Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III

Universitätsklinikum Ulm

Prof. Dr. med. Dr. phil. Manfred Spitzer

Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine „Continuous Arterial Spin Labeling“ Studie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Anna von Strombeck, Berlin

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. Nenad Vasic

Zweiter Berichterstatter: PD Dr. Paul Plener

Tag der Promotion: 29.04.2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ..... **I**

Abkürzungsverzeichnis ..... **III**

1 Einleitung ..... **- 1 -**

1.1 Klinischer Hintergrund ..... - 1 -
1.1.1 Epidemiologie ..... - 1 -
1.1.2 Klinischer Verlauf ..... - 4 -
1.1.3 Ätiologie ..... - 5 -
1.1.4 Diagnose und Therapie ..... - 6 -
1.2 Neurofunktionelle Grundlagen der Depression ..... - 11 -
1.2.1 Strukturelle Veränderungen ..... - 12 -
1.2.2 Funktionelle Veränderungen ..... - 15 -
1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit ..... - 21 -

2 Material und Methoden ..... **- 23 -**

2.1 Probanden ..... - 23 -
2.2 Psychopathologische Skalen ..... - 24 -
2.3 Methodische Grundlagen: MRT und ASL ..... - 25 -
2.3.1 Das Prinzip der Magnetresonanztomographie (MRT) ..... - 25 -
2.3.2 Das Prinzip des „Arterial Spin Labeling“ (ASL) ..... - 30 -
2.4 MRT-Bildgebung ..... - 33 -
2.5 Datenauswertung ..... - 34 -
2.5.1 Psychopathologische Skalen ..... - 34 -
2.5.2 Demographische und klinische Daten ..... - 34 -
2.5.3 Funktionelle Auswertung ..... - 35 -
2.5.4 Statistische Gruppenanalyse ..... - 40 -
2.5.5 ROI-Analysen: sgACC und Nucleus caudatus ..... - 42 -

3 Ergebnisse ..... **- 43 -**

3.1 Psychopathologische Daten ..... - 43 -
3.2 Statistische Gruppenanalysen ..... - 44 -
3.2.1 Alle Depressiven im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden ..... - 44 -
3.2.2 Akut Depressive im Vergleich zu Remittierten und gesunden Kontrollprobanden ..... - 45 -
3.2.3 Akut Depressive ohne im Vergleich zu akut Depressiven mit Medikation ..... - 50 -
3.3 ROI-Analysen: sgACC und Nucleus caudatus ..... - 51 -
3.3.1 sgACC als ROI im Vergleich der Gruppe aller Depressiven und der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden ..... - 51 -
3.3.2 Nucleus caudatus als ROI im Vergleich der Gruppe der Depressiven ohne und der Gruppe der Depressiven mit Medikation ..... - 52 -

4 Diskussion ..... - 54 -
4.1 Interpretation der Ergebnisse ..... - 54 -
4.1.1 Das fronto-limbische-cinguläre Netzwerk ..... - 54 -
4.1.2 State- und Trait-Marker ..... - 62 -
4.1.3 Einflüsse durch antidepressive Medikation ..... - 63 -
4.2 Grenzen der Arbeit ..... - 65 -
4.2.1 Patientenkollektiv ..... - 65 -
4.2.2 Die Methode des Arterial Spin Labelings (ASL) ..... - 68 -
4.2.3 Studiendesign ..... - 69 -
4.3 Ausblick ..... - 70 -
5 Zusammenfassung ..... - 72 -
6 Literaturverzeichnis ..... - 74 -
Anhang ..... - 92 -
Danksagung ..... - 106 -
Lebenslauf ..... - 107 -

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin
ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
AC-PC	Anteriore Comissur-Posteriore Comissur
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung
A-HC	Amygdala-Hippocampus
ALM	Allgemeines Lineares Modell
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASL	Arterial Spin Labeling
BA	Brodmann Area
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
BDI	Beck Depression Inventory
BS	Brain Stem
CASL	Continuous Arterial Spin Labeling
C.callosum	Corpus callosum
cm	Zentimeter
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DA	Dopamin
DALY	Disability Adjusted Live Years
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
dMF	Dorso-Medialer Frontaler Cortex
DMN	Default Mode Network
DSM	Diagnostic and Statistacal Manual of Mental Disorders
EU	Europäische Union
EPI	Echo Planar Imaging
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie

FDOPA	6-[^{18}F]-fluoro-3,4-dihydroxy-l-phenylalanine
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	Full Width at Half Maximum
g	Gramm
GBD	Global Burden of Disease
H	Wasserstoff
HAMD	Hamilton rating scale for Depression
HI	Hochfrequenzimpuls
Hz	Hertz
ICD	International statistical Classification of disease and related health problems
m	Männlich
MCC	Mittlerer Cingulärer Cortex
MDD	Major Depressive Disorder
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MNI	Montreal Neurological Institute
mPFC	Medialer Präfrontaler Cortex
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MT	Magnetischer Transfer
MZ	Magnetisierung
OF	Orbitofrontaler Cortex
pACC	Pregenualer Anteriorer Cingulärer Cortex
PCASL	Pseudo Continuous Arterial Spin Labeling
PASL	Pulsed Arterial Spin Labeling

PCC	Posteriorer Cingulärer Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
rCBF	Regionaler Cerebraler Blutfluss
RDoC	Research Domain Criteria
REM	Rapid Eye Movement
ROI	Region of interest
s	Sekunde
SCC	Subcalloser Cingulärer Cortex
SCID	Structural Clinical Interview for DSM Disorders
sgACC	Subgenualer Anteriorer Cingulärer Cortex
SNR	Signal to Noise Ratio
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
T	Tesla
t	Time
TE	Time of Echo
THS	Tiefe Hirnstimulation
TR	Time of Repetition
vMF	Ventro-medialer Cortex
w	Weiblich
WHO	World Health Organisation
YLD	Years lived with Disability

1 Einleitung

„Wenn Furcht und Missmut lange Zeit anhält, so ist dies ein Zeichen von Melancholie“ schrieb Hippokrates in seinen Aphorismen [104]. Heute, über 2000 Jahre später, ist Depression definiert als affektive Störung, die durch die Kardinalsymptome niedergedrückte Stimmung, Antriebslosigkeit und Interessenverlust gekennzeichnet ist [219]. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation („World Health Organisation“, WHO) aus dem Jahr 2005 gehen weltweit über 30% der Years lived with disability (YLD)[1] auf neuropsychiatrische Erkrankungen zurück, auf die unipolare Depression entfällt mit 11,8% der größte Teil [167]. Es handelt sich folglich um eine Volkskrankheit, die eine starke persönliche wie gesundheitsökonomische Belastung darstellt. Die Diagnose und Therapie von Depressionen bergen bis heute Schwierigkeiten, sodass es weiterhin von großem Interesse ist, neurophysiologische Korrelate dieser Erkrankung zu erforschen. Dies ist in der vorliegenden Arbeit anhand von Perfusionsmessungen des Gehirns geschehen.

1.1 Klinischer Hintergrund

1.1.1 Epidemiologie

Depression ist eine häufige und beeinträchtigende Erkrankung. Nach Daten einer aktuellen Studie von Wittchen et al. leidet jedes Jahr über ein Drittel der gesamten EU-Bevölkerung an einer psychischen Erkrankung, wobei die „Major Depression“ einen Großteil ausmacht [216]. Mit einer Lebenszeitprävalenz von 16-20 % und einer 12-Monatsprävalenz von 6-10% gehören Depressionen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen [116,161,216]. In der „Global Burden of disease Study 2000“ (GBD 2000) lag die Punktprävalenz für Frauen bei 3,2% und für Männer bei 1,9%. Frauen sind ungefähr doppelt so häufig betroffen, was vermutlich auf soziale sowie auf biologische Faktoren zurückzuführen ist [118,161,216]. Hinzu kommt, dass Depressionen mit einer starken Krankheitsbelastung einher-

[1] Die „Years lived with disability“ (YLD) beschreiben die Lebensjahre, die mit einer Behinderung z.B. aufgrund einer psychischen Erkrankung gelebt werden.

gehen, die sich mithilfe der Disability adjusted life years (DALY) und der Years lived with disability (YLD) abschätzen lässt. DALY misst die gesunden Lebensjahre, die man aufgrund von Krankheit, Behinderung und frühzeitigem Tod verliert. Der GBD 2000 zufolge liegen unipolare Depressionen mit 4,4% der gesamten DALY auf dem vierten Platz der Krankheiten, die weltweit die meisten DALY verursachen und in der Gruppe der 15- bis 44-jährigen mit 8,6% sogar auf Platz zwei. Auch in Zukunft wird die depressive Störung zu den drei Hauptgründen der DALY weltweit gehören [139], nach Schätzungen der WHO wird im Jahr 2020 nur noch die koronare Herzkrankheit mehr DALY versuchen als die unipolare Depression [131]. Betrachtet man die Lebensjahre, die mit Behinderung verbracht werden (YLD), stehen unipolare Depressionen mit 11,9 % der gesamten YLD an erster Stelle (Abbildung 1).

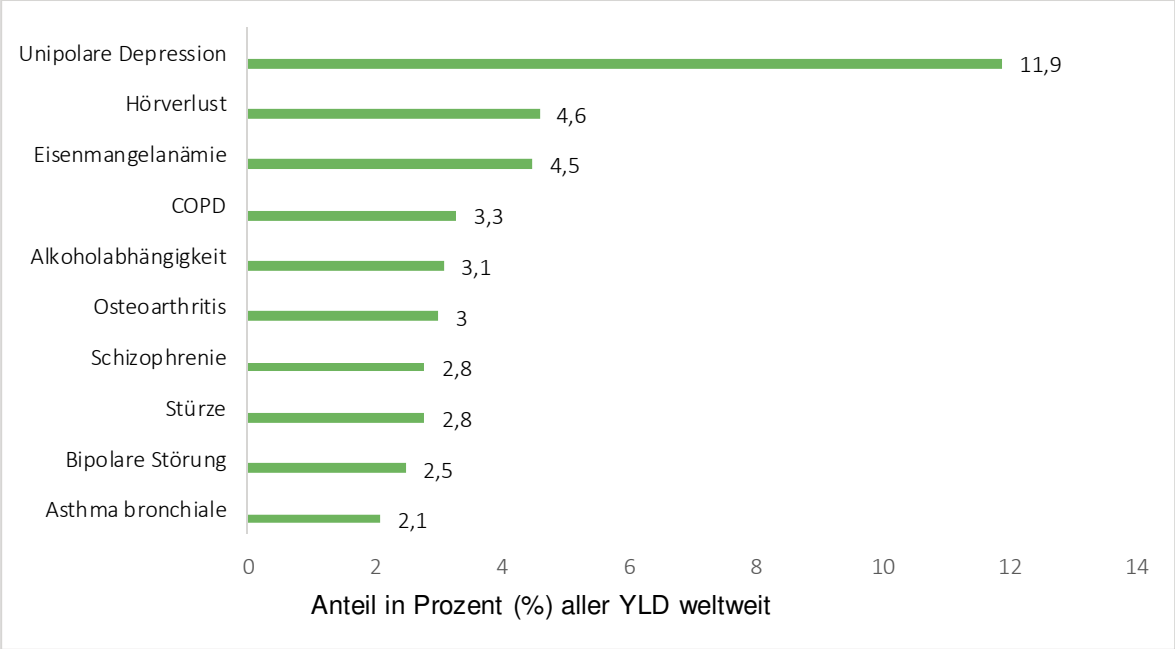


Abbildung 1: Die zehn häufigsten Gründe der YLD weltweit im Jahr 2000. In der Abbildung dargestellt ist die prozentuale Verteilung der häufigsten Erkrankungen, welche eine Einschränkung der Lebensqualität, gemessen in YLD, verursachen. Die unipolare Depression ist mit 11,9% weltweit die Hauptursache für YLD, gefolgt von Hörverlust (4,6%) und Eisenmangelanämie (4,5%). YLD: Yeras lived with disability. COPD: chronic obstructive pulmonary disease. Abbildung in Anlehnung an den World Health Report 2001 [219].

Zudem sind Depressionen volkswirtschaftlich gesehen von erheblicher Bedeutung. Das wissenschaftliche Institut der AOK fand heraus, dass 2010 fast jeder 10. Ausfalltag in der Arbeit durch eine psychische Störung bedingt sei. Im Jahr 2010

machten die psychischen Störunggen 9-12% der Arbeitsunfähigkeitstage aus und belegen damit den 4. Platz der häufigsten Gründe für Arbeitsunfähigkeit [168]. Außerdem gehen sie oftmals mit langen Krankheitsausfällen einher. Laut dem Gesundheitsreport der Techniker Krankenkasse 2011 befinden sich die psychischen Störungen an vorderster Stelle der Arbeitsunfähigkeitstage je Krankheitsfall, das heißt im Durchschnitt fallen diese Patienten 41 Tage pro Krankheitsfall aus [103]. Des Weiteren spielen psychische Krankheiten eine entscheidende Rolle bei der Frühberentung. Im Jahr 2005 waren in Deutschland 39,6% der Frühberentungen bei Frauen und 28,5% bei Männer auf sie zurückzuführen (Angaben der Rentenversicherungsträger) [37].

Ebenfalls zu beachten ist, dass die depressive Störung eine hohe Rate an Komorbidität aufweist. In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) wurde lediglich bei 39% der Patienten mit unipolarer Depression, also in der Minderheit der Fälle, keine weitere Erkrankung festgestellt [110]. Depressionen treten häufig mit anderen psychiatrischen, aber auch körperlichen Störungen auf, wobei diese ebenso Folge wie Risikofaktor der Depression sein können. Deutlich über 50% der Patienten mit Depressionen weisen zusätzlich eine Angststörung auf [49,116,225] und etwa 20% einen Substanzmissbrauch [49,116]. Ebenso stehen Depression und somatische Erkrankungen in engem Zusammenhang [161]: Einerseits können sich Depressionen durch Somatisierung äußern, anderseits gelten chronische körperliche Erkrankungen und allgemein eine schlechte Gesundheit als Risikofaktor, eine depressive Episode zu erleiden [13]. Außerdem erhöht das Bestehen einer Depression das Risiko, vaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall) und Diabetes zu entwickeln [167]. Der bidirektionale Zusammenhang zeigt sich auch darin, dass sich nach stattgehabtem Herzinfarkt das Reinfarktrisiko und die Überlebenswahrscheinlichkeit verschlechtert, wenn zusätzlich eine Depression vorliegt [127] und dass die Inzidenz für eine Depression in den Monaten nach Erleiden eines Myokardinfarkts deutlich ansteigt [194].

1.1.2 Klinischer Verlauf

Depressive Erkrankungen treten vorwiegend im mittleren Alter auf, jedoch auch bei Jugendlichen und Älteren [161]. Im Durchschnitt liegt das Alter der Erstmanifestation bei etwa dreißig Jahren [117]. Es werden zwei Häufigkeitsgipfel beschrieben: Einer liegt zwischen 20 und 29 Jahren, der andere zwischen 50 und 59 Jahren [128]. Unbehandelt dauert eine depressive Phase durchschnittlich zwei bis drei Monate [215]. Der Verlauf ist meist episodisch. Circa ein Drittel der Patienten erreicht eine vollständige, 20-30% nur eine partielle Remission (fortbestehende Symptome). Schätzungsweise 15-30% der Patienten entwickeln eine chronische Depression, das heißt es kommt über die Dauer von 2 Jahren nicht zu einer Besserung der Symptomatik bzw. einer Remission im Intervall [216]. Davon zu unterscheiden ist die Dysthymie, die durch eine subsyndromale depressive Symptomatik über 2 Jahre gekennzeichnet ist. Abbildung 2 stellt die verschiedenen Verläufe der Depression dar.

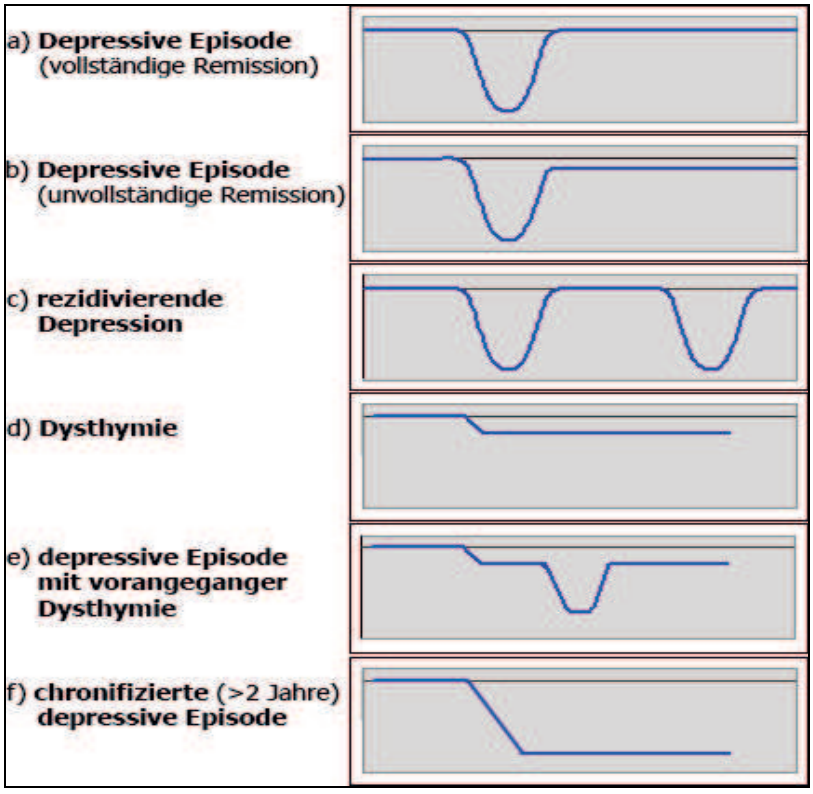


Abbildung 2: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Verläufe der depressiven Erkrankung. Der unterschiedliche Verlauf depressiver Erkrankungen wird hier im Zeitverlauf dargestellt. Neben der depressiven Episode mit vollständiger Remission gibt es verschiedene langwierigere Verläufe bis hin zu einer chronifizierten depressiven Episode. Abbildung aus [23].

Das Rezidivrisiko für mindestens eine weitere depressive Episode liegt bei bis zu 80% [161].

Ein nicht zu vernachlässigender Aspekt dieser Krankheit ist ihr potentiell letaler Ausgang: Ungefähr 15% der Depressiven sterben durch Suizid [7,93]. Die jährliche Suizidrate der depressiven Patienten ist etwa zwanzigmal höher als die der Allgemeinbevölkerung. 40-70% aller Suizide sind auf Depressionen zurückzuführen [176].

1.1.3 Ätiologie

Depressionen entspringen einer multifaktoriellen Genese. Einerseits spielt die genetische Komponente eine Rolle und andererseits psychosoziale- bzw. Umweltfaktoren [195]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2000, in der Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien eingeschlossen wurden, kommen Sullivan et al. zu dem Schluss, dass Depressionen familiär gehäuft vorkommen. Des Weiteren zeigen sie, dass diese Familiarität hauptsächlich auf genetische Einflüsse zurückzuführen ist und dass die Erblichkeit bei 31-42% liegt (die Erblichkeit für Schizophrenie wird auf 70% geschätzt) [195]. Als sozioökonomischer Risikofaktor für eine Depression gilt zum einen ein niedriger sozialer Status (niedriges Einkommen, wenig materielle Ressourcen, Arbeitslosigkeit, geringe Bildung) [161]. So fanden Jacobi et al., dass die 12-Monatsprävalenz für eine affektive Störung bei Personen aus einer niedrigen sozialen Schicht etwa doppelt so hoch sei wie bei Personen einer gehobeneren Gesellschaftsschicht [110]. Einen weiteren Risikofaktor stellt ein Mangel an sozialer Unterstützung dar [33]. Getrennte, geschiedene und verwitwete Personen weisen zum Beispiel eine deutlich höhere 12-Monatsprävalenz für affektive Erkrankungen auf als verheiratete [110]. Der Zusammenhang zwischen niedrigem sozialen Status, geringer sozialer Einbindung und der Entstehung von Depressionen lässt sich dadurch erklären, dass aufgrund von fehlenden Ressourcen jedweder Art Stresssituationen schlecht bzw. überhaupt nicht bewältigt werden können. Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell beschreibt den Zusammenhang von genetischer Disposition und belastenden Lebensumständen, die das Auftreten einer Depression bedingen [226]. Abbildung 3 stellt die multifaktorielle Ätiopathogenese zusammenfassend dar.

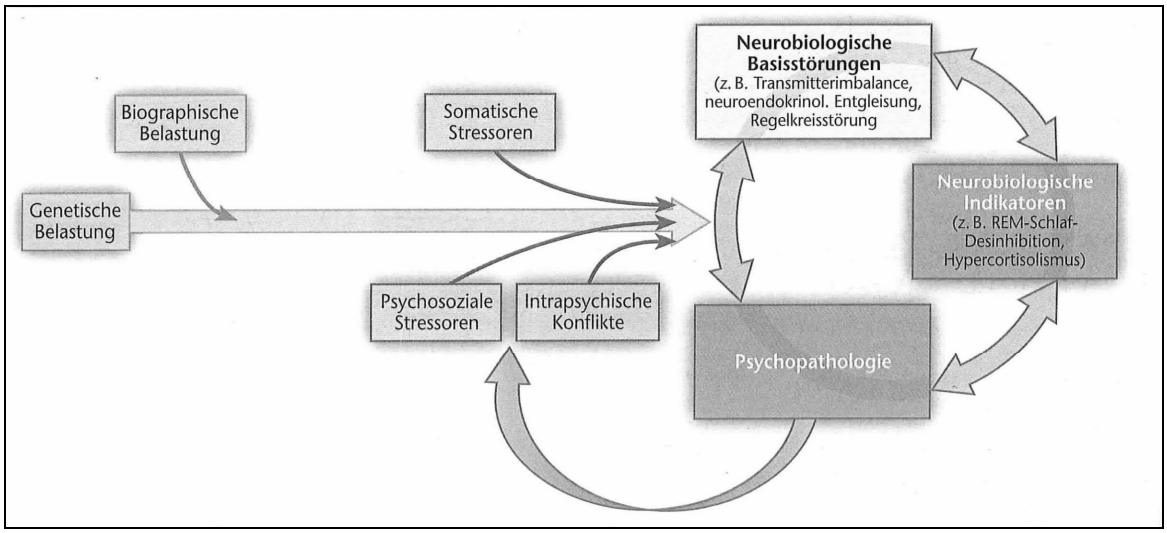


Abbildung 3: Integratives biopsychosoziales Modell zur Ätiopathogenese depressiver Störungen. Neben einer genetischen Prädisposition spielen verschiedene Stressoren und neurobiologische Störungen eine Rolle für die Entstehung und Aufrechterhaltung der Depression. Die Erkrankung selbst hat Rückwirkungen auf die psychosozialen sowie auf die neurobiologischen Faktoren. Des Weiteren können neurobiologische Veränderungen (z.B. Hypocortisolismus) Ursache oder Korrelat der Erkrankung sein. REM-Schlaf: Rapid Eye Movement-Schlaf. Abbildung aus [128].

