirschfeld RMA, 2001).

1.1.2 Diagnostik der unipolaren Depression

Die Diagnose der unipolaren Depression wird primär klinisch auf der Basis des erhobenen psychopathologischen Befundes gestellt. Sie erschließt sich somit anhand spontan beschriebener Beschwerden, mit Hilfe gezielter Explorationsfragen oder Ratingskalen und unter Berücksichtigung von anamnestischen Faktoren und des Verlaufs (Feighner JP und Boyer WF, 1991).

Durch die neueren, operationalisierten Diagnosesysteme wurde die ätiopathogenetisch orientierte, traditionelle Klassifikation verlassen. Die aktuellen diagnostischen

Leitlinien stützen sich nun primär auf die symptomorientierte Beschreibung, den Schweregrad und Zeitkriterien.

Vor allem zur Festlegung des Schweregrades der Depression steht dem Diagnostiker eine Reihe von standardisierten Beurteilungsskalen (Ratingskalen) zur Verfügung. Traditionell haben sich in erster Linie die Hamilton-Skala („Hamilton rating scale for depression“, HAMD), das Beck-Depressioninventar (BDI) und das Inventar Depressiver Symptome (IDS) durchgesetzt. Bei der Anwendung der spezifischen Diagnosewerkzeuge muss der Beurteiler zur korrekten Interpretation befähigt sein (Goldman LS et al., 1999).

1.1.3 Epidemiologie der unipolaren Depression

Den depressiven Erkrankungen wird innerhalb der psychiatrischen Krankheitsbilder auf Grund hoher und steigender Erkrankungszahlen die größte Bedeutung zugeschrieben. Exakte Zahlen zur Häufigkeit schwanken je nach Stichproben- und Diagnosekriterien. Insgesamt wird heute die Lebenszeitprävalenz depressiver Erkrankungen mit 12-17%, die Einjahresprävalenz mit 5-10% und die Sechsmonatsprävalenz mit 2-7% angegeben (Angst J, 1997). In den meisten europäischen Ländern wurde bei ambulanten Patienten von Primärärzten eine Depressionsprävalenz von 5-10%, bei stationären Patienten von ca. 20% gefunden (Mulrow CD et al., 1995).

Epidemiologische Daten weisen einen Häufigkeitsunterschied zwischen den Geschlechtern auf. Frauen erkranken mit 21,3% etwa doppelt so häufig an unipolarer Depression wie Männer mit 12,7% (Bierut LJ et al., 1999), jedoch ist keine signifikante Differenz in dem durchschnittlichen Ersterkrankungsalter zu verzeichnen (Weissman M et al., 1993).

Im Bezug auf den Verlust qualitativer Lebensjahre wird die unipolare Depression voraussichtlich von Rang 4 im Jahre 2002 auf Rang 2 im Jahre 2030 ansteigen, und damit nach Ischämischen Herzkrankheiten den Hauptgrund für verlorene Lebensqualität ausmachen (Mathers CD et Loncar D, 2006). In den Ländern mit dem höchsten Einkommen, wie Deutschland, wird die unipolare Depression sogar die Rangspitze mit

9,8% an DALYs (DALY = disability-adjusted life year) einnehmen.

1.2 Der menschliche Hippokampus

1.2.1 Anatomie des menschlichen Hippokampus

Der Hippokampus ist eine komplexe Struktur im medialen Temporallappen des Gehirns. Als für den Allokortex repräsentative Struktur ist er durch die Transitionalzone (Periallokortex) des Subiculus von dem temporalen Neokortex (Cortex entorhinalis und Gyrus parahippocampalis) abgegrenzt (Tien RD et al., 1992).

Der Hippokampus stellt eine bilaminare Struktur dar, bestehend aus Cornu ammonis (CA) und Gyrus dentatus (DG). Diese bilden zwei ineinander greifende, U-förmige Blätter, welche durch den Sulcus hippocampalis getrennt sind (The Human Hippocampus, Duvernoy HM, 2005).

Das CA, auch Hippocampus proper genannt, ist in sechs Schichten unterteilt. Der Alveus enthält Axone der hippocampalen und subikularen Neurone, welche als efferente Leitung dienen und in die Fimbria eintreten. Die Grenzen des darauf folgenden Stratum oriens sind besonders beim Menschen auf Grund der sich überschneidenden Strukturen mit denen des Stratum pyramidale nur wenig definiert (Stephan H et Manolescu J, 1980). Das Stratum pyramidale enthält Pyramidenzellen, deren Axone überwiegend zu den Septumkernen projizieren, und bildet damit das Hauptelement des CA. Manche dieser Axone besitzen Schaffer-Kollateralen (Schaffer K, 1892), welche im nächstliegenden Stratum radiatum die dort vorherrschenden apikalen Dendriten von Pyramidenzellen erreichen. Letztgenannte verbinden sich außerdem mit Fasern der Septumkerne und Kommissuralfasern. Das sich anschließende Stratum lacunosum besteht vorwiegend aus Fibrae perforantes und Schaffer-Kollateralen. Das Stratum moleculare wird ebenfalls von den als Interneuronen fungierenden

Verästelungen der Pyramidenzellendendriten durchzogen, wodurch letztlich alle sechs Schichten von diesen erreicht werden.

Entsprechend der typischen Dreischichtung des Allocortex können die sechs Schichten des CA in ein Stratum oriens, Stratum pyramidale und eine die restlichen Anteile umfassende Schicht, die molekulare Zone zusammengefasst werden (Ramon y Cajal S, 1911, 1968).

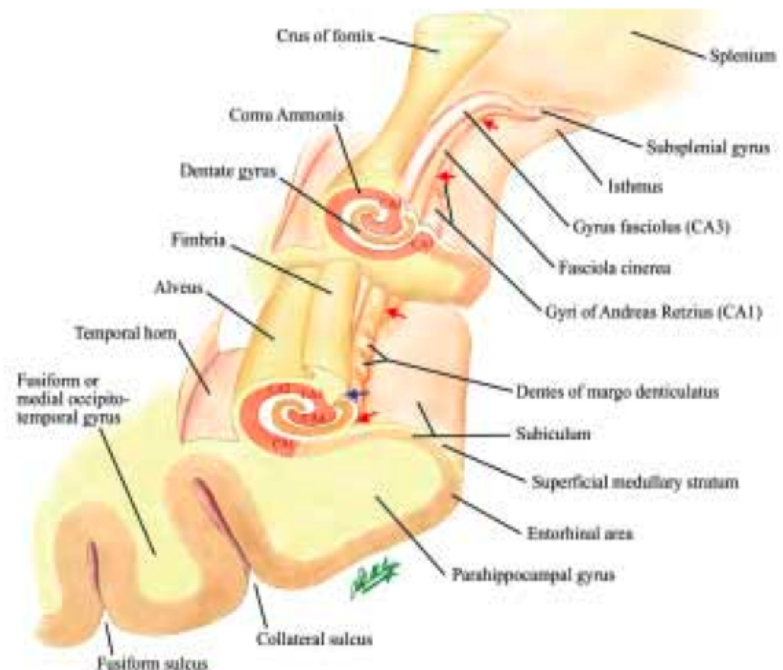
Auf Grund der Heterogenität der Morphologie der Pyramidenzellen wird das CA ferner in die Bereiche CA1, CA2, CA3 und CA4 eingeteilt.

Der DG ist einfacher aufgebaut als das CA. Die typische Dreischichtung gliedert sich hier in ein dominierendes Stratum granulosum, ein Stratum moleculare und ein Stratum plexiforme.

Insgesamt zeigt sich der DG als schmale, nach dorsal konkave Lamina, welche das Segment CA4 umgreift. Ein kleines Segment, der Margo denticulatus, ist auf der temporalen Oberfläche sichtbar und bildet die Grenze des Allocortex. Er überlagert das Subiculum, von welchem er durch den Sulcus hippocampalis superficialis getrennt wird. Zusammen bilden CA4 und der DG eine Einheit, welche auch als Area dentata betitelt wird.

Abb.: 1.2.1.1

Innere Struktur des
Hippokampus
(Thammaroj J
et al., 2006)



Makroskopisch gliedert sich der Hippokampus, der von ventral noch dorsal einen sich verschmälernden Bogen formt, in einen vorderen Teil (Kopf), einen Mittelteil (Körper) und einen hinteren Teil (Schwanz). Jeder Bereich lässt sich in einen intra- und extraventrikulären Anteil aufteilen (The Human Hippocampus, Duvernoy HM, 2005).

Der intraventrikuläre oder tiefe Teil des Hippokampuskörpers ist ein konvexes Element auf dem Boden des Unterhorns (Cornu temporale) des Seitenventrikels, gebildet vom Alveus und Ependym. Er entspricht den Feldern CA1 – CA3 des CA. Anzumerken ist, dass seine Oberfläche fast vollständig von voluminösen Adergeflechten (Plexus choroidea) des Seitenventrikels überzogen wird. Der extraventrikuläre Teil des Hippokampuskörpers begrenzt sich auf den DG, die Fimbria und den Sulcus hippocampalis superficialis. Oberflächlich wird der DG gebildet vom Margo denticulatus, welcher mit seinen normalerweise 15 zahnförmigen Vorwölbungen (Priorier P et Charpy A, 1921; Stephan H, 1975) dem Gyrus dentatus seinen Namen verleiht und von der schmalen weißen Fimbria verdeckt wird. Nach caudal grenzt der Margo denticulatus an den Sulcus hippocampalis superficialis, welchen ihn vom Subiculum abteilt.

Der intraventrikuläre Anteil des Hippokampuskopfes enthält die charakteristischen Digitationes hippocampi, welche an der Vorderseite des Hippokampus vom DG aufgeworfen werden. An dem Übergang von Kopf und Körper weicht die Fimbria dem sie überlagernden Alveus. Der extraventrikuläre Teil des Kopfes wird auch Uncus-Teil genannt, welcher vom vorderen Segment des Gyrus parahippocampalis gebildet wird. Er beginnt dort, wo der kleine Sulcus uncalis ihn vom restlichen Gyrus hippocampalis abgrenzt. Sein hinteres Segment ist dem Hippokampus zugehörig, während sein vorderer Anteil Teil zum Lobus piriformis zählt.

Der Hippokampusschwanz stellt den nach dorsal und rostral verlaufenden Bogen des Hippokampus dar. Sein intraventrikulärer Teil ist dem des Hippokampuskopfes im Aufbau ähnlich. Er setzt sich zusammen aus einer dicken Schicht des CA, welche von Ausstülpungen des DG unterlegt ist. Ein Streifen weißer Substanz, die Sehstrahlung, teilt den Cortex von der Ventrikelhöhle ab. Die hier angesiedelten Plexus choroidea sind noch voluminöser als die im Bereich des Hippokampuskörpers.

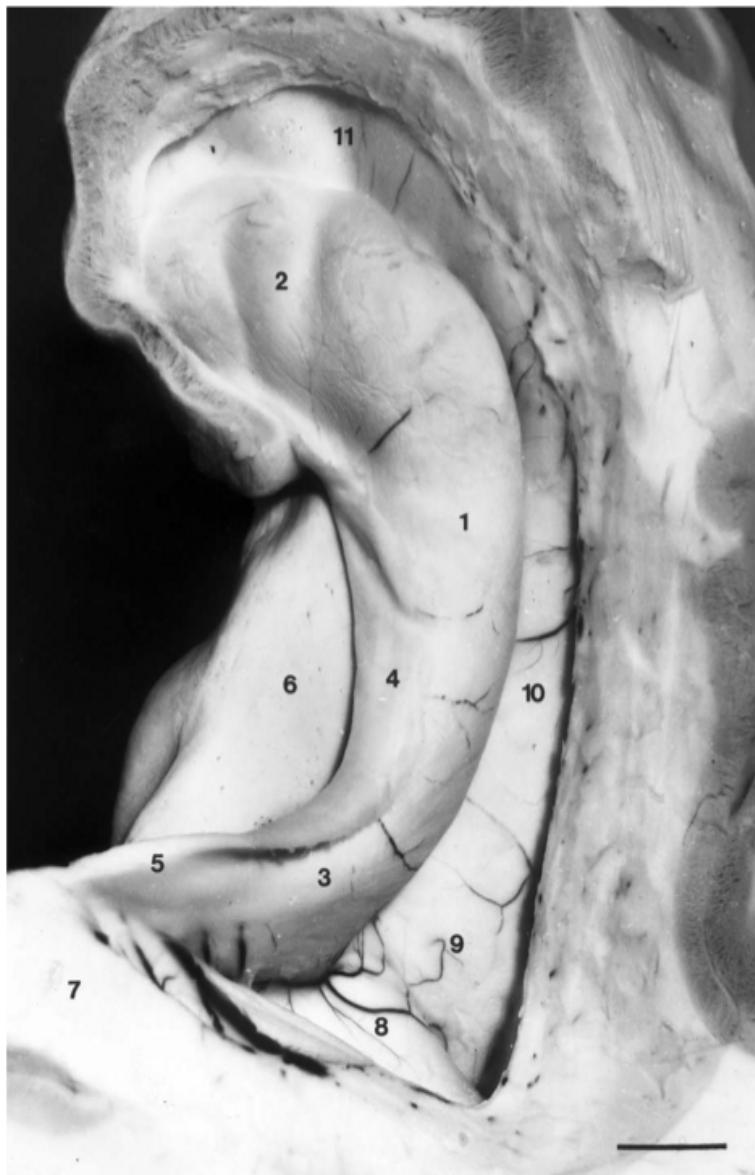
Das vordere Segment des extraventrikulären Teils des Hippokampusschwanzes gleicht dem Hippokampuskörper. Die Ausbuchtungen des Margo denticulatus schrumpfen im

Vorlauf nach dorsal. Zusammenfassend besteht das darauf folgende Mittelsegment aus dem Gyrus fasciolaris, der Fasciola cinerea und dem Gyrus Andreas Retzius. Das Terminalsegment des des Hippokampusschwanzes kleidet das Splenum von unten aus, und heißt folglich Gyrus subsplenialis (Riley HA 1960; Gastaut H et Lammers JH, 1961). Er setzt sich aus Alveus zusammen und erstreckt sich bis zum Gyrus fasciolaris.

Abb.: 1.2.1.2

Intraventriculäre Ansicht des Hippokampus. Das Temporalhorn wurde geöffnet und die Plexus choroidea entfernt (Mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages aus Duvernoy HM, 2005).

1. Hippokampuskörper;
 2. Hippokampuskopf und Digitationes Hippokampi;
 3. Hippokampusschwanz;
 4. Fimbria; 5. Crus fornicis;
 6. Subiculum; 7. Splenium des Corpus callosum;
 8. Calcar avis; 9. Trigonum collaterale; 10. Eminencia collaterale; 11. Recessus unci des Temporalhorns



1.2.2 Funktionen des menschlichen Hippokampus

Die Untersuchung und Erfassung der komplexen Funktionen des Hippokampus sind noch lückenhaft, teilweise kontrovers, und bedürfen weiterer Forschung. Seine bisher erkundeten möglichen Funktionen lassen sich in vier Kategorien unterteilen: Lern- und Gedächtnisfunktion, Regulierung des emotionalen Verhaltens, Beteiligung an der motorischen Kontrolle und Regulierung der hypothalamischen Funktionen.

Es besteht allgemeiner Konsens, dass der Hippokampus eine Schlüsselrolle bei der Informationsverarbeitung, bei Lern- und Gedächtnisfunktionen spielt. Information, welche von den großen isokortischen Zonen entstammt, erreicht den Hippokampus über die Area entorhinalis. Neu erworbene Botschaften durchlaufen den Hippokampus somit wie einen Filter, bevor sie im Assoziationskortex gespeichert werden. Diese Filterfunktion sibt die Information nicht nur nach Neuigkeit, sondern auch nach Relevanz (Vinogradova OS, 2001). Die wiederholte Aktivierung dieses hippokampal-kortikalen Netzwerkes während des Wiederabrufens neuer verwandter Informationen, sowie während Offline-Perioden, könnte die Basis für eine anhaltende Organisation und Konsolidierung der Erinnerung innerhalb des zerebralen Kortex darstellen (Buzsaki G, 1996; Eichenbaum H, 2000; Lee AK et Wilson MA, 2002). Es ist folglich durch den Hippokampus möglich, neue Information (Kurzzeitgedächtnis) von älterer (Langzeitgedächtnis) zu unterscheiden. Zahlreiche Läsionsstudien zeigten, dass es einem Menschen mit fehlender Hippokampusfunktion nicht gelingt, trotz intaktem Langzeitgedächtnis neue Information abzuspeichern und sich neues Wissen anzueignen (Vanderwolf CH et al., 1985).

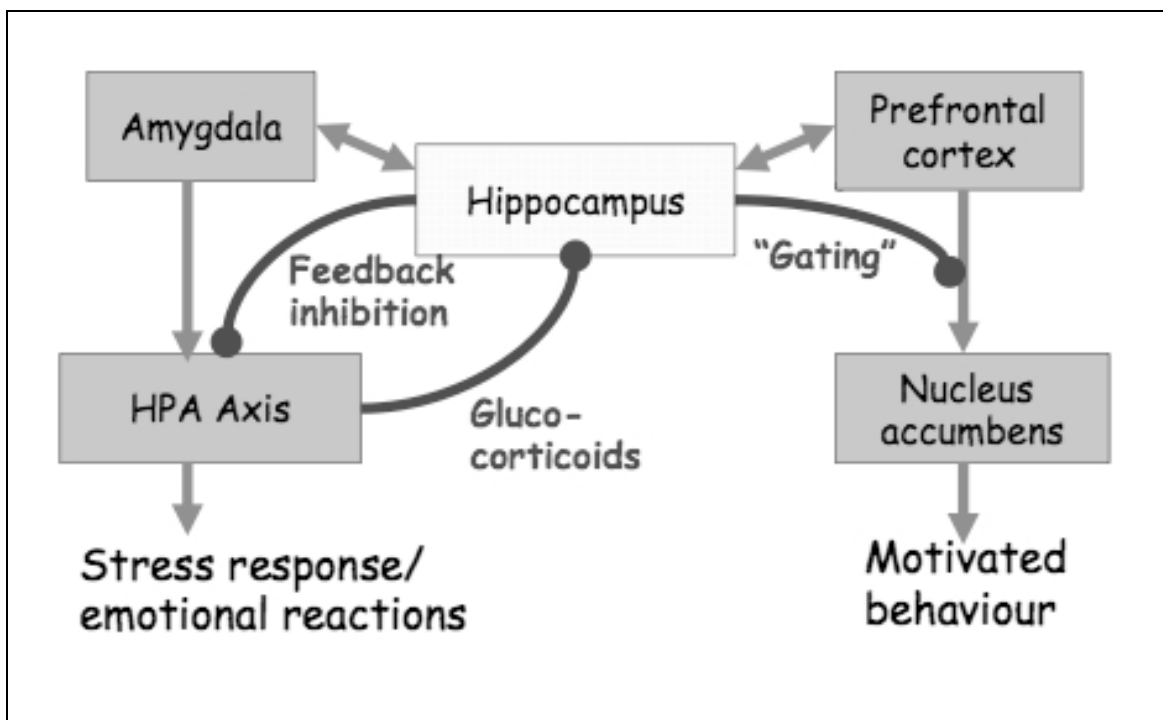
Durch seine Involvierung in dem semantischen und episodischen (Scoville WB et Milner B, 1957; Vargha-Khadem F et al., 1997; Tulving E, 2002; Squire LR et al., 2004) sowie räumlichen Lernen (Maguire EA et al., 1996, 1998, 1999; Abrahams S et al., 1999; Spiers HJ et al., 2001) ist der Hippokampus an allen Aspekten des deklarativen Gedächtnisses beteiligt (Squire LR et Zola-Morgan S, 1991). Während die traditionellen Theorien über die Funktionen des Hippokampus diesen oftmals isoliert als ganzen betrachteten, differenzieren neue Anschauungen zwischen verschiedenen topographischen Anteilen beziehungsweise sehen ihn als ein Element komplexer

Schaltkreise einen großen Netzwerkes. So wird heute vorwiegend dem dorsalen Hippokampus eine beteiligte Funktion am räumlichen Gedächtnis zugeschrieben (Bannerman DM et al., 2004).

Der ventrale Teil des Hippokampus hingegen ist wichtig für Motivation und Emotion, nicht zuletzt durch seine enge funktionelle und anatomische Verbindung zur basolateralen Amygdala und zum Nucleus Accumbens (Moser MB et Moser EI, 1998; Zahm DS, 1999), sowie durch die charakteristische Verteilung der für Belohnung, Emotions- und Stressantworten verantwortlichen Rezeptoren (Holscher C, 2003). Die Gedächtnisfunktionen und die Regulierung von emotionalem Verhalten sind eng verwoben, da der Hippokampus den Informationsfluss in denjenigen neuronalen Schaltkreisen moduliert, die dem Motivationsverhalten und emotionalen Reaktionen dienlich sind (Becker S et Wojtowicz JM, 2007).

Abb.: 1.2.2.1

Rolle des Hippokampus bei kontextabhängiger Regulierung emotionalen Verhaltens (nach Becker S et Wojtowicz JM, 2007)



Der Hippokampus kann, indem er episodische Darstellungen der emotionalen Signifikanz und Interpretation von Ereignissen formt, die Antwort der Amygdala beeinflussen, wenn emotionale Reize eintreffen (Phelps EA, 2004).

Durch seine Beteiligung an den ventral-striatalen Projektionen wird dem Hippokampus außerdem eine Rolle bei der Kontrolle von motorischem Verhalten zugeschrieben.

Ferner ist der Hippokampus in der hypothalamo-hypophysären Achse involviert. Über seine Projektionen zum Nucleus paraventricularis des Hypothalamus hemmt er möglicherweise die hypophysäre Sekretion von Adrenokortikotropes Hormon (ACTH, Diamond DM et al., 1996).

1.3 Veränderungen des Hippokampus im Rahmen unipolarer Depression

Die Fortschritte der Bildgebungs-Technologien ermöglichen es nun, feine strukturelle Veränderungen in Hirnregionen und -strukturen zu erkennen, die möglicherweise mit der Pathophysiologie von affektiven Erkrankungen in Zusammenhang stehen. Seit 1993 wird der Hippokampus bei Patienten mit unipolarer Depression anhand der dreidimensionalen Technik der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) untersucht, um Abnormalitäten bezüglich seiner Dichte, seines Wassergehaltes und vor allem seines Volumens aufzudecken. Durch die zunehmende Verbesserung der MRT-Auflösung haben zahlreiche Forschungsgruppen anhand verschiedener Segmentierprotokolle die Volumina der Hippokampi von depressiven Personen und denen von gesunden Kontrollprobanden manuell veranschaulicht, diese gegenübergestellt und versucht, morphometrische Unterschiede zu erkennen. Dabei kam es zu diversen Ergebnissen.

Einige Gruppen maßen bilateral signifikant kleinere Hippokampi bei depressiven Personen im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden (Sheline YI et al., 1996, 1999; Bremner JD et al., 2000). Andere Studien zeigen eine signifikante Verkleinerung des Hippokampus unilateral in der linken (Bremner JD et al., 2002) bzw. in der rechten Hemisphäre (Bell-McGinty S et al., 2002; Steffens DC et al., 2000). Eine Vielzahl von

Studien wiederum fand keine signifikanten hippocampalen Volumenreduktionen bei unipolar depressiven Patienten vor (Swayze VW et al., 1992; Axelson DS et al., 1993; Ashtari M et al., 1999; Mervaala E et al., 2000; Vakili K et al., 2000; von Gunten A et al., 2000; Rusch BD et al., 2001; Frodl T et al., 2002; Posener JA et al., 2003). Eine 12 Studien umfassende Metaanalyse von Videbech und Ravnkilde deutet auf eine durchschnittliche Volumenreduktion von 8% im linken und von 10% im rechten Hippokampus von unipolar depressiven Personen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden hin (Videbech P et Ravnkilde B, 2004), während die Metaanalyse von Sheline und Kollegen aufzeigt, dass unipolare Depression mit einer Hippokampusatrophie von 8-19% assoziiert ist (Sheline YI et al., 2002).

Bei genauerem Betrachten der demographischen Patientendaten konnten Faktoren dargelegt werden, die mit den Ergebnissen korrelieren. So erkennen Sheline und Kollegen eine logarithmische Beziehung zwischen dem Hippokampusvolumen und der Krankheitsdauer (Sheline YI et al., 1999). Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von MacQueen und Kollegen unterstützt (MacQueen GM et al., 2003). Die Metaanalyse von Videbech und Ravnkilde zeigt weiterhin, dass morphometrische Untersuchungen von Patienten mit rezidivierender unipolarer Depression im Vergleich zu Patienten mit erstmalig auftretender Depression größere Defizite im Volumen des rechten Hippokampus besitzen. Es sei schließlich anzunehmen, dass Patienten, die demgegenüber zum ersten Mal an einer unipolar depressiven Episode erkranken, weniger morphologische Konsequenzen einer lang anhaltenden Krankheit erfahren (Campbell S et al., 2004).