1.1.4 Diagnose und Therapie

Depressive Störungen werden anhand der International Statistical Classification of Disease (ICD) oder der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) Kriterien diagnostiziert. Es handelt sich bei diesen Klassifikationssystemen um deskriptive Konstruktionen, die Krankheiten über das Vorliegen, die Dauer, den Schweregrad und den Verlauf bestimmter Symptome definieren, die zugrunde liegende Ätiologie oder Pathophysiologie spielt hierbei keine Rolle. Laut DSM-IV liegt eine depressive Episode vor, wenn mindestens fünf von den im Folgenden aufgeführten neun Symptomen länger als zwei Wochen vorliegen und davon mindestens eines entweder depressive Verstimmung oder Verlust an Interesse oder Freude ist. Zu den neun Symptomen gehören neben den zwei oben genannten eine verminderte Fähigkeit zu denken, ein Gefühl von Wertlosigkeit oder Schuld, wiederkehrende Gedanken an den Tod sowie vegetative bzw. somatische Beschwerden wie Müdigkeit und Energieverlust, Appetit- und Gewichtsverlust, Schlafstörungen, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung. Die „atypische Depression“ geht im Gegensatz dazu mit Appetit- und Gewichtszunahme sowie einem erhöhten Schlafbedürfnis einher [107]. Auch in der ICD-10 Klassifikation

werden die Symptome in Haupt- (tiefe Traurigkeit, Anhedonie, Antriebsminderung) und Zusatzsymptome (verminderte Konzentration, Gefühl von Schuld und Wertlosigkeit, negative Zukunftsgedanken usw.) eingeteilt und müssen mindestens über zwei Wochen vorliegen. Je nach Anzahl der Symptome spricht man von einer leichten, mittelschweren oder schweren depressiven Episode. Außerdem können bei schweren Depressionen psychotische Symptome hinzukommen, die sich in Form von Wahn (häufig Versündigungs- oder Verarmungswahn) oder Halluzinationen äußern. Die depressive Episode kann als einmaliges Ereignis auftreten, im Rahmen einer rezidivierenden depressiven Erkrankung oder auch im Rahmen der bipolaren Störung [97] (Abbildung 4). Die bipolare Störung wird auch als manisch-depressive Erkrankung bezeichnet, das heißt die Betroffenen weisen sowohl manische/hypomanische als auch depressive Episoden auf. Die manischen Phasen sind unter anderem durch gehobene Stimmung, gesteigerte Aktivität, vermehrten Antrieb sowie vermindertes Schlafbedürfnis gekennzeichnet. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 1% [110].

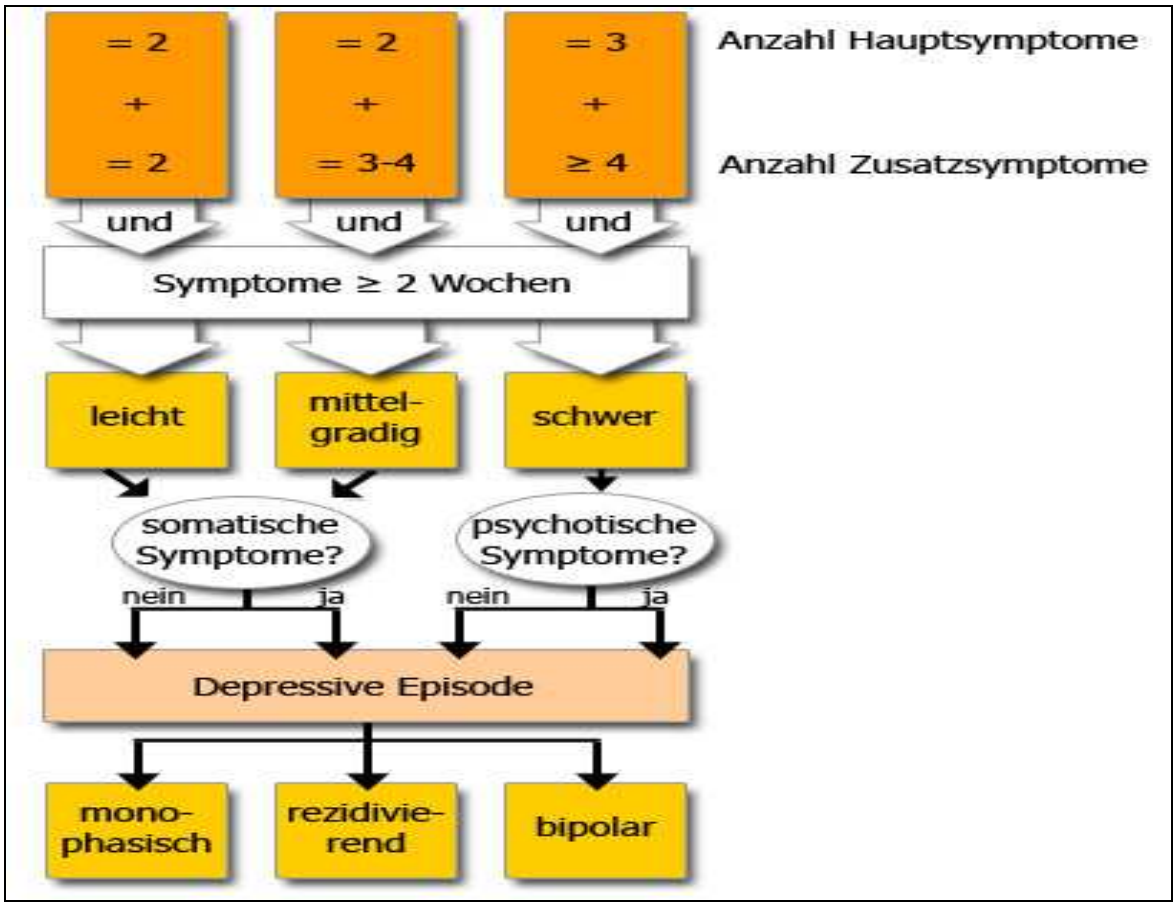


Abbildung 4: Schematische Darstellung der ICD-10-Klassifikation zur Diagnostik von depressiven Störungen. Je nach Anzahl von Haupt- und Zusatzsymptomen und ab einer Dauer von 2 Wochen wird zwischen einer leichten, mittelgradigen und schwerden depressiven Episode unterschieden. Es kommen depressive Episoden mit somatischen und/oder psychotischen Symptomen vor. Im Weiteren gibt es monophasische, rezedivierende oder bipolare Verläufe. Es gibt 3 Hauptsymptome: niedergedrückte/depressive Stimmung, Interessenverlust und Antriebsmangel/vermehrte Müdigkeit. Ferner gibt es 7 Zusatzsymptome: verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Gefühl von Schuld und Wertlosigkeit, negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Suizidgedanken- oder handlungen, Schlafstörungen und verminderter Appetit. Abbildung aus [97].

Die Therapie der Depression besteht aus verschiedenen Modalitäten, ist aber auch heutzutage nur in einem Teil der Fälle erfolgreich [84,178,203]. Ziel ist es die psychosoziale und berufliche Leistungsfähigkeit wiederherzustellen und die Mortalität insbesondere durch Suizid sowie das Rezidivrisiko zu reduzieren. Man unterscheidet in der Behandlung drei Phasen: die Akuttherapie, die Erhaltungstherapie und die Rezidivprophylaxe.

Zu den primären Behandlungsstrategien zählen neben dem aktiven Abwarten die Psychotherapie, die Pharmakotherapie und die Kombinationstherapie. Daneben existieren weitere Behandlungsmöglichkeiten wie zum Beispiel die Elektrokrampftherapie, die Lichttherapie, die Vagusstimulation und die transkranielle Magnetstimulation [128]. Eine neuere Behandlungsalternative in klinischer Erprobung stellt die tiefe Hirnstimulation dar [115,133]. Bei der Erhaltungstherapie wird die begonnene medikamentöse oder psychotherapeutische Therapie einige Monate weitergeführt, um einen Rückfall zu vermeiden. Patienten, die in der Vergangenheit bereits einige depressive Episoden erlitten hatten, gelten als besonders gefährdet für ein Wiederauftreten der Depression und sollten eine Rezidivprophylaxe erhalten. Diese schließt sich der Erhaltungstherapie an und besteht in der Weiterbehandlung entweder mit Medikamenten oder einer Psychotherapie.

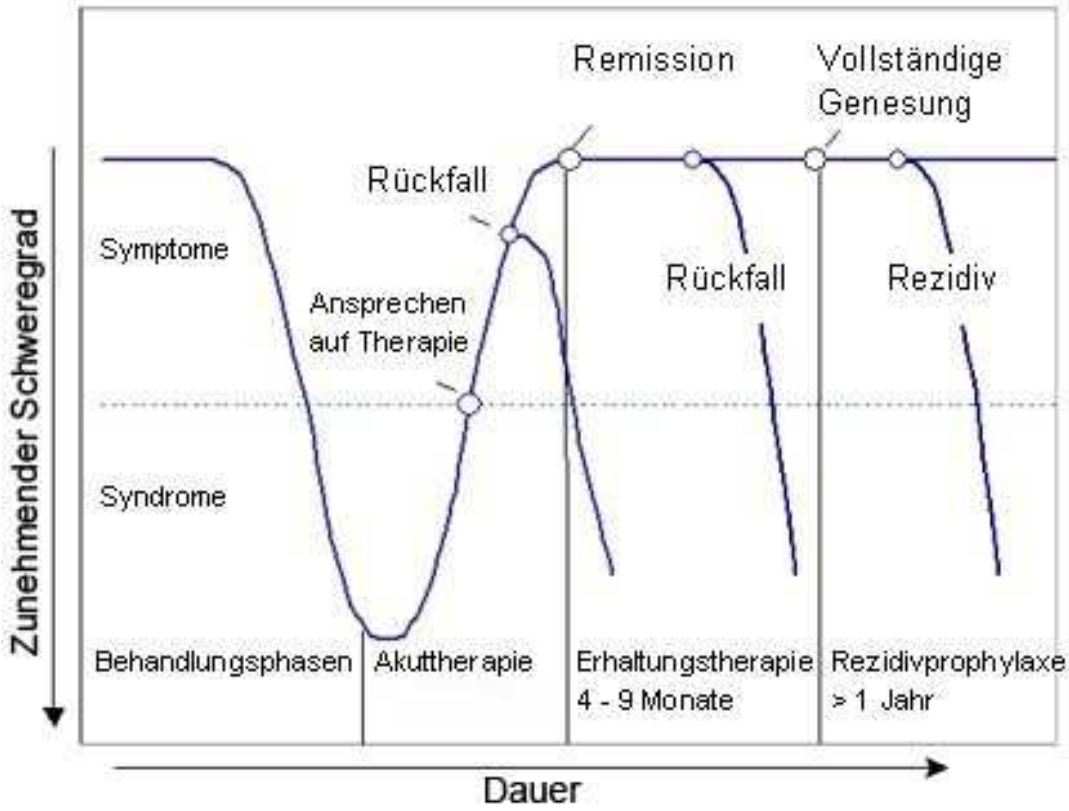


Abbildung 5: Therapiestrategien bei Depressionen. In der Abbildung ist der Schweregrad der Erkrankung im zeitlichen Verlauf in verschiedenen therapeutischen Phasen dargestellt. In der initialen Krankheitsphase wird eine Akuttherapie begonnen. Nach Erreichen der Remission folgt darauf eine Erhaltungstherapie für 4-9 Monate um einen Rückfall zu vermeiden. Kommt es zu mehreren Rückfällen, wird eine Rezidivprophylaxe für eine längere Dauer empfohlen. Abbildung aus [125].

Trotz intensiver neuropsychologischer Forschung ist die antidepressive Therapie heute nicht viel effektiver als vor 50 Jahren [107]. Immer noch erreichen weniger als 40% der Patienten nach initialer Therapie die Remission [84,203]. Ein großes Problem bleibt vor allem die Rückfallrate, sodass sich die Überlegung aufdrängt, ob es sich bei der Erkrankung Depression nicht bloß um einen zeitlich begrenzten krankhaften Zustand handelt, sondern vielmehr um einen „Trait“, also eine Art Charakterzug, der die Unfähigkeit birgt, die Stimmung zu regulieren [107]. Nach dieser Hypothese von Holtzheimer und Mayberg sind Depressive vermehrt gefährdet in einen depressiven Zustand zu verfallen, und im Gegensatz zu Gesunden, ist es ihnen schwer oder gar nicht möglich, diesen aus eigenem Antrieb wieder zu verlassen (Abbildung 6).

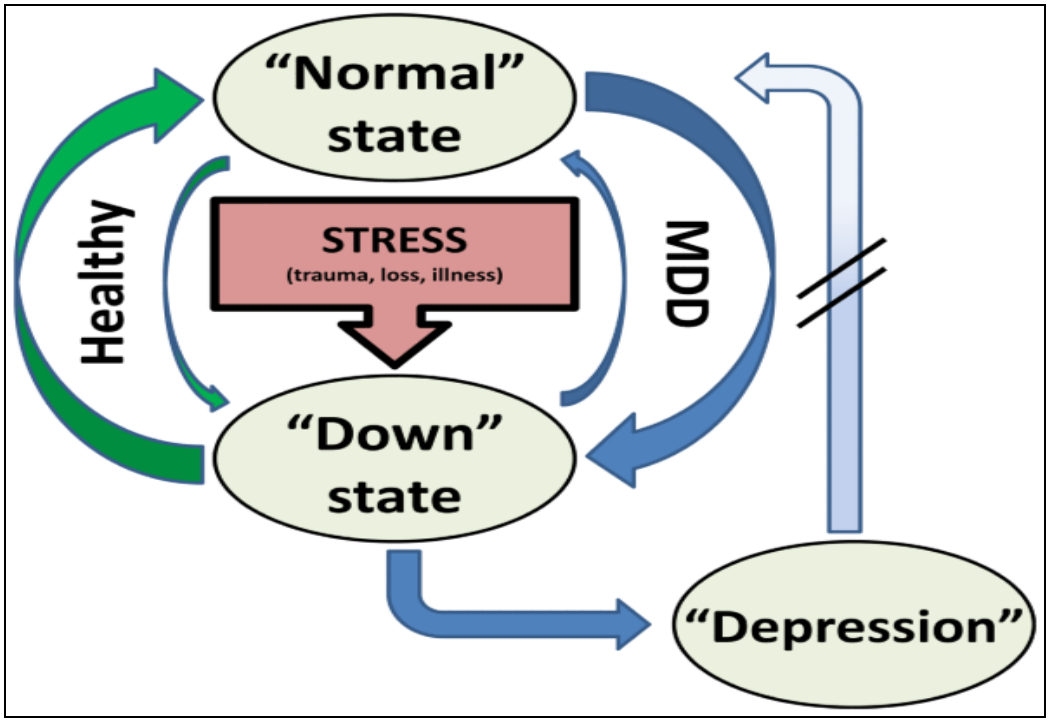


Abbildung 6: Krankheitsmodell der depressiven Störung. Jeder Mensch kann von seinem „normalen“, das heißt ausgeglichenen psychischen Zustand, aufgrund von äußeren Stressoren in einen „Downstate“ fallen. Dieser ist noch nicht pathologisch, kann sich aber aggravieren und in eine depressive Episode übergehen. Bei Personen mit Neigung zu Depression (hier als MDD bezeichnet) geschieht der Stimmungswechsel leicht und die Rückkehr zum „normalen“ Zustand gestaltet sich schwierig. Bei Gesunden dagegen, also Menschen ohne Neigung zu Depression, kommt der Übergang in einen „Downstate“ seltener vor und ist dann müheloser reversibel. Aus der Depression ist die selbstständige Rückkehr zum „normalen Zustand“ nicht mehr möglich. MDD = major depressive disorder = Depressive Störung. Healthy = Gesunde. Down state = niedergedrückter Zustand. Normal state = normaler Zustand. Abbildung aus [107].

Solchen Überlegungen zu Folge ist das Therapieprinzip, bei denen der Schwerpunkt auf der akuten Bekämpfung der Symptomatik liegt und nicht auf der Aufrechterhaltung der normalen Stimmungsregulierung, ein potentieller Grund für den geringen Behandlungserfolg bei Depressionen [107].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass aufgrund der noch bestehenden Unstimmigkeiten, die sowohl die Diagnostik als auch die Therapie betreffen, die Suche nach einer objektiven Methode zur diagnostischen Klassifikation und zum therapeutischen Monitoring von enormer Wichtigkeit bleibt, genauso wie das Erforschen von klinischen Subtypen der Depression [26,100].

In der Absicht einen Biomarker zu identifizieren, der sowohl Diagnostik als auch Therapiewahl und Risikoeinschätzung objektivieren würde, wurden in den vergangenen Jahren eine Vielzahl an Neuroimaging-Studien durchgeführt. Zunächst anhand struktureller, später anhand funktioneller MRT-Untersuchungen konnten zahlreiche Erkenntnisse über die Funktionen einzelner Hirnregionen und somit auch über Aspekte psychiatrischer Erkrankungen gewonnen werden. Jedoch ist die Methode des Neuroimaging in der Psychiatrie bis heute lediglich für den wissenschaftlichen Bereich von Bedeutung. Die klinische Anwendbarkeit zu Zwecken individueller diagnostischer und therapeutischer Vorgehensweisen bleibt trotz intensiver Forschung eingeschränkt [140]. Im Folgenden werden wichtige Erkenntnisse aus den oben erwähnten Untersuchungen dargestellt.

1.2 Neurofunktionelle Grundlagen der Depression

Auf der Suche nach genaueren Erkenntnissen hinsichtlich der Pathophysiologie der Depression wurden in den letzten Jahren viele MRT-Studien durchgeführt, die es ermöglichten, strukturelle sowie funktionelle Veränderungen im Gehirn aufzudecken. So konnten neue Ideen zu neuronalen Regelkreisen und Netzwerken entwickelt werden, die sich im Rahmen depressiver Störungen abweichend verhalten und die Annahme bestärkt werden, dass der Pathophysiologie viel eher eine Netzwerkstörung als eine Dysfunktion umschriebener Hirnregionen zugrunde liegt [112].

1.2.1 Strukturelle Veränderungen

Während in Studien zum Gesamtvolumen des Gehirns kein signifikanter Unterschied zwischen depressiven Patienten und gesunden Personen festgestellt werden konnte [193], zeigten sich in zahlreichen Untersuchungen fokale strukturelle Veränderungen von Hirnstrukturen, die sowohl kortikal als auch subkortikal lokalisiert sind. Einige neuere Metaanalysen berichten von einheitlichen Ergebnissen hinsichtlich der Volumenreduktion der grauen Substanz im Bereich des anterioren cingulären Cortex (ACC) und des präfrontalen Cortex, wobei hier insbesondere orbitofrontale, dorsolaterale und dorsomediale Regionen betroffen sind [8,28,66,113,122,126,132]. Im Bereich des frontalen Cortex konnte eine Volumenminderung von 7% [30,42] und im Bereich des subgenualen ACC (sgACC) sogar von 39% bei Depressiven mit einer bipolaren Störung und 48% bei unipolarer Depression ausfindig gemacht werden [62]. Des Weiteren sind Regionen des limbischen Systems, Basalganglien und der Thalamus von Volumenänderungen betroffen [8,28,66,113,122,126,132]. Der Volumenverlust des Hippocampus liegt nach Daten einer Metaanalyse von Kempton at al. bei 5% [113] und scheint stärker ausgeprägt zu sein, wenn die Anzahl der depressiven Episoden und die Dauer der Krankheit zunehmen [132]. Für eine weitere Struktur des limbisches Systems, die Amygdala, variieren die Ergebnisse [122]. Laut einer Metaanalyse von Lorenzetti ist das Volumen in frühen Phasen der Erkrankung erhöht und verkleinert sich mit Zunahme der Dauer und der Anzahl der Episoden, vor allem bei Frauen [132], was die uneinheitlichen Ergebnisse (Volumenzunahme [79] und Volumenverminderung [187,198]) verschiedener Untersuchungen erklären könnte. Bezüglich der Basalganglien zeigt sich eine Volumenabnahme insbesondere bei schweren Verläufen der Depression im Nucleus caudatus, im Putamen und im Globus pallidus [108,122,123,132].

Neben diesen Befunden aus bildgebenden Untersuchungen konnten passende Resultate in post-mortem Studien vermerkt werden [172]. Die Anzahl, Dichte und Größe der Glia- und Nervenzellen im Bereich des präfrontalen Cortex und die Gliadichte der Amygdala stellte sich bei depressiven Patienten als signifikant geringer heraus im Vergleich zu Nicht-Depressiven [29,173]. Stockmeier et al. berichten von einer Dichtezunahme von Glia-, Körner-, und Pyramidenzellen in allen

Schichten des Hippocampus und einer Abnahme von Neuropil, was möglicherweise die Volumenreduktion des Hippocampus in bildgebenden Untersuchungen begründet [192]. Außerdem wurde eine herabgesetzte hippocampale Neurogenese bei unbehandelten Depressiven und bei Personen festgestellt, die längerer Zeit einem oder mehreren Stressfaktoren ausgesetzt waren [137,179,208].

Die beschriebenen Hirnregionen, in denen Veränderungen des Volumens gesehen wurden, sind Teile neuronaler Netzwerke, die für emotionale Vorgänge von Bedeutung sind [8,66] und deren Beeinträchtigung eine Vielzahl depressiver Symptome erklärt. Frontal-subkortikale Regelkreise spielen hier eine wichtige Rolle: Eine ungeregelte Abstimmung des limbisch-kortikalen Systems führt zu Störungen von kognitiven (Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen), vegetativen (Schlaf, Appetit), somatischen und die Gemütslage betreffenden Abläufen [199]. Von besonderem Interesse ist auch die Volumenreduktion in frontalen Regionen (ACC, Orbitofrontaler Cortex (OF), Präfrontaler Cortex (PFC)), da diese Regionen, vermutlich über Hemmung der Aktivität von limbischen Strukturen (Hippocampus und Amygdala), Emotionen kontrollieren [17,95]. Auch das Putamen, Teil des Striatum, gehört neuroanatomischen Regelkreisen an, die an der Stimmungsregulierung beteiligt sind. Zusätzlich nimmt es Einfluss auf kognitive Vorgänge, Motivation und Bewegungskontrolle [65]. Es lässt sich sagen, dass die strukturellen Abnormalitäten, die in den weiter oben erwähnten Metaanalysen zusammengefasst wurden, fast alle innerhalb der limbisch-kortikal-striatal-palliadal-thalamischen Achse [153] bzw. des fronto-striato-thalamo-frontalen Schleifensystems [1,2] liegen (Abbildung 7).

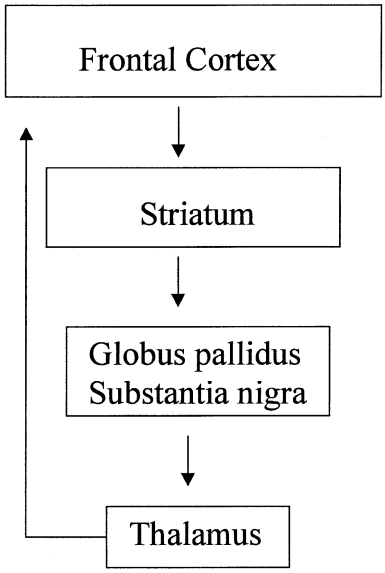


Abbildung 7: Vereinfachte Struktur des frontal-subkortikalen Schleifensystems. Vom präfrontalen Cortex aus ziehen Nervenfasern in das Striatum (Nucleus caudatus, Putamen, ventrales Striatum) und von dort aus weiter zum Globus pallidus und zur Substanzia nigra. Diese Strukturen stehen wiederrum in Verbindung mit dem Thalamus, der seinerseits mit dem präfrontalen Cortex kommuniziert, sodass sich ein geschlossenes Schleifensystem ergibt. Frontal cortex = frontaler Cortex. Abbildung aus [199].

Mega et al. beschrieben fünf separate, aber parallel angelegte Regelkreise innerhalb dieses Systems. Drei dieser frontal-subkortikalen Verbindungen wurden besonders hervorgehoben, da sie höhere emotionale, kognitive und motivationale Funktionen aufweisen und so in engem Bezug mit neuropsychiatrischen Erkrankungen stehen [150]. Der Schwerpunkt liegt auf dem dorsolateral präfrontalen (exekutive Funktionen), orbitofrontalen (Stimmung) und anterioren cingulären (Motivation) Schleifensystem. Die Betrachtung solcher Verbindungen und Netzwerke zwischen den einzelnen anatomischen Strukturen im Gehirn soll helfen, die klinische Heterogenität der depressiven Symptomatik besser zu verstehen. So lässt sich zum Beispiel die bei Depression häufig beobachtete Antriebshemmung Veränderungen des ACC zuschreiben. Und die dysphorische Reizbarkeit sowie die emotionale Instabilität können Veränderungen des orbitofrontalen Schleifensystems zugeordnet werden [204].