Ferner konnte eine signifikant negative Korrelation zwischen dem Wert der Hamilton Depression Rating Scale und dem linken hippocampalen Volumen von männlichen Studienteilnehmer beobachtet werden (Vakili K et al., 2000).

Eine Studie fand eine Atrophie im Hippokampus bei Patienten mit chronischer Depression vor, jedoch nicht bei Patienten mit remittierter Depression (Shah PJ et al., 1998). Videbech und Ravnkilde kamen zu dem Ergebnis, dass die Quote der Patienten mit rezidivierender Depression und die Größe des Volumendefizits des rechten Hippokampus positiv korrelieren (Videbech P et Ravnkilde B, 2004).

Desweiteren unterscheiden sich die Volumenergebnisse des Hippokampus bezüglich der Frage, ob die Patienten an einer Depression leiden, die sich früh (early onset

depression) oder spät (late-onset depression) in ihrem Leben manifestierte. Sheline und Kollegen fiel auf, dass Patienten, die erstmalig im höheren Lebensalter an unipolarer Depression erkrankten, allgemein eine erhöhte Prävalenz struktureller Hirnveränderungen aufweisen. Dieser Befund kann darauf zurückzuführen sein, dass die Depression des höheren Lebensalters vornehmlich parallel mit medizinischen und neurologischen Erkrankungen auftritt (Sheline YI et al., 2002). Damit ist diese von einer größeren medizinischen Morbidität und Mortalität gekennzeichnet (Jacoby RJ et al., 1981), sowie von einer höheren Rate neuroradiologischer Abweichungen begleitet (Coffey C et al., 1988; Figiel GS et al., 1991). Eine Studie konkretisierte diese Beobachtung durch das Ergebnis, dass Patienten mit Depression des höheren Lebensalters zwar bilateral, aber vor allem innerhalb der rechten Hemisphäre eine hippocampale Atrophie zeigen (Steffens DC et al., 2000). Eine andere Studie hingegen fand das Gegenteil vor (Bell-McGinty S et al., 2002).

Eine Metaanalyse fand heraus, dass eine lange Dauer von Phasen, in denen depressive Personen nicht pharmakologisch mit Antidepressiva behandelt wurden, mit hippocampalen Verkleinerungen assoziiert ist. Für Personen, die während der depressiven Episoden Antidepressiva einnahmen, wurde kein signifikanter Zusammenhang entdeckt (Sheline YI et al., 2002).

Außerdem scheint ein Zusammenhang zwischen der Eigenschaft des Nichtansprechens auf Antidepressiva und dem Volumendefizit von Hippokampi bei unipolar depressiven Personen vorzuliegen. Diese Beziehung betrifft in zwei Studien den rechten Hippokampus (Hsieh MH et al., 2002; Vakili K et al., 2000).

Innerhalb dieser Vielfalt von Befunden bestehen folglich große Diskrepanzen. Das Fehlen von Übereinstimmungen kann möglicherweise durch methodische Differenzen erklärt werden.

Faktoren, die für die unterschiedlichen Volumenergebnisse verantwortlich sein könnten, sind die Scan-Parameter des angewandten MRT-Scanners und Scan-Protokolls. Auffällig ist, dass Studien, die negative Ergebnisse erhielten (Swayze K et al., 1992; Axelson-Levy D et al., 1993; Dupont RM et al., 1995; Ashtari M et al., 1999; Vakili K et al., 2000; von Gunten A et al., 2000), typischerweise eine niedrigere Auflösung (3-10 Millimeter) benutzten. Im Vergleich dazu konnten Forschungsgruppen, die für ihre

Studien über eine Auflösung von 0.5 – 3 Millimeter verfügten, signifikante Differenzen zwischen den hippokampalen Volumina beider Kollektive finden (Sheline YI et al., 1996, 1999; Bremner JD et al., 2000). Im Gegensatz zur Metaanalyse von Sheline, die diese Annahme unterstützt, halten Campbell und Kollegen fest, dass eine niedrigere Schichtdicke einer erhöhten Sensibilität für das Feststellen von hippokampalen Volumenunterschieden nicht dient.

Ein größerer Konsens besteht bei der Annahme, dass das angewandte Segmentierprotokoll, nach dem der Hippokampus manuell eingezeichnet wird, die Resultate schwerwiegend beeinflusst. Die kleinsten Volumina des Hippokampus wurden dann gemessen, wenn der Kopf und Schwanz des Hippokampus ausgelassen und demnach nur sein Körper eingezeichnet wurde (Bremner JD et al., 2000). Die größten Volumina ergaben sich, wenn das benutzte Segmentierprotokoll den Alveus einschließt (Frodl T et al., 2002). Zahlreiche Studien, die keine signifikanten Unterschiede fanden, benutzten Protokolle, welche nicht zwischen dem Hippokampus und der Amygdala differenzieren, sondern ein Einzeichnen dieser Strukturen als Komplex vorsehen (Swayze VW et al., 1992; Axelson-Levy D et al., 1993; Pantel J et al., 1997; Ashtari M et al., 1999). Aus der Metaanalyse von Campbell folgt, dass im Allgemeinen der Einbezug der Amygdala zu dem Hippokampus die Wahrscheinlichkeit mindert, strukturelle Unterschiede zu erfassen (Campbell S et al., 2004).

Ein weiterer Grund für die Abweichung der Ergebnisse wird der Heterogenität der Patientengruppen beigemessen. Nicht alle Studien schließen Personen aus, die komorbide an anderen psychiatrischen Erkrankungen leiden oder Drogen- und Alkoholmissbrauch in ihrer Geschichte vorweisen. Desweiteren können generell alle medizinischen Syndrome, die neuronale Ischämie verursachen, als potentielle Verursacher von Hirnatrophie angesehen werden (Sheline YI et al., 2002) und damit die Ergebnisse manipulieren. Dazu gehören beispielsweise arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Morbus Cushing. Ferner bestehen Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht und das mittlere Alter innerhalb der Patientengruppen. Die Tatsache, dass der Hippokampus bei Männern generell größer ist als bei Frauen, haben einige Studien bei der Selektion der Kontrollprobanden bedacht (Videbeck P et al., 2004). Eine Abnahme des hippokampalen Volumens mit dem Alter konnte bislang bei männlichen, nicht aber bei weiblichen Personen beobachtet werden (Pruessner JC et al.,

2001). Insgesamt jedoch konnte anhand der Metaanalyse von Videbech und Ravnkilde im durchschnittlichen Alter und der Geschlechterverteilung kein signifikanter Störfaktor erkannt werden (Videbech P et Ravnkilde B, 2004). Der in manchen Studien überrepräsentierte geringe Schweregrad der Depression könnte ebenfalls eine Erklärung für deren negative Ergebnisse darstellen (Rusch BD et al., 2001; Posener JA et al., 2003; Vakili K et al., 2003). Einige Studien haben versucht, diesen Unterschieden durch Paarung einzelner Personen oder ganzer Gruppen mit entsprechend ähnlichen Kriterien entgegenzuwirken, beziehungsweise korrigierten diese Ergebnisse statistisch.

Insgesamt wurden die MRT-Daten in koronarer, gekippt koronarer und sagittaler Ebene erhoben. Bei der Gruppenauswertung stellt sich heraus, dass aus Studien, die zum Einzeichnen des Hippokampus die koronare oder gekippt koronare Orientierung anwandten (Ashtari M et al., 1999; Bremner JD et al., 2000; Mervaala E et al., 2000; Steffens DC et al., 2000; Vakili K et al., 2000; Frodl T et al., 2002; Vythilingham M et al., 2002), signifikante Unterschiede im Volumen unipolar depressiver Patienten und Kontrollprobanden hervorgingen. Studien hingegen, die den Hippokampus in multiplen Orientierungen einzeichneten (Sheline YI et al., 1999; Rusch BD et al., 2001; MacQueen GM et al., 2003; Posener JA et al., 2003), konnten diese Signifikanz nur auf der rechten, nicht aber auf der linken Seite bewahren (Campbell S et al., 2004). Auch die Tatsache, dass nicht alle Studien ihre Daten anschließend entsprechend der Kopfgröße der Studienteilnehmer korrigierten, könnte sich störend auf die Daten ausgewirkt haben.

Obwohl die anatomische Definition des Gesamthirnvolumens zwischen den Studien variiert, konnten Campbell und Kollegen belegen, dass diese Unterschiede die Heterogenität der Volumenergebnisse der untersuchten Strukturen nur wenig unterstützen (Campbell S et al., 2004).

Um zukünftig eine höhere Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu erzielen, ist es notwendig, dass Forscher entsprechend der oben aufgeführten Einflussgrößen ähnliche Methoden und möglichst vergleichbare Patienten und Probanden verwenden. Außerdem sollten Longitudinalstudien für eine Verlaufskontrolle und eine höhere Aussagekraft erfolgen.

Die genauen zellulären Mechanismen, die der Volumenreduktion des Hippokampus im Rahmen der unipolaren Depression zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig geklärt.

In Anbetracht der Befunde der oben aufgeführten morphometrischen Studien werden momentan vor allem Parameter wie die supprimierte Neurogenese, dendritische Retraktion und neuronaler Zelltod im erwachsenen Hippokampus als Folge erhöhter Kortisolspiegel für dessen Schrumpfung verantwortlich gemacht.

Moderne Studien betonen, dass eine gestörte Neuroplastizität, einschließlich der veränderten Neurogenese des erwachsenen Hippokampus, Bestandteil der biologischen Basis der unipolaren Depression darstellen (Manji HK et al., 2001; Duman RS, 2004; Castren E, 2005) und eine Verkleinerung des Hippokampus verursachen könnte (Henn FA et Vollmayr B, 2004). Wie zahlreiche Tierstudien zeigen, sind Stress und Glukokortikoide die potentesten Inhibitoren des erwachsenen Gyrus dentatus (Vollmayr B et al, 2003; Heine VM et al., 2004; Mayer JL et al., 2006; Mirescu C et Gould E, 2006). Demnach könnte der bei ungefähr einer Hälfte der depressiven Patienten erhöhte (Sapolsky RM, 2001) aber in oben genannten morphometrischen Studien leider oft nicht gemessene Kortisolspiegel die Volumenabnahme teilweise erklären. Diese Annahme unterstützend wurde in Stressparadigmen und Depressions-Tiermodellen beobachtet, dass die Verminderung der Neurogenese durch diverse klassische Therapieverfahren der unipolaren Depression, wie Elektrokrampftherapie (EKT) und Hemmung des Glukokortikoidrezeptors, behoben werden kann (Czéh B et al., 2001; van der Hart MG et al., 2002; Alonso R et al., 2004). Diese Beobachtung gleicht der Erfahrung depressiver Patienten, durch diverse Behandlungsmethoden eine Verbesserung der Symptome, Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (HHA) und Rückgang der hippokampalen Volumenreduktion erleben zu können (Czéh B et Lucassen P, 2007). In zwei Studien wurde anhand von Nagern aufgezeigt, dass die Behandlung mit Antidepressiva zusammen mit der Elektrokrampftherapie die Neurogeneserate im erwachsenen Hippokampus erhöhen konnte (Malberg J et al., 2000; Scott B et al., 2000). Ein Problem dieses Konzeptes, dass eine verminderte Neurogenese des DG signifikant zur hippokampalen Volumenannahme bei depressiven Personen beitragen könnte, ist die im Allgemeinen geringe Rate der Stammzell-Proliferation und Neurogenese des erwachsenen Hippokampus (Heine VM et al., 2004; Boekhorn K et al., 2006). Nach der Rechnung von Czéh und Lucasson erscheinen ungefähr 5000 neue Körnerzellen im erwachsenen menschlichen Hippokampus pro Monat, welche demnach 0,03% aller Körnerzellen und nur 0,017% der gesamten neuronalen Population des

Hippokampus ausmachen (Czéh B et Lucassen P, 2007). Hinzu kommt, dass der Gyrus dentatus und damit der Ort der hippocampalen Neurogenese nur 6% des Gesamtvolumens des Hippokampus darstellt. Diese geringe Rate lässt zweifeln, ob sie die in den morphometrischen Studien ermittelten 8-19% (Sheline YI et al., 2002) der hippocampalen Volumenreduktion begründen kann. Andererseits beeinträchtigt die Verlangsamung des neuronalen Umsatzes im Gyrus dentatus, die sowohl die Zytogenese als auch Apoptose abwandelt, die Gesamtkomposition, das durchschnittliche Alter und die Identität von Neuronen und Gliazellen. Demnach könnte sich diese geringe Verlangsamung doch beträchtlich auf die Konnektivität, die Eingangs- und Ausgangsbestandteile des hippocampalen Kreislaufs und folglich auch auf die hippocampalen Funktionen auswirken.

Neben der Neurogenese bleibt der programmierte Zelltod, die Apoptose, von hippocampalen Neuronen des Gyrus dentatus des Erwachsenen bestehen und wirkt sich negativ auf den hippocampalen Neuronenbestand aus. Erste Studien bezeugen, dass Glukokortikoide schädliche Wirkung auf strukturelle Parameter ausüben, wie anfänglich den zu dem Zeitpunkt noch reversiblen Rückzug des Dendritenbaumes des Bereiches CA3, der CA1-Pyramidenzellen und der Körnerzellen des Gyrus dentatus. Dieses Geschehen geht mit dem reversiblen Umbau der synaptischen terminalen Strukturen einher (Sapolsky RM et al., 1990; Sousa N et al., 2002). In einem späteren Stadium schrumpft der Hippokampus im Ganzen, und eine gesteigerte Vulnerabilität für metabolische Insulte und das mögliche Absterben der CA3-Neuronen können als Folge von großem und anhaltenden Stress auftreten (Sapolsky RM, 2000). Obwohl auch die Nekrose eine Rolle spielt, wird der stress-induzierte exzitotoxische Zelltod weitgehend durch Apoptose vermittelt (Roy M et Salpolsky RM, 2003). Interessanterweise haben Koppelungsstudien jüngst APAF-1, das Gen des Apoptose-Protease-Aktivierungsfaktors 1, als Prädispositionsfaktor für die unipolare Depression erkannt (Harlan J et al., 2006). Czéh und Kollegen haben in Spitzhörnchen aufgezeigt, dass das Antidepressivum Tianeptin den stress-induzierten Rückgang der dendritischen Prozesse verhindern kann (Czéh B et al., 2001). Gegen diese Hypothese sprechen Ergebnisse von Studien, die weder in dem Hippokampusgewebe von Depressiven noch in dem gleichen von nicht-depressiven Patienten, die mit synthetischen Steroiden wie Prednison oder Dexamethason behandelt wurden, Läsionen oder Indize für massiven Zellverlust finden

konnten (Muller MB et al., 2001). Diese Befunde und die Tatsache, dass hippocampale Volumenreduktionen während hoher Steroiddosen oder bei Patienten mit Morbus Cushing nach Abnahme des Glukokortikoidspiegels oder nach Blockade des Glukokortikoidrezeptors reversibel waren (Swaab DF et al., 2005), sprechen gegen diese Hypothese. Infolgedessen scheinen es im Gegensatz zu neurotoxischen oder apoptotischen vor allem reversible und adaptive Phänomene zu sein, die der hippocampalen Volumenreduktion zu Grunde liegen.

Desweiteren wird den hippocampalen Gliazellen eine zunehmende Bedeutung beigemessen. Da sie den Großteil der Zellbevölkerung des Hippokampus ausmachen, kann sich eine Veränderung ihrer Zellzahl oder Morphologie stark auf sein Volumen auswirken (Joelving FC et al., 2006). Während pathophysiologischer Zustände wie depressiven Phasen können möglicherweise ihre Aktivierung, Migration, ihr Zelltod sowie Rückzug ihrer Verzweigungsprozesse oder eine veränderte Gliogeneserate zu einer Volumenreduktion des Hippokampus führen. Versuche an Ratten konnten belegen, dass eine verminderte Gliogenese als Folge einer Glukokortikoidbehandlung auftrat (Wennstrom M et al., 2006).

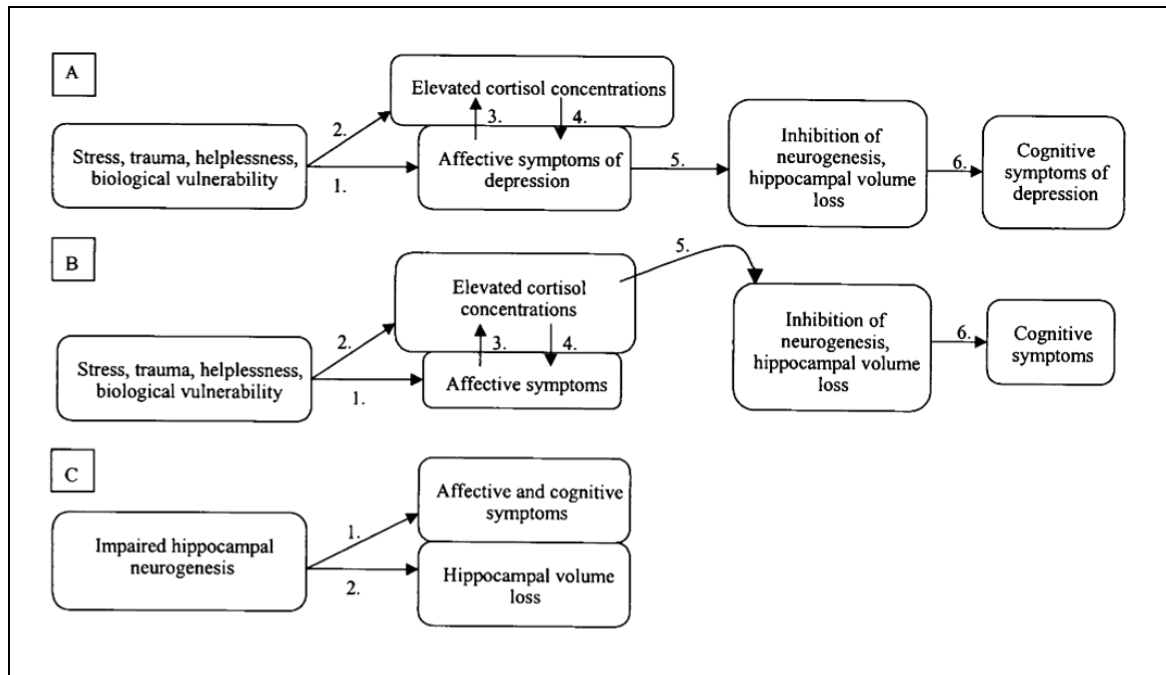
Auch andere Faktoren, wie Veränderungen in den dendritischen, axonalen und synaptischen Komponenten, werden bei der Begründung der Volumenreduktion des Hippokampus diskutiert. Auch mechanistischere Erklärungen, wie Verschiebungen der Flüssigkeitsbalance zwischen den Ventrikeln und dem Hirngewebe, oder Veränderungen des Extrazellularraumes, können derzeit nicht ausgeschlossen werden und verlangen nach neuen Studien.

Weiterhin bleibt die Frage offen, wie diese Faktoren kausal miteinander verlinkt sind, und welche davon zur Depression beitragen oder ihr folgen (s. Abb. 1.3.1).

Zusammenfassend ist nach derzeitigem Informationsstand anzunehmen, dass die unipolare Depression eine Störung der Neuroplastizität und zellulären Elastizität und nicht eine neurodegenerative Erkrankung ist.

Abb.: 1.3.1

Schematische Repräsentation drei verschiedener Modelle der Beziehung der affektiven und kognitiven Symptome der Depression zu den morphologischen und funktionellen Veränderungen im Hippokampus (nach Sapolsky RM, 2001).



1.4 COMT-Polymorphismus in Zusammenhang mit unipolarer Depression und hippocampalem Volumen

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) ist neben der Monoaminoxidase (MAO) das entscheidende Enzym im Katabolismus der Katecholamine im Gehirn des Menschen. Es deaktiviert insbesondere in den synaptischen Nervenenden die Transmitter Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin. Das COMT-Gen ist auf Chromosom 22q11.22-23 lokalisiert und besteht aus zwei Promotern und sechs Exons. Es kodiert sowohl die membrangebundene (MB-COMT) als auch lösliche Form (S-COMT) der COMT. Von diesen zwei Isoformen wird vor allem die MB-COMT im zentralen Nervensystem (ZNS) zum Zwecke neuronaler dendritischer Prozesse im Kortex und Kleinhirn, der Amygdala, dem Putamen, dem Thalamus, im Rückenmark und im Hippokampus exprimiert (Hong J et al., 1998; Masuda M et al., 2003). Besonders stark konzentriert erscheint es innerhalb der extrasynaptischen Räume im präfrontalen Kortex (PFC) und der in unserer Studie untersuchten Struktur – dem Hippokampus (Deutch AY et Roth RH, 1990; Matsumoto M et al., 2003).

Ein entwicklungsgeschichtlich relativ jung aufgetretener funktioneller Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP) im COMT-Gen resultiert in der Aminosäuresubstitution von Valin (Val) durch Methionin (Met) im Kodon 158 der MB-COMT (Savitz J et al., 2006). Diese Substitution führt zu einer signifikanten (ca. 40%) Reduktion der Enzymaktivität im Gehirn und Lymphozyten, hervorgerufen durch das Met- im Vergleich zu dem Val-Allel (Chen J et al., 2004). Die drei Genotypen dieses COMT-Val^{108/158}Met-Polymorphismus sind in der mitteleuropäischen Bevölkerung annähernd gleichverteilt, wobei der Met/Met-Genotyp mit einer niedrigen, der Val/Met-Genotyp mit einer intermediären und der Val/Val-Genotyp mit einer hohen Enzymaktivität der Catechol-O-Methyltransferase assoziiert ist (s. Abb. 1.4.1.).

Der ValMet-Polymorphismus wurde mit einer großen Bandbreite an psychiatrischen Erkrankungsbildern, wie auch der unipolaren Depression, in Verbindung gebracht. Seit Cohen und Kollegen berichteten, dass depressive Patienten signifikant geringere COMT-Aktivität als gesunde Kontrollprobanden aufwiesen (Cohen CK et al., 1970),

konnten einige Arbeitsgruppen diese Beobachtung replizieren (Dunner DL et al., 1971; Briggs MH et Briggs M, 1973; Karege F et al., 1987). Insbesondere konnte ein Zusammenhang zwischen dem hoch-aktiven COMT-Val-Allel, besonders dem ValVal-Genotyp, und der EOD (early onset depression) dargelegt werden (Massat I et al., 2004). Individuen mit dem Val/Val-Genotyp scheinen als Folge der erhöhten katabolischen Enzymaktivität erniedrigte Level an transsynaptischen Katecholaminen aufzuweisen – ein Zustand, der einen anerkannten Mechanismus in der Pathogenese der unipolaren Depression darstellt. Andere Forscher zeigten auf (Fähndrich E et al., 1980; Puzynski S et al., 1983), dass die ValMet- und MetMet-Kombinationen teilweise sogar als protektive Haplotypen angesehen werden könnten (Funke B et al., 2005).

Ferner scheint die genetische Variation der COMT einen Einfluss auf das Volumen der grauen Substanz des Gehirns zu haben. In der Studie von Honea und Kollegen wurde festgestellt, dass der funktionelle ValMet-Polymorphismus signifikante Auswirkungen auf das hippocampale Volumen hat. So wurde in Trägern des Val-Allels eine signifikante bilaterale hippocampale Volumenreduktion identifiziert (Honea R et al., 2008). In ähnlicher Weise kamen Cerasa und Kollegen zu der Beobachtung, dass Met-Allel-Träger im Gegensatz zu Val-Trägern ein bilateral erhöhtes Volumen des Hippokampus demonstrierten (Cerasa A et al., 2007).

Aus dem Stand der aktuellen Literaturlage kann trotz einer fehlenden Übereinstimmung der Studienergebnisse davon ausgegangen werden kann, dass die Trägerschaft eines oder zweier Val-Allele sowohl mit der unipolaren Depression als auch mit einer hippocampalen Volumenreduktion assoziiert ist.

Abb. 1.4.1.

Polymorphismus im Gen der Catechol-O-Methyltransferase (COMT).

Allele	Polymorphismus	COMT-Aktivität
GG	ValVal	hoch
GA	ValMet	mittelgradig
AA	MetMet	niedrig

1.5 Problemstellung und Hypothesen

Durch diese heterogene Gruppe an Untersuchungsbefunden bleibt die Frage offen, ob und in wie weit die unipolare Depression, der COMT-Polymorphismus und hippocampales Volumen in Zusammenhang stehen. Falls eine Assoziation von Depression und hippocampalem Volumen besteht, sollte ein Polymorphismus, der die Entwicklung einer depressiven Erkrankung begünstigt, auch mit einer hippocampalen Verkleinerung statt Vergrößerung (Cerasa A et al., 2007) assoziiert sein.

In der Detektion einer möglichen Interaktion dieser drei Elemente, die bisher selten in diesem Gefüge erforscht wurde, liegt die Problemstellung dieser Arbeit, woraus sich folgende Hypothesen ergeben:

Hypothese 1:

Patienten mit akuter unipolarer Depression weisen durchschnittlich ein geringeres hippocampales Volumen als die gematchten Kontrollprobanden auf. In einer getrennten Untersuchung wird dieser Effekt auch geschlechtsspezifisch beobachtet.

Hypothese 2:

Patienten mit unipolarer Depression und Normalprobanden weisen eine signifikant unterschiedliche Verteilung der drei möglichen Genotypen des COMT-Val^{108/158}Met-Polymorphismus auf.

Hypothese 3:

Innerhalb der Gruppe der an unipolarer Depression erkrankten Patienten zeigen Träger des Genotyps ValVal bzgl. des COMT-Val^{108/158}Met-Polymorphismus einen signifikant kleineren Hippokampus als Patienten mit dem Genotyp ValMet oder MetMet.

2 METHODIK

2.1 Stichproben

2.1.1 Patientenstichproben

Die untersuchte Patientenstichprobe umfasste 47 Patienten kaukasischer Abstammung. Der Altersdurchschnitt der Patienten lag zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenerhebung bei 37,8 Jahren mit einer Varianz von 136,7 und einer Standardabweichung von $\pm 11,7$ Jahren. Insgesamt nahmen Patienten in dem Altersbereich von 20 bis 59 Jahren an der Studie teil. Das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen lag bei 17:30. Zwischen den einzelnen Patienten bestanden keine verwandtschaftlichen Beziehungen.

Das Patientenkollektiv wurde von erfahrenen Ärzten an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster anhand des SCID-1 (Structural Clinical Interview for DSM) in deutscher Sprache rekrutiert.

Einschlusskriterium war ein Wert von ≥ 18 in der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), um die Diagnose der Major Depression zu sichern. Der aus allen Patienten ermittelte Durchschnittswert für die HAMD lag bei 22,68 ($\pm 3,77$). Die durchschnittliche Anzahl an Krankheitsepisoden nahm einen Wert von 4,13 ($\pm 4,52$) ein, wobei elf der 47 Patienten an der ersten Episode einer unipolaren Depression litten. Die durchschnittliche Krankheitsdauer seit Beginn der ersten Episode betrug 100,37 ($\pm 108,76$) Wochen, mit einer Spanne von zwei bis 456 Wochen.

Die durchschnittliche Anzahl an Bildungsjahren der Patienten lag bei 14,3 ($\pm 1,9$) Jahren.

Ausschlusskriterien waren neurologische Abnormalitäten, Substanzmissbrauch, frühere Elektrokrampftherapie, ein Alter von ≥ 60 Jahren und die Einnahme von Benzodiazepinen.

2.1.2 Probandenstichproben

Die Kontrollgruppe bestand aus 47 alters- und geschlechtsangepassten Normalprobanden, die mittels Annoncen in einer MÜNSTERANER Zeitung gefunden und anschließend anhand eines umfassenden Fragebogens rekrutiert wurden.

Der Altersdurchschnitt der Kontrollstichprobe lag zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenerhebung bei 37,7 Jahren mit einer Varianz von 118,5 und einer Standardabweichung von $\pm 10,7$ Jahren. Entsprechend der Patientengruppe bestanden bei den gesunden Kontrollen eine Altersspanne von 20-59 Jahren und ein Geschlechterverhältnis von 17 Männern gegenüber 30 Frauen.

Ein Wert von ≤ 11 in dem Becks Depression Inventory (BDI) erlaubte den Kontrollprobanden die Teilnahme an der Studie, da so das Vorliegen einer Episode der Major Depression ausgeschlossen werden konnte. Der durchschnittliche BDI-Wert war bei 2,54 ($\pm 3,05$) angesiedelt. Der Mittelwert an Bildungsjahren nahm bei den Patienten 15,8 ($\pm 2,0$) Jahre ein.

Bei den gesunden Kontrollprobanden lagen weder eine psychiatrische Erkrankung noch eine Medikation mit psychotropen Substanzen vor. Auch in dieser Gruppe führten neurologische Erkrankungen und Substanzmissbrauch zu einem Ausschluss von der Studie.

Tab.: 2.1.2.1

Klinische Charakteristika der Patienten- und Kontrollgruppe.

	Patienten (n=47)	Kontrollprobanden (n=47)
Mittleres Alter (Jahre)	37,8 ($\pm 11,7$)	37,7 ($\pm 10,7$)
Altersrange	20-59	20-59
Geschlecht (m/w)	17/30	17/30
Einschlusskriterium	HAMD ^a ≥ 18	BDI ^b ≤ 11
Durchschnittswert HAMD ^a	22,68 ($\pm 3,77$)	-
Durchschnittswert BDI ^b	22,45 ($\pm 9,68$)	2,54 ($\pm 3,05$)
Durchschnittliche Anzahl an Krankheitsepisoden	4,13 ($\pm 4,52$)	-
Krankheitsdauer (Wochen)	100,37 (108,76)	-
Durchschnittliche Anzahl an Bildungsjahren	14,3 ($\pm 1,9$)	15,8 ($\pm 2,0$)

^aHAMD, Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton, 1960);
^bBDI, Beck Depression Inventory (Beck, 1961).

Nach umfassender Beschreibung der Studie und ihres Prozederes wurde von allen an dieser Studie teilnehmenden Personen eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Untersuchung war von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Münster überprüft und genehmigt worden.

Vor der Studie wurde jedem Teilnehmer eine Blutprobe entnommen.

2.2 Verwendete Messinstrumente

2.2.1 Becks Depressions-Inventar (BDI)

Das Becks Depressions-Inventar ist ein Selbsteinschätzungs-Test zur Messung des Schweregrades der Depression für den Beurteilungszeitraum der vergangenen Woche. Es ist ein 21 Fragen umfassendes Instrument, welches für Individuen ab einem Alter von dreizehn Jahren im klinischen Alltag große Verwendung findet. Die einzelnen Fragen zielen auf die möglichen kognitiven, affektiven und physischen Symptome einer depressiven Episode ab, wie beispielsweise Hoffnungslosig- und Reizbarkeit, Schuldgefühle, Müdigkeit, Gewichtsverlust und Libido (Beck AT et Steer RA, 1984). Je nach Antwort werden pro Frage 0-3 Punkte addiert. Aus der Summe ergibt sich die aktuelle Einstufung der depressiven Episode in folgende Schweregrade: 0-13: minimale Depression, 14-19: milde Depression, 20-28: moderate Depression, 29-63: schwere Depression. Im klinischen Alltag gilt vereinfachend die Regel, dass ab einem Wert von ≥ 18 eine bedeutende Depression vorliegt (Rentrop M et al., 2008).

Mit einer Korrelation von Pearson $r = 0,71$ konnte eine gute Übereinstimmung zwischen dem BDI und der HAMD gefunden werden. Eine hohe Ein-Wochen-Retest-Reliabilität (Pearson $r = 0,93$) des BDI zeigt, dass der Test nicht übermäßig sensibel gegenüber täglichen Stimmungsschwankungen ist (Beck AT et al., 1996).

2.2.2 Hamilton Depressionsskala (HAMD)

Die Hamilton Depressionsskala (HAMD) ein strukturiertes Interview zur Ermittlung der Schwere einer depressiven Störung. Im Gegensatz zum BDI handelt es sich um eine klinische Fremdbeurteilungsskala. In der deutschen Version umfasst sie 14 Fragen, in denen die Schwere einzelner Symptome wie Niedergeschlagenheit, Schuldgefühle, Suizidalität, Schlafstörungen, Antriebsverhalten, Angst, Zwänge und Vitalstörungen, beurteilt wird (Hamilton M, 1960). Die Beurteilung erfolgt auf einer drei- bis fünffach gestaffelten Skala und dauert durchschnittlich 15 Minuten. Dabei ist es dem Untersucher möglich, Informationen von Angehörigen, Freunden und Pflegenden in Betracht zu ziehen. Die Beurteilung erfolgt nach den Summenwerten - ab zehn Punkten liegt eine leichte, ab 20 Punkten eine mittelschwere und ab 30 Punkten eine schwere Depression vor.

2.2.3 Strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV-Störungen für Achse I (SKID-I)

Das strukturierte klinische Interview für DSM-IV-Störungen für Achse I (SKID-I) dient der Erfassung und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen – wie der unipolaren Depression im Rahmen der affektiven Störungen - , wie sie im DSM-IV auf Achse I definiert werden. Ferner werden Kodierungsmöglichkeiten für die Beurteilung von Achse III (körperliche Störungen) und Achse V (psychosoziales Funktionsniveau) angeboten. Alle Diagnosen werden im Längs- und Querschnitt, sowie mit Zusatzinformation über Beginn und Verlauf, erhoben. Das SKID-I ermöglicht dem Interviewer eine valide Diagnosestellung. Durch die Angabe von Sprungregeln hält sich der Beurteiler nicht bei Fragen nach Symptomen auf, die diagnostisch irrelevant sind.

Die Durchführungszeit beträgt ungefähr 60 Minuten und teilt sich in einen freien, etwa 10-minütigen, und einen strukturierten Interviewteil.

2.3 Akquisition und Verarbeitung der MRT-Daten

2.3.1 Datenakquisitionstechnik

Als MRT-Daten dienten uns T1-gewichtete hochaufgelöste Anatomiescans des ganzen Kopfes von den insgesamt 94 Personen, die aus drei Studien zusammengetragen wurden.

Die MRT-Aufnahmen wurden an dem im Haus Rosenbach befindlichen Magnet-Resonanz-Tomographen durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein Gerät des Typs Gyroscan Intera 3.0 T MR System der Firma Philips, Best, The Netherlands. Es wurde eine sagittale 3-D T1-gewichtete Turbo-Feld-Echo-Technik mit den folgenden Einstellungen verwendet: FOV (Field Of View) $256 \times 205 \times 160 \text{ mm}^3$, Resolution After Zero Filling $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ mm}^3$, TR (Time Of Repitition) = 7.4 msec, TE (Echo Time) = 3.4 msec, flip angle = 9° , 2 Signalmittel.

Die Akquisitionszeit betrug jeweils 11:09 min. Die Grauskala-Reduktion wurde auf 16 bit festgelegt.

Bei jeder an der Studie teilnehmenden Person wurde dieselbe spezielle Kopfstütze verwendet, um während der Akquisitionszeit Lageveränderungen des Kopfes im Magnet-Resonanz-Tomographen zu minimieren.

2.3.2 Weitere Verarbeitung der Daten

Vor dem Einzeichnen der Hippokampi anhand der Software MultiTracer wurden alle MRT-Rohdaten mittels MRIcro ins DICOM-Format konvertiert. Daraufhin folgte eine Reorientierung mit der Funktion reorient.m in Ausrichtung des MNI-Gehirns.

2.4 Morphometrisches Einzeichnen des Hippokampus

2.4.1 Die Software MultiTracer

Um den Hippokampus morphometrisch einzuzeichnen, benötigen wir eine Software, die für unser Vorhaben möglichst gut geeignet ist und diverse unten aufgeführte Vorteile aufweist. Wir entschieden uns für die Software MultiTracer der UCLA (University Of California in Los Angeles, U.S.A.).

Bei dieser Software handelt es sich um ein frei zugängliches Programm, welches von Forschungs- und Bildungseinrichtungen auf der Seite <http://air.bmap.ucla.edu/MultiTracer/MultiTracer.html> kostenlos heruntergeladen werden kann. Ziel dieser Software ist es, Einzeichnungen in 3D-Bilddaten zu ermöglichen.

Die Software MultiTracer erlaubt dem Morphometriker, gleichzeitig die aktuelle Mauszeigerposition und die zuvor segmentierten Grenzen auf drei verschiedenen orthogonalen Ebenen anzuschauen. Durch hochqualitative Interpolation können Bilder beliebig stark vergrößert werden, welches es uns ermöglicht hat, möglichst präzise zu arbeiten. Als große Besonderheit werden die eingezeichneten Grenzen mit Subvoxel-Auflösung enkodiert und abgespeichert. Während des Einzeichnens können die verschiedenen, gleichzeitig im Bildschirm aufgezeigten Ebenen, auf beliebige Weise vertauscht und benutzt werden. Es ist möglich, dieses Programm auf mehreren Arbeitsstationen gleichzeitig abspielen zu lassen, so dass mehrere Tracer gleichzeitig üben und sich austauschen können. In dem Zusammenhang sei auch die Möglichkeit genannt, pro Bild Randbemerkungen wie etwa morphometrische und anatomische Hinweise abspeichern zu können.

Zu öffnende Bilddateien werden im 8- oder 16-bit-per-pixel „Analyze Image Compatible Format“ geladen und gespeichert. Zudem wird das Importieren von anderen 8- oder 16-Grayscale Bildern oder Volumen in den Formaten TIFF (Tagged Image File Format), GIF (Graphics Interchange Format), JPEG (Joint Photographic Experts

Group), bitmap, uncompressed digital imaging und anderen unterstützt. Sind die Dateien erst einmal geöffnet, verbleiben sie gänzlich im RAM (Random Excess Memory).

Öffnet der Morphometriker eine dreidimensionale Bilddatei, wie beispielsweise unsere aus zahlreichen Schichtbildern bestehenden MRT-Aufnahmen, so wird ein Schichtbild in einem Hauptfenster angezeigt. Unter entsprechenden Menüs wie beispielsweise „orient“ kann man festlegen, in welcher Orientierung und Schnittebene (sagittal, koronar, transversal) das Bild dargeboten wird. Auch die Größe und die Bildintensität können beliebig variiert werden. Gibt man zur Größenveränderung einen frei wählbaren Vergrößerungsfaktor ein, so verändert sich dementsprechend das Bild im Hauptfenster. Die Bildintensität kann sowohl abhängig als auch unabhängig von einer Reihe identisch skaliertes Bildgruppen angepasst werden. Standardmäßig verwendet MultiTracer ein unvergrößertes Bild mit einem Pixel pro Bildvoxel, und es benutzt die Fouriersche Interpolation, wenn die Bilder durch ganzzahlige Faktoren und Interpolation per Chirp-Z-Transformation vergrößert wurden.

Die anatomischen Konturen werden von dem Tracer auf dem Bild in dem Hauptfenster eingezeichnet und werden gleichzeitig automatisch in die übrigen Bildanzeigen der beiden anderen Ebenen übertragen. Die jeweils gemalte Spur kann also nicht nur im Haupt-, sondern auch in den orthogonalen Nebenfensern als Knotenpunkte betrachtet werden. Je nach Struktur und angewandtem Segmentierprotokoll startet man mit einem Mausklick an dem gewünschten Startpunkt und hält die Maustaste bis zum Endpunkt gedrückt. Solange, wie die Maustaste gedrückt ist, setzt sich die Kontur fort. Das Programm schreibt generell keine Reihenfolge vor, in welcher die Schnittbilder morphometrisch abgehandelt werden müssen.

Die Konturen an sich werden als Bildschirmpixel repräsentierende Ganzzahlen enkodiert. In ihrem Zusammenhang werden der mit der Kontur assoziierte Vergrößerungswert und ihre Bildorientierung als Teil der Konturbeschreibung gespeichert. Somit wird sichergestellt, dass diese Kontur beim Öffnen zu einem späteren Zeitpunkt in Bezug auf Vergrößerung und Orientierung korrekt dargestellt wird. Da die Konturen in einem Java-basierten Format gespeichert werden, ist ein späteres Neuladen und Modifizieren in MultiTracer unkompliziert.

Bei dem Export der Konturen als Textdatei werden alle Kontureinheiten in kalibrierte Einheiten in das Koordinatenbild des Originalbildes konvertiert, wobei der Mittelpunkt des ersten Voxels in dem Originalbild als Ursprung festgelegt wird. Dieses Koordinatenpaket ist kompatibel mit dem ebenfalls von der UCLA angebotenen AIR 5.2.5 –Programm.

Neben der Möglichkeit zur manuellen Morphometrie bietet MultiTracer außerdem ein einfaches interaktives Instrument für die Intensitätsschwellen-basierte Eingrenzung von Strukturen. Dazu benutzt das Programm einen zweidimensionalen Regionen-Algorithmus. Nachteilig dabei ist, dass im Vergleich zum manuellen Tracen die Subvoxel-Genauigkeit fehlt.

Sowohl die Länge als auch die Fläche einer eingezeichneten Region kann von jedem beliebigen Schnittbild innerhalb des Programms MultiTracer ausgerechnet werden. Beide Werte werden in geeichten Einheiten (mm bzw. mm²) angegeben. Länge, Fläche und die extremsten Grenzpunkte der Strukturen können in einem Tabellenformat angezeigt und von MultiTracer in andere Kalkulationsblätter kopiert werden, so dass weitere Analysen möglich sind.

Sobald eine Kontur von zwei aufeinander folgenden Schnittbildern vorliegt, erlaubt MultiTracer, das vorliegende Volumen zu errechnen. Dazu prüft es zuerst, ob die Bildsequenzen wirklich aufeinander folgen.

Zur Volumenberechnung stehen dem Programm drei verschiedene Modelle zur Verfügung, welche alle initial das Areal von jeder eingemalten Umrisslinie von jeder Schnittfläche errechnen, in Abhängigkeit von der Lokalisation der Punkte, aus der sich die jeweilige Kontur zusammensetzt. Das erste Volumenberechnungsmodell multipliziert die Fläche jeder einzelnen Struktur mit der Schichtdicke. Die Ergebnisse werden daraufhin zusammengefasst. Diese Strategie ist zur Volumenberechnung im Allgemeinen weit verbreitet und geht blind davon aus, dass die Form einer jeden Kontur über die Schichtdicke erhalten bleibt. Die anderen beiden Modelle zur Volumenberechnung gehen davon aus, dass eine Kontur als Mittelpunkt der Schicht, auf der sie gezeichnet wurde, angesehen werden kann. Somit geht eine Kontur über die Dicke des Schnittbildes graduell in die nächste Kontur über, was einen anderen Wert für

das Volumen zur Konsequenz hat als beim ersten Modell, bei dem sich die Konturen jeweils pro Schichtwechsel abrupt verändern.

Ähnlich wie den Werten für die Flächen und die Längen können auch die Ergebnisse der Volumenberechnung und der Grenzpunkte der Strukturen in allen drei Dimensionen im Tabellenformat angeschaut und zur weiteren Analyse in Kalkulationstabellen kopiert werden.

2.4.2 Auswahl des Segmentierprotokolls und Reliabilitätsanalyse

Bei der Auswahl eines für unsere Studie geeigneten Segmentierprotokolls für das Einzeichnen des Hippokampus standen wir anfangs vor einer großen Fülle, da mittlerweile eine umfangreiche aber auch recht heterogene Gruppe von Protokollen existiert.

Um diese Menge einzugrenzen, konzentrierten wir uns auf die Kriterien, die für uns Priorität hatten: eine möglichst hohe Reliabilität ($p > 0,9$), die Abstimmung auf 3-Tesla-MRT-Daten, die komplette Erfassung des Hippokampus als Einzelstruktur und das Auslassen angrenzender Strukturen, wie zum Beispiel der Amygdala.

Das jüngst in unserer Arbeitsgruppe entwickelte Protokoll wird genau diesen Anforderungen gerecht. Bei dem Protokoll handelt es sich um ein hochreliables Segmentierprotokoll, welches vorgibt, wie man den Hippokampus in 3-Tesla-MRT-Daten einzeichnet.

Zur Bestimmung der Reliabilität und damit zur Überprüfung der Tauglichkeit dieses Protokolls für unser Vorhaben erfolgte pro Rater zuerst eine Übungs-, später einer Reliabilitätsphase.

In der ersten Phase wurde das Einzeichnen des linken Hippokampus vier Wochen lang an dem gleichen Datensatz geübt. Zu unserer Orientierung war parallel der gleiche Datensatz mit bereits von dem Protokollentwickler eingezeichneten Konturen geöffnet. Dieser Übungsphase folgte die eigentliche Reliabilitätsphase. Sie erfolgte anhand von acht eigenen 3-Tesla MRT-Datensätzen. Zu Beginn dieser Phase zeichnete jeder von

uns vier Ratern den linken Hippokampus auf jedem der acht Datensätze morphometrisch ein. Die Segmentierung erfolgte auf koronaren Schichten, wobei wir einheitlich folgende Einstellungen wählten: Magnify by 4.0; Image Intensity 110; Orient → Flip Display Vertical; Orient → Display x y z = File z y x.

Danach musste von jedem Morphometriker eine strikt zweiwöchige Pause eingehalten werden, bevor dieses Prozedere wiederholt werden konnte. Im Anschluss erfolgte eine statistische Auswertung mittels der Software SPSS, wobei uns die Werte für die Inter-Item-Korrelation und Cronbachs-Alpha den genauen Stand der Reliabilität anzeigen sollten. Bei Cronbachs-Alpha handelt es sich um ein Maß zur Berechnung der internen Konsistenz einer aus mehreren Items zusammengesetzten Skala, wobei Alpha Werte zwischen $-\infty$ und 1 annehmen kann. Je größer die Konsistenz und damit in unserem Fall die Reliabilität, desto mehr nähert sich der Wert der Zahl 1 an. Es wurde sowohl die Intrarater-Reliabilität für jeden einzelnen Rater als auch die Interrater-Reliabilität zwischen allen vier Ratern berechnet. In letztere Rechnung flossen die Daten der zweiten Messung ein.

Bei Werten von $> 0,96$ für Cronbachs-Alpha und von $> 0,92$ für die Inter-Item-Korrelation für die Interrater-Reliabilität, sowie jeweils $> 0,95$ für die entsprechenden Werte bei der Intrarater-Reliabilität pro Morphometriker entschieden wir uns endgültig für das Protokoll unserer Arbeitsgruppe.

2.4.3 Einzeichnen des Hippokampus anhand des ausgewählten Segmentierprotokolls

Vor Beginn eines jeden Morphometrievorganges wurden bestimmte Einstellungen im Programm MultiTracer vorgenommen. Nach Öffnen des jeweiligen Datensatzes durch die Funktionen „File“ und „Open First Volume“ wurde die Orientierung für die rechten Hippokampi folgendermaßen eingestellt:

- Koronares Bild → flip vertical
- Sagittales Bild → flip vertical + flip horizontal
- Horizontales Bild → flip vertical + flip horizontal + flip axial

Für die linken Hippokampi wurde zur Orientierung folgende Einstellung gewählt:

- Koronares Bild → flip vertical + flip horizontal
- Sagittales Bild → flip vertical + flip horizontal
- Horizontales Bild → flip vertical + flip horizontal + flip axial

Durch diese Einstellung werden sowohl der rechte als auch linke Hippokampus eines jeden Datensatzes linksseitig im MRT-Bild angezeigt. Als Tracer segmentiert man also den paarigen Hippokampus immer auf der linken Seite. Für beide Seiten wurde einheitlich „Display x y z = file z y x“ festgelegt, damit der Hippokampus im koronaren Schnitt eingezeichnet werden kann.

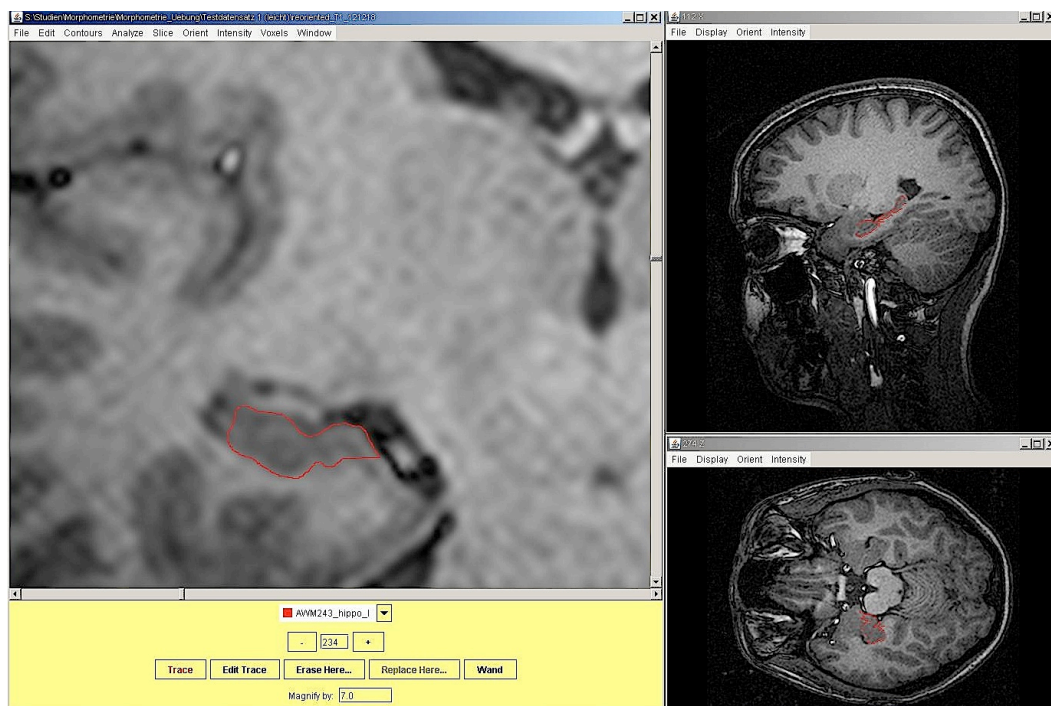
Im Hauptfenster wurde einheitlich die Zahl 4 als Vergrößerungsfaktor unter „Magnify“ eingegeben, während auf den unten aufgeführten Abbildungen zum Zwecke einer besseren Veranschaulichung der Vergrößerungsfaktor 7 gewählt wurde. Zum Tracen wurde der Intensitätsparameter auf „110“ festgesetzt. Ausnahmen davon boten ungewöhnlich helle und dunkle MRT-Datensätze, welche durch abweichende Intensitätswerte den übrigen, an den Wert 110 angepassten Bilddateien, nach Ermessen angeglichen wurden.