1.2.2 Funktionelle Veränderungen

Die Beschreibung solcher neuronalen Netzwerke war nicht allein durch neuroanatomische Erkenntnisse möglich, es musste eine Vielzahl funktioneller Studien durchgeführt werden, um das Wissen über Regelkreise und ihre Funktionen zu erlangen.

1.2.2.1 Ruhestudien

In früheren Studien wurde die sogenannte „Hypofrontalität“ bei depressiven Patienten entdeckt, indem ein verminderter Glucosemetabolismus vorwiegend im Bereich des dorsolateralen und medialen präfrontalen Cortex sowie im ACC sichtbar wurde [15, 17, 141]. Kimbrell et al. konnten zeigen, dass der Hypometabolismus im rechten präfrontalen Cortex sowie in einigen limbischen Arealen von der Schwere der Depression abhängig ist [119] und in einer Untersuchung von Kennedy stellte sich heraus, dass die präfrontale metabolische Aktivität nach medikamentöser Therapie mit Paroxetin zunahm, sich also normalisierte [114].

In PET und SPECT-Perfusionsmessungen manifestierte sich ein veränderter regionaler Blutfluss in frontalen, temporalen und parietalen Regionen [11,88]. Hervorzuheben ist eine Hypoperfusion im Bereich des präfrontalen Cortex und des ACC [12,21,62,144]. Auch Mayberg et al. sahen die stärkste Blutflussverminderung in paralimbischen Regionen, insbesondere dem inferioren frontalen und dem cingulären Cortex [144]. 1993 stellten Bench et al. fest, dass Perfusionsunterschiede vor allem in präfrontalen Regionen mit bestimmten Symptomen der Depression wie Angst, kognitiver Leistungsminderung oder psychomotorischer Hemmung korrelierten [20].

In limbischen Regionen wie dem Thalamus, der Amygdala und dem Pallidostriatum zeigte sich eine erhöhte Aktivität bei depressiven Patienten [59,145].

Von besonderem Interesse hinsichtlich der Regulierung von Stimmung und Emotionen war der sgACC. Zunächst hatte sich in dieser Struktur bei Depressiven ein erniedrigter rCBF sowie ein erniedrigter Metabolismus gezeigt [63, 64, 127], jedoch gab es auch einige Studien mit gegenteiligem Ergebnis [68,124].

Zusammenfassend scheinen bei Depresseiven anhand der nuklearmedizinischen Befunde neben dem frontalen Hypometabolismus, der mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert und sich nach erfolgreicher Behandlung normalisiert, auch Aktivitätsänderungen im Temporallappen, in der Amygdala und im cingulären Cortex zu bestehen [87].

Hinzu kommt, dass die funktionelle Konnektivität bei Depressiven Veränderungen aufweist. Anhand von fMRT-Untersuchungen wird vor dem Hintergrund der einheitlich beschriebenen Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen frontalen Arealen, ACC, Amygdala, Striatum und Thalamus die wichtige Rolle des cortico-limbischen stimmungsmodulierenden Regelkreises hervorgehoben [209]. Greicius et al. konzentrieren sich auf das Default Mode Network (DMN), da sie vorwiegend eine erhöhte funktionelle Konnektivität im subgenualen cingulären Cortex und im Thalamus, beides Strukturen des DMN, fanden. Die Länge der aktuellen depressiven Episode korrelierte positiv mit diesen Befunden [90].

1.2.2.2 Aktivierungsstudien

Diese Untersuchungen betrachten die Aktivierung verschiedener Hirnareale, die durch das Ausführen bestimmter Aufgaben ausgelöst wird. So konnte unter anderem gezeigt werden, dass Depressionen mit veränderter Aktivierung im Frontallappen einhergehen [16,71]: Es zeigten sich während der Ausführung spezifischer kognitiver Tests eine verminderte Aktivierung im präfrontalen Cortex [22,70], insbesondere im ACC [70,86]. Eine verstärkte Aktivierung des sgACC hingegen stellte sich in zwei Studien heraus, die bei Probanden Trauer induziert hatten [85,145]. Außerdem fielen Aktivierungsunterschiede bei Depressiven im Vergleich zu Nicht-Depressiven in limbischen, paralimbischen und subkortikalen Regionen auf [70,86]. Eine verstärke Amygdala-Aktivierung zeigte sich in mehreren Studien, bei denen die Probanden emotionalen Stimuli ausgesetzt worden waren [188,190]. Aufgrund der veränderten Aktivierung sowohl in frontalen Regionen als auch in Basalganglien bei spezifischen Tests gebrauchen Robbins, Rogers und Beats den Begriff der „frontostriatalen Dysfunktion“ in Bezug auf die Pathophysiologie der Depression. [16,175,177]. Zusammenfassend hoben Diener et al. in einer Metaanalyse Auffälligkeiten der Aktivierung in der vorderen Inselrinde und dem rostralen ACC sowie im Striatum und Thalamus hervor. Die Auffälligkeiten der Insel-

rinde und des ACC bringen sie mit einer verminderten kognitiven Kontrolle sowie einer affektiv beeinflussten Informationsverarbeitung in Verbindung, die Auffälligkeiten des Thalamus und Striatums mit einer beeinträchtigten Emotionsbewertung. Bei kognitiv-emotionalen Anforderungen stellten sie in frontalen Arealen nicht nur eine Unter-, sondern auch eine Überaktivierung fest [56].

1.2.2.3 Neurofunktionelle Erklärungskonzepte der Depression

Die Vielzahl der Erkenntnisse aus funktionellen Studien brachte neben den aus strukturellen Befunden entstandenen Interpretationen, ergänzende Konzeptentwicklungen zur Erklärung des mannigfaltigen Bildes der depressiven Störung hervor.

Einerseits handelt es sich bei den von funktionellen Veränderungen betroffenen Strukturen größtenteils um dieselben, die auch neuroanatomische Abweichungen aufweisen. Sie gehören fast alle dem sogenannten kortiko-limbischen System [143] an, dessen beeinträchtigte Interaktion als ein neuronales Korrelat der depressiven Symptomatik angesehen werden kann. Zu diesem System werden der dorsolaterale präfrontale Cortex, der ACC, die Amygdala, der Thalamus und das Pallidostriatum gerechnet, sodass ein präfrontal-amygdalar-pallidostriatal-mediothalamischen stimmungsregulierender Kreislauf postuliert wurde [4,60,142]. Neben Konnektivitätsverschiebungen innerhalb dieses Schleifensystems wurde wiederholt das parallele Auftreten einer Aktivitätsminderung in frontalen Regionen, in denen kognitive Prozesse stattfinden und einer Aktivitätszunahme in limbischen Regionen, die für emotionale Vorgänge verantwortlich sind, beschrieben [145]. So kam man zu dem Erklärungskonzept für die depressive Störung der abgeschwächten kortikalen Regulation über limbischen Regionen [62,145].

Andererseits passen die funktionellen Veränderungen des präfrontalen Cortex zum kognitiven Defizit, das bei Depressionen neben den affektiven Symptomen häufig vorkommt [39,40,71,99]. Unter kognitivem Defizit versteht man die eingeschränkte Leistung von Gedächtnis und Ausübung exekutiver Funktionen. Dolan et al. konnten sogar eine Korrelation zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und frontaler Hypoperfusion, vorwiegend im medialen präfrontalen Cortex, feststellen [57].

In Abbildung 8 kommt der Zusammenhang zwischen gestörter Koordination des kortiko-limbischen Regelkreises und depressiver Symptomatik (bestehend aus neuropsychologischen Defiziten sowie affektiven Symptomen) zum Ausdruck.

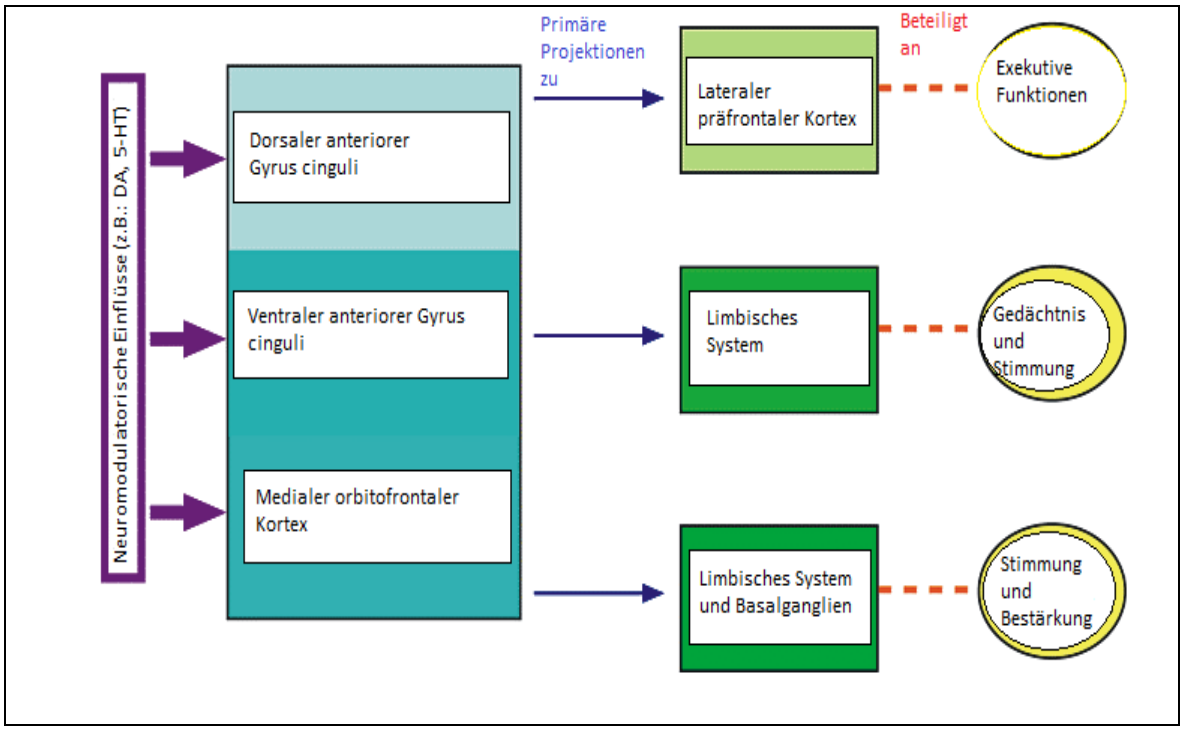


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Rolle des präfrontalen Cortex bei der Entstehung bestimmter Symptome der depressiven Störung. Teile des präfrontalen Cortex (dorsaler und ventraler anteriorer Gyrus cinguli, medialer orbitofrontaler Cortex), die durch neurobiologische Transmitter beeinflusst werden, stehen auf neuronaler Ebene in Verbindung zu weiteren Strukturen, die wiederum für gewisse Funktionen verantwortlich sind, deren Veränderung die Psychopathologie der Depression bestimmt. Zu diesen Veränderungen gehört die eingeschränkte Fähigkeit exekutive Funktionen auszuüben, eine eingeschränkte Gedächtnisleistung und eine niedergedrückte Stimmung. DA: Dopamin. 5-HT: Hydroxtryptamin. Abbildung in Anlehnung an [71]. Teile der Abbildung wurden übersetzt.

Eine besondere Rolle spielt der ACC, da er als wichtige Schaltstelle die höheren kortikalen mit den tieferen basalen Arealen verbindet. Er ist Teil des limbischen Systems und besteht aus verschiedenen Anteilen (Abbildung 9).

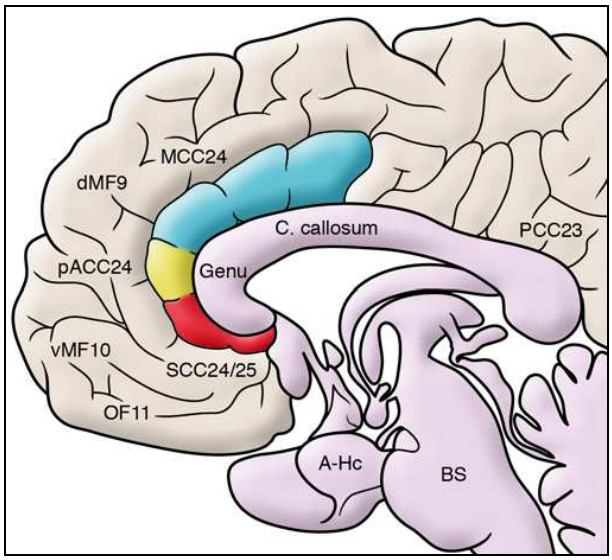


Abbildung 9: Anatomie des Anterioren Cingulären Cortex (ACC). Schematische Darstellung in der sagittalen Schnittebene, die Unterregionen des ACC sind farblich unterschieden. Dargestellt sind in Blau der MCC24, in Gelb der pACC24 und in Rot der SCC24/25. In Lila dargestellt sind der Corpus callosum, der Hirnstamm und die Amygdala-Hippocampus-Region. A-HC: Amygdala-Hippocampus. PCC23: Posteriorer Cingulärer Cortex BA23. C.callosum: Corpus callosum. SCC24/25: Subcalloser Cingulärer Cortex BA24 und BA25. OF11: Orbitofrontaler Cortex BA11. vMF10: ventro-medialer Cortex BA10. pACC24: pregenualer Anteriorer Cingulärer Cortex BA24. dMF9: dorso-medialer frontaler Cortex BA9. MCC24: Mittlerer Cingulärer Cortex BA24. BS: Brain stem: Hirnstamm. BA: Brodmann Area. Abbildung aus [141].

Er ist maßgeblich am komplexen Zusammenspiel kognitiver, emotionaler und motivationaler Prozesse beteiligt [205]. Während sein dorsaler Anteil in enger Verbindung mit dem lateralen präfrontalen Cortex steht und hauptsächlich in die Ausübung exekutiver Funktionen involviert ist, interagiert sein ventraler Anteil mit dem limbischen System [38] (Abbildung 8). Der sgACC unterhält zahlreiche anatomische Verbindungen unter anderem mit der Amygdala, dem Hippocampus, den superioren und medialen Temporalgyri, dem Thalamus und dem Striatum. Diese Strukturen sind in die Bewertung, den Ausdruck und das Erleben von Emotionen einbezogen, sodass eine Beeinträchtigung dieses komplexen, neuronalen Netzwerks zu einer Dysfunktion der Gefühlsregulation führt [63].

Es bleibt ein weiteres neuronales Regelwerk zu erwähnen, das bei Depressionen von Interesse ist, da einige seiner Strukturen, hauptsächlich der ACC und der mediale präfrontale Cortex, wiederholt Veränderungen zeigten: das Default Mode

Network (DMN) [32]. Hierbei handelt es sich um Verbindungen zwischen ventralem und dorsalem medialen präfrontalen Cortex mit Ausdehnung bis in den orbitofrontalen Cortex, den ACC, den posterioren cingulären Cortex (PCC), den Precuneus und den medialen, lateralen und inferioren parietalen Cortex [171]. Dieses neuronale System ist aktiv, wenn sich der Mensch im Ruhezustand befindet und mit den eigenen Gedanken beschäftigt. Bei kognitiven Aufgaben und externaler Aufmerksamkeit hingegen wird es gehemmt [158,170]. Der anteriore Anteil (insbesondere der mediale präfrontale Cortex) ist mit ich-bezogenem, selbstreferentiellem Denken assoziiert [92], der posteriore (vor allem der PCC) mit autobiografischem Gedächtnis [136]. Bei depressiven Patienten wurde eine erhöhte Konnektivität bzw. Grundaktivität der Strukturen des DMN in Ruhe und eine schwächere Deaktivierung während kognitiven Aufgaben entdeckt [89,186]. Dies könnte die vermehrte Neigung zum Selbstbezug ausdrücken, also zum Beispiel das typische Merkmal der Depression, negative Ereignisse auf sich zu beziehen [91,158].

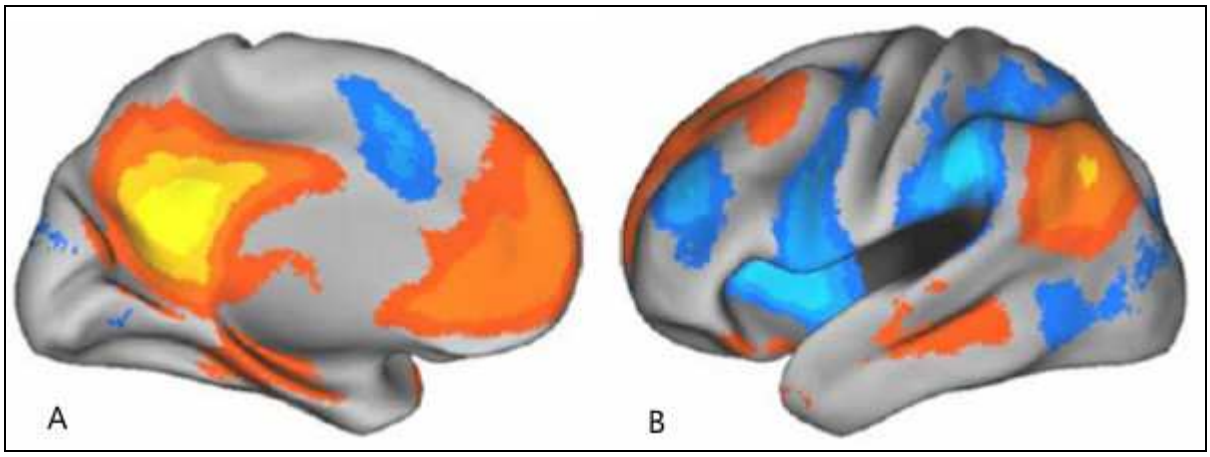


Abbildung 10: Hirnregionen des Default Mode Network (DMN). A: Sagittalschnitt, Ansicht von lateral. B: Sagittalschnitt, Ansicht von medial. In orange dargestellt sind Areale, die zum DMN gezählt werden, hauptsächlich der mediale präfrontale Cortex, der posteriore cinguläre Cortex, der inferiore Parietallappen und medial temporale Regionen. Ihre Aktivität sinkt während der Ausführung zielgerichteter Aufgaben und steigt, wenn sich die Person in Ruhe befindet. In Blau zu sehen sind Regionen, deren Aktivität sich gegenläufig verhält, das heißt sie erhöht sich bei zielgerichteten Aufgaben und sinkt in Ruhe. Abbildung aus [36].

Die Auffassung, dass der Neuropathophysiologie depressiver Erkrankungen diese besprochenen neuronalen Netzwerke zugrunde liegen, erleichtert es, die Vielfalt

der Symptome (aus den verschiedenen Bereichen wie Stimmung, Emotion, Kognition, Motivation) sowie die Vielfalt der Befunde aus bildgebenden Untersuchungen bei Depressionen zusammenzufügen und zu interpretieren. Jedoch ist auch heute noch keine einheitliche Erklärung möglich.

1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Auf der Suche nach neuronalen Korrelaten depressiver Erkrankungen wurde in dieser Arbeit an einem relativ großen Studienkollektiv anhand von MR-gestützten Continuous Arterial Spin Labeling (CASL) die Perfusion des Gehirns gemessen und regionale Unterschiede zwischen verschiedenen Kollektiven ermittelt. Die CASL ist eine relativ neu etablierte, nicht-invasive Methode zur Perfusionsmessung. Das Ziel war die Erfassung des regionalen cerebralen Ruheblutflusses ohne den potentiell konfundierenden Einfluss von Aktivierungsparadigmen. Es wurden mehrere Gruppenvergleiche durchgeführt, um zu sehen, ob und in welchen Teilen des Gehirns sich Perfusionsunterschiede finden und wie diese hinsichtlich früherer Ergebnisse einzuordnen sind. Erstens wurde der rCBF zwischen Depressiven und gesunden Kontrollprobanden verglichen, anschließend zwischen akut Depressiven, Remittierten und Gesunden und schlussendlich zwischen akut Depressiven mit und ohne Medikation. Zusätzlich wurden zwei „Regions Of Interest“ („ROI“) bestimmt, der sgACC und der Nucleus caudatus. Von Interesse war zum einen, ob sich Blutflussunterschiede zeigen würden, die sich in die bereits entwickelten, weiter oben angesprochenen Modelle und Konzepte der Depression einordnen lassen würden und so die bestehenden Theorien bestärken würden. Zum anderen sollten die Vergleiche des rCBF zwischen den Subgruppen Aufschluss über mögliche Einflüsse der antidepressiven Behandlung geben. Schließlich blieb die Frage, ob eventuell Hinweise auf einen „State- oder Trait-Marker“ der Depression existieren. Als „State-Marker“ wird ein Merkmal bezeichnet, das den Zustand, in unserem Falle den Zustand der Depression, charakterisiert. Dieses Merkmal ist folglich nur bei bestehender depressiver Symptomatik vorhanden. Es ist in der Verlaufsbeurteilung akuter Symptomatik von Nutzen, da es sich mit klinischer Besserung zurückbildet. Im Gegensatz dazu findet sich ein Trait-Marker auch bei Patienten in Re-

mission und lässt Rückschlüsse auf die Gefährdung der Personen für depressive Episoden zu.

Bisher liegen nur wenige Studien vor, die bei depressiven Patienten die cerebrale Perfusion mittels Arterial Spin Labeling gemessen haben. Aufgrund der Ergebnisse der vorhandenen Untersuchungen, die jeweils jugendliche [105], erwachsene [67,134] und ältere Patienten [44] mit Depression einschlossen, erwarteten wir einen veränderten Blutfluss im Bereich des frontalen/präfrontalen und des temporalen Cortex sowie im ACC. Des Weiteren gingen wir von einem abnormen Blutfluss im Nucleus lentiformis (vorwiegend des Putamens) aus. Die Resultate einer Studie berücksichtigend, in denen eine veränderte Perfusion mittels ASL im DMN bei Depressiven gefunden wurde [155] und in Anbetracht der Tatsache, dass auch unsere Teilnehmer im Resting-State, also in Ruhe ohne eine Aufgabe auszuführen, gemessen wurden, nahmen wir an, dass Strukturen des DMN ebenfalls eine veränderte Perfusion zeigen würden. Außerdem erwarteten wir, aufgrund der Daten einer Metaanalyse von Fitzgerald [72], dass Auswirkungen der antidepressiven Medikation auf die Perfusion bestehen, die sich anhand von Blutflusssunterschieden in Netzwerken, die im Rahmen der depressiven Störung relevant sind, zwischen medizierten und unmedizierten Patienten äußern würden.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Insgesamt nahmen 100 Personen an der Untersuchung teil. 45 erfüllten zum Zeitpunkt der Untersuchung die ICD-10-Kriterien einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode im Rahmen einer unipolaren depressiven Störung, von denen wiederum 14 (2 männlich (m)/12 weiblich (w)) unmediziert und 31 (17 m/14 w) mit gängigen Antidepressiva behandelt waren. Genauere Informationen dazu befinden sich in Tabelle 7 im Anhang. Klinisch voll- oder teilremittiert waren 22 (13 m/9 w) Patienten und die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden bestand aus 33 Personen (11 m/22 w).

Die zuständige Ethikkomission hatte nach Vorlage der Studienunterlagen der Durchführung des Projektes zugestimmt. Es wurden ausschließlich geschäftsfähige Personen rekrutiert und untersucht. Alle Probanden, Patienten wie gesunde Kontrollpersonen, entschieden sich freiwillig für die Studienteilnahme, ohne dass ihnen eine Vergütung in Aussicht gestellt wurde. Bevor sie der Teilnahme zustimmten, fand eine ausführliche Aufklärung, sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form (standardisierte Aufklärungs- und Fragebogen) statt. Jeder Teilnehmer unterschrieb vor Beginn der Untersuchung eine Einwilligungserklärung.

Die Patienten befanden sich während des Studienzeitraums entweder in stationärer, teilstationärer oder ambulanter Behandlung an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Ulm III. Die Kontrollgruppe wurde aus dem Datenpool gesunder Probanden rekrutiert, die in der Vergangenheit an MRT-Studien mit den gleichen Ruhe-MRT-Sequenzen teilgenommen und erneut der Teilnahme an dieser Studie zugestimmt hatten. Zusätzlich wurden einige neue Kontrollprobanden gemessen.