Insgesamt war man als Morphometriker bezüglich der Gruppe insofern geblindet, als dass man nicht wusste, ob der jeweils zu bearbeitende Datensatz von einem Patienten oder einem Kontrollprobanden stammte.

Die Segmentation beginnt mit einem deutlichen Schnittbild des Hippokampuskörpers. Erfahrungsgemäß ist es im Bereich von Schnittnummer 230 in der Koronarschicht angesiedelt (Abb. 2.4.3.1).

Abb.: 2.4.3.1

Segmentation des Hippokampuskörpers.



Nach unserem Protokoll starten wir inferolateral und lassen die Kontur entlang der inferioren Grenze des Hippokampus nach medial fortschreiten. Der im T2-Bild schwarz erscheinende inferiore Anteil des Temporalhorns des lateralen Ventrikels dient als Orientierungshilfe für den Ursprung, er selbst wird jedoch ausgelassen. Wichtig ist, dass

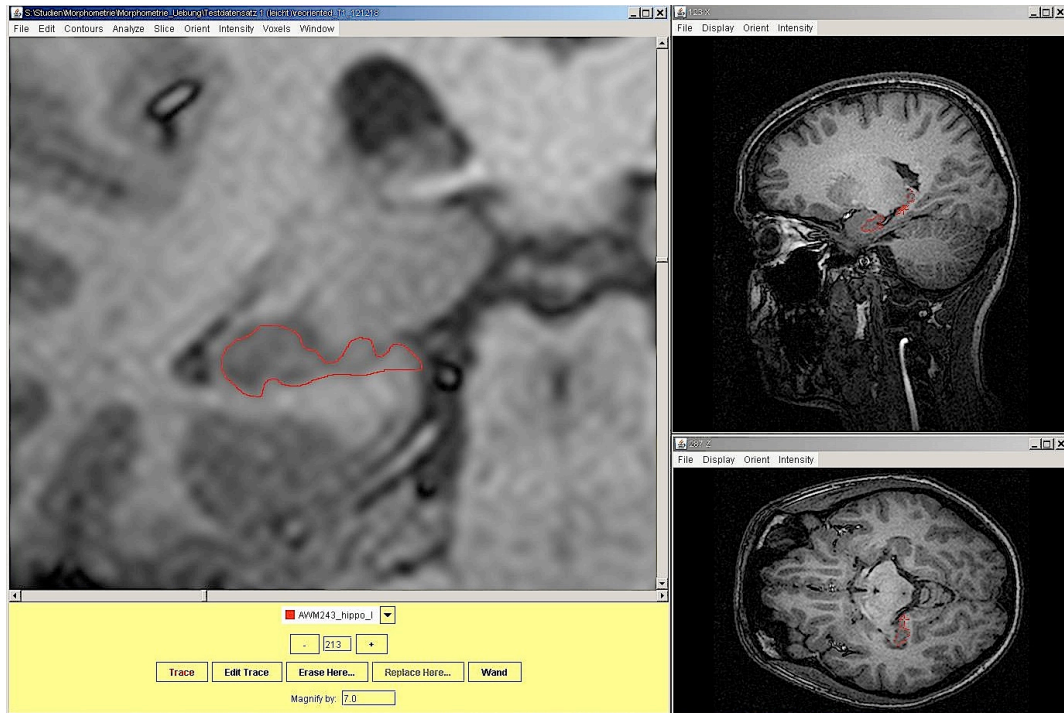
immer die gleiche Gegend als Ursprung gewählt wird und dass das Tracen einheitlich gegen den Uhrzeigersinn erfolgt. Die meist deutlich erscheinende inferiore Grenze zwischen weißer und grauer Substanz hilft bei der Differenzierung auf dem Weg nach medial, da die weiße Substanz des Gyrus Parahippocampalis nicht mit eingeschlossen wird. Die Invagination des Sulcus hippocampalis bildet die mediale Begrenzung in der mid-anterioren Region des Hippokampus. Medial wird immer bis zum Ventrikel gezeichnet, es sei denn, es erscheint eine klar abgrenzbare weiße Substanz, die den Hippokampus von dem inferioren Horn des lateralen Ventrikels abgrenzt. Medial wird die Grenze entlang des weiteren uhrzeigergegensinnigen Verlaufes nach superior der Abgrenzung zum Ventrikel gezogen. Bei dem Tracer unklar erscheinenden Gebilden gilt die Regel, dass dunkelgraue Teilstrukturen unbedingt eingeschlossen werden sollten. Vorsicht muss dann geboten werden, wenn es sich dabei um Ansammlungen des Plexus Choroideus oder eine veränderte Erscheinung des sonst schwarz erscheinenden Ventrikels handelt, da diese Strukturen nicht in die Kontur gehören. Im weiteren Verlauf der Kontur gilt der nicht einzuzeichnende Alveus als superiore Begrenzung.

Bei nicht genau definierbaren Strukturen hat es sich bewährt, vor dem Setzen der Kontur einen Blick auf das nächste anteriore oder posteriore Schichtbild zu werfen, um die hippocampale Form im weiteren Verlauf einschätzen zu können.

Von diesem Bild des hippocampalen Körpers aus wird der Datensatz nach diesem Schema zuerst Richtung posterior durchgearbeitet. In dem weiteren Verlauf nach dorsal wird die Fläche des Hippokampus, wie es auf einem Schichtbild erscheint, zuerst kleiner (Abb. 2.4.3.2) und dann wieder größer in dem Bereich, in dem das superiore und inferiore Horn des Seitenventrikels zusammentreffen.

Abb.: 2.4.3.2

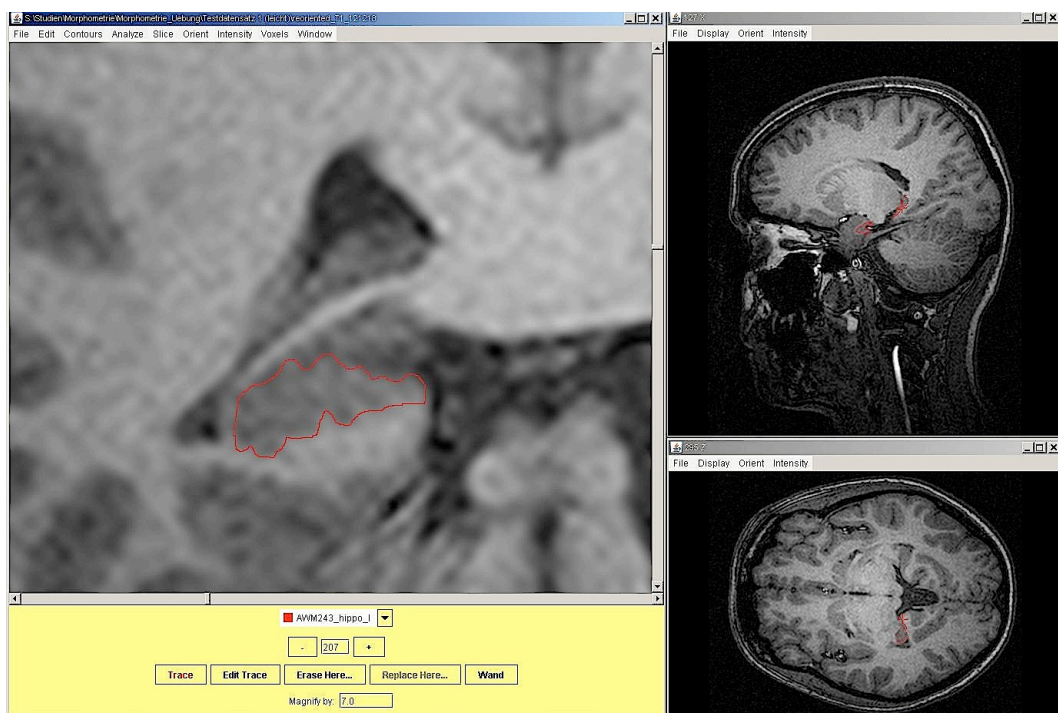
Segmentation des sich zunächst verkleinernden Hippokampus in dem Verlauf nach dorsal.



Ab dieser Stelle, an der auch der Nucleus pulvinaris des Thalamus verschwindet, verwandelt der Hippokampus seine Form und zielt nach kranial, welches in einer größeren Fläche im Schnittbild resultiert (Abb. 2.4.3.3).

Abb.: 2.4.3.3

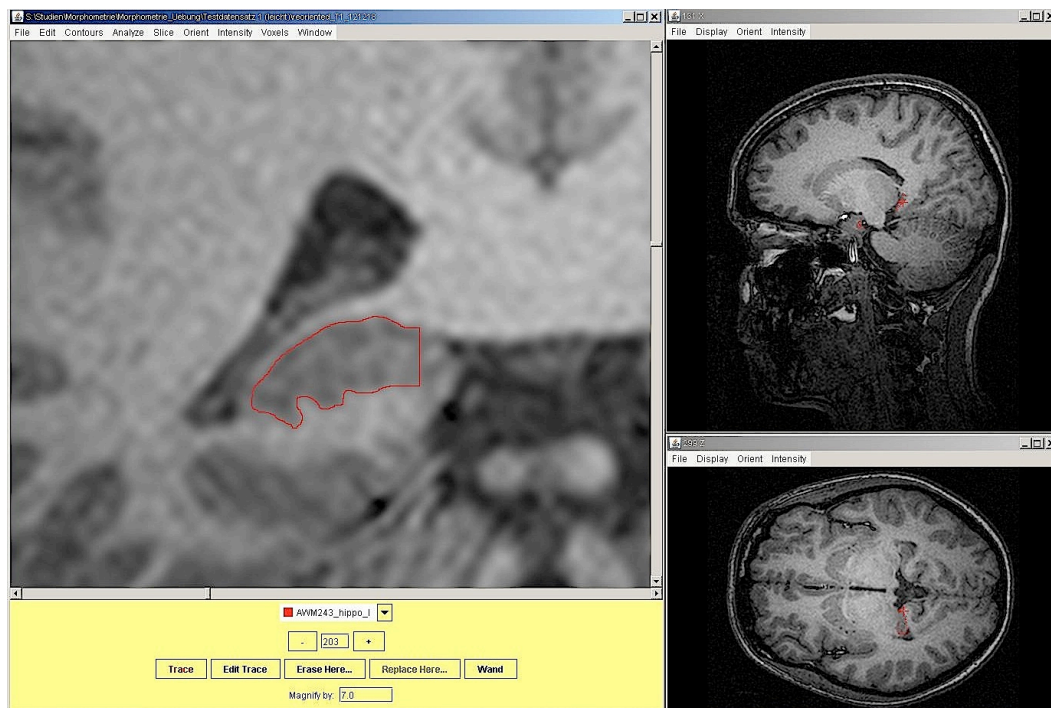
Segmentation des sich daraufhin wieder vergrößernden Hippokampus in dem weiteren Verlauf nach dorsal.



Überschreitet der mediale Anteil des Hippokampus den Seitenventrikel nach medial, so wird von dem medialsten Punkt Seitenventrikels sinnbildlich ein vertikales Lot nach kranial gefällt, so dass die mediale Kontur des Hippokampus in diesem Sinne senkrecht nach kranial gezogen wird. Konsequenz dessen ist, dass sich nun der medial der Kontur befindliche Gyrus subsplenius, der die Fortführung des Gyrus fasciolaris darstellt, ausgeschlossen wird (Abb. 2.4.3.4).

Abb.: 2.4.3.4

Segmentation des Hippokampus mit Darstellung der medialen Begrenzung im dorsalen Verlauf des Hippokampus.

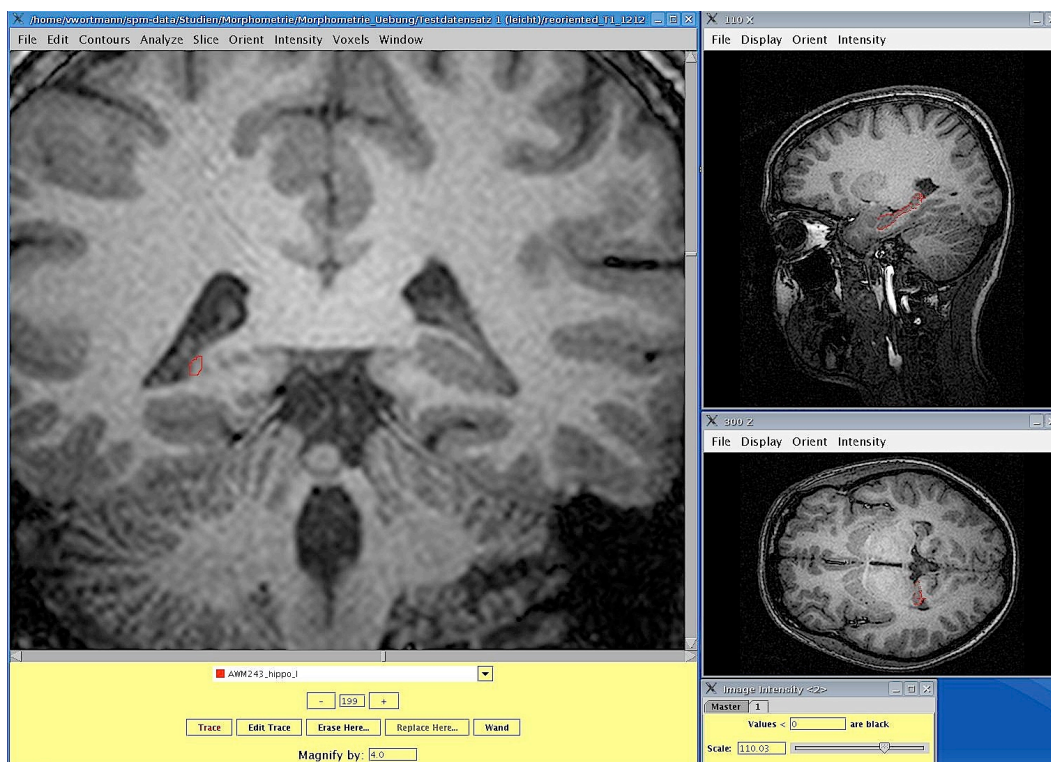


Der Hippokampus hat nach diesem Protokoll dann sein dorsales Ende erreicht, wenn er eine ovale Form medial des Atrium des Seitenventrikels bildet (Abb. 2.4.3.5).

Abb.: 2.4.3.5

Segmentation des dorsalen Endes des Hippokampusschwanzes.

(Im Gegensatz zu den vorherigen Abbildungen liegt hier ein Magifikationsfaktor mit dem Wert „4“ statt „7“ vor).

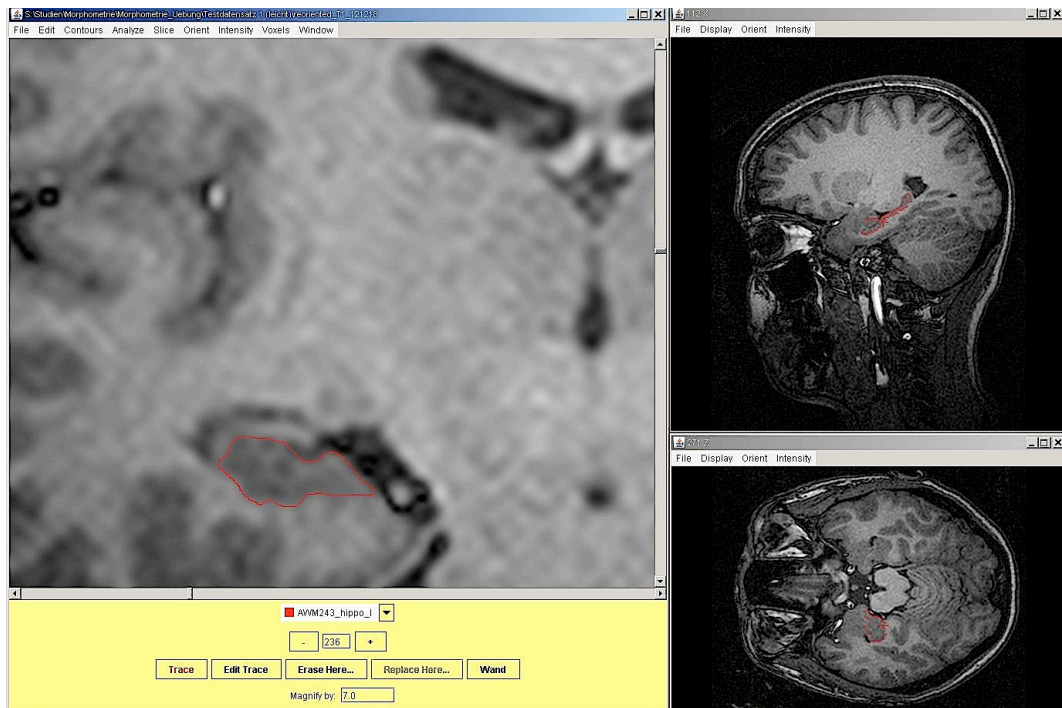


Nun erfolgt der zweite Teil des Tracings, in dem von dem Bild des hippocampalen Körpers bis zum anterioren Ende des Hippokampus morphometriert wird. Bevor der Hippokampus im weiteren Verlauf nach anterior eine dreieckige Form annehmen wird, stellt sich im Übergang dazu die Frage, wie mit der Grenze von Subiculum und Gyrus parahippocampalis umgegangen wird. Nach unserem Protokoll folgen wir von lateral nach medial der unteren Grenze des Hippokampus (graue/weiße Substanz) und lassen

die Kontur in einer horizontalen Linie nach medial laufen (Abb. 2.4.3.6).

Abb.: 2.4.3.6

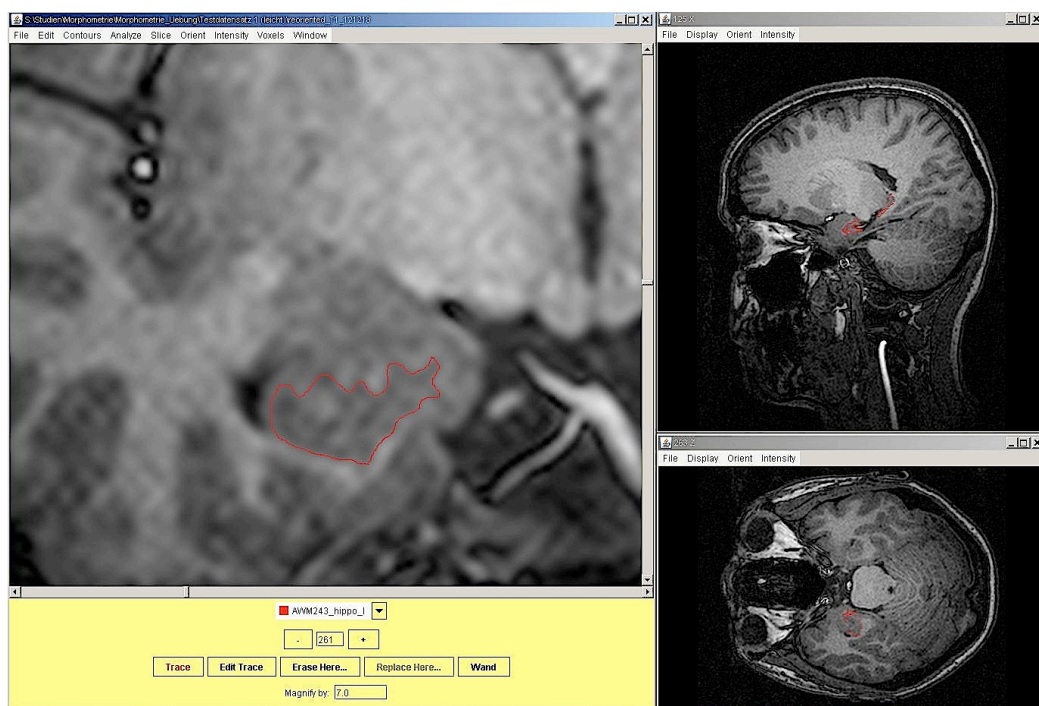
Segmentation des Hippokampuskörpers in seinem ventralen Verlauf.



Werden rundliche Digitationes hippocampi an der superioren Grenze sichtbar, so werden sie sorgfältig und präzise in die Kontur eingeschlossen. Bei diesen Strukturen kann es sich nur um hippocampales Gebiet handeln, da Digitationes in den umliegenden Strukturen nicht auftreten (Abb. 2.4.3.7).

Abb.: 2.4.3.7

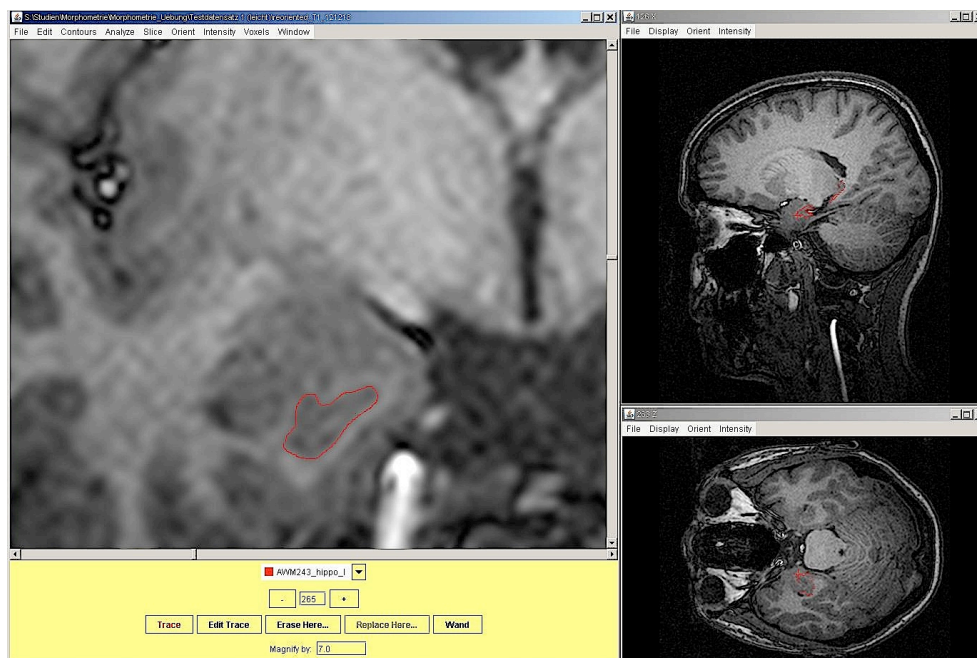
Segmentation des Hippokampus im Bereich der Digitationes hippocampi.



Im Folgenden wird pro Schnittbild im gleichen Schema verfahren, bis eine klar definierte weiße Substanz erscheint. In diesem Bereich, dem Hippokampuskopf, nimmt der Hippokampus zunehmend eine dreieckige bis rundliche Form ein (Abb. 2.4.3.8). Diese wird anhand der Grenze von grauer und weißer Substanz konturiert.