Zu den Einschlusskriterien gehörte ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren, eine nach ICD-10 diagnostizierte unipolare depressive Störung für die Patienten (akut oder remittiert) und das Fehlen einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung für die Kontrollprobanden. Allgemeine Ausschlusskriterien für die Teilnahme

an dieser Studie sowie Kontraindikationen für eine MRT Untersuchung finden sich in Tabelle 1 im Anhang.

Bei allen Probanden wurde ein ausführliches semistrukturiertes psychiatrisches Interview (Structural Clinical Interview for DSM Disorders (SCID)-IV axis I and II) von erfahrenen Psychiatern durchgeführt und psychopathologische Skalen vom Patienten selbst (Beck Depression Inventory, BDI) sowie dem behandelnden Arzt (Hamilton Depression Scale, HAM-D) ausgefüllt um die Ausprägung der depressiven Symptomatik festzustellen. Genauere Informationen dazu können Tabelle 2-6 im Anhang entnommen werden. Mittels Edinburghscala [154] wurde ermittelt, dass bis auf drei Patienten alle Teilnehmer Rechtshänder waren und mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurde ausgeschlossen, dass Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung vorlagen (Tabelle 1 im Anhang). Wie in den Ein- und Ausschlusskriterien definiert, wurden nur Patienten untersucht, bei denen eine organische Störung diagnostisch ausgeschlossen werden konnte und keine weitere psychiatrische Erkrankung der Achse I vorlag, weder im Moment der Untersuchung noch in der Vergangenheit. Keiner der Patienten hatte jemals eine Elektorkrampftherapie erhalten. Demographische und klinische Charakteristika der Teilnehmer sind in Tabelle 2-6 im Anhang erfasst.

2.2 Psychopathologische Skalen

Am Tag der Untersuchung wurde von jedem Teilnehmer, auch von den gesunden Kontrollprobanden, der BDI ausgefüllt, der zur Selbstbeurteilung der Schwere der depressiven Symptomatik dient [18]. Er besteht aus 21 Items, die jeweils vier in der Intensität abgestufte Aussagen enthalten, von denen der Patient je nach Befinden eine auswählt [101]. Die 21 Items beruhen auf Kriterien des DSM-IV und können so als Symptombeschreibung angesehen werden; Inbegriffen sind unter anderem Fragen nach Traurigkeit, Selbstkritik, Schuldgefühlen, Versagensängste und Suizidgedanken.

Zur Erfassung des Schweregrads der depressiven Episode wurden ebenfalls die HAM - D (21 Items Version) herangezogen [94]. Diese häufig verwendete, standardisierte psychopathologische Fremdbeurteilungsskala wurde von dem jeweilig behandelnden Arzt ausgefüllt, nachdem er anhand eines standardisierten Inter-

views den psychopathologischen Befund erhoben hatte. Auch dieses Instrument besteht aus 21 Items, die ähnliche Inhalte abdecken, wie die des BDI.

2.3 Methodische Grundlagen: MRT und ASL

2.3.1 Das Prinzip der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Methode der MRT macht sich zu Nutze, dass Wasserstoff (H) im gesamten menschlichen Körper reichlich vorhanden ist, vor allem in Form von Wasser. Der Wasserstoffkern ist einfach aufgebaut; er besteht lediglich aus einem Proton. Der Wasserstoffkern erfüllt neben seinem häufigen Vorkommen die physikalische Voraussetzung zur Erzeugung eines MR-Signals. Die Entstehung eines MRT-Bildes beruht auf mehreren physikalischen Prinzipien, wobei die Tatsache, dass Atomkerne mit ungerader Protonenzahl ein magnetisches Moment aufweisen, an vorderster Stelle steht. Die Protonen haben einen Spin, das heißt sie rotieren ständig, wobei ihre positive Ladung mitrotiert, sodass ein elektrischer Strom entsteht, der wiederum ein Magnetfeld erzeugt. Jedes Proton kann daher als kleiner Stabmagnet angesehen werden.

Wirkt ein externes Magnetfeld (durch ein MRT-Gerät) auf die Protonen ein, richten sich diese teils parallel (niedrigeres Energieniveau), teils antiparallel (höheres Energieniveau) zu diesem aus. Hinzu kommt, dass die Protonen eine Präzessionsbewegung aufweisen, die dem „Torkeln“ eines angestoßenen Kreisels ähnelt. Die Protonen präzedieren zufällig in alle Richtungen, sodass sich ihre magnetischen Kräfte aufheben. Die Geschwindigkeit dieser Bewegung, die Präzessionsfrequenz (Präzessionen pro Sekunde) ist nicht konstant, sondern von der Stärke des auf die Protonen einwirkenden Magnetfeldes abhängig. Mit zunehmender Magnetfeldstärke steigt auch die Präzessionsfrequenz. Dieses Verhältnis wird durch die Larmor-Gleichung beschrieben:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

ω0 ist die Präzessionsfrequenz in Hertz oder Megahertz

B0 ist die Stärke des externen Magnetfeldes in Tesla

γ ist das gyromagnetische Verhältnis

Bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla (derzeit nach wie vor der Großteil klinisch gängiger MR-Geräte) liegt die Präzessionsfrequenz bei 63,75 MHz.

Das gyromagnetische Verhältnis ist für verschiedene Substanzen unterschiedlich und beträgt für Protonen 42,5 MHz/T.

Wie weiter oben bereits erwähnt, richten sich Protonen in einem externen Magnetfeld parallel oder antiparallel zu diesem aus, wobei sich eine etwas größere Anzahl von Protonen in paralleler Ausrichtung, das heißt auf niedrigerem Energieniveau befindet (im Verhältnis 1000007: 1000000). Die Magnetkräfte dieser Protonen werden also nicht „neutralisiert", sodass es zu einer Magnetisierung entlang des externen Magnetfeldes kommt. Diese bezeichnet man als Longitudinalmagnetisierung. Sie ist nicht messbar, da sie genau parallel zum externen Magnetfeld ausgerichtet ist.

Durch das Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses (HI) (einer elektromagnetischen Welle im Bereich von Radiowellen) werden zwei Effekte erzielt. Zum einen nehmen einige Protonen Energie auf und werden von einem niedrigeren Energieniveau (parallele Ausrichtung) auf ein höheres Energieniveau (antiparallele Ausrichtung) gehoben mit der Folge, dass sie andere Protonenkräfte aufheben und die Longitudinalmagnetisierung abnimmt. Diese Energieübertragung kann nur stattfinden, wenn der Hochfrequenzimpuls die gleiche Frequenz wie die Protonen bei ihrer Präzessionsbewegung aufweist. Diese Tatsache bezeichnet man als Resonanz. Die Einstrahlung des HI erfolgt schichtweise, sodass man von Tomographie (gr. „tomos" „Schicht" und „graphein" „zeichnen") spricht und dieses bildgebende Verfahren als Magnet-Resonanz-Tomographie bezeichnet wird. Zum andern kommt es durch die Einstrahlung des Anregungsimpulses zu einer neuen Transversalmagnetisierung, dadurch dass die präzedierenden Protonen synchronisiert, „in Phase" gebracht werden.

Wird der Hochfrequenzimpuls anschließend abgeschaltet, kehrt das System zurück in seinen anfänglichen ruhigen Zustand, man spricht von Relaxation: Einerseits baut sich die Longitudinalmagnetisierung wieder auf, da die Protonen in ihre parallele Ausrichtung zurück gelangen, und andererseits nimmt die Transversalmagnetisierung ab. Die longitudinale Relaxation wird durch die Zeitkonstante (T1) beschrieben, die angibt, wie schnell die Longitudinalmagnetisierung zunimmt,

und die als die Zeit definiert ist, nach der ca. 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht sind (Abbildung 11). Für biologisches Gewebe beträgt T1 ungefähr 300 bis 2000ms. Die T1 wird von der Gewebezusammensetzung, der Struktur und der Umgebung beeinflusst.

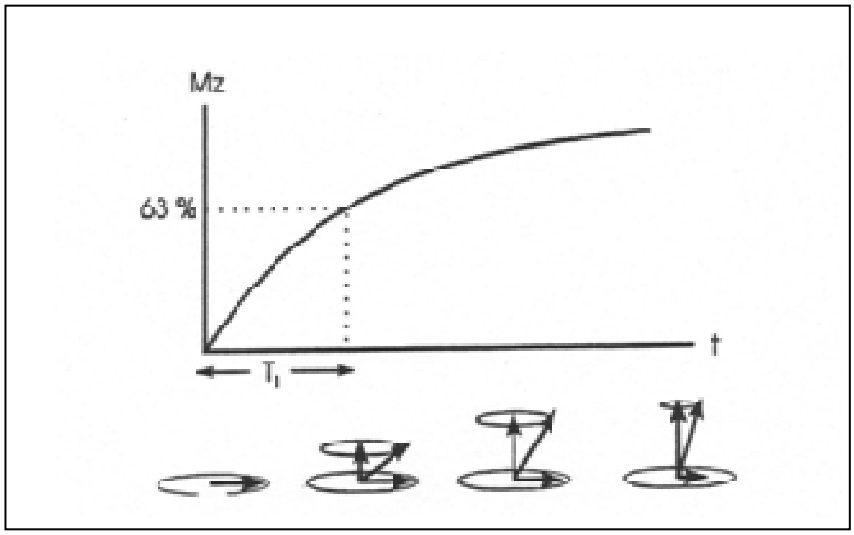


Abbildung 11: Relaxation der Longitudinalmagnetisierung. Dargestellt ist die Magnetisierung der Wasserstoffprotonen in humanem Gewebe während einer MRT-Messung im Zeitverlauf. Hier abgebildet ist die longitudinale Relaxation. Sie ist die Wiederzunahme der Longitudinalmagnetisierung nach einer e-Funktion. Die Relaxationskonstante T1 beschreibt die Zeit, nach der 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht sind. Sie wird durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst (z.B. durch das umliegende Gewebe). Mz: Magnetisierung, t: Zeit. Abbildung aus [189].

Transversale Relaxation tritt ein, wenn die Protonen „außer Phase“ geraten, was zwei Ursachen haben kann: Inhomogenitäten des externen Magnetfeldes und Inhomogenitäten der lokalen Magnetfelder innerhalb der Gewebe. Die Transversalrelaxation wird durch die Zeitkonstante T2 definiert, die beschreibt, wie schnell sich die Transversalmagnetisierung zurückbildet. Sie gibt die Zeit an, nach der die Transversalmagnetisierung ungefähr auf 37% des Ausgangswertes zurückgegangen ist.

Die Transversalkomponente kann in einer Antenne, die auf den durch die Magnetfeldschwingung erzeugten Strom reagiert, ein messbares Signal induzieren. Der Verlust der Phasenkohärenz der Protonen führt zu einer abnehmenden Transversalmagnetisierung und somit zum Verlust des Signals, welches also kurz nach Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses am stärksten ist. Zusätzlich hängt die

Stärke des Signals von der anfänglichen Stärke der Longitudinalmagnetisierung ab.

Die Tatsache, dass man den genauen Ort im Gehirn lokalisieren kann, von dem das Signal ausgeht, beruht auf dem Prinzip, dass die Präzessionsfrequenz der Protonen in direktem Zusammenhang mit der der Magnetfeldstärke steht (Larmor-Gleichung) und das Signal beeinflusst. Dem externen Magnetfeld wird ein Gradientenfeld überlagert, sodass unterschiedliche Querschnitte des Gehirns unterschiedlich starken Magnetfeldern ausgesetzt sind und folglich die Protonen unterschiedliche Präzessionfrequenzen aufweisen. Durch Einstrahlen des passenden Hochfrequenzimpulses (Resonanz) lassen sich daher bestimmte Regionen anregen und der Ursprung des Signals kann letztlich durch die Frequenz des Signals bestimmt werden.

Um bestimmte Regionen des Gehirns deutlich darzustellen und von anderen zu unterscheiden, macht man das MR-Signal empfindlich für bestimmte Gewebe und Flüssigkeiten, indem man die Länge, die Ausrichtung und die Häufigkeit des Hochfrequenzimpulses sowie die Messzeit des MR-Signals variiert und so unterschiedlich gewichtete Bilder (z.B. T1-oder T2-Wichtung) erhält. Die Repetitionszeit (TR) bezeichnet den zeitlichen Abstand zwischen den aufeinander folgenden Anregungsimpulsen in einer Schicht. Die Echotime (TE) beschreibt die Zeit zwischen Anregung einer Schicht und Messung des MR-Signals. Um nun bestimmte Gewebskontraste zu erhalten, können diese zwei Parameter unterschiedlich kombiniert werden. Wählt man eine kurze TR (< 500 ms) und eine kurze TE (< 30 ms) enstehehen T1-gewichtete Bilder, entscheidet man sich für eine lange TR (< 1500 ms) und eine lange TE (< 80 ms) sind die resutierenden Bilder T2-gewichtet.

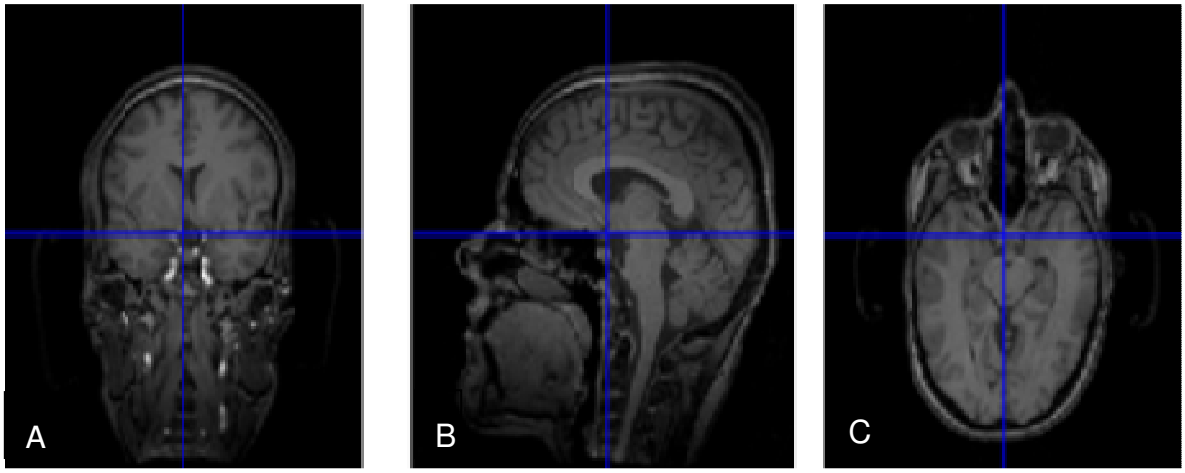


Abbildung 12: T1-gewichtete cMRT-Bilder. Beispielhafte Darstellung einer humanen cMRT Untersuchung in T1-Wichtung. A: koronare Schnittebene. B: sagittale Schnittebene. C: axiale Schnittebene. cMRT: cerebrale Magnet-Resonanz-Tomographie.

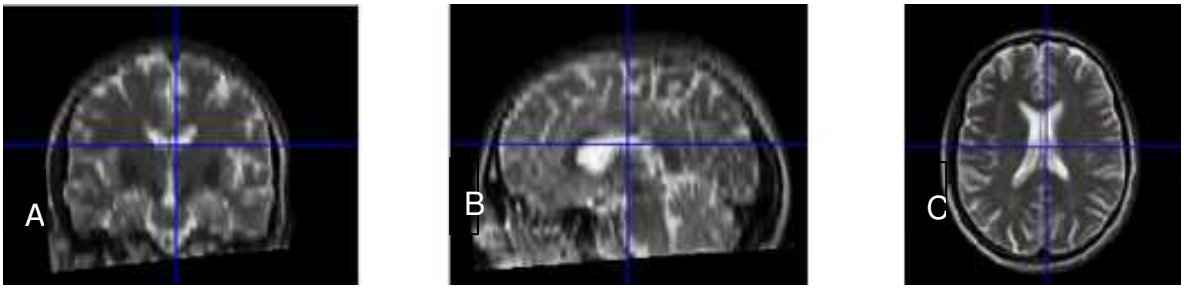


Abbildung 13: T2-gewichtete cMRT-Bilder. Beispielhafte Darstellung einer humanen cMRT Untersuchung in T2-Wichtung. A: koronare Schnittebene. B: sagittale Schnittebene. C: axiale Schnittebene. cMRT: cerebrale Magnet-Resonanz-Tomographie.

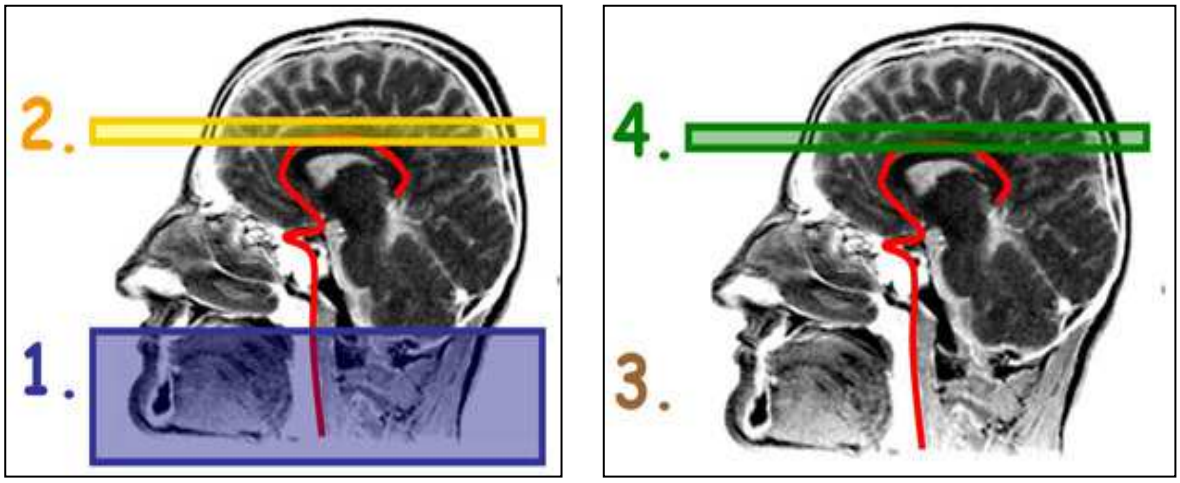
Anhand dieser Bilder lassen sich ausgewählte Strukturen des Gehirns genau erkennen und können in ein Koordinatensystem übertragen werden, sodass Einteilungsskizzen entstehen und die Hirnregionen genau lokalisiert werden können [197].

Das MR-Bild entsteht durch eine Reihe von Hochfrequenzimpulsen, die in einer regelmäßigen zeitlichen Abfolge kombiniert mit Magnetfeldgradienten ausgestrahlt werden. Für diese Messsequenzen unterscheidet man zum Beispiel die Spin-echo-Technik, die Gradienten-Echo-Technik und das Echo-Planar-Imaging (EPI).

2.3.2 Das Prinzip des „Arterial Spin Labeling“ (ASL)

Die arterielle Spinmarkierung (eng. „Arterial Spin Labeling“, ASL) gehört zu den Techniken der Magnetresonanzperfusionsbildgebung und ermöglicht die direkte, absolute Messung des globalen oder regionalen cerebralen Blutflusses [54,210], der die neuronale Aktivität widerspiegelt. Wie bei der Methode der PET und der SPECT basiert auch das Prinzip des ASL auf der physiologischen Tatsache, dass in einer Hirnregion mit erhöhter Aktivität die Perfusion zunimmt, um so den gesteigerten Metabolismus zu gewährleisten [169]. Die theoretischen Grundlagen des ASL wurden Anfang der 1990er Jahre beschrieben [52,214] und in den vergangenen zwanzig Jahren hat sich diese Methode zu einem wichtigen Alternativverfahren für die Messung des cerebralen Blutflusses sowohl im Rahmen von funktionellen MRT-Studien als auch in der klinischen Diagnostik entwickelt. Vor allem aufgrund der Reproduzierbarkeit und der hohen zeitlichen Auflösung eignet sich ASL für funktionelle MRT-Studien [210]. Im Gegensatz zu älteren Verfahren der Perfusionsmessung, wie zum Beispiel der PET, dient hier das Blut als körpereigener, endogener, diffusionsfähiger Tracer, sodass auf einen exogenen Tracer verzichtet werden kann und es sich folglich um ein nicht-invasives Verfahren handelt [52]. Das Prinzip beruht auf der Inversion der Magnetisierung des Blutes: Wassermoleküle im zuströmenden arteriellen Blut werden magnetisch markiert, das heißt die Spins der Protonen werden invertiert. Dies geschieht über das Einstrahlen eines Radiofrequenz-Impulses auf der sogenannten „Labeling-Ebene“, die sich unterhalb der Bildgebungsebene, also zum Beispiel auf Höhe der Karotiden befindet. Nach einer gewissen Zeit (Transitzeit) hat sich das „gelabelte“ Blut, das sich nun in seiner Magnetisierung vom umliegenden Gewebe unterscheidet, im Gehirn verteilt. Zwischen diesem einströmenden Blut in den Kapillaren und dem umliegenden Gewebe findet ein Magnetisierungsaustausch statt, sodass es zu einer Minderung der Magnetisierung des Gewebes kommt und folglich zu Veränderungen des MR-Signals. Zu diesem Zeitpunkt wird ein Bild (das „Tag-Image“) aufgenommen. Dieses wird von einem Kontrollbild, das ohne „Spin Labeling“ aufgenommen wird, substrahiert. Dieser Vorgang wird bis zu hundertmal wiederholt. Die Substraktion des „Tag-Images“ vom Kontrollbild erfolgt paarweise, sodass am Ende ein über

mehrere Bildpaare gemitteltes Bild entsteht. So erhält man das perfusionsgewichtete Bild, das die Perfusion in ml/100 g Gewebe/min in jedem Voxel zeigt.



1. Durch magnetische Inversion markiertes, einströmendes Blut
2. Aufnahme des Tag-Image
3. Wiederholung des Verfahrens ohne magnetische Inversion
4. Aufnahme des Kontrolllbildes

Kontrollbild (4) – Tag-Image (2) = perfusionsgewichtetes Bild ~ cerebraler Blutfluss

Abbildung 14: Schematische Darstellung der Methode des Arterial Spin Labeling. In den Kopf einströmendes Blut wird durch magnetische Inversion markiert (Spin Labeling) (1, in blau). Dadurch kommt es zu einem Magnetisierungsaustausch zwischen Blut und Hirngewebe mit der Folge eines veränderten MR-Signals. In dieser Phase wird das „Tag-Image“ aufgenommen (2, in gelb). Anschließend wird das Kontrollbild angefertigt (4, in grün), ohne dass zuvor das Blut magnetisch markiert wurde (3, in braun). Dieses Verfahren wird bis zu 100 Mal wiederholt. Die Tag-Images werden von den Kontrollbildern paarweise substrahiert und man erhält ein perfusionsgewichtetes Bild, das den cerebralen Blutfluss widerspiegelt. Abbildung aus [82]. Teile der Abbildung wurden übersetzt.

Die Vorteile des ASL sind neben der Nicht-Invasivität und dem Fehlen von Strahlenbelastung, die direkte Messung des Blutflusses (vorteilhaft gegenüber BOLD), die Reproduzierbarkeit [213], die hohe zeitliche wie räumliche Auflösung [162,213,214] und die geringere Störanfälligkeit [212].

Allerdings ist das Verhältnis von Signal zu Störgeräusch („signal to noise ratio“, SNR) bei dieser Methode niedrig [162,213]. Dies liegt einerseits daran, dass der entstandene Signalunterschied, das heißt die Abnahme der Magnetisierung des Gewebes durch das „etikettierte“ Blut, unter 1% beträgt [54] und andererseits an der relativ kurzen Halbwertszeit des endogenen Tracers. Seine Zerfallsrate wird durch die Spinrelaxation (T1) bestimmt, die vergleichbar mit der T1 von Wasser ist (einige Sekunden, je nach Feldstärke) [3]. Da die Protonen also in ihren Ursprungszustand zurückfallen, wird die Menge der „gelabelten“ Wassermoleküle während der Transitzeit stetig geringer. Bis die Bildgebungsebene erreicht ist, bleibt nur noch eine kleine Anzahl übrig, sodass es zu einer schwachen Verminderung der Magnetisierung des Gewebes kommt und es schwierig ist, ein Signal zu detektieren [210]. Ein effektives Mittel um diese Nachteile zu umgehen, also um die SNR und die Bildqualität zu verbessern, ist die Erhöhung der Magnetfeldstärke [210,211]. Dies führt nicht nur zu einem besseren Signal-Rausch-Verhältnis, da dieses proportional zur Feldstärke ist, sondern auch zu einer verlängerten T1 [210]. Dadurch wiederum gehen weniger gelabelte Spins während der Transitzeit verloren und es kommt zu einem stärkeren Perfusionssignal, da die transitzeitbedingten Artefakte und Messfehler vermindert werden können.

Im Rahmen des ASL unterscheidet man zwei Vorgehensweisen: das „Pulsed Arterial Spin Labeling“ (PASL) und das „Continuous Arterial Spin Labeling“ (CASL) [41,53,217,218]. Bei der PASL wird ein größeres Blutvolumen durch periodisches, diskontinuierliches Einstrahlen eines 180° Radiofrequenzimpulses invertiert und anschließend gemessen, wenn es in der entsprechenden Schicht, also auf der Bildgebungsebene, ankommt [217]. Es zeichnet sich durch eine einfache Anwendbarkeit und eine gute Reproduzierbarkeit aus [213]. Die in dieser Studie angewandte CASL bedient sich einer kontinuierlichen, andauernden Einstrahlung einer Radiofrequenz-Welle (einige Sekunden) in Anwesenheit eines Magnetfeldgradienten, um das Blut in einer bestimmten Schicht zu invertieren. Dies wird mittels adiabatischer Inversion [180,214] oder mittels pseudo-CASL („Labeling“ durch rasch hintereinander folgende Radiofrequenzimpulse) ausgeführt [46]. Die CASL weist im Vergleich zur PASL eine höhere SNR auf [211], jedoch auch einige Einschränkungen in der Anwendbarkeit [218], wie zum Beispiel die Tatsache, dass

die meisten Scanner nicht die Möglichkeit bieten, ausreichend lange Pulse abzugeben. Ein weiteres Problem stellt der magnetische Transfer (MT) dar: Die Impulse, die auf der Labeling-Ebene abgegeben werden, erreichen trotz der Entfernung auch einige Spins der Bildgebungsregion, was eine globale Abnahme des Wassersignals zur Folge hat und somit den Unterschied zwischen Kontroll- und Tag-Bild beeinflusst, also das Perfusionsbild. Dies kann entweder durch Vermeidung von MT auf der Bildgebungsebene oder durch Anpassung des MT der Kontrollaufnahme an die Tag-Aufnahme verhindert werden [165].

2.4 MRT-Bildgebung

Die MRT-Messungen wurden mit einem 3-Tesla-Kopf-MR-System (Magnetom Allegra, Siemens, Erlangen, Deutschland) in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie III in Ulm durchgeführt. Eine Kopfspule diente dem Senden und Empfangen der Hochfrequenzsignale. Die Perfusion wurde mittels CASL bestimmt, da sich diese Methode zur Messung von langsamen Veränderungen der neuralen Aktivität besser eignet als die BOLD-Technik. Um Kopfbewegungen zu minimieren wurde der Kopf der Teilnehmer fixiert und aufgrund der Lautstärke des Scanners während des Messvorgangs wurden Ohrstöpsel und Kopfhörer ausgehändigt. Die Messungen erfolgten im Dunkeln, nachdem die Probanden instruiert worden waren, mit geschlossenen Augen und möglichst wenig Bewegung liegen zu bleiben. Außerdem war ihnen gesagt worden, sie sollten nicht einschlafen und an nichts Bestimmtes denken. Kurz vor dem Scan wurden die Teilnehmer über eine Sprechanlage noch einmal auf diese Anweisungen hingewiesen und nach der Messung befragt, ob sie diese einhalten konnten. Bei jedem Teilnehmer wurde zunächst ein Localizer-Bild aufgenommen, um die genaue Position des Kopfes im Scanner zu sehen. Anschließend wurde auf einem T1-Bild das Vorliegen einer groben strukturellen Pathologie ausgeschlossen.

Die Labeling-Ebene befand sich 8 cm unterhalb des Zentrums der Bildgebungsschicht. Mit 20 Radiofrequenzimpulsen, die jeweils 100 ms andauerten und zwischen denen eine Pause von 7,5 ms lag, fand das Labeling statt. Im Durchschnitt betrug die Aufnahmezeit jedes Kontrolll- sowie jedes Labeling-Bildes 2142,5 ms. Insgesamt wurden 18 transversale Slices über die Anteriore Comissur-Posteriore

Comissur (AC-PC)- Linie aufgenommen, wobei die Schichtdicke 5 mm und die Schichtlücke 1,5 mm betrug. Um Transitzeit bedingte Artefakte zu reduzieren wurde eine Verzögerung von einer Sekunde zwischen dem Labeling und der Bildaufnahme eingefügt [3]. Außerdem wurde zur Beherrschung der Off-Resonanz-Artefakte ein Kontroll-Impuls gesendet, der unter Anwendung einer sinusoidalen Modulationsfunktion einer amplituden-modulierten Version des Labeling-Pulses gleichkam. Die Tag- und Kontrollbilder wurden mittels einer gradient-echo echoplanar imaging sequence (EPI) mit einer Bildgröße von 64 x 64 Pixel, einer Repetition time (TR) von 4 s, einer Echo time (TE) von 16 s, einem „Field of view" von 192 x 192 mm und einer Bandbreite von 3005 Hz/px gewonnen. Die Auflösung der Bezugsebene war 3,44 x 3,44 mm. Der Perfusionsblock bestand aus insgesamt 80 Aufnahmen, die sowohl Label- sowie Kontrollbilder beinhalten, und dauerte 320 s.

2.5 Datenauswertung

2.5.1 Psychopathologische Skalen

Die Auswertung der psychopathologischen Skalen wurde mittels standardisierter Auswertungsmethoden durchgeführt, wobei die etablierten Bewertungsschemata berücksichtigt wurden. Das Prinzip des Selbstbeurteilungsinstruments BDI und des Fremdbeurteilungsinstruments HAM-D ist identisch: Die Punktwerte der einzelnen Items werden addiert und der resultierende Summenwert beschreibt die Schwere der Symptomatik, das heißt je höher die Summe desto schwerer der Ausprägungsgrad der Depression. Anhand dessen wird die Einteilung in die Kategorien keine, leichte, mittelschwere und schwere Depression abgeschätzt.

2.5.2 Demographische und klinische Daten

Die Erfassung und Berechnungen dieser Daten erfolgte mit Hilfe des Programms Excel©. Die demographischen und klinischen Merkmale wie Geschlecht, Alter, Ausbildung, BDI und HAMD wurden in den verschiedenen Gruppen mittels Zweistichproben t-Test für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede ge-

prüft, um voraussichtliche Einflüsse zu erkennen. Die Formel für diesen t-Test lautet:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_{X_1 X_2} \cdot \sqrt{\frac{2}{n}}}$$

X Zufallsvariable der Stichprobe

S_{x1x2} Standardabweichung

n Gruppengröße

Einfach ausgedrückt bedeutet dies so viel wie:

$$t = \frac{\text{Mittelwert von Stichprobe 1} - \text{Mittelwert von Stichprobe 2}}{\text{Standardfehler der Differenzen beider Mittelwerte}}$$

Das Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert < 0,05 festgelegt.

2.5.3 Funktionelle Auswertung

Die Auswertung der fMRI-Daten erfolgte anhand des Statistical Parametric Mapping (SPM, www.fil.ion.ucl.ac.uk). Es handelt sich dabei um eine Applikation der mathematischen Software Matlab 7.3 (Mathworks, Natick, MA). Der Toolbox code basiert auf einem MATLAB Skript von H.Y. Rao and J.J. Wang vom „Center for Functional Imaging at the University of Pennsylvania“, das fähig ist, Bilder anhand von Perfusionsrohdaten zu erstellen und den regionalen cerebralen Blutfluss in ml/100 g Gewebe/min zu messen. SPM ist also eine Methode, die anhand von statistischen Analysen Unterschiede in der Aktivität verschiedener Hirnareale graphisch darstellt. Die Analyse erfolgt schrittweise: zunächst werden die funktionellen Datensätze vorverarbeitet, anschließend wird ein statistisches Modell erstellt und berechnet und schlussendlich werden die gewonnenen Ergebnisse visualisiert.

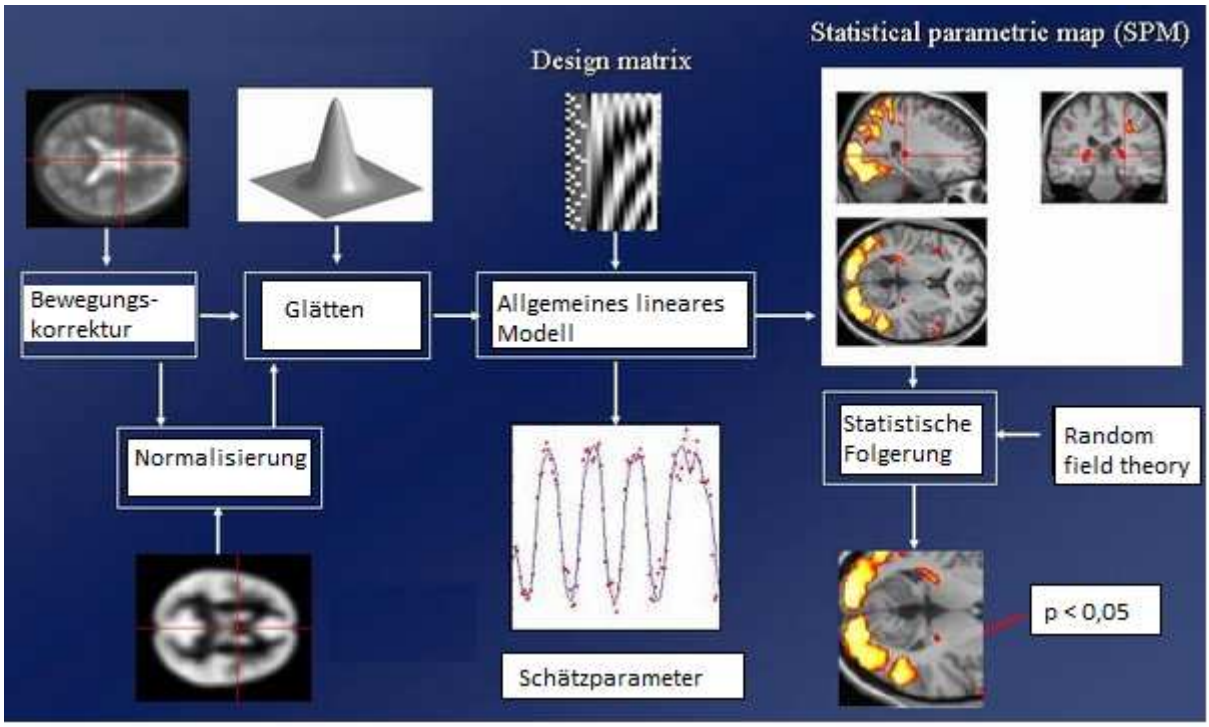


Abbildung 15: Zusammenfassung der Datenverarbeitung und –analyse mit Statistical Parametric Mapping (SPM). In einem ersten Schritt werden die MR-Rohdaten vorverarbeitet. Dazu gehören die Bewegungskorrektur, die Normalisierung und das Glätten. Anschließend wird eine Designmatrix erstellt. Die statistische Analyse wird dann anhand der Theorie des Allgemeinen Linearen Modells durchgeführt. Der Berechnung von Schätzparameter folgt die statistische Folgerung basierend auf der Random field theory. Zu guter Letzt werden die Ergebnisse unter Berücksichtigung eines Signifikanzniveaus ($p< 0,05$) visualisiert (gelb hervorgehoben). Abbildung aus [73], Teile der Abbildung wurden übersetzt.

2.5.3.1 Vorverarbeitung

Die Vorverarbeitung der funktionellen Datensätze ist notwendig, um anschließend die statistischen Analysen durchführen zu können. Sie beinhaltet das Slicetiming, die Bewegungskorrektur, die Koregistrierung, die Normalisierung und das Glätten (Smoothing).

Bei der funktionellen MRT-Messung entstehen viele Einzelbilder, die zu einem Gesamtbild zusammengefügt werden. Die einzelnen Schichten, die letztendlich das Gesamtbild ergeben, werden nicht zur gleichen Zeit aufgenommen, sondern zeitlich nacheinander während der Dauer eines Scans (time of repetition, TR). Diese unterschiedlichen Aquisitionszeiten werden auf einen einheitlichen Zeitpunkt geführt, sodass dann ein Gesamtbild entsteht. Man spricht hier von Slicetiming.

Durch Bewegungsartefakte (bedingt durch Bewegungen des Kopfes während der Messung, die auch durch eine Fixierung des Kopfes nicht zu hundert Prozent vermieden werden können) werden Aktivierungen vorgetäuscht, sodass es unerlässlich ist, alle Bilder zur Deckung zu bringen. Das erste Bild der Zeitserie wird als Referenzbild herangezogen und die weiteren Aufnahmen darauf projiziert. Dies geschieht anhand der sogenannten rigid-body-transformation, die die Verschiebung bzw. Drehung der jeweiligen Aufnahme in der Translations- und Rotationsebene beschreibt [78]. Daten mit zu starker Bewegung, die nicht korrigiert werden können, müssen ausgeschlossen werden.

Die Perfusionsbilder werden mit den strukturellen, T1-gewichteten Bildern coregistriert, indem der Mittelwert aller aufgenommenen EPI-Bilder berechnet wird und anschließend die Bilder dieser unterschiedlichen Modalitäten gewissermaßen fusioniert werden.

Da jedes Gehirn eine etwas andere Anatomie aufweist, ist es wichtig, die Bilder zu normalisieren [9], um sie später miteinander vergleichen zu können. Dies geschieht, indem die individuelle Anatomie in einen standardisierten Raum, das heißt in ein einheitliches Koordinatensystem übertragen wird (Talairach-Koordinatensystem) [197], sodass die gleiche anatomische Struktur stets an gleicher Stelle im Koordinatensystem zu finden ist. Bei SPM wird dazu der sogenannte MNI-Space („Montreal Neurological Institute“) genutzt, der auf Mittelung einiger hundert Gehirne von gesunden Probanden basiert und geringfügig von der Talairachabbildung abweicht. Der Prozess setzt sich aus einem linearen Teil (globale Anpassung der Größe und der Position) und einem nicht-linearen Teil (lokale Anpassung, Auffälligkeiten einzelner Strukturen, Skalierung…) zusammen.

Im letzten Schritt kommt es zum Glätten der Datensätze [77], das bedeutet, man verbessert das Verhältnis von Signal und Störgeräusch (signal-noise-ratio) und unterdrückt Pixelfehler, die gegebenenfalls eine Aktivierung vortäuschen. Dies geschieht, indem die Grauwerte benachbarter Voxel bewertet und mit Hilfe eines Maskenfilters (Gaussschen Kernels) aneinander angepasst werden. In dieser Studie wurde mit einer 10 mm Halbwertsbreite, FWHM, geglättet. Je größer der Filter gewählt wird, desto sensitiver ist die Statistik, jedoch werden Aktivierungssignale kleinerer Strukturen nicht mehr erkannt.

2.5.3.2 Statistische Grundlagen: Allgemeines Lineares Modell (ALM)

Nach Beendigung der Vorverarbeitung wird die statistische Analyse mit der Aufstellung einer Designmatrix begonnen. Daraufhin folgt die Berechnung der Schätzwerte und Kontraste, um so die Hypothesen zu testen.

Die statistischen Analysen beruhen auf zwei bekannten Theorien: dem Allgemeinen Linearen Modell und der Gauss-Feld-Theorie [76].

Das Allgemeine Lineare Modell analysiert den Zusammenhang zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen und enthält viele statistische Modelle wie den t-Test, den F-Test, die Korrelationsanalyse, die Regressionsanalyse und die Varianzanalyse. Das ALM drückt anhand einer linearen Gleichung den Zusammenhang zwischen einer beobachteten Variablen (Y) und einer erklärenden Variablen (X) plus einer Fehlergröße (ε) aus:

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

Im Rahmen der Auswertung von funktionellen MRT-Daten stellt Y die Bilder (Scans x Voxel) dar, X die Designmatrix (Scans x Designvariablen), die die erklärenden Variablen einschließt, β die unbekannten zu schätzenden und testenden Parameter (Design x Voxel) und ε die Fehlergröße.

Die Variable Yij in unserem Falle die cerebrale Perfusion (ausgedrückt in Scans i x voxels j) kann in Form solch einer Datenmatrix mit i Zeilen und j Spalten ausgedrückt werden. X, die Designmatrix, enthält die unabhängigen/erklärenden Variablen. Jede Zeile spiegelt einen Scan wieder und jede Spalte einen Effekt k (Experimentalbedingung, Kovariable, Confounder). β ist ein unbekannter Vektor, der mit jeder Spalte assoziiert ist. Hier lautet die Formel also:

$$Y_{ij} = X_{i1}\beta_{1j} + X_{i2}\beta_{2j} + \ldots + X_{ik}\beta_{kj} + \varepsilon_{ij}$$

Y wird auch als Regressand (*wird vorhergesagt*) bezeichnet, er beschreibt in unserem Falle die Signalintensität des aktivierten Voxels. X ist definiert als Regressor (*sagt vorher*). Man unterscheidet „Regressors of interest“ von „Regressors of

no interest“. Die ersteren stellen experimentelle Regressoren, die bewusst bestimmt und manipuliert werden, dar. Die „Regressors of no interest“ sind sozusagen Störregressoren, von denen man vermutet, dass sie einen Effekt auf die Zielvariable haben, die man aber nicht beabsichtigt eingefügt hat. Schließt man diese jedoch in die Designmatrix ein, kann die Fehlerrate gesenkt werden. Die Regressionsgewichte β_{kj} sind unbekannte Parameter, die den Regressor X_{ik} wichten und anhand der Methode der kleinsten Quadrate geschätzt werden. Für eine einfache Regression bedeutet dies, dass der Verlauf der Regressionsgeraden so gewählt wird, dass die Abweichung der Datenpunkte im Quadrat von der Geraden möglichst klein ist (best fit). Die restlichen Abweichungen werden als Residuen bezeichnet. Die β-Werte werden nun anhand dieser Methode so geschätzt, dass die kleinste Anzahl an Residuen verbleibt. So entstehen die β-Images, die zu jeder Spalte der Designmatrix das Parameter-Image darstellen.

Die berechnete Varianz (Maß für die Abweichung) dieser β-Parameter erlaubt nun die statistische Inferenz (Folgerung). Um die Nullhypothese zu prüfen, wird der t-Test durchgeführt. In unserem Fall handelt es sich um den Zweistichproben t-Test, der prüft, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten zweier Stichproben gibt. Man testet so, ob die Nullhypothese (die Mittelwerte sind gleich, unterscheiden sich nicht signifikant voneinander) zutrifft oder verworfen werden muss. Dies ist der Fall, wenn ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten vorliegt. Die Formel zur Berechnung des t-Werts lautet in diesem Fall:

$$T_v \approx \frac{c\beta}{\sqrt{V\{c\beta\}}}$$

v Freiheitsgerade

c Kontrast(vektor)

β Zum Kontrast gehörende Schätzer

V Restvarianz, Residuals

Der Nenner beschreibt den Standardfehler.

Auf diese Weise entstehen die SPM{T} – maps, deren Signifikanz auf verschiedenen Ebenen zu betrachten ist. Es gibt das Voxellevel (einzelne Voxel), das Clus-

terlevel (Verbund von mehreren Voxeln, die sich in einer Region befinden) und das Setlevel (mehrere Cluster, Regionen, die aktiviert sind). Der p-Wert wird als unkorrigiert bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit nur für einen Voxel berechnet wurde, ohne die Anzahl der Voxel zu berücksichtigen. Der korrigierte p-Wert beschreibt die Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit mit Korrektur für die Anzahl der Voxel im Gesamtvolumen, das heißt im Gehirn, da sich falsch positive Ergebnisse häufiger finden, wenn öfter gemessen wird. Je kleiner das p gewählt wird desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass falsch positive Ergebnisse, zum Beispiel durch rein zufällige oder artefaktbedingte Voxelaktivierung, auftreten. Schlussendlich werden alle Voxel mit einem signifikanten t-Wert graphisch dargestellt, sodass die betroffenen Hirnregionen zu erkennen sind.

2.5.4 Statistische Gruppenanalyse

Es wurden verschiedene Gruppen bezüglich des regionalen cerebralen Blutflusses in Ruhe miteinander verglichen.

Dieser Vergleich wurde voxelbasiert durchgeführt, das heißt die Signalunterschiede wurden für jedes einzelne Voxel untersucht, woraus dann eine räumliche Verteilung farblich kodierter Signifikanzen pro Voxel resultiert. Zunächst wurde anhand des Mittelwerts die durchschnittliche, regionale cerebrale Perfusion für jeden Teilnehmer errechnet. Danach wurde dieser Schritt für die jeweilige Gruppe (Depressive, akut Depressive, akut Depressive mit oder ohne Medikation, Remittierte, gesunde Kontrollprobanden) durchgeführt. Anschließend in der Second-level Analyse wurde mittels Zweistichproben t-Test (ungepaarter t-Test) der Unterschied des durchschnittlichen, regionalen cerebralen Blutflusses des Individuums und der Gruppe auf Signifikanz geprüft. Das Aufstellen von Kontrasten (zum Beispiel Depressiv > Gesund) erlaubt das Testen der Hypothesen auf einem im Vorfeld definierten Signifikanzniveau. So werden immer die Voxel angezeigt, die in der ersten Gruppe signifikant stärker aktiviert sind als in der dazu kontrastierenden Gruppe. Es werden folglich nur positiv-aktivierte Voxel, also eine höhere Perfusion, abgebildet. Jeder Kontrast wird deshalb auch in die umgekehrte Richtung berechnet (z.B. Gesunde > Depressive). Des Weiteren wurde je nach Gruppe Alter, Geschlecht und Ausbildung als Co-variable oder auch als „Regressoren of no inte-

rest“ betrachtet. Statistische Folgerungen über signifikante lokale Unterschiede des rCBF beruhen auf unkorrigierten und korrigierten p-Werten, die je nach Gruppe festgelegt wurden.

2.5.4.1 Gruppenvergleich: Depressive verglichen mit Gesunden

Der erste Gruppenvergleich ist explorativer Natur, er untersucht den Unterschied des rCBF zwischen depressiven Patienten (n=67) und gesunden Kontrollprobanden (n=33). In diesem Fall schließt die Gruppe der Patienten akut Depressive mit und ohne Medikation sowie Remittierte ein. Für den unkorrigierten p-Wert wurde $p < 0,001$ als Schwelle eines statistisch signifikanten Ergebnis festgelegt und für die Voxelschwelle fünfzig zusammenhängende Voxel (so viele müssen in einem Cluster signifikant stärker aktiviert sein, um angezeigt zu werden). Alter, Geschlecht und Ausbildung wurden als Co-Variablen einbezogen.