Abb.: 2.4.3.8

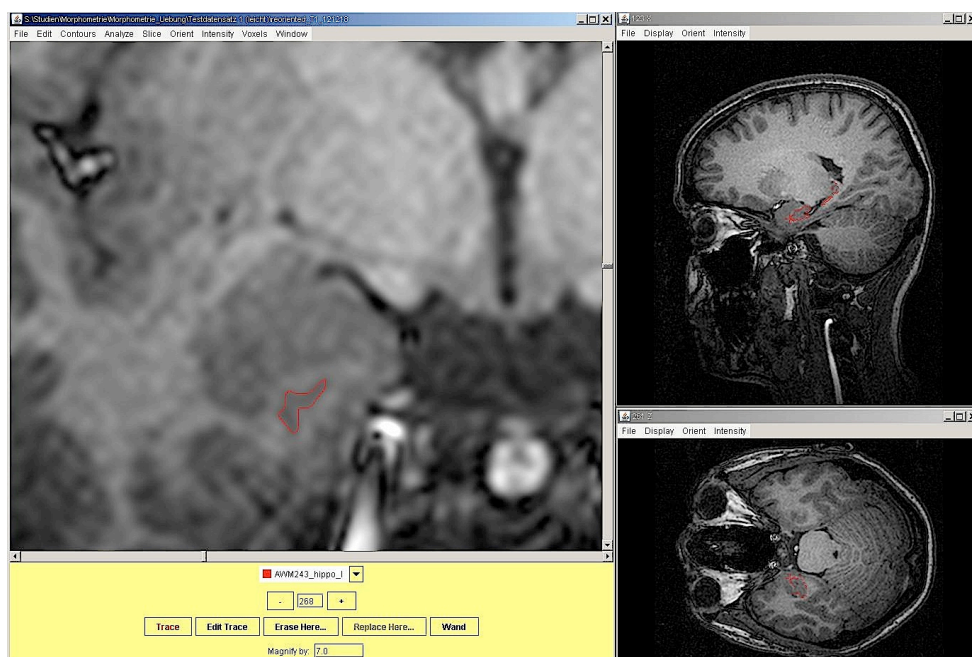
Segmentation des zunehmend dreieckig bis rundlich erscheinenden Hippokampuskopfes.



Im weiteren Verlauf nach anterior verkleinert sich der Hippokampus zunehmend. Die Ebene, die seine vorderste Begrenzung darstellt, ist dann erreicht, wenn das Temporalthorn des Seitenventrikels oder der Alveus die Amygdala vom Hippokampus abgrenzt (Abb. 2.4.3.9).

Abb.: 2.4.3.9

Segmentation der ventralen Begrenzung des Hippokampus.



2.5 Methodik zur Bestimmung des COMT-Polymorphismus

Jedem Patienten als auch Kontrollprobanden wurde vor der MRT-Untersuchung eine Blutprobe entnommen. Zur Genotypisierung wurde DNA aus Leukozyten von EDTA-Vollblut oder geronnenem Blut entnommen. Fragmente, die den COMT-val¹⁵⁸met-Polymorphismus beinhalteten, wurden mit den Primern COMT-F (5'-TCACCATCGAGATCAACCCC) und COMT-R (5'-ACAACGGGTCAGGCATGCA) vervielfältigt. Eine normale PCR (Polymerase Chain Reaction = Polymerase-Kettenreaktion) wurde in einem Volumen von 20 µl mit 60 ng genomischer DNA, 10 pmol von jedem Primer, 200 µM dNTPs, 0.4 U Taq™ DNA-Polymerase (Eppendorf AG, Hamburg), 50 mM KCl, 2.5 mM MgCl₂ und 10 mM Tris-HCl (pH 8.4) durchgeführt. Nach einer initialen fünf-minütigen Denaturierung bei 94 °C wurden 35 Zyklen abgewickelt für je 30 s bei 94 °C, 30 s in der Glühtemperatur von 64 °C, und für 60 s bei 72 °C und letztlich für 10 min Verlängerungszeit bei 72 °C in einem T-Gradient PCR-System (Biometra, Göttingen, Germany).

Die Genotypisierung wurde mittels eines Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) mit dem Restriktionsenzym NlaIII (3U) durchgeführt, wie vom Hersteller (New England, Biolabs, Frankfurt, Germany) empfohlen. Daraus folgten 64, 18 und 13 Basenpaare (bp) –Banden für die A-Allele (158Met) und 82 und 13 bp – Banden für die G-Allele (158Val).

6.7 µl von dem Aufschlussprodukt wurde mit 10 µl Denaturierungslösung gemischt und für 2h auf einem Polyacrylamid-Gel (Acrylamid : Bisacrylamid = 37.5 : 1; Multigel-Ling/Biometra, Göttingen) separiert, welches 1 x TBE bei 230 V/cm erhielt. Die Banden wurden mittels Silberfärbung visualisiert. Die Aufbereitung des PCR-Reaktionsgemisches wurde anhand der Genesis Workstation RSP 150 (Tecan, Crailshaim) durchgeführt. Zur PCR-Verstärkung und Alleldiskriminierung wurden das ABI Prism 7900HT Sequence Detection System und die SDS Software Version 2.1 (Applied Biosystems) verwendet. Die Genotypen wurden von bzgl. der klinischen Diagnose geblindeten Auswertern bestimmt.

Tab.: 2.5.1

Einteilung der Allelkombinationen in Variablen.

	Variable COMT
Anzahl Val-Allele = 2 (ValVal)	2
Anzahl Val-Allele = 1 (ValMet)	1
Anzahl Val-Allele = 0 (MetMet)	0

2.6. Analyse

2.6.1 Berechnung des Gesamthirnvolumens

Um im Ergebnisteil die hippokampalen Volumina unter Berücksichtigung der Kovariate Gesamthirnvolumen (TBV, total brain volume = Graue Substanz + Weiße Substanz), zu vergleichen, wurden die beiden Komponenten Graue Substanz (GM, gray matter) und Weiße Substanz (WM, white matter) mit Hilfe der von Good und Kollegen beschriebenen optimierten Methode der voxel-basierten Morphometrie (VBM) ermittelt (Good CD et al., 2001). Diese Methode beinhaltet ein iteratives Vorgehen zur Verbesserung der Genauigkeit.

Die individuellen anatomischen T1-Datensätze wurden auf das Standardgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) transformiert, wobei eine durch 12 Parameter definierte affine Transformation durchgeführt wurde. Diese normalisierten MRT-Bilder wurden in Graue Substanz, Weiße Substanz und Liquorraum (CSF) segmentiert. Daraufhin erfolgte die Glättung mit Hilfe des Voreinstellungswertes (volle Breite bei einem halben Maximum des Gauss'schen Kernels). Durchschnittsabbildungen der Bilder der grauen und weißen Substanz und des CSF wurden angefertigt und als eigener Anhalt in den folgenden Schritten verwendet.

In einem zweiten Schritt wurden Normalisierungsparameter berechnet, um segmentierte Bilder der grauen Substanz im individuellen Raum auf die graue Substanz des Standardgehirns im MNI-Raum zu transformieren.

In einem weiteren Schritt wurden die Normalisierungsparameter auf die originalen T1-Bilder des ganzen Kopfes angewandt. Diese Bildvolumina wurden neu in isotropische Voxel ($0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ mm}^3$) geschnitten und in graue Substanz, weiße Substanz und CSF aufgeteilt. Desweiteren wurden die segmentierten Bilder durch Jacobi-Determinanten moduliert, welche in dem Schritt der räumlichen Normalisierung bestimmt worden waren.

2.6.2 Statistische Analyse

Die in den Ergebnisteilen 3.1 – 3.3 aufgeführten Mittelwerte (arithmetische Mittel) \bar{x} für die jeweiligen neuroanatomischen Volumina wurden anhand folgender Formel berechnet:

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_N}{N}$$

Legende: x: Einzelmesswerte (hier: neuroanatomische Volumina in cm³)
 \bar{x} : Arithmetisches Mittel der Messwerte
 N: Anzahl der Messwerte

Die jeweils angegebene Standardabweichung (SD, Standard Deviation, s) ist als Maßzahl für die Streuung der Verteilung angegeben. Sie misst die Streuung der Daten (hier: neuroanatomische Volumina) um ihre Mittelwerte \bar{x} und berechnet sich aus der Wurzel der Varianz:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Legende: s: Standardabweichung
 n: Anzahl der Messungen
 x: Einzelmesswerte (hier: neuroanatomische Volumina in cm³)
 \bar{x} : Arithmetisches Mittel der Messwerte

Um im Ergebnisteil festzustellen, ob sich das mittlere Gesamthirnvolumen der Patientengruppe von dem der Probandengruppe signifikant unterscheidet, wurde ein T-Test durchgeführt. Hypothetisch wurde angenommen, dass sich die arithmetischen Mittel für die Gesamthirnvolumina nicht signifikant zwischen den Gruppen voneinander unterscheiden:

Hypothese: $H_0 : \mu = \mu_0;$

$H_1 : \mu \neq \mu_0$

Teststatistik:
$$T = \frac{\bar{x} - \mu_0}{s}$$

Ablehnungsbereich: $|T| > t_{1-\alpha/2}(n-1)$

Legende: T: T-Wert

\bar{x} : Arithmetisches Mittel der Messwerte (hier: neuroanatomische Volumina in cm^3)

μ_0 : Hypothetischer Erwartungswert

s: Standardabweichung

Das Signifikanzniveau wurde folgendermaßen klassifiziert:

- Signifikant bei $p \leq 0,05$ (markiert durch *)
- Signifikant bei $p \leq 0,01$ (markiert durch **)
- Signifikant bei $p \leq 0,001$ (markiert durch ***).

Die jeweils in den Ergebnisteilen 3.1 – 3.3 dargestellte Varianzanalyse (ANOVA, Analysis Of Variance) wurde angewandt, um zu überprüfen, ob der jeweilige feste Faktor einen (signifikanten) Effekt auf die jeweils definierten abhängigen Variablen haben. Im Gegensatz zum oben beschriebenen T-Test können anhand der Varianzanalyse die Einflüsse mehrerer Faktoren zugleich untersucht werden. Als Signifikanztest wurde der F-Test verwendet. Insgesamt wurden die Varianzanalysen mittels SPSS 17 für Apple Macintosh™ durchgeführt.

Im Einzelnen wurden folgende feste Faktoren und abhängige Variablen in den entsprechenden Ergebnisteilen eingesetzt (Tab. 2.6.1):

Tab. 2.6.1: Auflistung der im Ergebnisteil angewandten varianzanalytischen Verfahren mit Definition der jeweiligen festen Faktoren (Zwischensubjektfaktor¹) und abhängigen Variablen (Innersubjektvariable¹).

Ergebnisteil	Varianzanalytisches Verfahren	Feste(r) Faktor(en) bzw. Zwischensubjektfaktor ¹	Abhängige Variable(n) bzw. Innersubjektvariable ¹
3.1	Einfaktorielle multivariate Varianzanalyse	Gruppe	-rechtes hippocampales Volumen -linkes hippocampales Volumen -absolutes hippocampales Volumen (links + rechts)
	Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung ¹	Gruppe	Hemisphäre (linker und rechter Hippokampus)
3.2	Einfaktorielle multivariate Varianzanalyse <i>(männliche Studienteilnehmer)</i>	Gruppe	-rechtes hippocampales Volumen -linkes hippocampales Volumen -absolutes hippocampales Volumen (links + rechts)
	Einfaktorielle multivariate Kovarianzanalyse* <i>(weibliche Studienteilnehmer)</i>	Gruppe *Kovariate: Gesamtirnvolumen	-rechtes hippocampales Volumen -linkes hippocampales Volumen -absolutes hippocampales Volumen (links + rechts)
3.3	Einfaktorielle multivariate Varianzanalyse	COMT (Anzahl_Val-Allele)	-rechtes hippocampales Volumen -linkes hippocampales

			Volumen -absolutes hippocampales Volumen (links + rechts)
--	--	--	---

Im Rahmen von Post-Hoc-Tests wurde in den Ergebnisteilen 3.1 und 3.2 anhand von T-Tests für unabhängige Stichproben überprüft, ob sich die Mittelwerte der neuroanatomischen Volumina zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden:

$$t = \sqrt{\frac{nm}{n+m} \frac{\bar{x} - \bar{y}}{s}}$$

Legende:

t: T-Wert

n: Anzahl der Teilnehmer in Stichprobe 1

(in 3.1: Anzahl der Patienten;

in 3.2: Anzahl der weiblichen bzw. männlichen Patienten)

m: Anzahl der Teilnehmer in Stichprobe 2

(in 3.1: Anzahl der Probanden;

in 3.2: Anzahl der weiblichen bzw. männlichen Kontrollen)

\bar{x} : Arithmetisches Mittel der Messwerte

(jeweils neuroanatomische Volumina) von Stichprobe 1

\bar{y} : Arithmetisches Mittel der Messwerte

(jeweils neuroanatomische Volumina) von Stichprobe 2

s: Standardabweichung

Das Signifikanzniveau ist wie oben definiert worden.

Im Ergebnisteil 1.3 wurden im Anschluss an die Varianzanalyse hingegen multiple Vergleiche im Rahmen eines Post-hoc-Tests nach Bonferroni zwischen den Genotyp-

Gruppen (ValVal, ValMet, MetMet) bezüglich ihres hippocampalen Volumens durchgeführt, da es sich hier, im Gegensatz zu dem Gruppenvergleich zwischen Patienten und Kontrollen in den Ergebnisteilen 3.1 und 3.2, um mindestens drei Gruppen handelte. Diese Post-hoc-Tests wurden anhand der Software SPSS 17.0 für Apple Macintosh™ durchgeführt.

Um im Ergebnisteil 1.3 zu untersuchen, ob sich die beobachtete Anzahl der Genotypen signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet, wurde jeweils ein Chi-Quadrat-Test angewandt. Die Prüfgröße Chi-Quadrat (χ^2) ist ein Messwert für die Stärke der Abweichung der beobachteten Verteilung von der erwarteten Verteilung in einer Kreuztabelle:

$$\chi^2 = \sum_i \sum_j \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

Legende: n: beobachtete Häufigkeit
 e: erwartete Häufigkeit

Das Signifikanzniveau wurde wie oben klassifiziert.

3 ERGEBNISSE

3.1 Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer neuroanatomischen hippocampalen Volumina

Anhand der ermittelten Volumina der verschiedenen Hirnstrukturen wurde jeweils deren mittleres Volumen (arithmetisches Mittel), getrennt für die Patienten- und Probandengruppe, berechnet. Angegeben sind die Werte jeweils als Mittelwert in der Einheit cm³ und seiner Standardabweichung (SD).

Tab.: 3.1.1

Deskriptive Statistik: Darstellung der neuroanatomischen Volumina bei Patienten mit akuter unipolarer Depression und Kontrollprobanden und Ergebnis einer einfaktoriellen multivariaten Varianzanalyse (ANOVA).

Durchschnittliches Volumen (cm³)	Kontrollgruppe MW (± SD)	Patientengruppe MW (± SD)	p-Wert
Hippokampales Volumen rechts	2,653 (± 0,357)	2,774 (± 0,292)	.075
Hippokampales Volumen links	2,615 (± 0,324)	2,769 (± 0,286)	.016*
Absolutes hippocampales Volumen	5,267 (± 0,668)	5,543 (± 0,567)	.033*
Gesamthirnvolumen (TBV)	1017,80 (± 118,883)	1054,54 (± 109,182)	.122
Graue Substanz	295,935 (± 36,062)	303,847 (± 35,461)	.286
Weißer Substanz	721,869 (± 89,035)	750,697 (± 81,986)	.106

Die durchschnittlichen Strukturvolumina sind jeweils als Mittelwerte (± Standardabweichung) angegeben. p-Wert als Ergebnis einer einfaktoriellen multivariaten Varianzanalyse (ANOVA) mit den jeweiligen Hirnstrukturvolumina als abhängige Variablen und dem festen Faktor: Gruppe.
*: Signifikanter Effekt (p<0,05).

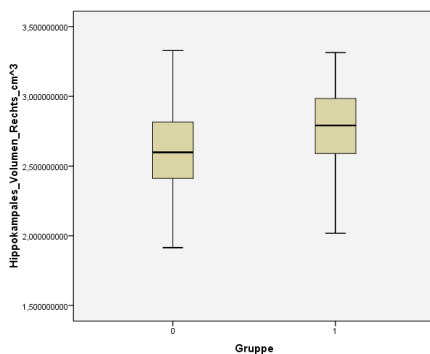
Zur Illustration der ermittelten neuroanatomischen Volumina der Patienten- und Kontrollprobanden wurden Boxplots mit den jeweiligen Mittelwerten, Standardfehlern und Varianzen erstellt (s. Abb. 3.1.1).

Zur Vollständigkeit und zur Anregung einer späteren Diskussion, etwa zum Thema Segmentierprotokoll, sind ebenfalls die gemessenen Volumenwerte für das Gesamthirnvolumen, seine Komponenten graue und weiße Substanz sowie für den Liquorraum (CSF) angegeben.

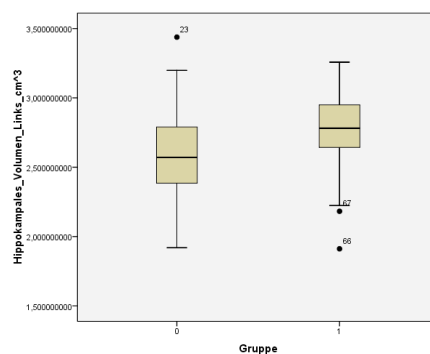
Abb.: 3.1.1

Graphische Veranschaulichung der neuroanatomischen Volumina der Patienten- und der Kontrollgruppe. (Gruppe 0: Kontrollgruppe; Gruppe 1: Patientengruppe).

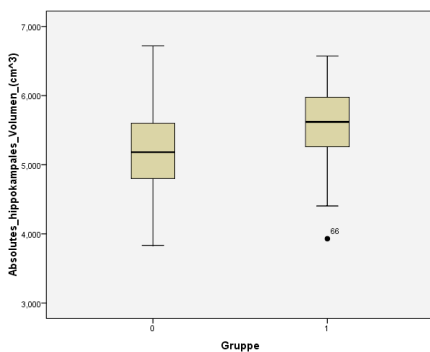
a. Hippokampales Volumen rechts



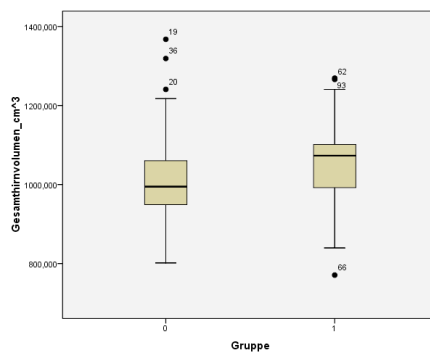
b. Hippokampales Volumen links



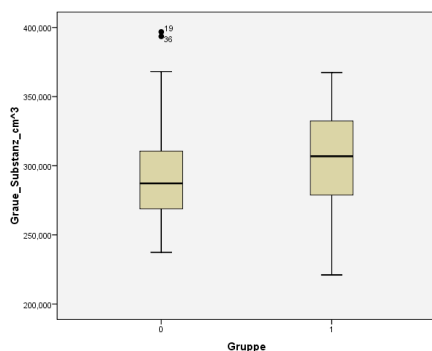
c. Absolutes hippocampales Volumen
(Summe links + rechts)



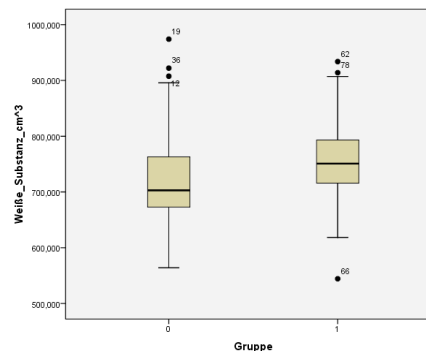
d. Gesamthirnvolumen



e. Volumen der grauen Substanz



f. Volumen der weißen Substanz



Richtet man das Augenmerk auf die gemessenen Strukturen, so fällt auf, dass alle Mittelwerte, einschließlich der des Gesamthirnvolumens (TBV), innerhalb der Patientengruppe größer waren. Da das TBV bei den Patienten jedoch mit $36,74 \text{ cm}^3$ ($T = -1,56$, $df = 92$, $p = 0,122$) nicht signifikant größer als bei den Kontrollprobanden ausfiel, war eine Korrektur der Mittelwerte bzw. eine Berücksichtigung des TBV als Kovariate nicht erforderlich.

Um festzustellen, ob der Faktor Gruppe einen signifikanten Effekt auf die hippokampalen Volumina hat, wurden mehrere einfaktorielle multivariate Varianzanalysen im Rahmen eines allgemeinen linearen Modells (ALM) gerechnet. Dabei wurde das rechte, linke und gesamte hippokampale Volumen als abhängige Variable und die Gruppe als fester Faktor definiert. Die Ergebnisse sind ebenfalls in Abb. 3.1.1 dargestellt.

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, hat der Faktor Gruppe einen signifikanten Effekt auf das linke ($F = 5,983$, $p = .016^*$) und gesamte ($F = 4,661$, $p = .033^*$) hippokampale Volumen.

Da es sich bei dem Hippokampus um eine bilaterale, das heißt paarig angelegte Struktur handelt, bot es sich an, eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measure ANOVA) durchzuführen. Als Innersubjektvariable diente die Hemisphäre, welche sowohl den linken, als auch den rechten Hippokampus berücksichtigte, während die Gruppe (Patienten versus gesunde Kontrollprobanden) den

Zwischensubjektfaktor bildete. Tabelle 3.1.2 fasst die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung zusammen.

Tab.: 3.1.2

Ergebnis einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung.

Innersubjekt- und Zwischensubjektfaktoren	F-Wert	p-Wert
Hemisphäre	2,618	.109
Gruppe	4,644	.034*
Hemisphäre * Gruppe	1,612	.207

Legende: Innersubjektvariable: Hemisphäre (Hippokampales Volumen rechts, Hippokampales Volumen links); Zwischensubjektfaktor: Gruppe; *: signifikanter Effekt ($p < 0,05$).

Wie die Tab. 3.1.2 zeigt, bildete der Faktor Hemisphäre keinen signifikanten Effekt ($F = 2,62$, $p = .11$) auf das hippokampale Volumen. Ebenso lag zwischen beiden Faktoren Hemisphäre und Gruppe kein Interaktionseffekt vor ($F = 1,61$, $p = .21$). Im Gegensatz dazu zeigt der Zwischensubjektfaktor Gruppe einen signifikanten Effekt ($F = 4,64$, $p = .034^*$) auf das hippokampale Volumen.

Die Kontroll- und Patientengruppe unterschieden sich insofern, als dass das hippokampale Volumen, gemessen als Mittelwerte ohne Berücksichtigung des Gesamthirnvolumens, bei den Kontrollen kleiner ausfiel. Ein Levene's Test auf Homogenität der Varianzen wurde für die jeweilige neuroanatomische Struktur zwischen beiden Gruppen berechnet. Bei fehlender Signifikanz wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben berechnet.

In der rechten Hemisphäre betrug der Mittelwert des hippokampalen Volumens bei den Patienten $0,12 \text{ cm}^3$ mehr ($T = -1,799$, $df = 92$, $p = .075$), in der linken Hemisphäre mit $0,15 \text{ cm}^3$ signifikant mehr ($T = -2,45$, $df = 92$, $p = .016^*$) als bei den gematchten Normalprobanden. Der Unterschied des gesamten hippokampalen Volumens berief sich auf einen signifikanten Unterschied von $0,28 \text{ cm}^3$ ($T = -2,16$, $df = 92$, $p = .033^*$) zugunsten der Patienten.

3.2 Neuroanatomische Volumina nach Geschlechtern getrennt

Für den Vergleich der hippokampalen Volumina ist es nicht nur wichtig, die unterschiedlichen Messwerte für das rechte, linke und absolute hippokampale Volumen zwischen den Gruppen zu vergleichen, sondern sie darüber hinaus zwischen den Geschlechtern beider Gruppen getrennt zu betrachten.

Es wurden die jeweiligen Mittelwerte (arithmetische Mittel) des linken, rechten und gesamten hippokampalen Volumen sowie des TBV berechnet. Die Werte für die männlichen Probanden und Patienten sind in der Tabelle 3.2.1 a), die der weiblichen Studienteilnehmer in Tabelle 3.2.1 b) aufgeführt. Angegeben sind die Werte jeweils als Mittelwert in der Einheit cm^3 und seiner Standardabweichung (SD).

Tab.: 3.2.1

a) Deskriptive Statistik: Darstellung der neuroanatomischen Volumina der männlichen Patienten mit akuter unipolarer Depression und der männlichen Kontrollprobanden sowie die Ergebnisse einer multivariaten einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA).

Durchschnittliches Volumen (cm^3)	Männliche Kontrollen n=17 MW (\pm SD)	Männliche Patienten n=17 MW (\pm SD)	p-Wert
Hippokampales Volumen rechts	2,899 (\pm .364)	2,944 (\pm .192)	.652
Hippokampales Volumen links	2,819 (\pm .337)	2,932 (\pm .186)	.229
Absolutes hippokampales Volumen	5,716 (\pm .683)	5,877 (\pm .357)	.397
Gesamthirnvolumen (TBV)	1124,995 (\pm 117,716)	1132 (\pm 80,364)	.830

b) Deskriptive Statistik: Darstellung der neuroanatomischen Volumina der weiblichen Patienten mit akuter unipolarer Depression und der weiblichen Kontrollprobanden sowie die Ergebnisse einer multivariaten einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA).