2.5.4.2 Gruppenvergleich: Akute Depressive verglichen mit Remittierten und Gesunden

In dieser Gruppe werden 45 akut depressive Patienten, 18 remittierte Patienten und 33 gesunde Kontrollprobanden verglichen. Es wurden folgende Kontraste berechnet: Akut Depressive versus Remittierte versus Gesunde, akut Depressive versus Gesunde, akut Depressive versus Remittierte und Remittierte versus Gesunde. Zusätzlich wurde jeweils der umgekehrte Kontrast berechnet. Die Gruppe der akut Depressiven schließt 31 medizierte und 14 unmedizierte Patienten ein. Es wurden vier klinisch remittierte Patienten ausgeschlossen, da sie einen HAMD-Wert von über 8 aufwiesen, was nach definierten Kriterien nicht in die Kategorie der Remission fällt. Es wurde ein unkorrigierter p-wert kleiner 0,001 und eine Voxelschwelle von fünfzig gewählt. Alter, Geschlecht und Ausbildung wurden als Co-Variablen berücksichtigt. Nur für den Vergleich zwischen Remittierten und akut Depressiven wählten wir ein liberaleres p ($p<0,05$) und eine höhere Voxelschwelle ($k=100$).

2.5.4.3 Gruppenvergleich: Akut Depressive ohne im Vergleich zu akut Depressiven mit Medikation

In der letzten Untersuchung wurde nach Alter, Geschlecht und Ausbildung gematcht. Die zwei Gruppen bestanden aus jeweils 14 Patienten. Ein unkorrigierter p-Wert < 0,01 und eine Voxelschwelle von fünfzig wurden angewandt.

2.5.5 ROI-Analysen: sgACC und Nucleus caudatus

Bei der „Region-of-interest“ (ROI) Analyse werden für die Untersuchung ein oder mehrere Hirnareale, entsprechend der Hypothesen, *a priori* ausgewählt. Es handelt sich bei den ROI um anatomisch verwandte Voxelverbände, die einige hundert bis tausend Voxel aus einer definierten Hirnregion zusammenfassen.

Einerseits wurde der Perfusionsunterschied im sgACC zwischen den 67 akut Depressiven und den 33 Gesunden untersucht. Andererseits führten wir eine ROI-Analyse durch, bei der wir den Blutfluss im Nucleus caudatus zwischen 14 akut Depressiven ohne Antidepressiva und 14 akut Depressiven mit Antidepressiva verglichen.

3 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels CASL die Perfusion des Gehirns im Ruhezustand bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden gemessen und die Gruppen miteinander verglichen. Die Patientengruppe wurde noch in akut Depressive mit und ohne Medikation und in Remittierte unterteilt, um hier gesondert Gruppenunterschiede zu erkennen.

3.1 Psychopathologische Daten

Die Mittelwerte des BDI der verschiedenen Studiengruppen können Tabelle 2- 6 im Anhang entnommen werden. Bei einem Wert ab 29 spricht man von einer subjektiv empfundenen schweren depressiven Symptomatik; dies erfüllten im Durschnitt die Patientengruppe der akut Depressiven (mit und ohne Medikation) sowie die Gruppe der unmedizierten Patienten. Die Werte der restlichen Patientengruppen befanden sich im Bereich zwischen 20 und 28 (Kategorie der mittelschweren Depression). Mit einem Mittelwert unter 13 fallen die Remittierten in die Kategorie einer minimalen Depression. Erwartungsgemäß lagen die Werte der Kontrollprobanden im Bereich von null bis acht, sodass sie der Kategorie „keine Depression“ zugeordnet werden.

Auch die Mittelwerte der HAMD können in Tabelle 2-6 im Anhang eingesehen werden. In dieser Beurteilung erreicht keine der Patientengruppe die Punktzahl einer schweren Depression (>30). Die Gruppe der akut Depressiven mit Mittelwerten um die zwanzig fällt in den Bereich der mittelschweren Depression, die Gruppe der Depressiven (akut und remittiert) in den der leichten Depression. Die Remittierten ebenso wie die Gesunden weisen nach dieser Beurteilungsskala keine Depression auf (HAMD< 8).

Erwartungsgemäß wurde ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des BDI und des HAMD zwischen Depressiven und Gesunden festgestellt (Tabelle 2 und 3 im Anhang). Die akut depressiven Patienten ohne Medikation unterschieden sich im Schweregrad der Erkrankung nicht signifikant von denen mit Medikation (Tabelle 6 im Anhang).

3.2 Statistische Gruppenanalysen

3.2.1 Alle Depressiven im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden

Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant in Bezug auf ihr durchschnittliches Alter und die Ausbildungzeit ($p<0,05$) sowie des BDI und des HAMD ($p<0,001$) (Tabelle 2 im Anhang).

In diesem Gruppenvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Perfusion in mehreren Hirnregionen. Die Gruppe der depressiven Patienten wies einen erhöhten Blutfluss im rechten Gyrus frontalis (superior und medialis) auf sowie im rechten Gyrus temporalis superior und im rechten Lobus parietalis (inferior, superior, subgyral) (Tabelle 8 im Anhang). Abbildung 16 zeigt die Aktivität im Peakvoxel dieses Vergleichs.

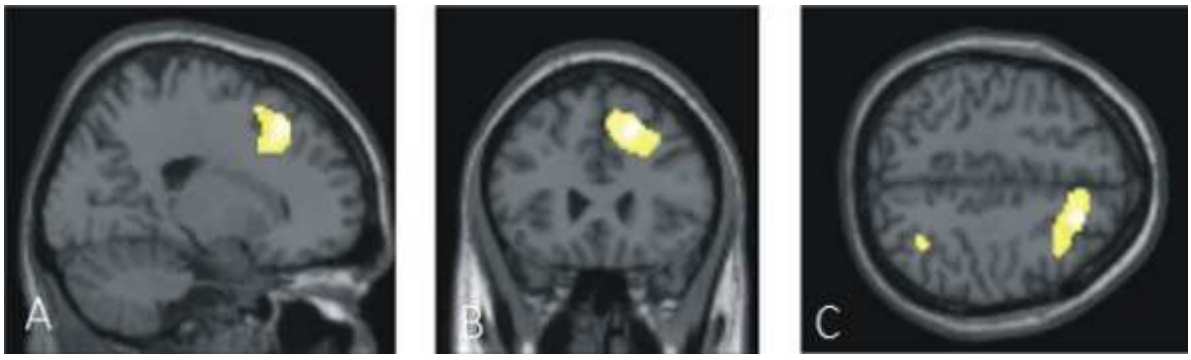


Abbildung 16: Perfusionsdarstellung im rechten Gyrus frontalis superior. Die Abbildung zeigt den Ruheperfusionsunterschied im rechten Gyrus frontalis superior (gelb markiert) bei depressiven Patienten (n=67) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (n=33). Depressive zeigen hier eine erhöhte Ruheperfusion im rechten Gyrus frontalis superior verglichen mit der Kontrollgruppe. Darstellung in sagittaler (A), koronarer (B) und axialer (C) Schnittebene. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

Außerdem wurde bei Depressiven ein verminderter rCBF im linken Anterioren Cingulären Cortex sichtbar (Abbildung 17).

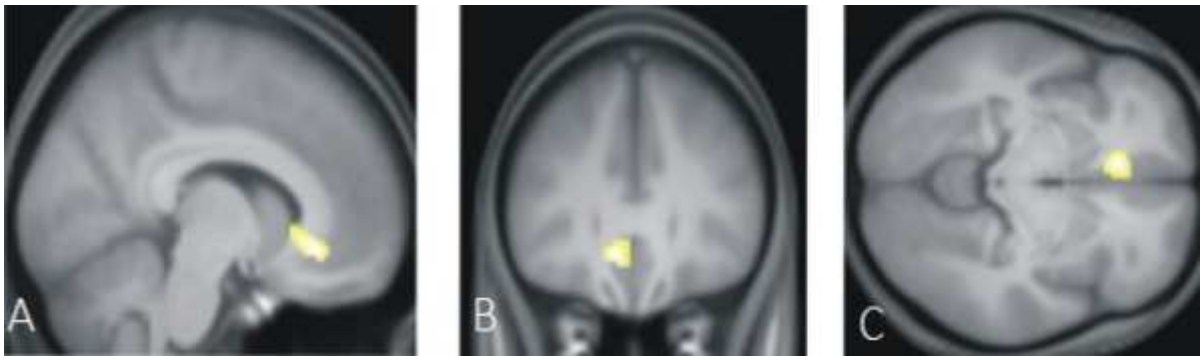


Abbildung 17: Perfusionsdarstellung im linken Anterioren Cingulären Cortex (ACC). Die Abbildung zeigt den Ruheperfusionsunterschied im linken ACC (gelb markiert) bei gesunden Kontrollprobanden (n=33) im Vergleich zu depressiven Patienten (n=67). Depressive zeigen hier eine verminderte Ruheperfusion verglichen mit der Kontrollgruppe. Darstellung in sagittaler (A), koronarer (B) und axialer (C) Schnittebene. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

3.2.2 Akut Depressive im Vergleich zu Remittierten und gesunden Kontrollprobanden

Im Gruppenvergleich der akut depressiven Patienten und der gesunden Kontrollprobanden bestand keine Differenz hinsichtlich des Alters (p=0,06), jedoch hinsichtlich der Ausbildung (p<0,05) (Tabelle 3 im Anhang).

Betrachtet man die Gruppe der akut depressiven Patienten und die der remittierten unterschieden sich diese signifikant in der Ausprägung der depressiven Symptomatik (BDI: p<0,001; HAMD: p<0,001). Das Alter, die Ausbildung, die Krankheitsdauer und die Anzahl der Episoden unterschieden sich hingegen nicht signifikant (Alter: p=0,71; Ausbildung: p=0,68; Krankheitsdauer: p=0,68; Episoden: p=0,977) (Tabelle 4 im Anhang).

Auch lag ein signifikanter Unterschied des BDI und des HAMD zwischen Remittierten und Gesunden vor (BDI und HAMD: p<0,001). Der Unterschied des Alters erreichte hier keine statistische Signifikanz (p=0,08), jedoch der der Ausbildungsjahre (p<0,05) (Tabelle 5 im Anhang).

Die Berechnung des Kontrasts zwischen akut Depressiven, Remittierten und Gesunden ergab ähnliche Befunde wie der erste Vergleich. Bei den Depressiven zeigte sich in frontalen, temporalen und parietalen Regionen vorwiegend rechtsseitig ein vermehrter Blutfluss (Tabelle 10 im Anhang). Die Perfusion im rechten Gyrus cingulus war bei Remittierten am stärksten, gefolgt von den akut Depressiven und am niedrigsten bei den Gesunden (Abbildung 18). Eine Minderperfusion

im linken ACC findet sich sowohl bei akut Depressiven als auch bei Remittierten im Vergleich zu Gesunden (Abbildung 18).

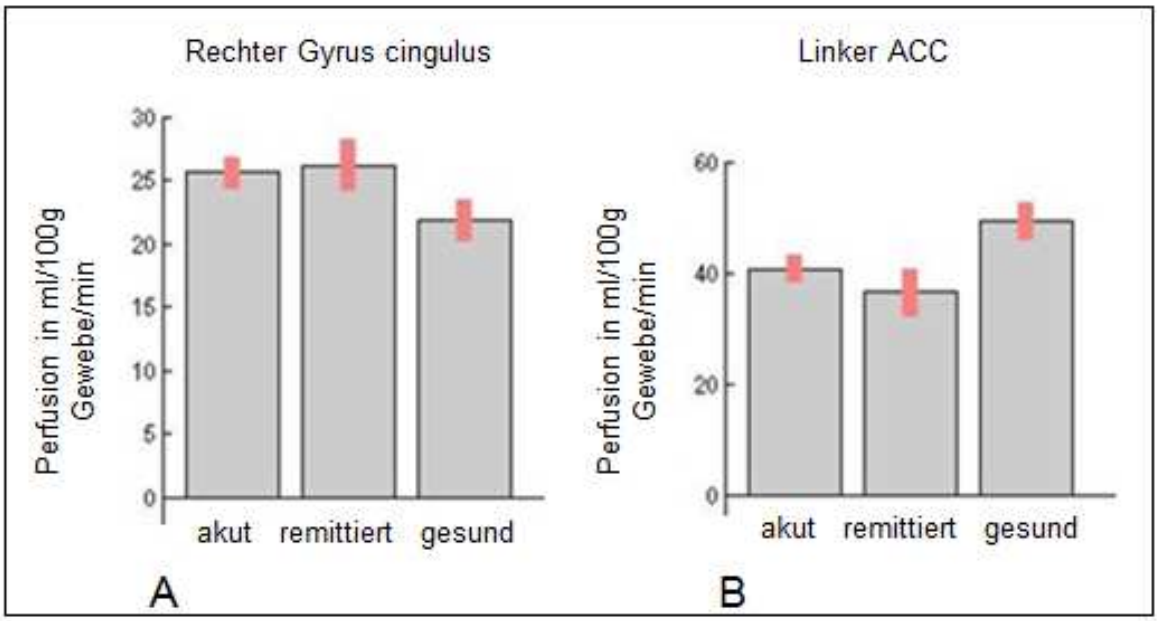


Abbildung 18: Ruheperfusionsunterschiede im rechten Gyrus cingulus und im linken Anterioren Cingulären Cortex (ACC) bei akut depressiven, remittierten und gesunden Studienteilnehmern. Ergebnis der Kontrastberechnungen zwischen akut Depressiven, Remittierten und gesunden Kontrollprobanden, dargestellt als absolute Perfusion in ml/100 g Gewebe/min. A: Sowohl akut als auch remittiert Depressive zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte Ruheperfusion im rechten Gyrus cingulus. B: Akut sowie remittiert Depressive zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erniedrigte Ruheperfusion im linken ACC. In Rot dargestellt ist das 90%-Konfidenzintervall. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

Bei akut Depressiven fand sich im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden ein erhöhter rCBF in rechts temporoparietalen Regionen. Außerdem zeigte sich ein verstärkter rCBF in einem Cluster, das vorwiegend rechts frontale Areale einschließt und im rechten Nucleus lentiformis (Tabelle 10 im Anhang). Abbildung 19 stellt den Perfusionsunterschied im Gyrus frontalis medialis, dem Peakvoxel dieses Vergleichs, dar.

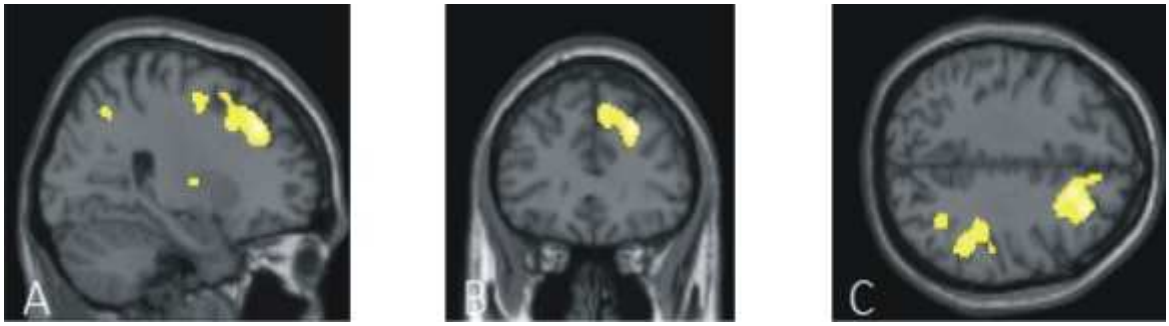


Abbildung 19: Perfusionsdarstellung im rechten Gyrus frontalis medialis. Die Abbildung zeigt den Ruheperfusionsunterschied im rechten Gyrus frontalis medialis (gelb markiert) bei akut depressiven Patienten (n=45) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (n=33). Akut Depressive zeigen hier eine erhöhte Ruheperfusion verglichen mit der Kontrollgruppe. Darstellung in sagittaler (A), koronarer (B) und axialer (C) Schnittebene. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

Im Gegensatz dazu war der rCBF bei den akut depressiven Patienten im linken ACC (Abbildung 20), im linken Nucleus caudatus und bilateral im Lobus anterior des Cerebellums erniedrigt (Tabelle 10 im Anhang).

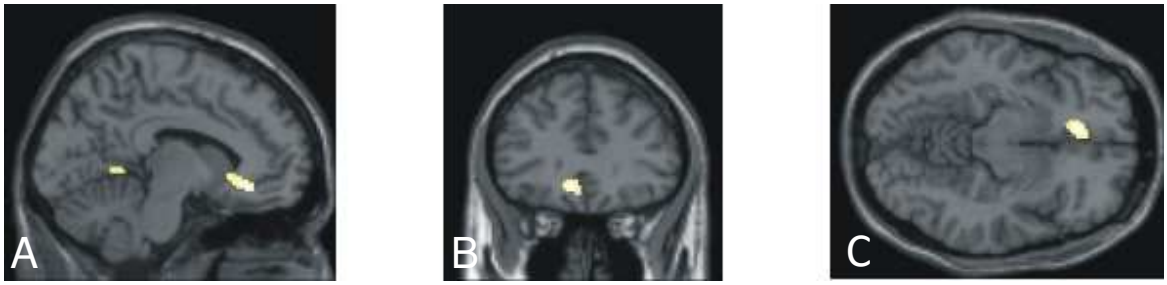


Abbildung 20: Perfusionsdarstellung im linken Anterioren Cingulären Cortex (ACC). Die Abbildung zeigt den Ruheperfusionsunterschied im linken ACC (gelb markiert) bei akut Depressiven (n=45) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (n=33). Akut Depressive zeigen hier eine erniedrigte Ruheperfusion verglichen mit der Kontrollgruppe. Darstellung in sagittaler (A), koronarer (B) und axialer (C) Schnittebene. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

Des Weiteren zeigte sich im rechten Gyrus frontalis medialis ein vermehrter Blutfluss bei akut Depressiven (sowie bei Remittierten) im Vergleich zu Gesunden. Im linken ACC hingegen zeigten akut depressive (und remittierte) Patienten einen verminderten rCBF im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden (Abbildung 21).

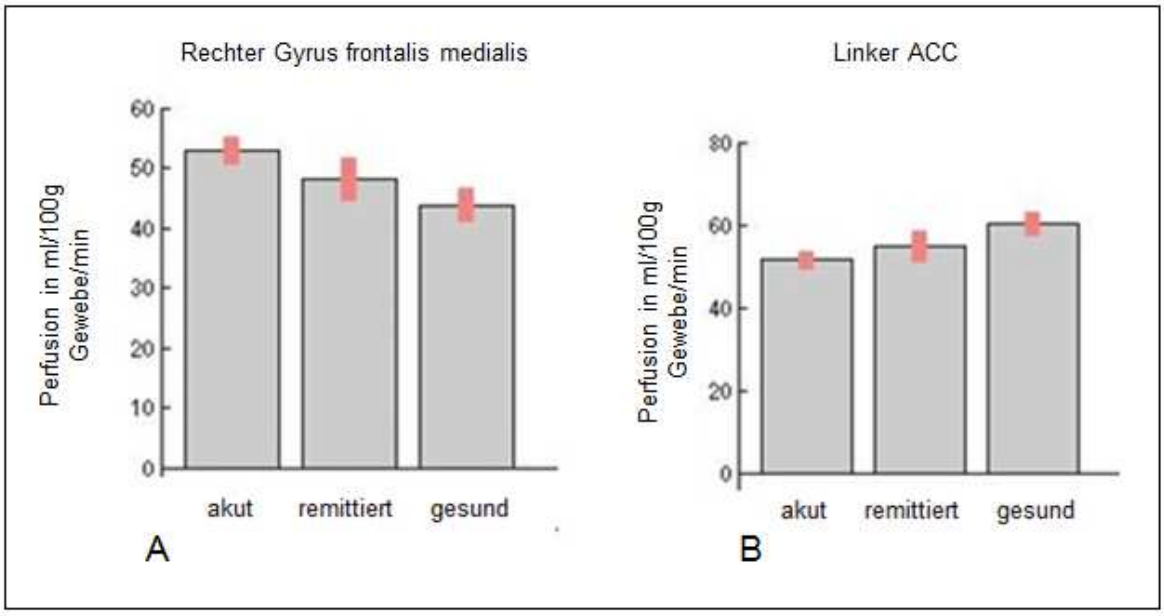


Abbildung 21: Ruheperfusionsunterschiede im rechten Gyrus frontalis medialis und im linken Anterioren Cinulären Cortex (ACC) bei akut depressiven, remittierten und gesunden Studienteilnehmern. Ergebnis der Kontrastberechnungen zwischen akut Depressiven und gesunden Kontrollprobanden, dargestellt als absolute Perfusion in ml/100 g Gewebe/min. A: Akut Depressive und Remittierte zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte Ruheperfusion im Gyrus frontalis medialis. B: Akut Depressive und Remittierte zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine erniedrigte Ruheperfusion im linken ACC. In Rot dargestellt ist das 90%-Konfidenzintervall. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

Akut depressive Patienten wiesen im Vergleich zu Remittierten einen erhöhten Blutfluss in rechts fronto-parietalen Bereichen (Gyrus frontalis, Gyrus post- und precentralis, Precuneus) auf und einen erniedrigten rCBF links temporal, im linken Gyrus occipitalis und im linken Cuneus (Tabelle 11 im Anhang).

Im rechten Gyrus frontalis medialis ist ein erhöhter rCBF bei akut Depressiven im Gegensatz zu Remittierten und zu Gesunden erkennbar. Die Remittierten zeigten die stärkste Perfusion im Vergleich zu akut Depressiven und zu Gesunden im linken Gyrus precentralis (Abbildung 22).

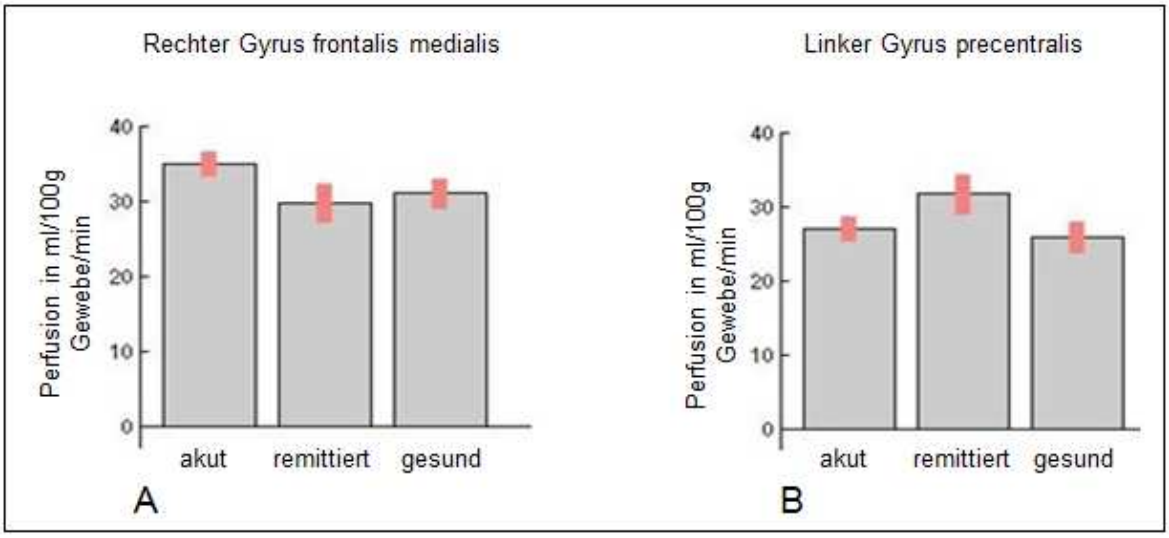


Abbildung 22: Ruheperfusionsunterschiede im rechten Gyrus frontalis medialis und im linken Gyrus precentralis bei akut depressiven, remittierten und gesunden Studienteilnehmern. Ergebnis der Kontrastberechnungen zwischen akut Depressiven und remittiert Depressiven, dargestellt als absolute Perfusion in ml/100 g Gewebe/min. A: Akut Depressive zeigen im Vergleich zu Remittierten und Gesunden eine erhöhte Ruheperfusion im rechten Gyrus frontalis medialis. B: Remittierte Patienten zeigen im Vergleich zu akut Depressiven und zu Gesunden eine erhöhte Ruheperfusion im linken Gyrus precentralis. In Rot dargestellt ist das 90%-Konfidenzintervall. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

Der Kontrast zwischen Remittierten und Gesunden ließ bei ersteren einerseits einen verstärkten rCBF im rechten Gyrus frontalis medialis sichtbar werden und einen erniedrigten rCBF im linken ACC (Abbildung 23).