Durchschnittliches Volumen (cm ³)	Weibliche Kontrollen n=30 MW (± SD)	Weibliche Patienten n=30 MW (± SD)	p-Wert
Hippokampales Volumen rechts	2,513 (± .271)	2,677 (± .297)	.162
Hippokampales Volumen links	2,499 (± .258)	2,677 (± .294)	.117
Absolutes hippocampales Volumen	5,012 (± .514)	5,353 (± .579)	.129
Gesamthirnvolumen (TBV)	957,062 (± 64,967)	1010,393 (± 98,846)	.039*

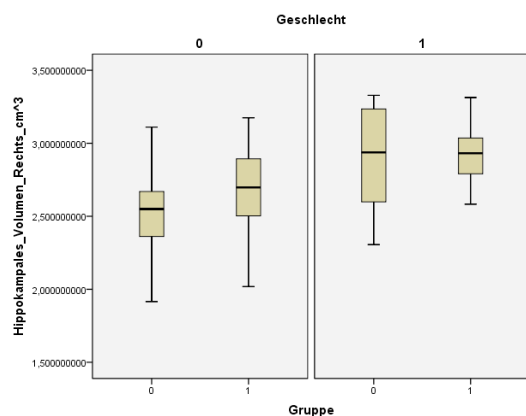
Legende: Die durchschnittlichen Strukturvolumina sind jeweils als Mittelwerte (± Standardabweichung) angegeben. Der Effekt des festen Faktors Gruppe auf die abhängigen Variablen (Volumen der jeweiligen Hirnstruktur) ist jeweils als p-Wert einer multivariaten einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) angegeben.

Zur Illustration der ermittelten neuroanatomischen Volumina der männlichen und weiblichen Patienten sowie der jeweiligen Kontrollprobanden wurden Boxplots mit den entsprechenden Mittelwerten, Standardfehlern und Varianzen erstellt (Abb. 3.2.1).

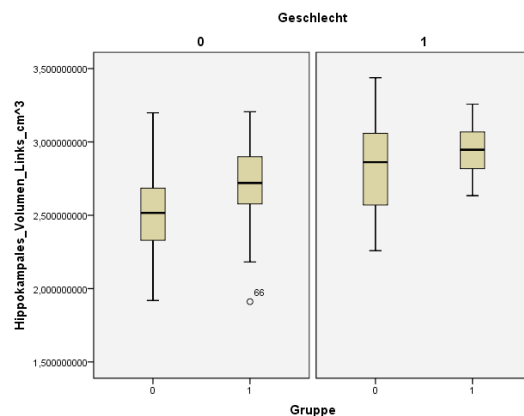
Abb.: 3.2.1

Graphische Veranschaulichung der nach Geschlechtern getrennten neuroanatomischen Volumina der Patienten- und der Kontrollgruppe (Gruppe 0: Kontrollgruppe, Gruppe 1: Patientengruppe; Geschlecht 0: weiblich, Geschlecht 1: männlich).

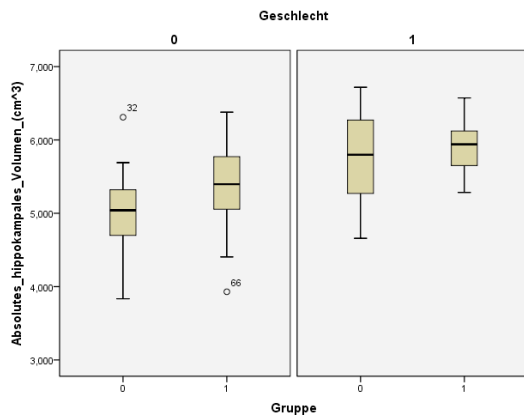
a) Hippokampales Volumen rechts



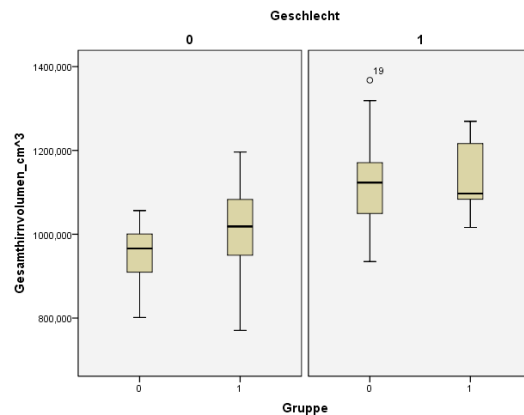
b) Hippokampales Volumen links



c) Absolutes hippocampales Volumen
(rechts + links)



d) Gesamthirnvolumen (TBV)



Durch einen Levene-Test auf Varianzgleichheit wurde das Gesamthirnvolumen (TBV) zwischen den nach Geschlechtern aufgeteilten Gruppen verglichen. Zwischen den männlichen Patienten und Probanden lag kein signifikanter Unterschied des TBV vor ($F = 1,402$, $p = .245$). Der daraufhin durchgeführte t-Test fiel ebenfalls nicht signifikant aus ($T = -.216$, $df = 32$, $p = .830$). Zwischen den weiblichen Patienten und Kontrollen hingegen ließ sich ein signifikanter Unterschied des TBV feststellen ($F = 4,450$, $p = .039^*$).

Im Rahmen eines allgemeinen linearen Modells wurde daraufhin untersucht, ob der Faktor Gruppe einen signifikanten Effekt auf das hippocampale Volumen innerhalb der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer bildete. Für letztgenannte wurde eine einfaktorielle multivariate ANOVA mit dem festen Faktor Gruppe und den abhängigen Variablen hippocampales Volumen links, hippocampales Volumen rechts und absolutes hippocampales Volumen durchgeführt.

Bei den Studienteilnehmerinnen wurde wegen des signifikanten Unterschieds des TBV zwischen Patientinnen und Probandinnen eine einfaktorielle multivariate ANCOVA mit den abhängigen Variablen hippocampales Volumen links, hippocampales Volumen rechts und absolutes hippocampales Volumen, dem festen Faktor Gruppe und der Kovariate Gesamthirnvolumen (TBV) berechnet. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.2.2 aufgeführt.

Tab. 3.2.2:

Ergebnis einer einfaktoriellen multivariaten ANCOVA zur Bestimmung eines möglichen Effekts des festen Faktors Gruppe auf das hippocampale Volumen bei weiblichen Patienten und Kontrollprobandinnen unter Berücksichtigung der Kovariate TBV.

	F-Wert	p-Wert
Hippokampales Volumen rechts	2,004	.162
Hippokampales Volumen links	2,538	.117
Absolutes hippocampales Volumen	2,379	.129

Legende: Der Effekt des festen Faktors Gruppe auf die abhängigen Variablen hippocampales Volumen links, hippocampales Volumen rechts und absolutes hippocampales Volumen ist jeweils als F- bzw. p-Wert einer multivariaten einfaktoriellen Varianzanalyse mit der Kovariate Gesamthirnvolumen (ANCOVA) angegeben.

Insgesamt bildete der Faktor Gruppe weder bei den männlichen noch bei den weiblichen Studienteilnehmern einen signifikanten Effekt auf das hippocampale Volumen.

Zusammenfassend zu sagen ist, dass die männlichen Patienten mit einer mittleren Differenz von $0,045 \text{ cm}^3$ ein nicht signifikant größeres Volumen des rechten (T = $-0,455$, $df = 32$, $p = .652$) und mit $0,014 \text{ cm}^3$ ein nicht signifikant größeres Volumen des linken Hippokampus (T = $-1,226$, $df = 32$, $p = .229$) im Vergleich zu männlichen Kontrollprobanden besaßen (s. Tab. 3.2.1). Da sich das TBV zwischen den männlichen Patienten und Kontrollen nicht signifikant unterschieden hatte, waren die Mittelwerte nicht durch das TBV korrigiert worden.

Bei den weiblichen Patienten war ein signifikant unterschiedlich großes TBV berechnet worden, welches eine Korrektur der Mittelwerte um das TBV erforderlich machte (Tab. 3.2.2). Im Vergleich der korrigierten Mittelwerte zwischen gesunden und erkrankten Frauen besaßen Patientinnen mit $0,104 \text{ cm}^3$ für den rechten, und mit $0,112 \text{ cm}^3$ für den linken einen nicht signifikant vergrößerten Hippokampus gegenüber gesunden Probandinnen. Diese Werte folgten aus einem im Rahmen einer Post-hoc-Untersuchung durchgeführten T-Test.

Tab. 3.2.3:

Vergleich der um das Gesamthirnvolumen korrigierten hippokampalen Volumina zwischen Patientinnen mit akuter unipolarer Depression und Kontrollprobandinnen mit Angabe eines möglichen Gruppenunterschiedes.

Durchschnittliches Volumen (cm³)	Weibliche Kontrollen MW (± SD)	Weibliche Patienten MW (± SD)	Gruppenunterschiede (p-Wert)
Hippokampales Volumen rechts (TBV-corr)	2,543 (± .507)	2,647 (± .507)	0,80
Hippokampales Volumen links (TBV-corr)	2,532 (± .486)	2,644 (± .486)	0,89
Gesamtes hippokampales Volumen (TBV-corr)	5,075 (± .970)	5,291 (± .970)	0,92

Legende: Die Strukturvolumina sind jeweils als Mittelwerte ± Standardabweichung in der Einheit (cm³) angegeben. Der Effekt des festen Faktors Gruppe auf die abhängigen Variablen (Volumen der jeweiligen um das TBV korrigierten hippokampalen Hirnstruktur) ist jeweils als p-Wert einer multivariaten einfaktoriellen Varianzanalyse angegeben.

3.3 Vergleich der Patientengruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich des COMT-Polymorphismus

Da bei jedem Studienteilnehmer die Allelkombination im Gen der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) auf Chromosom 22 q11.2 bestimmt wurde, war es zuerst wichtig zu sehen, wie deren Häufigkeit innerhalb der Patienten- und Kontrollgruppe verteilt ist. Die Frequenzen sind in Tabelle 3.3.1 zusammengefasst.

Tab.: 3.3.1

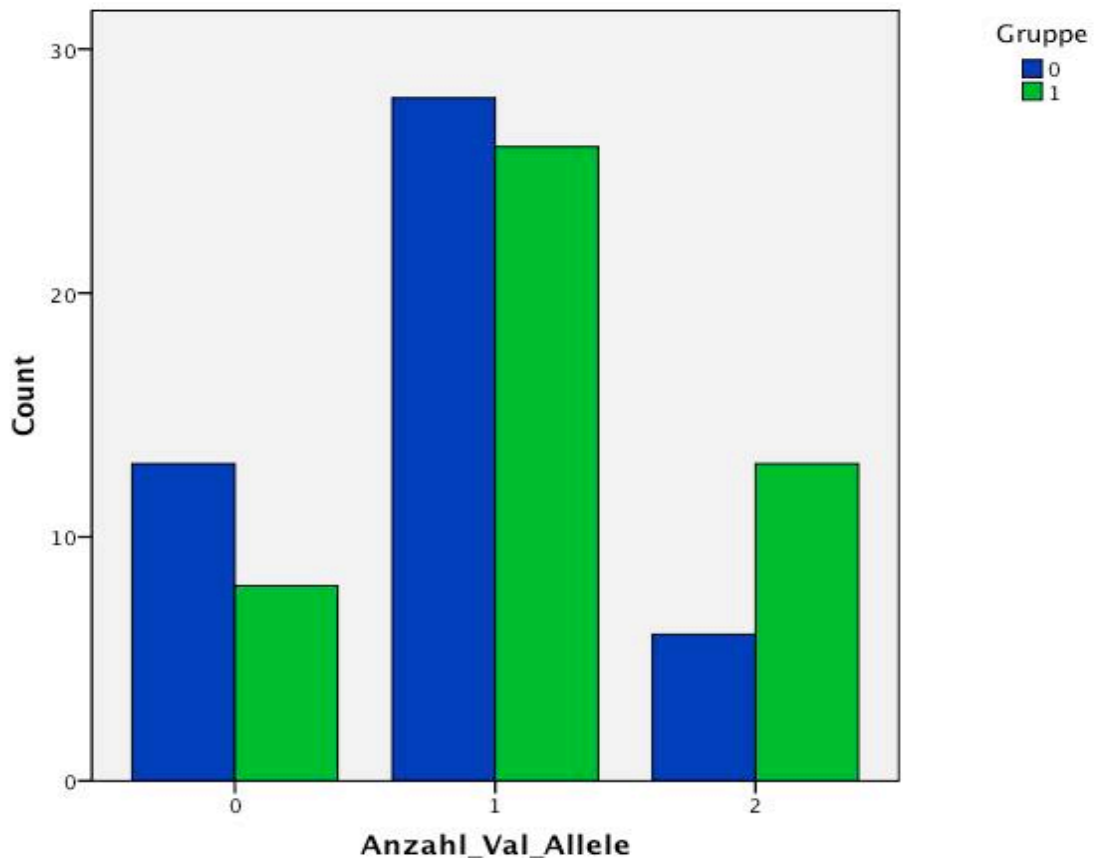
Deskriptive Statistik: Häufigkeit und Verteilung der Val-Allele zwischen den Gruppen.

Variable COMT (Anzahl Val-Allele)	Kontrollgruppe (n = 47)	Patientengruppe (n = 47)
2 (ValVal)	6	13
1 (ValMet)	28	26
0 (MetMet)	13	8

Während die Allelkombination ValMet (Anzahl Val-Allele = 1) zwischen den Patienten und Kontrollen annähernd gleich verteilt war (28 Kontrollprobanden : 26 Patienten), so besaßen mehr Gesunde die Kombination MetMet und damit keine Val-Allele (13 Kontrollprobanden : 8 Patienten). Fast doppelt so viele Patienten wie Kontrollen wiesen die Kombination ValVal (zwei Val-Allele) auf (13 Patienten : 6 Kontrollprobanden). Zur bildlichen Veranschaulichung dient die Abbildung 3.3.1.

Abb.: 3.3.1

Verteilung der Anzahl der Val-Allele zwischen den Gruppen (Gruppe 0: Kontrollgruppe, Gruppe 1: Patienten; Polymorphismus-Gruppe: 0 = MetMet, 1 = ValMet, 2 = ValVal).



Die Gruppen (Patienten vs. Gesunde) unterschieden sich bzgl. der Häufigkeit der Angehörigkeit zur ValVal-Gruppe nicht signifikant voneinander (Pearson's Korrelationskoeffizient = 3,232; $df = 1$; $p = .072$). Die Gruppen unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander bzgl. der Verteilung des ValMet-Genotypes (Pearson's Korrelationskoeffizient = 0,174; $df = 1$; $p = .677$) bzw. des MetMet-Genotypes (Pearson's Korrelationskoeffizient = 1,533; $df = 1$; $p = .216$). Diese Werte folgten aus einem Chi-Quadrat-Test.

Desweiteren wurde untersucht, ob sich die Polymorphismus-Gruppen innerhalb der Patientengruppe in ihrem hippocampalen Volumen unterscheiden. Im Folgenden wurden Mittelwerte (arithmetische Mittel) für die hippocampalen Volumina und das Gesamthirnvolumen bei den unterschiedlichen Genotyp-Gruppen innerhalb der Patientengruppe ermittelt. Diese Werte sind in Tab. 3.3.2 aufgeführt.

Tab. 3.3.2:

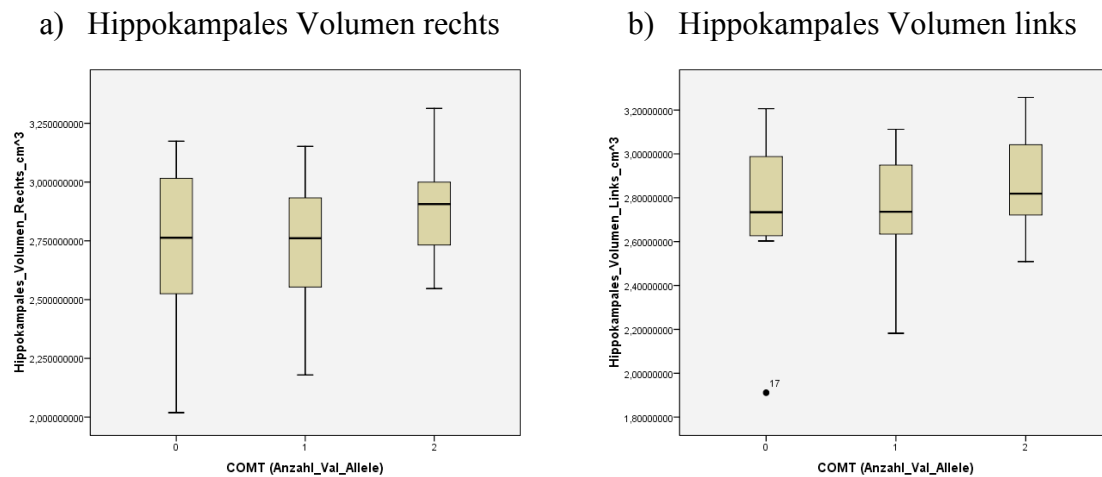
Deskriptive Statistik: Darstellung der hippocampalen Volumina bei depressiven Patienten mit unterschiedlichem Genotyp bzgl. des COMT-Polymorphismus.

Durchschnittliches Volumen (cm³)	ValVal (n = 13) MW (± SD)	ValMet (n = 26) MW (± SD)	MetMet (n = 8) MW (± SD)
Hippokampales Volumen rechts	2,899 (± 0.221)	2,725 (± .288)	2,725 (± .372)
Hippokampales Volumen links	2,862 (± .216)	2,735 (± .282)	2,727 (± .390)
Absolutes hippocampales Volumen	5,763 (± .416)	5,46 (± .56)	5,453 (± .754)
Gesamthirnvolumen (TBV)	1096,28 (± 10,019)	1031,306 (± 10,036)	1062,244 (± 14,088)

Das durchschnittliche rechte und linke hippocampale Volumen ist für die drei unterschiedlichen Polymorphismusgruppen anhand von Boxplots in der Abb 3.3.2. illustriert.

Abb. 3.3.2:

Graphische Darstellung der neuroanatomischen Volumina bei Patienten mit aktueller unipolarer Depression, getrennt nach Genotyp bzgl. des COMT-Polymorphismus (COMT 0: MetMet; COMT 1: ValMet; COMT 2: ValVal).



Die unterschiedlichen Genotyp-Gruppen innerhalb der Patientengruppe unterschieden sich nicht signifikant bzgl. des Gesamthirnvolumens ($F = 1,599$; $p = .214$), wie aus einem T-Test hervorging. Aus diesem Grunde wurden die Mittelwerte nicht durch das Gesamthirnvolumen korrigiert, und es folgte in einer nachfolgenden Varianzanalyse keine Berücksichtigung dessen als Kovariate.

Um festzustellen, ob der COMT-Polymorphismus, und damit die Anzahl der Val-Allele, einen Effekt auf das hippocampale Volumen innerhalb der Patientengruppe ausübt, wurde eine einfaktorische multivariate Varianzanalyse (ANOVA) mit dem festen Faktor COMT (Anzahl_Val-Allele) und den abhängigen Variablen hippocampales Volumen rechts, hippocampales Volumen links und absolutes hippocampales Volumen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.3.3 festgehalten.

Tab.: 3.3.3

Effekte des festen Faktors COMT (Anzahl_Val-Allele) auf das neuroanatomische hippocampale Volumen bei Patienten mit akuter unipolarer Depression.

	COMT F-Wert (p-Wert)
Hippokampales Volumen rechts	1,739 (.187)
Hippokampales Volumen links	.963 (.390)
Absolutes hippocampales Volumen	1,378 (.263)

Legende: Die Effekte sind jeweils als F-Werte (p-Werte) einer einfaktoriellen multivariaten Varianzanalyse (ANOVA) mit dem festen Faktor COMT) und den abhängigen Variablen Hippokampales Volumen rechts, Hippokampales Volumen links und Absolutes hippocampales Volumen angegeben.

Die Einteilung in die COMT-Gruppe (Anzahl Val-Allele) hatte keinen signifikanten Effekt auf das linke, rechte oder das gesamte hippocampale Volumen. Wie den hippocampalen Mittelwerten in der Abbildung 3.3.2 zu entnehmen ist, scheint es dennoch einen, wenn auch nicht signifikanten, Trend zum kleineren hippocampalen Volumen bei depressiven Patienten mit einem (ValMet-Polymorphismus) oder zwei (MetMet-Polymorphismus) Met-Allelen zu geben.

Eine im Anschluss durchgeführte Post-hoc-Testung nach Bonferroni führte multiple Vergleiche der COMT-Gruppen bzgl. ihrer hippocampalen Volumina durch und prüfte diese auf Signifikanz. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3.4 dargestellt.

Tab. 3.3.4:

Post-hoc-Testung: Multiple Vergleiche des hippocampalen Volumens zwischen den COMT-Genotypgruppen (Post-hoc-Test nach Bonferroni).

Abhängige Variable	(I) COMT (Anzahl_ Val Allele)	(J) COMT (Anzahl_ Val Allele)	Mittlere Differenz (I-J)	Standard -fehler	Signifikanz (p-Wert)
Hippokampales Volumen rechts (cm ³)	0	1	-0,153	0,011	1
		2	-0,175	0,013	0,548
	1	0	0,153	0,011	1
		2	-0,175	0,098	0,241
	2	0	-0,175	0,013	0,548
		1	0,175	0,098	0,241
Hippokampales Volumen links (cm ³)	0	1	-0,815	0,012	1
		2	-0,163	0,013	0,893
	1	0	0,815	0,012	1
		2	-0,013	0,097	0,59
	2	0	0,013	0,013	0,893
		1	0,013	0,097	0,59

Wie der Tab. 3.3.4 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die durchschnittlichen hippocampalen Volumina, getrennt nach COMT-Genotyp-Einteilung, nicht signifikant voneinander.

Zusammenfassend zu sagen ist, dass wir einen, wenn auch nicht signifikanten, Trend zur häufigeren Verteilung des ValVal-Genotyps bei Patienten mit akuter unipolarer Depression im Vergleich zu Kontrollprobanden beobachteten. Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Risiko-Genotyp ValVal, der Erkrankung der akuten unipolaren Depression und hippocampalem Volumen nachgewiesen.

4 DISKUSSION

4.1 Material und Methoden

4.1.1 Stichproben

Bei den an dieser Studie teilnehmenden Personen handelt es sich um eine äußerst sorgfältig ausgewählte Studienpopulation. Die depressiven Patienten wurden von erfahrenen Psychiatern aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Münster diagnostiziert und die Schwere der Depression anhand standardisierter Ratingskalen anhand der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) beurteilt und ab einem Wert von ≥ 18 in die Studie eingeschlossen. Bei den gesunden Kontrollprobanden handelt es sich um eine Gruppe, die sich auf Grund einer Zeitungsannonce zur Teilnahme an der Studie anbot, und stammte aus der Bevölkerung von Münster und Umgebung. Die Selbstbeurteilungsskala (Beck Depression Inventory, BDI) stellte sicher, dass bei den Kontrollprobanden keine depressive Erkrankung vorlag, die eine Teilnahme an der Studie verhindert hätte. Ein BDI-Wert von ≥ 11 führte zu einem Ausschluss von der Studie. Der durchschnittliche Mittelwert des BDI der gesunden Probanden nahm lediglich den Wert 2,54 ($\pm 3,05$) ein.

Die Patienten und Normalprobanden wurden innerhalb eines umfassenden Matching-Prozederes geschlechts- und altersangepasst. So konnte ein fast gleiches Durchschnittsalter zwischen der Patienten- (37,8 $\pm 11,7$ Jahre) und Kontrollgruppe (37,7 $\pm 10,7$) erreicht werden. Das Alter der Studienteilnehmer bewegte sich in einer Spanne von 20 bis 59 Jahren innerhalb beider Gruppen. Mit einem fast doppelt so großen Anteil an Frauen an der Studie (17 Männer : 30 Frauen pro Gruppe) spiegelt sie die epidemiologischen Daten der Erkrankung der unipolaren Depression amerikanischer

und europäischer Bevölkerungen wider (Bierut LJ et al., 1999) und bildet damit eine für die Erkrankung der unipolaren Depression repräsentative Population (s. 1.3.3).

Zwischen der durchschnittlichen Anzahl an Bildungsjahren kam es ebenfalls zu ähnlichen Mittelwerten zwischen den Gruppen (Patienten: $14,3 \pm 1,9$ Jahre; Kontrollen $15,8 \pm 2,0$ Jahre).