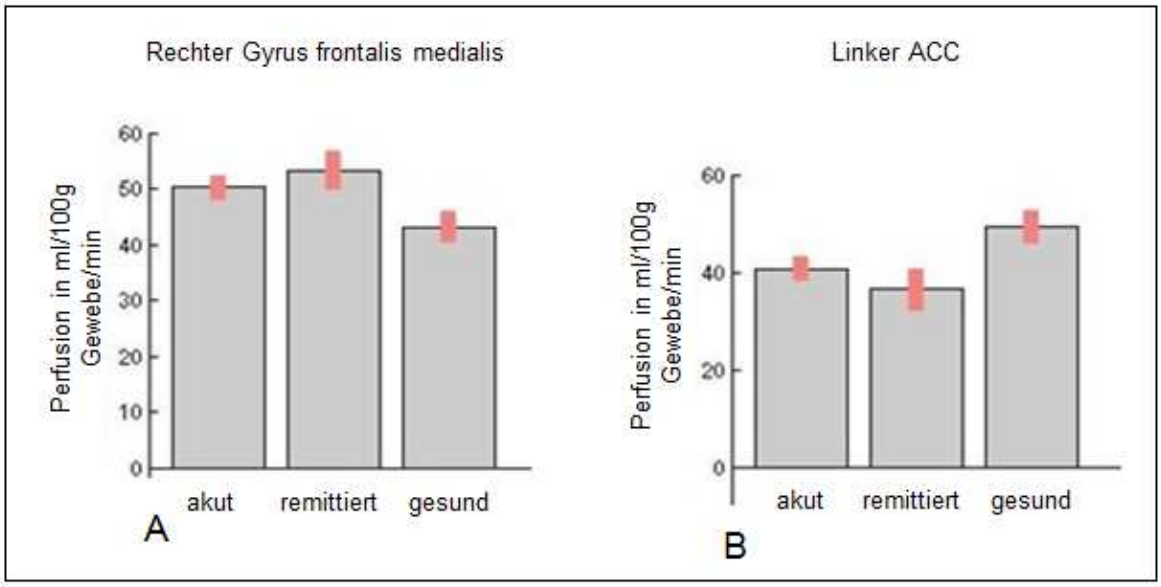


Abbildung 23: Ruheperfusionsunterschiede im rechten Gyrus frontlis medialis und im linken Anterioren Cingulären Cortex (ACC) bei akut depressiven, remittierten und gesunden Studienteilnehmern. Ergebnis der Kontrastberechnungen zwischen remittierten Patienten und gesunden Kontrollprobanden, dargestellt als absolute Perfusion in ml/100 g Gewebe/min. A: Remittiert und akut Depressive zeigen im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Ruheperfusion im rechten Gyrus frontalis medialis. B: Remittiert und akut Depressive zeigen im Vergleich zu Gesunden eine verminderte Ruheperfusion im linken ACC. In Rot dargestellt ist das 90%-Konfidenzintervall. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

3.2.3 Akut Depressive ohne im Vergleich zu akut Depressiven mit Medikation

Es handelt sich um eine nach Alter, Geschlecht und Ausbildung gematchte Gruppe, sodass die zwei Gruppen bezüglich dieser Merkmale relativ homogen sind ($p>0,05$). Auch die Dauer der Erkrankung und die Anzahl der Episoden wiesen keine relevanten Unterschiede auf ($p>0,05$) (Tabelle 6 im Anhang).

Bei den unmedizierten Patienten fiel im Vergleich zu den medikamentös behandelten Patienten ein verstärkter Blutfluss beidseits im Nucleus caudatus auf (Abbildung 24).

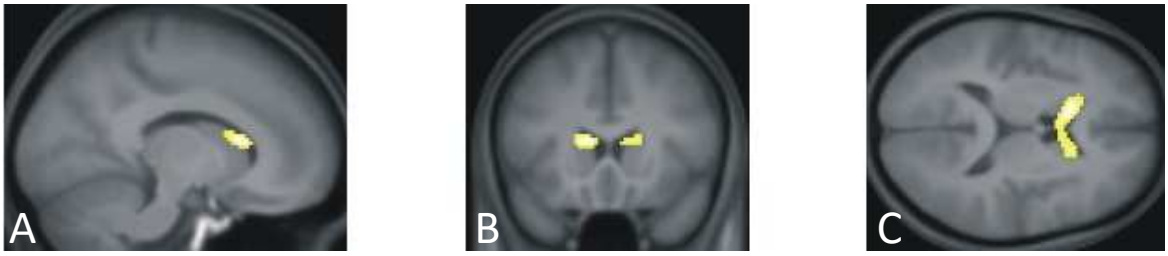


Abbildung 24: Perfusionsdarstellung im Nucleus caudatus. Die Abbildung zeigt den Ruheperfusionsunterschied im Nucleus caudatus (gelb markiert) bei Depressiven mit antidepressiver Medikation (n=14) im Vergleich zu Depressiven ohne Medikation (n=14). Bei Depressiven ohne Medikation zeigt sich hier bilateral eine erhöhte Ruheperfusion verglichen mit depressiven Patienten mit Medikation. Darstellung in sagittaler (A), koronarer (B) und axialer (C) Schnittebene. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

Bei den Patienten mit antidepressiver Medikation war der rCBF im Vergleich zu den unmedizierten im rechten Lobus temporalis (rechter Gyrus temporalis superior und medialis) und im rechten Gyrus hippocampalis erhöht (Tabelle 13 im Anhang).

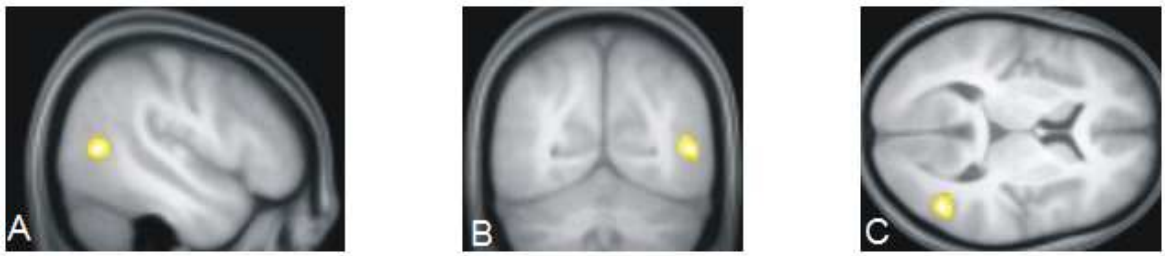


Abbildung 25: Perfusionsdarstellung im rechten Gyrus temporalis medialis. Die Abbildung zeigt den Ruheperfusionsunterschied im rechten Gyrus temporalis medialis (gelb markiert) bei Depressiven mit Medikation (n=14) im Vergleich zu Depressiven ohne Medikation (n=14). Bei Depressiven mit Medikation zeigt sich eine erhöhte Ruheperfusion im rechten Gyrus temporalis medialis verglichen mit Depressiven ohne Medikation. Bilder in sagittaler (A), koronarer (B) und axialer (C) Schnittebene. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

3.3 ROI-Analysen: sgACC und Nucleus caudatus

3.3.1 sgACC als ROI im Vergleich der Gruppe aller Depressiven und der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden

Auch in dieser Analyse bestätigte sich der signifikante Perfusionsunterschied, das heißt der herabgesetzte rCBF im sgACC bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Die mittlere Perfusion dieser Region betrug bei

den depressiven Patienten 56,6 ml/100 g Gewebe/min und bei den gesunden Kontrollen 63,6 ml/100 g Gewebe/min (Abbildung 26).

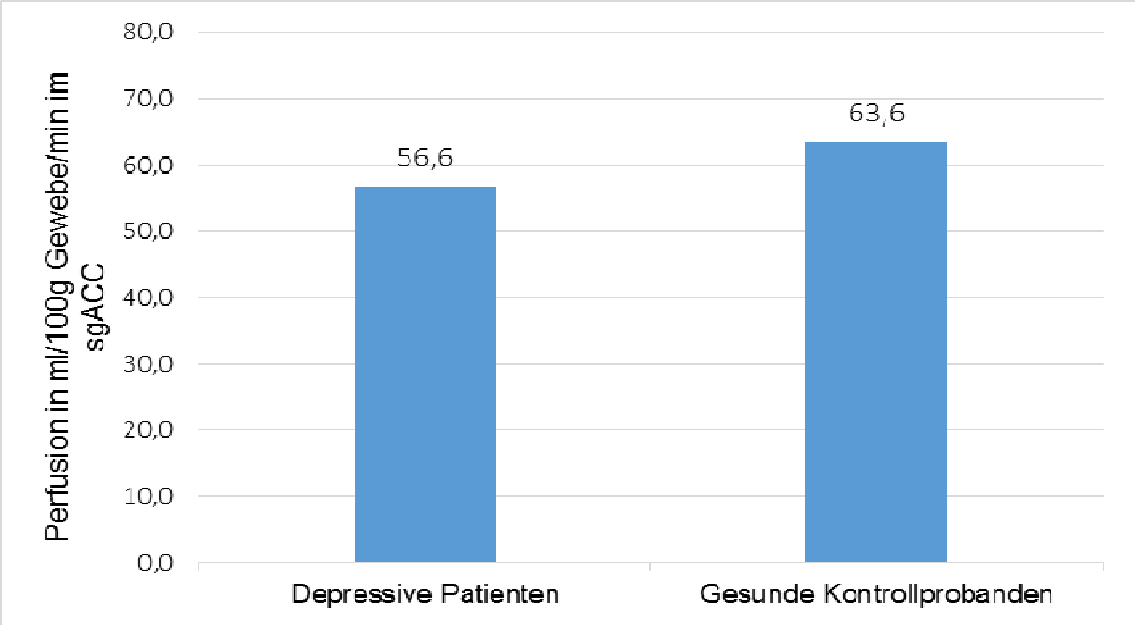


Abbildung 26: Durchschnittliche Ruheperfusion im subgenualen Anterioren Cingulären Cortex (sgACC). Depressive Patienten zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine verminderte Ruheperfusion im sgACC, dargestellt als absolute Perfusion in ml/100 g Gewebe/min. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

3.3.2 Nucleus caudatus als ROI im Vergleich der Gruppe der Depressiven ohne und der Gruppe der Depressiven mit Medikation

Im Rahmen dieser Analyse konnte in der definierten Hirnregion eine höhere Ruheperfusion bei unmedizierten als bei medizierten akut depressiven Patienten ausgemacht werden. Bei den medikamentös behandelten Patienten lag der Mittelwert der Perfusion bei 32,6 ml/100 g Gewebe/min und bei den unbehandelten bei 39,9 ml/100 g Gewebe/min (Abbildung 27).

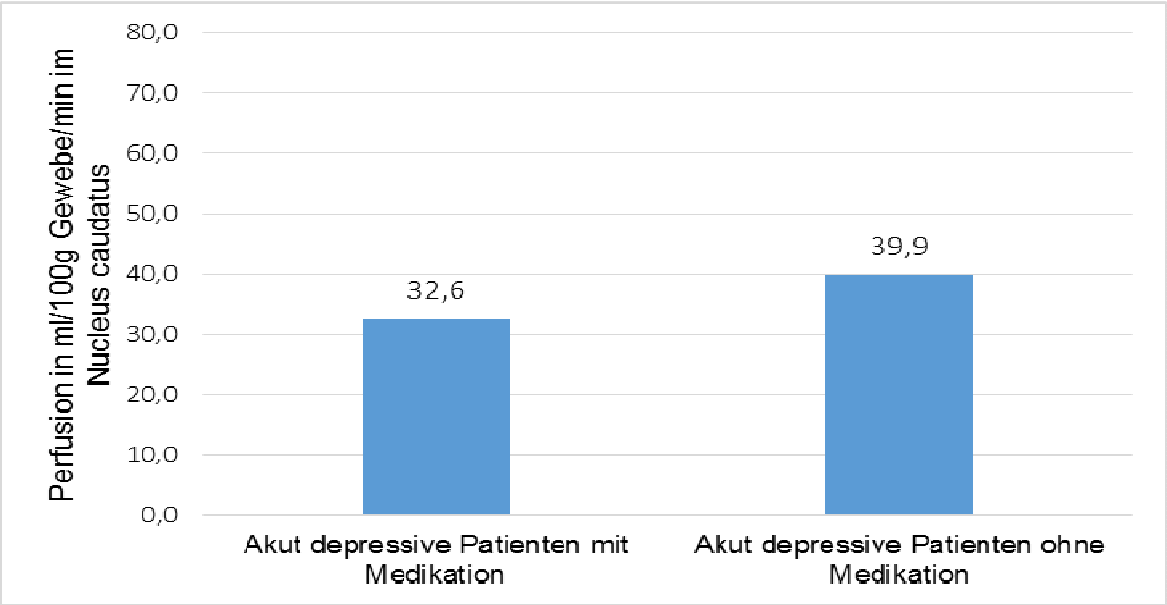


Abbildung 27: Durchschnittliche Ruheperfusion im Nucleus caudatus. Akut depressive Patienten ohne Medikation zeigen im Vergleich zu akut depressiven Patienten mit Medikation eine erhöhte Ruheperfusion im Nucleus caudatus, dargstellt als absolute Perfusion in ml/100 g Gewebe/min. Universitätsklinikum Ulm, 2014.

4 Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

In dieser CASL-Studie wurde der regionale cerebrale Blutfluss in Ruhe bei Patienten mit einer depressiven Störung untersucht und mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Wie wir annahmen, zeigten sich Blutflussänderungen hauptsächlich in Strukturen des frontalen-subkortikalen Regelkreises und des DMN. Die wesentlichen Befunde sind eine erhöhte Perfusion in frontalen, temporalen sowie parietalen Bereichen der rechten Hirnhälfte und eine verminderte Perfusion im linken ACC bei Depressiven im Vergleich zu Gesunden. Außerdem fiel ein veränderter rCBF in Basalganglien und im Cerebellum auf. Auch die Hyperperfusion im Nucleus caudatus bei Patienten ohne antidepressive Medikation gehört zu den Hauptbefunden. Im Folgenden werden die Ergebnisse bewertet und die möglichen Einschränkungen dieser Arbeit erörtert.

4.1.1 Das fronto-limbische-cinguläre Netzwerk

4.1.1.1 Frontale Regionen

Wir fanden eine Hyperperfusion von rechts frontalen Regionen bei akut Depressiven und remittierten Patienten im Vergleich zu Gesunden. Diese Befunde stehen im Einklang mit Ergebnissen früherer Studien, die bei depressiven Patienten sowohl eine Hyperperfusion als auch einen Hypermetabolismus frontaler Regionen gesehen hatten [24,34,64]. Auch in einer neueren Untersuchung wurde anhand von ASL - also der gleichen Methode, die wir nutzten - bei chronisch, therapieresistenten depressiven Patienten eine vermehrte Perfusion im orbitofrontalen Cortex gemessen [67]. Außerdem scheint der Metabolismus im medialen frontalen Cortex mit Zunahme des Schweregrads der depressiven Symptomatik anzusteigen [156]. Des Weiteren weist der Blutfluss in frontalen Regionen einen Vorhersagewert hinsichtlich des Ansprechens auf eine antidepressive Behandlung auf. Brockmann et al. beschrieben einen relativ erhöhten Blutfluss in präfrontalen Bereichen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Citalopram bei Therapierespondern im Vergleich zu Non-Respondern. Nach erfolgreicher Therapie konnte bei

den Respondern eine Abnahme der Aktivität im Gyrus frontalis inferior vermerkt werden [31]. Dazu passen Resultate einiger Studien, die einen erhöhten Metabolismus in frontalen Gebieten bei Therapierespondern hinsichtlich einer Behandlung mit Sertralin oder Schlafentzug festgestellt hatten, der sich dann im Verlauf ebenfalls rückläufig zeigte [35,220,221]. Im Gegensatz dazu geht ein Therapieversagen vermutlich mit einer Hypoperfusion frontaler Bereiche einher. Zum Beispiel hatten Mayberg et al. mittels SPECT eine Hypoperfusion bilateral im frontalen Cortex bei depressiven Patienten gefunden, die sich trotz Einnahme von Antidepressiva klinisch nicht gebessert hatten [144]. Und in zwei aktuellen ASL-Studien wurde ebenfalls bei therapierefraktären Patienten ein verminderter Blutfluss in frontalen Arealen festgestellt [111,134]. In zahlreichen weiteren Untersuchungen zu depressiven Störungen zeigte sich eine verminderte Aktivität in frontalen Arealen des Gehirns [48]. Auch eine aktuelle Studie, die den rCBF mittels PCASL gemessen hatte, ergab eine frontale Hypoperfusion bei unmedizierten depressiven Jugendlichen im Vergleich zu Gesunden [105]. Diese regionale Hypoaktivität steht zusätzlich in Verbindung mit einer Reihe klinischer Faktoren. So zeigte sich in einer Studie von Bench et al. eine erniedrigte Perfusion im linken Gyrus frontalis medialis bei Depressiven mit einem kognitiven Defizit [21]. In einem Review über PET-Studien, die sich mit der Messung des rCBFs oder des Glucosemetabolismus bei Depressiven befassten, stellt Videbech einen Zusammenhang zwischen präfrontaler Hypoaktivität und psychomotorischer Verlangsamung fest [206]. Galykner et al. beschreiben eine negative Korrelation zwischen Hypoperfusion im präfrontalen Cortex und Negativsymptomen bei Depressionen, zu denen sie unter anderem Antriebslosigkeit, fehlende Motivation, abgeflachten Affekt, Sprach- und Denkverarmung zählten [83]. Festhalten lässt sich also, dass Therapieresponder eher eine Hyperperfusion/einen Hypermetabolismus und Non-Responder eine Hypoperfusion/einen Hypometabolismus in frontalen Regionen aufweisen. Des Weiteren ist zu bemerken, dass die veränderte frontale Aktivität mit dem Vorliegen einzelner Symptombereiche der Depression einhergeht und von dem Schweregrad ihrer Ausprägung abhängt. Diese Tatsachen können als mögliche Erklärung für die Diversität der Ergebnisse herangezogen werden.

Passend zu einer unserer Hypothesen fanden wir einen veränderten Blutfluss in frontalen Regionen, die einen Teil des cortico-limbischen Systems [137] darstellen. Über die wichtige Rolle frontaler Strukturen bezüglich depressiver Symptoma-

tik herrscht in der Literatur Einigkeit. Es wird angenommen, dass der präfrontale Cortex maßgeblich an kognitiven sowie emotionalen Vorgängen beteiligt ist. Planen, zielgerichtetes Handeln und gerichtete Aufmerksamkeit gehören neben der Steuerung von emotionalen Reaktionen zu seinen Funktionen, sodass die Kombination aus affektiven und kognitiven Beeinträchtigungen bei Depressionen gut mit der veränderten Aktivität frontaler Hirnregionen vereinbar ist [48,59,114,145]. Auch die psychomotorische Verlangsamung und das kognitive Defzit bei depressiven Patienten lassen sich Abnormalitäten dieser Hirnregion zuschreiben [58,71,74,83]. Zusätzlich muss bedacht werden, dass sich die Probanden während den Messungen dieser Untersuchung im Ruhezustand befanden. Daher wäre es denkbar, dass die bei den Depressiven registrierte Hyperperfusion frontaler Areale, die zum Teil dem DMN angehören, auch durch die verstärkte Grundaktivität dieses Netzwerkes entstanden sein könnte.

4.1.1.2 Der ACC

Der in Bezug auf die Pathophysiologie der Depression besonders zu beachtende Teil des Frontalhirns, der ACC, zeigte in unserer Untersuchung linksseitig eine Hypoperfusion bei den depressiven Patienten. Auch depressive Jugendliche, bei denen der rCBF ebenfalls mittels ASL gemessen wurde, wiesen ähnliche Veränderungen auf [105]. Im Einklang damit stehen ebenfalls Ergebnisse einer aktuellen Studie, die eine Verminderung des rCBFs im ACC bei Patienten mit depressiver Störung im Vergleich sowohl zu Gesunden als auch zu Patienten mit Schizophrenie entdeckte [157]. Einige weitere Untersuchungen hatten bei Depressiven eine erniedrigte Aktivität in dieser Struktur ermittelt [10,61,62]. Jedoch scheint es so zu sein, dass auch die Aktivität im ACC mit dem Ansprechen auf eine antidepressive Therapie zusammenhängt. Ein Hypometabolismus geht eher mit einem Therapieversagen einher, ein Hypermetabolismus mit einem Therapieansprechen, wobei sich dieses Phänomen sowohl bei einer Behandlung mit Antidepressiva als auch mit Schlafentzug feststellen ließ [111,134,143,220]. Eine Metaanalyse von Pizzagalli unterstützt die Annahme, dass eine erhöhte Aktivität im rostralen ACC vor Behandlungsbeginn ein besseres Therapieansprechen vorhersagt [164]. Widersprüchlicherweise zeigte sich, dass eine Hyperaktivität im sgACC [67] und in subcallosen Regionen des ACC [141,149] in enger Verbindung mit therapieresistenten Depressionen steht. Wiederholt wurde jedoch auch berichtet, dass die erhöhte

Aktivität im sgACC im Laufe einer erfolgreichen Therapie sinkt [61,106,146]. Bei depressiven Patienten, die weder auf Psychopharmaka noch auf Psychotherapie oder Elektrokrampftherapie ansprachen, bewirkte die tiefe Hirnstimulation (THS) des sgACC eine Verminderung des rCBF in dieser Region und eine damit einhergehende klinische Besserung [147].

Da in der vorliegenden Studie die Gruppe der Depressiven größtenteils aus medikamentös behandelten Patienten bestand, lässt sich vermuten, dass die Hypoperfusion im sgACC möglicherweise auf den Einfluss der Medikation zurückzuführen ist. Drevets et al. erklären die gegensätzlichen Befunde hinsichtlich der Aktivität des sgACC bei Patienten mit depressiver Störung anhand der Wechselwirkung mit der gleichzeitig bestehenden Volumenreduktion dieser Region [63].

Unsere Hypothese, dass der ACC eine veränderte Perfusion aufweisen würde, hat sich also bestätigt und fügt sich in die Theorie ein, nach der der ACC eine zentrale Rolle in der Regulierung von emotionalen und kognitiven Vorgängen spielt und somit auch für die Pathophysiologie der Depression [69]. Er wird in eine affektive und eine kognitive Untereinheit aufgegliedert und stellt so eine Verbindung zwischen Aufmerksamkeit und Emotionen her [48,55]. Es werden folglich Informationen bezüglich der Affektion und Aufmerksamkeit integriert, wodurch Selbstregulierung und Anpassungsfähigkeit des Individuums ermöglicht werden [200]. Eine beeinträchtigte Funktion des ACC, die hier offensichtlich bei den depressiven Patienten vorliegt, ist folglich unschwer mit der Symptomatik der depressiven Störung, die sich auf emotionaler, motivationaler und kognitiver Ebene manifestiert, vereinbar. Weiterhin wird die Annahme, dass der ACC in engem Zusammenhang mit Depressionen steht, durch den Erfolg der THS des sgACC bei therapieresistenten Patienten bestärkt.

Die hier beschriebene Veränderungsrichtung im Sinne einer Hypoperfusion bei depressiven Patienten zeigt, dass die Richtung der Veränderung möglicherweise auch von der Messmethode abhängig ist (z.B. PET oder ASL), und betont, dass die Veränderungen sehr wahrscheinlich einen dynamischen Charakter aufweisen und viel mehr auf der Ebene der Netzwerke analysiert und aufgefasst werden sollten.