Durch einen Ausschluss auf Grund neurologischer Abnormalitäten, Substanzmissbrauch, vorausgegangener Elektrokrampftherapie, einem Alter von ≥ 60 Jahren und der Einnahme von Benzodiazepinen konnte sichergestellt werden, dass eine mögliche Reduktion von Hirnsubstanz nicht durch diese Faktoren bedingt war.

4.1.2 Morphometrisches Einzeichnen des Hippokampus

Die dieser Studie zugrunde liegenden MRT-Daten wurden im Rahmen einer äußerst feinschichtigen Untersuchung erhoben. Der verwendete Magnet-Resonanz-Tomograph (Gyrosan Intera 3.0 T MR System, Philips, Best, The Netherlands) lieferte uns hochaufgelöste Bilder mit einer Auflösung von $0,5 \times 0,5 \times 0,5 \text{ mm}^3$. Während einer jeden Datenerhebung wurde dieselbe spezielle Kopfstütze verwendet, um unausweichliche minimale Bewegungen der Patienten und Probanden einzudämmen.

Bei der von uns durchgeführten manuellen Segmentierung des Hippokampus handelt es sich aktuell um den Goldstandard zur Erfassung der ROI (region of interest) im menschlichen Gehirn, da kein anderes Verfahren mit der Exaktheit arbeitet, mit der ein professionell trainierter Rater den Hippokampus einzeichnet (Crum WR et al., 2001; Woods RP, 2003). Mit jeweiligen Werten von $> 0,95$ für Cronbachs Alpha sowohl für die Intrarater- als auch für die Interrater-Reliabilität verfügt das zuvor in unserer Arbeitsgruppe entwickelte optimierte Segmentierprotokoll über eine äußerst hohe Reliabilität.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Hippokampales Volumen und akute Depression

Seit 1993 wird das Volumen des Hippokampus bei Patienten mit unipolarer Depression mit dem Ziel untersucht, mögliche Volumenunterschiede im Vergleich zu gesunden Normalprobanden zu definieren.

In unserer Studie wurde das hippokampale Volumen von 47 Patienten mit akuter unipolarer Depression und 47 alters-, geschlechts- und bildungsangepassten Normalprobanden auf feinschichtigen MRT-Bildern mittels des manuellen hippokampalen Segmentiervorgangs veranschaulicht, berechnet und rechnerisch gegenübergestellt. Es konnten keine signifikanten Volumenunterschiede im rechten und linken Hippokampus zugunsten einer Volumenreduktion bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden gefunden werden. Auch nach einer nach Geschlechtern getrennten Analyse und unter Berücksichtigung des Gesamthirnvolumens konnten keine signifikanten Volumenunterschiede detektiert werden.

Die Ergebnisse dieser Studie unterscheiden sich von denjenigen Studien, die einen signifikanten Unterschied im hippokampalen Volumen der an Depression erkrankten Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden fanden. Sheline (Sheline YI et al. 1996, 1999) als auch Bremner (Bremner JD et al., 2000) maßen bilateral kleinere Hippokampi bei depressiven Patienten im Vergleich zu Gesunden, während andere Forschungsgruppen diesen Effekt isoliert auf der linken (Bremner JD et al., 2002) bzw. auf der rechten (Bell-McGinty S et al., 2002; Steffens DC et al., 2000) Seite darstellen konnten. Auch die Metaanalysen von Videbech und Ravnkilde (Videbech P et Ravnkilde B, 2004) sowie von Sheline und Kollegen (Sheline YI et al., 2002) konnten durchschnittlich eine hippokampale Volumenreduktion von 8-10% (Videbech) bzw. 8-19% (Sheline) bei Depressiven aufzeigen. Unsere Studie befindet sich dennoch in Übereinstimmung mit den Daten einiger Untersuchungen, die ebenfalls keine

signifikanten hippocampalen Volumenunterschiede zeigten (Axelson DS et al., 1993; Vakili K et al., 2000; Rusch BD et al., 2001; Posener JA et al., 2003).

Mehrere Gründe könnten eine Erklärung für die abweichenden Ergebnisse unserer Studie von den Studien mit Positivergebnissen liefern.

Die Studie von Sheline et al. (1996) zeigte eine hippocampale Volumenreduktion in beiden Hippokampi depressiver Patienten. Bei genauerer Betrachtung der Studienteilnehmer fallen erhebliche Unterschiede in den demographischen Merkmalen auf. Während unsere Studienteilnehmer ein durchschnittliches Alter von 37,8 (Patienten) bzw 37,7 (Kontrollprobanden) Jahren aufwiesen, bestand der Altersdurchschnitt in der Studie von Sheline mit 68,5 Jahren deutlich darüber. Der Faktor Alter könnte insofern einen Teil der Diskrepanzen zwischen den Befunden erklären, als dass eine hippocampale Atrophie ein chronisch fortschreitender Prozess ist und erst im mittleren oder höheren Alter detektierbar ist (Rusch BD et al., 2001). Dafür spricht die Hypothese, dass Patienten des höheren Alters eine längere Zeit einem erhöhten Kortisolspiegel ausgesetzt waren, was zu einer neuroanatomischen hippocampalen Volumenreduktion hat führen können (Vakili K et al., 2000). Auch McKinnon et al. (2009) stellten kürzlich im Rahmen ihrer Metaanalyse fest, dass sich die hippocampalen Volumina zwischen jungen erwachsenen Patienten und Kontrollen nicht unterschieden, während deutliche Volumenreduktionen bei depressiven Patienten im mittleren Alter gegenüber Kontrollprobanden in derselben mittleren Altersklasse festzustellen waren (McKinnon MC et al., 2009). Eine mögliche Erklärung dieser Beobachtung ist, dass jüngere Patienten eine kürzere Krankheitsbelastung im Vergleich zu älteren Patienten erfahren hatten und weniger morphologische Konsequenzen einer lang anhaltenden Krankheit demonstrierten (Campbell S et al., 2004). Begründet sei diese Annahme wiederum dadurch, dass die an eine protrahierte Major Depression gekoppelte Hyperkortisolämie (Sapolsky RM, 2000) häufiger im fortgeschrittenen Alter auftauche (O'Brien JT et al., 1996). McKinnon hält fest, dass die hippocampalen voluminalen Differenzen am deutlichsten im mittleren Alter auffallen und sich dann abschwächen, wenn beide Gruppen altern. Eine Studienpopulation im hohen Alter birgt auch die Gefahr, dass eine eventuelle Volumenreduktion nicht durch eine Depression sondern durch komorbide Erkrankungen bedingt oder teilbedingt ist. Schließlich tritt

eine Depression des höheren Lebensalters vornehmlich parallel mit medizinischen und neurologischen Erkrankungen auf (Sheline YI et al., 2002), welches eine Ursachenzuschreibung einer neuroanatomischen Volumenreduktion erschwert oder verhindert. Aus diesen Gründen wurden in unserer Studie nur Teilnehmer bis zum 59. Lebensjahr eingeschlossen. Der große Unterschied im relativ jungen Durchschnittsalter könnten zu dem Negativergebnis unserer Studie beigetragen haben bzw. das sehr hohe Durchschnittsalter anderer Studien erklärt möglicherweise deren positive Befunde.

Ein anderer, möglicherweise ausschlaggebender Faktor ist die Erkrankungsdauer, das heißt die Zeit, die seit der ersten Erkrankungsepisode verstrichen ist. Im Rahmen ihrer 2009 veröffentlichten Metaanalyse kamen McKinnon et al. zu dem Entschluss, dass nur dann hippokampale Volumenreduktion bei depressiven Patienten gefunden wurden, wenn entweder die Erkrankungsdauer ein Minimum von 2 Jahren betrug oder der bzw. die PatientIn mehr als eine Krankheitsepisode durchlitten hatte. Dieser Effekt galt jedoch nur für Patientenkollektive mit Kindern, Erwachsenen und Patienten des hohen Alters, nicht jedoch für junge Erwachsene (McKinnon MC et al., 2009). Der Durchschnittswert an depressiven Krankheitsepisoden der Patientengruppe unserer Studie betrug 4,13, während die durchschnittliche Krankheitsdauer einen Wert von 100,37 Wochen einnahm. Elf, und damit fast ein Viertel unserer Patientengruppe, litt jedoch an einer erstmalig aufgetretenen Episode einer unipolaren Depression, was möglicherweise wesentlich zu unseren negativen Befunden beigetragen hat. Zwei Studien berichteten eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem linken Hippokampusvolumen und der Krankheitsdauer (MacMaster FP et Kusumakar V, 2004; Caetano SC et al., 2004). Diese Beobachtung findet Übereinstimmung mit einer früheren Studie, die eine logarithmische Beziehung zwischen hippokampalem Volumen und der Dauer einer unipolar depressiven Erkrankung bei erwachsenen Patienten postulierte (MacQueen GM et al., 2003). Sheline und Kollegen nahmen sich 1999 in einer separaten Studie diesem Thema an und hielten ebenfalls fest, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Gesamtkrankheitsdauer und hippokampaler Volumenreduktion bei unipolar depressiven Personen bestehe (Sheline YI et al., 1999). Diese Annahme wurde von Videbeck und Kollegen 2004 insofern bestätigt, als dass sie eine Assoziation zwischen der Gesamtanzahl depressiver Episoden und hippokampaler

Volumenreduktion erkannten (Videbech P et Ravnkilde B, 2004). Die quantitative Korrelation zwischen Depressionsdauer und hippocampalem Volumen kann möglicherweise durch eine Kausalkette erklärt werden, in der schwerwiegendere morphologische Veränderungen im Hippokampus dann eintreten, wenn die Krankheitsdauer, und damit die Dauer abnormaler Glukokortikoid-Konzentration, steigen. In Tierstudien konnte dieser Effekt direkt nachgewiesen werden (Sapolsky RM et al., 1986; Reagan LP et McEwan BS, 1997), da wiederholter Stress in einer Schädigung des Hippokampus resultierte. Lupien und Kollegen lieferten Beweise dafür, dass eine dauerhaft erhöhte Glukokortikoid-Konzentration bei normalen älteren Menschen eine hippocampale Atrophie und Gedächtnisdefizite zur Folge habe (Lupien SJ et al., 1998). Die Aussage dieser Studien, in denen chronisch erhöhte Glukokortikoid-Level die hippocampalen Neuronen schädigten, ist jedoch abhängig von der Annahme, dass Depression mit einer Dysregulation des Glukokortikoidsystems assoziiert ist. Vor über 40 Jahren wurde diese Beobachtung erstmalig gemacht (Gibbons J and McHugh P, 1962). Seither wurde Hyperkortisolismus und die Resistenz gegenüber negativen Feedback-Schleifen während unipolarer Depression ausgiebig untersucht, um beispielsweise die relativen Beiträge der adrenalen Hypersensibilität gegenüber ACTH (Adrenokortikotropes Hormon) (Amsterdam J et al., 1989), der hypophysären Resistenz gegenüber Glukokortikoid-Feedback-Regulation (Holsboer F et al., 1987) und der hypophysären Hypersensibilität gegenüber CRF (corticotropin releasing factor) und anderen Hormonen (Gold P et al., 1984) zu bestimmen. All diese Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Hypothalamus-Hypophysen-Achsen-Dysregulation im Rahmen der unipolaren Depression wiederholte Episoden an Hyperkortisolämie hervorruft, welche in hippocampaler Neurotoxizität resultiert. Die Voraussetzung für die Detektion hippocampaler Volumenschrumpfung wäre nach dieser Hypothese ein erhöhter Kortisolspiegel. Da bei unseren Patienten ein solcher nicht bestimmt wurde und kein Dexamethason-Suppressions-Test durchgeführt wurde, ist schwer zu sagen, ob überhaupt die biochemische Voraussetzung für eine Volumenreduktion im Hippokampus gegeben war.

Ein weiterer Faktor, der nicht nur zu den Negativbefunden unserer Studie sondern auch zur allgemeinen Heterogenität der Studienergebnisse beitragen kann, ist der der Veränderung des Hippokampus durch antidepressiv wirkende Medikation. Eine Studie

hat herausgefunden, dass längere Zeiträume, die ohne die Behandlung mit Antidepressiva abliefen, mit einer Verkleinerung des hippocampalen Volumens assoziiert sind, während keine signifikante Beziehung zwischen dem hippocampalen Volumenverlust und der Erkrankungszeit, in der Antidepressiva eingenommen wurden, besteht (Sheline YI et al., 2003). Alle Personen unseres Patientenkollektivs nahmen zum Zeitpunkt ihrer MRT-Aufnahme Antidepressiva. Zum größten Teil handelte es sich dabei um SSRIs (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) und NSSRIs (Nichtselektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer). Saylam und Kollegen, die im Gegensatz dazu nur medikamentös unbehandelte Patienten in ihre Studie eingeschlossen hatten, fanden signifikant kleinere hippocampale Volumina im linken Hippokampus vor (Saylam C et al., 2006). Dabei handelte es sich sowohl um primär unmedizierte Personen, als auch um Patienten, die vor der MRT-Datenerhebung ein 4-wöchiges arzneimittelfreies Intervall einhielten. Die Tatsache, dass die Patienten unserer Studie ausnahmslos mit SSRIs oder NSSRIs mediziert waren, könnte einen Teil der Diskrepanz der unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Begründet ist diese Annahme durch die Beobachtung, dass Antidepressiva neuroprotektive Wirkung entfalten und möglicherweise strukturelle Abnormalitäten, wie die der hippocampalen Volumenschrumpfung regulieren oder umkehren (Miguel-Hidalgo JJ et Rajkowska G, 2002). Anhand von Tierstudien konnte bereits gezeigt werden, dass Dendriten und ihre Verästelungen plastische morphologische Veränderungen nach der Behandlung mit diversen Antidepressiva durchmachen. Beispielsweise verursacht bereits die kurz andauernde Behandlung mit den SSRIs Fluoxetin und Fluvoxamin und dem Trizyklikum Desipramin einen signifikanten Anstieg in der dendritischen Verästelungsdichte im Stratum radiatum der hippocampalen Region CA1 und des Gyrus dentatus. Nach kurzer Behandlungsdauer steigern die Antidepressiva die Gesamtlänge der sekundären Dendriten in der Region CA1, während Fluoxetin und Desipramin auch die Anzahl der sekundären Dendriten erhöhen (Norrholm SD et Ouimet CC, 2000). Auch das Trizyklikum Amitriptylin und der 5-HT₂-Serotonin-Rezeptor-Blocker Mianserin beheben den Verlust des Dendritenbaumes im Rattenhippokampus nach der Ablation des Bulbus olfactorius (olfaktorische Bulbektomie ist eines der Tiermodelle für bestimmte Aspekte der Depression) (Norrholm SD et Ouimet CC, 2001).

Die molekularen und zellulären Mechanismen, die für die neuronalen und glialen strukturellen Veränderungen durch Antidepressiva verantwortlich sind, sind noch nicht eindeutig erforscht. Erste Studien haben gezeigt, dass die langanhaltende Behandlung mit Antidepressiva die Expression des BDNF (brain derived neurotrophic factor) und den Transkriptionsfaktor CREB (camp response element binding protein) im Hippokampus von Nagern verstärkt (Duman RS et al., 1997). CREB allein potenziert die Expression von BDNF. In manchen Tierstudien entfaltete BDNF eine den Antidepressiva ähnliche Wirkung (Siuciak JA et al., 1997), und Antidepressiva verhierten die Down-Regulation des BDNF als Antwort auf Stress (Nibuya M et al., 1995; Nibuya M et al., 1996). Außerdem erhöht die lange Einnahme von Antidepressiva die Überlebensrate von Zellen, die im Hippokampus generiert werden (Malberg JE et al., 2000). Auch im Gyrus dentatus können Antidepressiva die stress-induzierte Reduktion der Neurogeneserate verhindern (Malberg JE et al., 2001). Die Verbindung zwischen Antidepressiva und der Expression von BDNF wurde bisher einzig im Hippokampus beobachtet.

Obwohl Tiermodelle oben dargestellte neuroprotektive Effekte der Antidepressiva aufzeigten, kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass diese morphologischen Veränderungen bei den medizierten depressiven Personen unserer Studie eingetreten sind. Bisher fehlen Studien des menschlichen Gehirns mit der Fragestellung, ob die Behandlung mit Antidepressiva die Depressions-assoziierten strukturellen Veränderungen beheben kann. Auch Postmortem-Studien des menschlichen Gehirns haben noch keine eindeutigen Ergebnisse zu diesem Thema geliefert. Der Vergleich zwischen den Tierstudien und unserer Studie ist daher schwierig, auch, wenn es eindeutige Belege dafür gibt, dass BDNF und andere neurotrophische Faktoren morphologische Veränderungen im Dendritenbaum und in Axonen induzieren und regulieren (Horch HW et al., 1999; Kishino A et al., 1997; Lom B et Cohen-Cory S, 1999; McAllister AK et al., 1997; Mamounas LA et al., 1995).

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass ein Großteil der Diskrepanz zwischen den Studienergebnissen zum Thema Depression und hippocampaler Volumenreduktion durch die unterschiedlichen Stichproben erklärt werden kann. Das sehr geringe Durchschnittsalter unserer Probanden, die teilweise kurze Krankheitsgeschichte und

gerine Episodenanzahl sowie das Einbeziehen von mit Antidepressiva medizierten depressiven Patienten könnten die Negativbefunde unserer Studie begründen.

4.2.2 COMT-Polymorphismus in Zusammenhang mit hippocampalem Volumen und unipolarer Depression

Das COMT-Gen wurde als möglicherweise prädisponierendes Gen für eine Reihe von psychiatrischen Krankheiten wie der Depression untersucht. In unserer Studie wurde analysiert, ob Unterschiede in der Verteilung der durch den Single-Nukleotid-Polymorphismus verursachten verschiedenen Genotypen Val/Val, Val/Met und Met/Met zwischen den akut depressiven Patienten und den gesunden Normalprobanden vorhanden sind. Ferner wurde nachgeforscht, ob ein Zusammenhang zwischen den drei Genotypen und hippocampalem Volumen besteht.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass mehr als doppelt so viele Patienten wie Gesunde die Allel-Kombination ValVal aufzeigten, während sich die Genverteilung jedoch nicht signifikant zwischen den Gruppen unterschied. Die Allelvariation ValVal ist mit der höchsten COMT-Aktivität verbunden und unterstützt die Ergebnisse von Massat und Kollegen, die in einer großen multizentrischen Studie eine Assoziation zwischen dem COMT-Val-Allel und Depression nachweisen konnten (Massat I et al., 2004). Für diese Hypothese spricht die Überlegung, dass das COMT-Val-Allel und besonders der homogene Val/Val-Genotyp ein modifizierendes Gen darstellen, welches zur Erkrankung der Depression prädisponiert oder ein Linkage Disequilibrium darstellt. Letzteres würde bedeuten, dass die Gene auf Grund einer Kopplung indirekt verbunden sind und daher nicht frei rekombinieren. Ein früherer Bericht zeigte ebenfalls, dass der homozygote Genotyp Val/Val mit einer 3- bis 4-fachen Erhöhung der COMT-Enzymaktivität einhergeht (Lotta T et al., 1995). Individuen mit dem Val/Val-Genotyp scheinen als Folge der erhöhten katabolischen Enzymaktivität erniedrigte Level an transsynaptischen Katecholaminen aufzuweisen – ein Zustand, der einen anerkannten Mechanismus in der Pathogenese der unipolaren Depression darstellt. In einer anderen

Studie wurde bewiesen, dass das - oftmals mit der Erkrankung Depression einhergehende- Persönlichkeitsmerkmal des Neurotizismus - eine Assoziation mit dem gleichen Genotyp (Val/Val) der COMT darstellt (Eley TC et al., 2003). Wichtig ist jedoch anzuerkennen, dass diese Genvariation auch die Suszeptibilität für andere psychiatrische Erkrankungen beeinflusst. Dies könnte so erklärt werden, dass sie den Anstoß für mehrere physiologische Abnormalitäten gibt, die separat die Entwicklung anderer Krankheiten unterstützen, oder sie ruft ein einzelnes Defizit hervor, welches diesen Erkrankungen gemeinsam ist. Es wurde berichtet, dass der gleiche Polymorphismus die exekutive Funktion und Physiologie des präfrontalen Kortex in negativer Weise beeinflusst, vermutlich begründet durch die erniedrigte präfrontale Dopaminkonzentration (Goldberg et al., 2003; Mattay et al., 2003; Bruder et al., 2005). Verbunden mit der gestörten präfrontalen Funktion stellt das COMT-Val-Allel beispielsweise einen Risikofaktor für Schizophrenie dar (Egan MF et al., 2001).

Desweiteren wurde in dieser Studie untersucht, ob die drei verschiedenen COMT-Genotypen einen signifikanten Effekt auf das hippocampale Volumen bei Patienten mit akuter unipolarer Depression ausüben. Ein solcher konnte nicht nachgewiesen werden. Während Met/Met-Genotypen das kleinste Volumen zeigten, war der Val/Val-Genotyp mit einem, wenn auch nicht signifikant, größeren Volumen assoziiert.

Die Ergebnisse einer jüngst veröffentlichten Studie zu diesem Aspekt konnten damit nicht repliziert werden. Cesara und Kollegen detektierten ein deutlich geringeres hippocampales Volumen bei homozygoten Trägern des COMT-Val-Allels (Cesara A et al., 2008), wobei Met/Met-Träger ein wesentlich größeres Volumen aufwiesen. Sie spekulierten, dass eine Vergrößerung des Volumens durch die strukturelle Langzeit-Konsequenz einer intensivierten neuronalen Aktivität verursacht sei, welche einer Veränderung der dopaminogenen Neurotransmission durch den COMT Val^{108/158}Met-Polymorphismus entgegenwirke.

4.3 Limitationen der Studie

Wie alle anderen Querschnittstudien kann unsere Studie keine Aussagen über Kausalität machen. Da unsere Patienten während einer akuten Episode der unipolaren Major Depression radiologisch untersucht wurden, kann diese Studie keine Information darüber liefern, ob die morphologische Struktur ihrer Hippokampi Voraussetzung für reversible Begleitumstände einer akuten Episode oder eine andauernde Charakteristik der Erkrankung darstellt. Auch die Frage, ob die bei allen Patienten vorhandene pharmakologische Behandlung mit Antidepressiva zu einer Vergrößerung ihrer Hippokampi im Vergleich zu dem Zeitpunkt vor der ersten Medikation geführt hat, ist auf Grund der einzelnen Momentaufnahme nicht beurteilbar. Nur im Rahmen einer Longitudinalstudie, etwa mit einer ersten Aufnahme vor Beginn der medikamentösen Therapie und weiteren Aufnahmen nach einer festgelegten Behandlungsdauer, wäre es möglich, Kausalzusammenhänge festzustellen.

In den in dieser Studie durchgeführten Volumenvergleichen zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe ist jeweils das absolut gemessene Gesamtvolumen der rechten und linken Hippokampi in die Rechnungen eingeflossen. Dabei ist es möglich, dass eine mögliche signifikant unterschiedliche Formveränderung bzw. Veränderung eines Teilvolumens übersehen wurde. Morphometrische Form-Analysen sind notwendig, um die einzelnen strukturellen Bereiche des Hippokampus in einem dreidimensionalen form-bezogenen Vergleich gruppenweise gegenüberzustellen. Ferner ist festzuhalten, dass Studien über radiologisch detektierbare Volumenveränderungen nicht mit neuropathologischen Studien, die direkte Zellzählungen durchführen, gleichzusetzen sind. Nur letztere können den direkten Beweis für Zelluntergang liefern.

Die größte Limitation in Bezug auf unsere COMT-Polymorphismus-Untersuchung besteht in der für eine genetische Studie sehr kleinen Studienpopulation. Systematische Genuntersuchungen, die mehrere hundert oder tausend Probanden einschließen, werden nötig sein, um Aussagen über die Verteilung der Genotypen des COMT-Polymorphismus und seine Assoziation zu hippokampalem Volumen zu machen. Wegen der ethisch bedingten ungleichmäßigen Verteilung dieser Allele sollten diese

Untersuchungen in verschiedenen Ländern und Städten erfolgen, um mögliche Center-Effekte zu berücksichtigen.

4.4 Ausblick

Trotz der in den letzten Jahren durchgeführten großen Anzahl an hippokampalen Volumenuntersuchungen bei depressiven Patienten gibt es nur sehr wenige, die als Longitudinalstudie durchgeführt wurden. Um der Frage nachzugehen, ob eine unipolare Major Depression eine Schrumpfung des Hippokampus zur Folge hat oder ob Personen mit kleineren Hippokampi prädisponiert für diese Erkrankung sind, sind zukünftig Longitudinalstudien dringend erforderlich. Nur so können Aussagen über Kausalität und Risiko getroffen werden.

Im Rahmen von diesen Longitudinalstudien sollten die verschiedenen Forschungsgruppen Einigkeit darüber erzielen, wie die Patientstichproben zusammengesetzt und welche methodischen Verfahren angewandt werden. Durch eine Übereinstimmung dieser Faktoren wäre es möglich, die Diskrepanzen der MRT-Studien, die sowohl durch Differenzen in der Methodik einschließlich der Akquisitionstechnik, Segmentierregeln, Messungstechniken als auch durch unterschiedliche Stichprobenauswahl wie Chronizität und Stärke der Erkrankung, Alter und Größe der Gruppe begründet sind, teilweise einzudämmen. Als Folge könnte in Zukunft eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse erreicht werden.

Ferner sollte systematisch zwischen Patienten differenziert werden, die mit Antidepressiva behandelt wurden und denen, die bisher unmediziert sind. Falls die hippokampale Volumenreduktion eine Konsequenz der unbehandelten Major Depression darstellt, wird die Sekundärprophylaxe zur Prävention einer hippokampalen Schädigung wichtig werden.

Desweiteren werden Studien in Hochrisiko-Populationen, etwa bei Verwandten ersten Grades von erkrankten Personen, bei der Ermittlung helfen, ob fokale strukturelle oder

funktionelle Veränderungen genetischen Ursprungs sind und ob sie der Depression vorausgehen oder ihr folgen.

Trotz einer ständigen Verbesserung der Bildgebungstechnologie ist das Verständnis der Organisation der Hirnsysteme durch das Fehlen von non-invasiven Untersuchungen der neuronalen Kommunikationskreise zwischen den einzelnen funktionellen Regionen eingegrenzt. Die kürzlich entwickelte, nicht-invasive Technik des neuronalen Fiber-Trackings, welche die unterschiedliche Wasserdiffusion untersucht, wird zukünftig durch die Darstellung der neuronalen Leitungsbahnen einen anschaulicheren Einblick in die neuropathologisch veränderten Systeme während der akuten unipolaren Depression gewähren. Auch die stets improvisierende Methode der automatisierten Gewebe-Segmentation (automated tissue segmentation) wird schnellere und standardisierte Volumenuntersuchungen liefern.

Ferner wird es wichtig sein, strukturelle Volumenstudien in Verbindung mit der funktionellen Bedeutung dieser untersuchten Strukturen zu bringen. Durch die Kombination von MRT und funktionellen Bildgebungsverfahren wie PET (Positronen-Emissions-Tomographie), fMRI (functional magnetic resonance imaging), SPECT (Single-Photon-Emissionscomputertomographie) wird eine präzisierte Lokalisierung von pathologischen Veränderungen in der Durchblutung, dem Metabolismus und der den Neurotransmitter-Rezeptoren detektierbar sein. Ergänzende post-mortem Untersuchungen in großer Zahl werden die Möglichkeit bieten, ultrastrukturelle volumetrische und funktionelle Veränderungen zu erkennen.

Diese integrierten Modelle werden das Verständnis von einem möglichen neuropathologischen Korrelat der Krankheit der unipolaren Depression erweitern und den Anstoß für neue Therapiemöglichkeiten geben.

Zur Erfassung des genauen Zusammenhanges zwischen Depression, hippocampalem Volumen und den verschiedenen Genotypen des COMT-Polymorphismus sollten Studien mit großer Teilnehmerzahl in verschiedenen Populationen unter Gebrauch von familien-basierten Assoziationsmethoden erfolgen.

Literaturverzeichnis

1. Abrahams S, Morris RG, Polkey CE, Jarosz JM, Cox TC, Graves M, Pickering A (1999) Hippocampal involvement in spatial and working memory: a structural MRI analysis of patients with unilateral mesial temporal lobe sclerosis. *Brain Cogn* 41: 39-65.
2. Alonso R, Gabriel G, Pavone G, Stemmelin J, Le Fur G, Soubrie P (2004) Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. *Mol Psychiatry* 9: 278-286.
3. Amsterdam J, Maislin G, Berwish N, Phillips J, Winokur A (1989) Enhanced adrenocortical sensitivity to submaximal doses of cosyntropin in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 46: 550-554.
4. Angst J (1997) Epidemiology of depression. In: Honig A, Van Praag HM (eds) *Depression. Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Wiley, Chichester, pp 17-30.
5. Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Hu J, Wu H, Patel M, Aupperle P, Pollack S (1999) Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. *Psychol Med* 29: 629-638.
6. Axelson DA, Doraiswamy PM, McDonald WM, Boyko OB, Tupler LA, Patterson LJ, Nemeroff CB, Ellinwood EH Jr, Krishnan KR (1993) Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. *Psychiatry Res* 47: 163-173.
7. Bannerman DM, Rawlins JNP, McHugh SB, Deacon RMJ, Yee BK, Bast T, Zhang WN, Pothuisen HHJ, Feldon J (2004) Regional dissociations within the hippocampus – memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 28: 273-283.
8. Beck AT et Steer RA (1984) Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psych* 40: 1365-1367.
9. Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996) *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
10. Becker S, Wojtowicz JM (2007) A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends Cogn Sci* 11: 70-76.

11. Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF III, Becker JT (2002) Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry* 159: 1424-1427.
12. Bierut LJ, Heath AC, Buchholz KK, Dinwiddie SH, Madden PAF, Statham DJ, Dunne MP, Martin NG (2007) Major Depressive Disorder in a Community-Based Twin Sample. *Arch Gen Psychiatry* 56: 557-563.
13. Boekhorn K, Joels M, Lucassen PJ (2006) Increased proliferation reflects glial and vascular-associated changes, but not neurogenesis in the presenile Alzheimer hippocampus. *Neurobiol Dis* 24: 1-14.
14. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS (2000) Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* 157: 115-117.
15. Bremner JD, Vythilingham M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS (2002) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 51: 273-279.
16. Bruder GE, Keilp JG, Xu G, Shikhman M, Schori E, Gorman JM (2005) Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry* 58: 901-907.
17. Buzsaki G (1996) The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex* 6: 81-92.
18. Briggs MH, Briggs M (1973). *Experientia* 29: 279-280. *Cortex* 6: 81-92.
19. Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, (2004) Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res* 132: 141-7.
20. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM (2004) Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 161: 598-607.
21. Castren E (2005) Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 6: 241-246.
22. Cerasa A, Gioia MC, Labate A, Liguori, Lanza P, Quattrone A (2007) Impact of catechol-O-methyltransferase Val^{108/158} Met on hippocampal and prefrontal gray matter volume. *Neuroimage* 19: 405-408.
23. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT):

- effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75: 807-821.
24. Coffey C, Figiel G, Djang W (1988) Leukoencephalopathy in elderly depressed patients referred for ECT. *Biol Psychiatry* 24: 143-161.
 25. Cohen CK, Dunner DL, Axelrod J (1970) *Arch Gen Psychiatry* 25: 1323-1324.
 26. Crum WR, Scahill RI, Fox NC (2001) Automated hippocampal segmentation by regional fluid registration of serial MRI: validation and application in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 13: 847-55.
 27. Czéh B, Lucassen PJ (2007) What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257: 250-260.
 28. Czéh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurum G, van Kampen M, Bartolomucci A, Fuchs E (2001) Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 12796-12801.
 29. Deutch AY, Roth RH (1990) The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system. *Prog Brain Res* 85: 367-402.
 30. Diamond DM, Fleshner M, Ingersoll N, Rose GM (1996) Psychological stress impairs spatial working memory: relevance to electrophysiological studies of hippocampal function. *Behav Neurosci* 100: 661-672.
 31. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (1999) Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10. Huber, Bern.
 32. Duman RS (2004) Depression: a case of neuronal life and death? *Biol Psychiatry* 56: 140-145.
 33. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 597-606.
 34. Dunner DL, Cohn CK, Gershon ES, Goodwin FK (1971) *Arch Gen Psychiatry* 25: 348-353.
 35. Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, Hesselink J, Gillin JC (1995) Magnetic resonance imaging and mood disorders – localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 52: 747-755.
 36. Duvernoy HM (2005) *The Human Hippocampus*. Springer-Verlag, Berlin

Heidelberg.

37. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98: 6917-22.
38. Eichenbaum H (2000) A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Rev Neurosci* 1: 41-50.
39. Eley TC, Tahir E, Angleitner A, Harriss K, McClay J, Plomin R (2003) Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *Am J Med Genet* 120: 90-96.
40. Fähndrich E, Coper H, Christ W (1980) *Acta Psychiatry Scand* 61: 427-437.
41. Fawcett J, Kravitz HM (1983) Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatry* 44: 8-11.
42. Feighner JP, Boyer WF (1991) *The diagnosis of depression*. Wiley, Chichester.
43. Figiel GS, Krishnan KRR, Doraiswamy PM, Rao VP, Nemeroff CB, Boyko OB (1991) Subcortical hyperintensities on brain Magnetic Resonance Imaging: a comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. *Neurobiol Aging* 12: 245-247.
44. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Möller H-J (2002) Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 159: 1112-1118.
45. Funke B, Malhotra AK, Finn CT, Plocik AM, Lake SL, Lencz T, DeRosse P, Kane JM, Kucherlapati R (2005) COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behav Brain Funct* 18: 1-19.
46. Gastaut H, Lammers JH (1961) *Anatomie du rhinencéphale*. Masson, Paris.
47. Gibbons J, McHugh P (1962) Plasma cortisol in depressive illness. *J Psychiatry Res* 1: 162-171.
48. Glassman AH (1993) Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 150: 546-51.
49. Gold P, Chrousos G, Kellener C, Post R, Roy A, Avgerinos P, Schulte H, Oldfield E, Loriaux D (1984) Psychiatric implications of basic and clinical studies with CRF. *Am J Psychiatry* 141: 619-627.
50. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, Coppola R, Weickert T, Kolachana BS (2003)

- Executive subprocesses in working memory: relationship to Catechol-O-methyltransferase Val¹⁵⁸Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 889-896.
51. Goldman LS, Nielsen NH, Champion HC (1999) Awareness, Diagnosis, and Treatment of Depression. *J Gen Intern Med* 14: 569-580.
 52. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Firston KJ, Frackowiak RS (2001) A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14: 21-36.
 53. Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
 54. Harlan J, Chen Y, Gubbins E, Mueller R, Roch JM, Walter K, Lake M, Olsen T, Metzger P, Dorwin S, Lador U, Egan DA, Severin J, Johnson RW, Holzman TF, Voelp K, Davenport C, Beck A, Potter J, Gopalakrishnan M, Hahn A, Spear BB, Halbert DN, Sullivan JP, Abkevich V, Neff CD, Skolnick MH, Shattuck D, Katz DA (2006) Variants in Apaf-1 segregating with major depression promote apoptosome function. *Mol Psychiatry* 11: 76-85.
 55. Hayman LA, Fuller GN, Cavazos JE, Pflieger MJ, Meyers CA, Jackson EF (1998) The Hippocampus: Normal Anatomy and Pathology. *Am J Roentgenol* 171: 1139-1146.
 56. Heine VM, Maslam S, Joels M, Lucassen PJ (2004) Prominent decline of newborn cell proliferation, differentiation, and apoptosis in the aging dentate gyrus, in absence of an age-related hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation. *Neurobiol Aging* 25: 361-375.
 57. Heine VM, Maslam S, Zareno J, Joels M, Lucassen PJ (2004) Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress are reversible. *Eur J Neurosci* 19: 131-144.
 58. Henn FA, Vollmayr B (2004) Neurogenesis and depression: etiology or epiphenomenon? *Biol Psychiatry* 56: 146-150.
 59. Hirschfeld RMA (2001) The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 3: 244-254.
 60. Holsboer F, Gerken A, Stalla G, Muller O (1987) Blunted aldosterone and ACTH

- release after human CRH administration in depressed patients. *Am J Psychiatry* 144: 229-231.
61. Holscher C (2003) Time, space and hippocampal functions. *Rev Neurosci* 14: 253-284.
62. Honea R, Verchinski BA, Pezawas L, Kolachana BS, Callicott JH, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A (2008) Impact of interacting variants in COMT on regional gray matter volume in human brain. *J Neuroimage* 10: 64.
63. Hong J, Shu-Leong H, Tao X, Lap-Ping Y (1998) Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. *NeuroReport* 9: 2861-2864.
64. Horch HW, Kruttgen A, Portbury SD, Katz LC (1999) Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron* 23: 353-64.
65. Hsieh MH, McQuoid DR, Levy MH, Payne ME, MAcFall JR, Steffens DC (2002): Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 17: 519-525.
66. Jacoby RJ, Levy R, Bird JM (1981) Computed tomography and the outcome of affective disorder: A follow-up study of elderly patients. *Br J Psychiatry* 139: 288-292.
67. Joelsing FC, Billeskov R, Christensen JR, West M, Pakkenberg B (2006) Hippocampal neuron and glial cell numbers in Parkinson's disease – a stereological study. *Hippocampus* 16: 826-833.
68. Karege F, Bovier P, Gaillard JM, Tissot R (1987) *Acta Psychiatr Scand* 76: 303-308.
69. Kishino A, Ishige Y, Tatsuno T, Nakayama C, Noguchi H (1997) BDNF prevents and reverses adult rat motor neuron degeneration and induces axonal outgrowth. *Exp Neurol* 144: 273-86.
70. Lee AK, Wilson MA (2002) Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* 36: 1183-1194.
71. Lom B, Cohen-Cory S (1999) Brain-derived neurotrophic factor differentially regulates retinal ganglion cell dendritic and axonal arborization in vivo. *J Neurosci* 22: 9928-38.
72. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melen K, Julkunen I (1995) Kinetics of

- human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34: 4202-4210.
73. Lupien SJ, de Leon M, deSanti S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV, Thakur M, McEwan BS (1998) Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1: 6973.
74. MacQueen GM, Campbell S, McEwan BS, MacDonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT (2003) Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci* 100: 1387-1392.
75. MacMaster FP, Kusumakar V (2004) Hippocampal volumen in early onset depression. *BMC Med* 2:2.
76. Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O'Keefe J (1998) Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 280: 921-924.
77. Maguire EA, Burgess N, O'Keefe J (1999) Human spatial navigation: cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. *Curr Opin Neurobiol* 9: 171-177.
78. Maguire EA, Burke T, Phillips J, Staunton H (1996) Topographical disorientation following unilateral temporal lobe lesions in humans. *Neuropsychologia* 34: 993-1001.
79. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS (2000) Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 20: 9104-9110.
80. Malberg JE, Shirayama YS, Duman RS (2001) The effect of antidepressant treatment and learned helplessness training on hippocampal neurogenesis in the adult rat [abstract]. *Soc Neurosci Abstr* 27: 974-6.
81. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA (1995) Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci* 15: 7929-39.
82. Manji HK, Drevets WC, Charney DS (2001) The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 7: 541-547.
83. Massat I, Souery D, Del-Favero J, Nothen M, Blackwood D, Muir W, Kaneva R, Serretti A, Lorenzi C, Rietschel M, Milanova V, Papadimitriou GN, Dikeos D, Van

- Broekhoven, Medlewicz J (200t) Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study. *Molecular Psychiatry* 10: 598-605.
84. Masuda M, Tsunoda M, Imai K (2003) High-performance liquid chromatography-fluorescent assay of catechol-O-methyltransferase activity in rat brain. *Anal Bioanal Chem* 376: 1069-1073.
85. Mathers CD, Loncar D (2006) Pojections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 11: e442.
86. Matsumoto M, Weickert CS, Beltaifa S, Kolachana B, Chen J, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE (2003) Catechol-O-Methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 28: 1521-1530.
87. Mattay VS, Goldberg TE, Fera T, Hairiri AR, Tessitore A, Egan MF (2003) Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:6186-6191.
88. Mayer JL, Klumpers L, Maslam S, de Kloet ER, Joels M, Lucassen PJ (2006) Brief treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone normalises the corticosterone-induced reduction of adult hippocampal neurogenesis. *J Neuroendocrinol* 18: 629-631.
89. McAllister AK, Katz LC, Lo DC (1997) Opposing roles for endogenous BDNF and NT-3 in regulating cortical dendritic growth. *Neuron* 18: 767-78.
90. McKinnon MC, Kaan Y, Nazarov A, MacQueen G (2009) A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 34: 41-54.
91. Melartin TK, Rytsälä HJ, Leskelä US, Lestelä-Mielonen PS, Sokero TP, Isometsä ET (2002) Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *J Clin Psychiatry* 63: 126-34.
92. Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J, Viinamaki H, Karjalainen Ak, Lehtonen J (2000) Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol*

- Med 30: 117-135.
93. Miguel-Hidalgo JJ, Rajkowska G (2002) Morphological Brain Changes in Depression. Can Antidepressants reverse them ? *CNS Drugs* 16 : 361-72.
 94. Mirescu C, Gould E (2006) Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus* 16: 233-238.
 95. Moser MB, Moser EI (1998) Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus* 8: 608-619.
 96. Muller MB, Lucassen PJ, Yassouridis A, Hoogendijk WJ, Holsboer F, Swaab DF (2001) Neither major depression nor glucocorticoid treatment affects the cellular integrity of the human hippocampus. *Eur J Neurosci* 14: 1603-1612.
 97. Mulrow CD, Williams JW Jr, Gerety MB, Ramirez G, Montiel OM, Kerber C (1995) Case-finding instruments for depression in primary care settings. *Ann Intern Med* 122(12): 913-21.
 98. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS (1995) Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant treatments. *J Neurosci* 15: 7539-47..
 99. Nibuyaa M, Nestler EJ, Duman RS (1996) Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 16: 2365-72.
 100. Norrholm SD, Ouimet CC (2000) Chronic fluoxetine administration to juvenile rats prevents age-associated dendritic spine proliferation in hippocampus. *Brain Res* 883: 205-15.
 101. Norrholm SD, Ouimet CC (2001) Altered dendritic spine density in animal models of depression and in response to antidepressant treatment. *Synapse* 42: 151-63.
 102. O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I et al. (1996) Clinical and magnetic resonance imaging correlates of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 168: 679-87.
 103. Pantel J, Schröder J, Essig M, Popp D, Dech H, Knopp MV, Schad LR, Eysenbach K, Backenstrass M, Friedlinger M (1997) Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. *J Affect Disord* 42: 69-83.

104. Phelps EA (2004) Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 14: 198-202.
105. Posener JA, Wang L, Price JL, Gado MH, Province MA, Miller MI, Babb CM, Csernansky JG (2003) High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 160: 83-89.
106. Priorier P, Charpy A (1921) *Traité d'anatomie humaine*, vol 3, parts 1 et 2. Masson, Paris.
107. Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, Evans AC (2001) Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci* 21: 194-200.
108. Puzynski S, Bidzinski A, Mrozek S, Zaluska M (1983) *Acta Psychiatr Scand* 67: 96-100.
109. Reagan Lp, McEwan BS (1997) Controversies surrounding glucocorticoid-mediated cell death in the hippocampus. *J Chem Neuroanat* 13: 149-167.
110. Ramon y Cajal S (1909-1911) *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, vols I, II. Maloine, Paris.
111. Ramon y Cajal S (1968) The structure of Ammon's horn. Thomas, Springfield, p 78.
112. Riley HA (1960) An atlas of the basal ganglia, brain stem and spinal cord based on myelin-stained material. Hafner, New York, p 709.
113. Rentrop M, Müller R, Bäuml J (2009) *Klinikleidfaden Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban & Fischer, 4. Auflage, S. 14.
114. Rohde P, Lewinsohn PM, Seeley JR (1991) Comorbidity in unipolar depression : II. Comorbidity with other mental disorders in adolescents and adults. *J Abnorm Psychol*. 100(2): 214-22.
115. Roy M, Sapolsky RM (2003) The exacerbation of hippocampal excitotoxicity by glucocorticoids is not mediated by apoptosis. *Neuroendocrinology* 77: 24-31.
116. Rusch BD, Abercrombie HC, Oakes TR, Schaefer SM, Davidson RJ (2001) Hippocampal morphometry in depressed patients and control subjects: relations to anxiety symptoms. *Biol Psychiatry* 50: 960-964.
117. Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57: 925-935.

118. Sapolsky RM (2001) Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 98: 12796-12801.
119. Sapolsky RM, Krey LC, McEwan BS (1986) The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrinol Rev* 7: 284-301.
120. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE (1990) Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 10: 2897-2902.
121. Sass H, Wittchen HU, Zaudig M (1996) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Hogrefe, Göttingen.
122. Savitz J, Solms M, Ramesar R (2006) The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav* 5: 311-328.
123. Saylam C, Ücerler H, Kitis Ö, Ozand E, Gönül AS (2006) Reduced hippocampal volume in drug-free depressed patients. *Surg Radiol Anat* 28: 82-87.
124. Schaffer K (1892) Beitrag zur Histologie der Ammonshornformation. *Arch Mikrosk Anat* 39: 611-632.
125. Scoville WB, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 11-12.
126. Scott BW, Wojtowicz JM, Burnham WM (2000) Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Exp Neurol* 165: 231-236.
127. Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM (1998) Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression: controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 172: 527-532.
128. Sheline YI, Mittler BL, Mintun MA (2002) The hippocampus and depression. *Eur Psychiatry* 17: 300-305.
129. Sheline YI, Mokhtar HG, Kraemer HC (2003) Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 160: 1516-8.
130. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun M, Gado M (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19: 5034-5043.
131. Sheline YI, Wang P, Gado M, Csernansky J, Vannier M (1996) Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 3908-3913.

132. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM (1997) Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 56: 131-7.
133. Sousa N, Lukoyanov NV, Madeira MD, Almeida OF, Paula-Barbosa MM (2000) Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience* 97: 253-266.
134. Squire LR, Stark CE, Clark RE (2004) The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27: 279-306.
135. Squire LR, Zola-Morgan S (1991) The medial temporal lobe memory system. *Science* 253: 1380-1386.
136. Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, Greenberg DL, Payne ME, Blitchington TF, MacFall JR, Krishnan KR (2000) Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 48: 301-309.
137. Stephan H (1975) Allocortex. In: Bargmann W (ed) *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, vol 4. Nervensystem, part 9. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 50 – 58.
138. Stephan H, Manolescu J (1980) Comparative investigations on the hippocampus in insectivores and primates. *Z Mikrosk Anat Forsch* 94 (6): 1025-1050.
139. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ (2005) The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 4: 141-194.
140. Swayze VW II, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC (1992) Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 31: 221-240.
141. Thammaroj J, Santosh C, Bhattacharya JJ (2005) The Hippocampus: Modern Imaging of its Anatomy and Pathology. *Practical Neurology* 5: 150-159.
142. Tien RD, Felsberg GJ, Crain B (1992) Normal Anatomy of the Hippocampus and Adjacent Temporal Lobe: High-Resolution Fast Spin-Echo MR Images in Volunteers Correlated with Cadaveric Histologic Sections. *AJR* 159: 1309-1313.
143. Tulving E (2002) Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53: 1-25.
144. van der Hart MG, Czeh B, de Biurrun G, Michaelis T, Watanabe T, Natt O,

- Frahm J, Fuchs E (2002) Substance P receptor antagonist and clomipramine prevent stress-induced alterations in cerebral metabolites, cytochrome c synthesis in the dentate gyrus and hippocampal volume. *Mol Psychiatry* 7: 933-941.
145. Vanderwolf CH, Leung LWS, Stewart DJ (1985) Two afferent pathways mediating hippocampal rhythmic slow activity. In: Buzsaki G, Vanderwolf CH (eds) *Electrical activity of the archicortex*. Akadémiai Kiado, Budapest, pp 47-66.
146. Vakili K, Pillay SS, Lafer P, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, Yurgelun-Todd DA (2000) Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 47: 1087-1090.
147. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M (1997) Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 277: 376-380.
148. Videbech P, Ravnkilde B (2004) Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI-studies. *Am J Psychiatry* 161: 1957-1966.
149. Vinogradova OS (2001) Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information. *Hippocampus* 11: 578-598.
150. Vollmayr B, Simonis C, Weber S, Gass P, Henn F (2003) Reduced cell proliferation in the dentate gyrus is not correlated with the development of learned helplessness. *Biol Psychiatry* 54: 1035-1040.
151. von Gunten A, Fox NC, Cipolotti L, Ron MA (2000) A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12: 493-498.
152. Vythilingham M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, Brummer M, Staib L, Vermetten E, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD (2002) Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 159: 2072-2080.
153. Weissman MM, Bland R, Joyce PR, Newman S, Well JE, Wittchen HU (1993). *J Affect Disord* 29(2-3): 77-84.
154. Wennstrom M, Hellsten J, Ekstrand J, Lindgren H, Tingstrom A (2006) Corticosterone-induced inhibition of gliogenesis in rat hippocampus is counteracted by electroconvulsive seizures. *Biol Psychiatry* 59: 178-186.

155. Woods RP (2003) MultiTracer: a Java-based tool for anatomic delineation of grayscale volumetric changes. *NeuroImage* 19: 1829-1834.
156. Zahm DS (1999) Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories. *Ann N Y Acad Sci* 877: 113-128.