4.1.1.3 Temporoparietale Regionen

Des Weiteren stellten wir eine erhöhte Perfusion bei Depressiven in temporoparietalen Bereichen fest. In vorausgehenden Studien hatte sich in temporalen Regionen eher eine geringere Aktivität gezeigt [64,105,144,166,222], jedoch scheint diese abhängig von klinischen Aspekten der Erkrankung zu sein. Zum einen existiert vermutlich eine negative Korrelation zwischen dem Schweregrad der depressiven Symptomatik und der Aktivität in diesem Gebiet [119,220], zum anderen konnten Osuch et al. bei 52 unmedizierten depressiven Patienten zeigen, dass mit steigender Angstsymptomatik, die Perfusion links temporal abnimmt [156]. Hinzu kommt die Untersuchung von Dunn et al., die einen Zusammenhang zwischen psychomotorischen Symptomen sowie Freudlosigkeit und temporalem Hypometabolismus feststellte [68]. Zusätzlich lässt sich anhand zweier aktueller ASL-Studien die Vermutung aufstellen, dass auch hier therapieresistente Depressionen durch eine verringerte temporale Perfusion gekennzeichnet sind und Therapieresponder dagegen einen erhöhten Blutfluss aufweisen [111,134]. Der parietale Cortex wurde bereits als hypo- wie auch als hyperaktiv beschrieben [24,43,83,143]. Auch hier könnte das Vorliegen von Angstsymptomatik eine Rolle spielen. Kimbrell et al. stellten bei gesunden Probanden eine verminderte Perfusion rechts temporoparietal fest, wenn sie bei ihnen Angst und Ärger induzierten [120]. Allerdings wurde auch eine positive Korrelation von Angst und parietaler Aktivität berichtet [20,102]. Ebenfalls von Bedeutung ist die Tatsache, dass sich die parietale Aktivität anscheinend mit erfolgreicher SSRI-Therapie erhöht [35,114,146].

Aufgrund der Tatsache, dass unser Patientenkollektiv nicht nach klinischen Merkmalen aufgeteilt wurde, ist es schwierig, die Resultate zu begründen. Möglicherweise beruht die Hyperperfusion darauf, dass ein Großteil der Patienten medikamentös behandelt wurde und dass die Gruppe der unmedizierten Patienten vorwiegend gut auf eine potentielle antidepressive Therapie ansprechen würde.

Obwohl die Amygdala, die dem limbischen System angehört und an emotionalen Prozessen beteiligt ist, in einigen vorherigen Untersuchungen bei Depressiven eine veränderte Aktivität sowie Konnektivität gezeigt hatte [64,134,185,209], konnte dies bei uns nicht repliziert werden.

4.1.1.4 Das Striatum: Putamen und Nucleus caudatus

Wie wir vermutet hatten, fanden wir eine veränderte Perfusion in einigen Basalganglien. Bei den akut Depressiven zeigte das Putamen rechtsseitig eine Hyperperfusion und der Nucleus caudatus links eine Hypoperfusion.

Einige aktuelle Untersuchungen, die die Perfusion ebenfalls mittels ASL gemessen hatten, zeigten eine Hyperperfusion des Putamens, unter anderem bei depressiven Jugendlichen und chronisch Depressiven [67,105,134]. Die Vermutung, dass das Putamen neben seiner Bedeutung für motorische Kontrolle auch in affektive Prozesse involviert ist, wird durch Ergebnisse verschiedener Studien bestärkt: Es zeigte sich eine Aktivierung des Putamens sowohl bei experimentell hervorgerufener Traurigkeit als auch bei negativen Stimuli [85,196,223]. Kennedy et al. berichten von einem Hypometabolismus im Putamen vor Beginn einer antidepressiven Therapie mit Paroxetin [114]. Dagegen fanden Holthoff et al. eine Abnahme des Metabolismus im Putamen bei remittierten Patienten.

Die Hypoperfusion des linken Nucleus caudatus bei den akut Depressiven deckt sich mit früheren Befunden [14,64,144]. Zusätzlich wurde eine Abnahme der Aktivität im Nucleus caudatus berichtet, nachdem die Patienten einige Wochen mit Fluoxetin behandelt worden waren [146]. Auch Konnektivitätsveränderungen dieser Struktur wurden bei Patienten mit depressiver Störung beschrieben [25,209].

In einer Metaanalyse heben Fritzgerald et al. drei Fakten hervor: Die Aktivität sowohl im Nucleus caudatus als auch im Putamen ist in Ruhe bei depressiven Patienten erhöht; sie steigt, wenn negative Emotionen induziert werden und sie sinkt im Laufe einer Therapie mit SSRI [72]. Außerdem besteht eine negative Korrelation zwischen der Aktivität im Nucleus caudatus sowie im Putamen und der Ausprägung von psychomotorischen Symptomen und Freudlosigkeit [68].

Unsere Befunde unterstützen also die These einer Dysfunktion des Striatums im Rahmen depressiver Störungen. Das Striatum ist unter anderem an Belohnungsprozessen beteiligt [98] und eine Beeinträchtigung führt so möglicherweise zu Lustlosigkeit und Motivationsmangel, welches zwei wichtige Symptome der Depression sind.

4.1.1.5 Das Cerebellum

Wir fanden bilateral eine erniedrigte Perfusion im Cerebellum bei akut depressiven Patienten. Dies bekräftigt die Annahme, dass das Cerebellum neben seiner motorischen Funktion auch für emotionale Vorgänge und kognitive Kontrolle von Bedeutung ist. Dies beruht unter anderem auf den ausgeprägten Verbindungen des Cerebellums zu limbischen Strukturen [6,121]. Hinzu kommt, dass cerebelläre Läsionen mit einer Beeinträchtigung von exekutiven Funktionen und einer abgeflachten Affektivität einhergehen, sodass Schmahmann et al. von einem „cerebellären kognitiven affektiven Syndrom“ sprechen [182]. Außerdem wird durch Traurigkeit eine Aktivierung des Cerebellums hervorgerufen [85,129]. Auch die funktionelle Konnektivität zwischen Cerebellum und ACC, präfrontalem Cortex sowie Temporallappen zeigt sich bei Patienten mit depressiver Störung verändert [130,135]. Holthoff et al. zeigten, dass die Remission nach einer depressiven Episode mit einem erniedrigten Metabolismus im Cerebellum assoziiert ist [106]. Im Einklang damit stehen Befunde, die bei akut Depressiven einen erhöhten Blutfluss im Cerebellum gezeigt hatten [21,207]. In einer aktuellen Studie, die sich mit depressiven Jugendlichen befasst, lag bereits ein erniedrigter rCBF im Cerebellum vor, ohne dass sie eine antidepressive Therapie erhalten hatten [105]. Unsere Ergebnisse bestärken folglich die These, dass auch das Cerebellum als eine wichtige Struktur des neuronalen Netztwerkes, das in die Pathophysiologie der Depression involviert ist, angesehen werden muss.

4.1.1.6 Resümee

Die Regionen, in denen wir Blutflussänderungen bei depressiven Patienten fanden, stimmen mit Ergebnissen anderer Studien überein [72] und können teilweise zum corticolimbischen Netzwerk gezählt werden. Einerseits stützen unsere Resultate das postulierte Modell, nachdem eine Dysfunktion dieses Systems maßgeblich an der Pathophysiologie der Depression beteiligt ist [5,142], da die zugehörigen Strukturen in dieser Studie Perfusionsänderungen zeigten. Allerdings widersprechen unsere Befunde dem Konzept einer verminderten frontalen Kontrolle über limbische Regionen, die sich anhand einer frontalen Hypoaktivität und einem überaktiven limbischen System ausdrücken würde. Jedoch beruht die gegenteilige Auslenkung der Aktivität (frontale Hyperperfusion, limbische Hypoperfusion) in dieser Studie womöglich auf der Wirkung der Antidepressiva, die der Großteil des

Patientenkollektivs einnahm. Mayberg et al. mutmaßten bereits 1997, dass Depressionen mit einer Beeinträchtigung eines weit verteilten funktionellen Netzwerkes einhergehen. Dieses Netzwerk enthält ihrer Meinung nach cortikostriatale sowie corticolimbische Bahnen, die für die Regulation von Stimmung sowie für motorisches, kognitives und somatisches Verhalten verantwortlich sind [142]. Unsere Befunde bestärkten genau diese Annahme, dass eine mangelnde koordinierte Interaktion zwischen kortikalen, striatalen und limbischen Arealen der depressiven Symptomatik zugrunde liegt [206], wodurch sich die Vielfalt (Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit/Kognition, Stimmung, Motivation und vegetativen Abläufen) der depressiven Symptomatik erklären lässt. Pizzagalli spricht in diesem Rahmen auch von einer frontocingulären Dysfunktion, die sowohl mit einer verminderten kognitiven Kontrolle über emotionale Reaktionen als auch mit der Unfähigkeit, Aufmerksamkeit von negativen Emotionen abzulenken, assoziiert ist [164]. Auch diese Interpretation passt zu unseren Ergebnissen, da sowohl frontale als auch cinguläre Auffälligkeiten zu unseren Hauptbefunden zählen. Jedoch scheinen sowohl klinische Faktoren als auch die antidepressive Behandlung einen starken Einfluss auf die Aktivität dieser Regionen zu haben.

Letztendlich lässt sich festhalten, dass der Ruheblutfluss in Strukturen des frontolimbischen-cingulären-striatalen-cerebellären Netzwerkes potentiell geeignet zu sein scheint, mittels einer relativ wenig aufwendigen Untersuchungsmethode funktionell auffällige Perfusionsmuster in verschiedenen Kollektiven zu identifizieren.

Zusätzlich gehören die Strukturen, die in dieser Studie einen auffälligen Ruheblutfluss zeigten, größtenteils dem Default Mode Network an. Sowohl frontale als auch temporale und parietale Hirnareale werden dem DMN zugerechnet und es besteht eine starke temporale Vernetzung der DMN-Strukturen [32,158]. Da sich die Teilnehmer dieser Untersuchung während den Messungen im Ruhezustand befanden, könnte die Hyperperfusion der frontalen, parietalen und temporalen Bereiche durchaus einer erhöhten Grundaktivität des DMN bei depressiven Patienten entsprechen. Dies schließt sich den Befunden einer erhöhten Konnektivität und einer verminderten Deaktivierung während externaler Aufmerksamkeit des DMN bei Depressiven an [89,91,186,209]. Die mangelnde Deaktivierung tritt anscheinend insbesondere in anterioren medialen kortikalen Arealen auf [91]. Unsere Befunde unterstützen die These, dass in Ruhe bei Patienten mit einer depressiven Störung

das DMN stärker aktiviert wird als bei Gesunden. Dies könnte die Tatsache, dass depressive Patienten zu starkem Selbstbezug neigen und deshalb negative Ereignisse vermehrt auf sich beziehen, erklären [158].

4.1.2 State- und Trait-Marker

Eine weitere Frage, der wir in dieser Studie nachgingen, war, ob es Perfusionsänderungen in bestimmten Regionen des Gehirns gibt, die als Merkmal des depressiven Zustandes oder als Charakteristikum der Neigung zu depressiven Episoden betrachtet werden könnten. Dafür verglichen wir akut Depressive mit Remittierten und Gesunden. Es zeigte sich, dass die Hypoperfusion des linken ACC sowohl bei akut depressiven als auch bei remittierten Patienten bestand. Die Perfusion stellte sich besonders niedrig dar, wenn sich die Patienten akut in einer depressiven Episode befanden, erhöhte sich etwas mit klinischer Besserung, blieb jedoch im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden auch in Remission vermindert. Daraus lässt sich ableiten, dass der verminderte Blutfluss im linken ACC möglicherweise kennzeichnend für Menschen mit Neigung zu Depressionen ist, da er auch nach überstandenen depressiven Phase bestehen bleibt. Diese Perfusionsänderung könnte also einen Hinweis auf die Vulnerabilität für depressive Zustände darstellen. Ähnlich, nur in anderer Richtung, verhielt sich die Perfusion im rechten Gyrus frontalis medialis. Es bestand eine Hyperperfusion bei akut depressiven sowie bei remittierten Patienten im Vergleich zu Gesunden. In der Literatur liegen in Bezug auf dieses Thema uneinheitliche Resultate vor, die unseren Ergebnissen zum Teil widersprechen. Zum Beispiel gehen Bonne et al. davon aus, dass generell die regionale cerebrale Hypoperfusion typisch für den Zustand der Depression ist und die Remission mit einer Zunahme des rCBFs einhergeht, sodass es sich folglich nicht um Trait-Marker handelt [27]. Es existieren Studien, die eine veränderte Aktivität des ACC als Marker für den depressiven Zustand erscheinen lassen. Es wurde gezeigt, dass im Rahmen der klinischen Besserung der zunächst erhöhte Metabolismus oder Blutfluss im ACC wieder sinkt [145,191,221]. Allerdings fanden Bench et al. heraus, dass die Remission depressiver Patienten mit einer Zunahme des rCBF im ACC assoziiert ist [19]. Des Weiteren wurde die Aktivität des linken präfrontalen Cortex als state-related beschrieben, also als charakteristisch für den depressiven Zustand. In der akuten Phase ist sie erhöht und mit der Remission nimmt sie ab [64,106]. Liotti et al. dagegen hatten eine Abnahme des rCBF im

medialen orbitofrontalen Cortex bei Hervorrufen von Traurigkeit als Trait-Marker identifiziert, da sie dies sowohl bei akut depressiven als auch bei remittierten Patienten fanden, nicht aber bei gesunden Probanden [129].

4.1.3 Einflüsse durch antidepressive Medikation

Einen unserer Hauptbefunde stellt die bilaterale Hyperperfusion des Nucleus caudatus bei akut depressiven Patienten ohne antidepressive Medikation im Vergleich zu denen mit Medikation dar. Antidepressiva scheinen folglich den Blutfluss im Nucleus caudatus zu reduzieren. Diese Tatsache lässt sich in der Literatur mehrfach wiederfinden. Mayberg et al. zeigten, dass bei Patienten, die mit Fluoxetin behandelt wurden, eine Abnahme des rCBF unter anderem im Nucleus caudatus stattfand und dass diese Abnahme unabhängig vom Ansprechen auf die Therapie war [146]. Hinzu kommen passende Ergebnisse einer Metaanalyse von Fitzgerald et al., in der zahlreiche Neuroimaging-Studien (PET, fMRI und SPECT) zu Patienten mit depressiver Störung eingeschlossen wurden. Sie ermittelten eine Überaktivität des Nucleus caudatus bei depressiven Patienten in Ruhe und eine Reduktion der Aktivität im Laufe einer Therapie mit SSRI [72]. Auch bei Zwangsstörungen vermindert sich die Aktivität des Nucleus caudatus nach Beginn einer therapeutischen Intervention (SSRI sowie Verhaltenstherapie) [15,181].
Eine Ursache für den Einfluss von SSRI auf den Nucleus caudauts ist vermutlich das Bestehen von serotonergen Projektionen innerhalb des frontal-subkortikalen Schleifensystems [181], insbesondere die serotonerge Innervation der Teile des Striatums (ventromedialer Nucleus caudatus und Nucleus accumbens), die enge Verindungen zu Arealen des frontalen Cortex unterhalten [160].
Möglicherweise stellt die Hyperaktivität des Nucleus caudatus bei unmedizierten depressiven Patienten eine innere (psychomotorische) Unruhe dar, die durch antidepressive Medikamente gemindert werden kann. Diese Überlegung beruht zum einen auf der Tatsache, dass Basalganglien im Allgemeinen an psychomotorischem Verhalten beteiligt sind [160] und dass die Huntington Disease, die mit Bewegungsunruhe bis hin zu starken Hyperkinesien einhergeht, quantitative sowie qualitative Veränderungen des Nucleus caudatus (Volumenreduktion/Atrophie, Verlust von Neuronen, Verminderung der Neurotransmitterkonzentration) aufweist [159,163,174]. Zum anderen wurden auch bei der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS), die per Definition mit (motorischer) Unruhe ein-

hergeht, Auffälligkeiten im Nucleus caudatus beschrieben [81,96,183]. Des Weiteren scheinen Volumenänderungen des Nucleus caudatus mit den Aufmerksamkeitsdefiziten im Rahmen von ADHS assoziiert zu sein [47,138], sodass eine Dysfunktion des Nucleus caudatus möglicherweise auch in Verbindung mit den Aufmerksamkeitsproblemen bei Patienten mit einer depressiven Störung steht. In einer Metaanalyse von Hart et al. zu fMRT-Studien bei Patienten mit ADHS kristallisiert sich heraus, dass diese im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine verminderte Aktivierung im Nucleus caudatus zeigen, sowohl bei Tests zur Hemmung der motorischen Reaktion als auch bei Aufmerksamkeitstests. Eine Langzeitbehandlung ging allerdings mit einer Normalisierung der Aktivierung im Nucleus caudatus bei Aufmerksamkeitsaufgaben einher [96]. Auch Frodl et al. erkennen in einer Metaanalyse den Einfluss einer Therapie auf den Nucleus caudatus: Die Volumenreduktion des Nucleus caudatus bei Kindern mit ADHS stellt sich nämlich in den Studien, deren Kollektiv eine höhere Anzahl an behandelten Probanden enthielt, nicht so ausgeprägt dar [81].

Der Nucleus caudatus scheint also eine Struktur zu sein, die im Rahmen von psychischen Krankheiten anatomische sowie funktionelle Veränderungen aufweist, die vermutlich mit motorischer Unruhe und Aufmerksamkeitsdefiziten assoziiert sind, generell aber durch eine Behandlung beeinflusst werden können.

Hinzu kommt, dass der Nucleus caudatus in Belohnungsprozesse und somit in Motivationsentstehung involviert ist [51,98,184]. Folglich kann die Dysfunktion des Nucleus caudatus bei unbehandelten depressiven Patienten mit dem Symptom der mangelnden Motivation und Antriebslosigkeit in Verbindung gebracht werden. Diese bessert sich oft im Laufe einer Therapie, was sich möglicherweise in der verringerten Perfusion des Nucles caudatus bei medizierten Patienten widerspiegelt. Vor allem am Anfang einer SSRI-Behandlung kommt es zur Verringerung der Motivations- und Antriebslosigkeit und zwar so, dass die Suizidgefahr steigt, weil die Patienten aktiver werden.

Eine weitere interessante Entdeckung machten Conway et al. Sie gaben depressiven Patienten, die nicht auf SSRI ansprachen, Aripiprazol und fanden bei den Respondern eine erhöhte 6-[^{18}F]-fluoro-3,4-dihydroxy-l-phenylalanine (FDOPA)-Aufnahme im rechten Nucleus caudatus. Dies ging mit einer Besserung von - wie sie es nennen - dopaminergen Symptomen (Niedergeschlagenheit und Gefühlslosigkeit) einher, sodass sie von einer verstärkten dopaminergen Aktivität im Nu-

cleus caudatus als Folge der antidepressiven Behandlung mit Aripiprazol ausgehen [45].
Schlussendlich kann man sagen, dass eine Dysfunktion des Nucleus caudatus potentiell als Erklärung einiger charakteristischer depressiver Symptome herangezogen werden kann und dass diese Struktur offenbar durch psychopharmakologische antidepressive Theapie beeinflusst werden kann.
Wir fanden noch eine verstärkte Perfusion in temporalen Arealen, einschließlich dem rechten Gyrus parahippocampalis bei medizierten Patienten. Es lässt sich also vermuten, dass die antidepressive Medikation den Blutfluss in temporalen Regionen erhöht, was mit der Aussage einer Metaanalyse von Fitzgerald et al. übereinstimmt [71]. Eine mögliche Interpretation wäre, dass sich das kognitive Defizit im Rahmen der Depression unter anderem in einer Hypoaktivität des Hippocampus darstellt und mit einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses sowie exekutiver Funktionen assoziiert ist [80,202] und dass es mit Hilfe von Antidepressiva verbessert werden kann, was dann mit einer Zunahme der regionalen Aktivität einhergeht. Allerdings beobachteten Kennedy et al. eine Abnahme des Metabolismus in rechts parahippocampalen Regionen nach erfolgreicher Therapie mit Paroxetin [109].

4.2 Grenzen der Arbeit

Im Folgenden werden einige Einschränkungen, die diese Arbeit enthält, besprochen. Zum einen birgt die Auswahl des Patientenkollektivs sowie des Studiendesigns eine potentielle Quelle für Ungenauigkeiten und zum anderen ist die Methode des ASL zur Perfusionsmessung durch ihre relativ kurze Erprobung, zur Zeit noch begrenzt vergleichbar.

4.2.1 Patientenkollektiv

Ein Vorteil dieser Studie ist das relativ große Patientenkollektiv, das unter naturalistischen Rahmenbedingungen einer deutschen Universitätsklinik rekrutiert und untersucht wurde. Um eine hohe Anzahl an Patienten für diese Studie rekrutieren zu können, wurden weibliche und männliche Patienten in einem breiten Altersspektrum eingeschlossen, die die Diagnose einer unipolaren Depression aufwiesen. Wir untersuchten sowohl Patienten mit als auch ohne antidepressive Behand-

lung. Die Patienten wurden weder nach ihrem Krankheitsverlauf noch nach einzelnen Symptomen unterteilt.

4.2.1.1 Geschlechterverteilung

Um eine hohe Fallzahl zu erlangen verzichteten wir darauf, absolut einheitliche Gruppen zu erstellen, was die Anzahl an Männern und Frauen betrifft, sodass hier eine potentiell konfundierende Variable vorliegt.

4.2.1.2 Einfluss durch Medikation

Wie in vorherigen Abschnitten der Diskussion deutlich wurde, scheinen alle Strukturen, in denen wir Perfusionsauffälligkeiten gefunden haben, durch antidepressive Behandlung beeinflussbar zu sein. Da unsere Gruppen teilweise Patienten mit und ohne antidepressive Pharmakotherapie enthielten, lässt sich schlecht sagen, ob die Hyper- oder Hypoperfusion, die wir gemessen haben, als direktes Korrelat der depressiven Störung verstanden werden kann. Möglicherweise beruhen die Blutflussänderungen auf den Effekten, die durch die Behandlung ausgelöst wurden. Allerdings verglichen wir auch den Blutfluss von medizierten und unmedizierten Patienten, bei dem sich weder Unterschiede in frontoparietalen Regionen noch im ACC zeigten. Des Weiteren hängt die Perfusion einiger Hirnareale wohl vom Therapieansprechen ab. Es ist also denkbar, dass in den Gruppen Non-Responder oder Responder oder chronisch/therapieresistente Depressive überrepräsentiert sind und so das Ergebnis beeinflussen. Anhand solcher Überlegungen ließen sich die Ergebnisse unserer Studie, die von vorheriger Studien abweichen, erklären.

4.2.1.3 Definition und Diagnostik von Depression

Einen weiteren wichtigen Aspekt stellt der Zusammenhang zwischen Perfusion und bestimmten klinischen Merkmalen dar. Wie weiter oben bereits diskutiert, scheinen einzelne Symptome mit Blutflussänderungen in speziellen Hirnarealen assoziiert zu sein. Da wir Patienten mit einer nach ICD-10 diagnostizierten unipolaren depressiven Störung einschlossen, ohne sie nach spezifischen Beschwerdebildern aufzuteilen, ist es uns nicht möglich, den Zusammenhang zwischen einzelnen Symptomen und cerebraler Perfusion zu erkennen. In diesem Rahmen stellt sich die Frage, ob die heute gebräuchlichen Klassifikationssysteme (DSM-V

und ICD-10) zur Diagnostik depressiver und im Allgemeinen psychischer Störungen, insbesondere für Forschungszwecke, angemessen sind. Die klinische Heterogenität der depressiven Störung spiegelt vermutlich die neurobiologische Unterschiedlichkeit wider und lässt die Frage aufkommen, ob eine Definition, die mehr auf einzelne Symptome fokussiert ist, nicht nützlich wäre [107]. Auch nach van Elst stellt die Depression kein einheitliches Krankheitsbild dar, sondern beinhaltet eine Vielzahl pathologischer Zustände, die sich höchstens ähneln, nicht aber identisch sind. So können seiner Meinung nach keine einheitlichen neurobiologischen Befunde erwartet werden, da sich die Ätiologie und Pathogenese innerhalb der Depression unterscheidet. Deshalb plädiert auch er für einen symptomorientierteren Forschungsansatz [204]. Der Kritikpunkt des Außerachtlassens der Tatsache, dass das Fachgebiet der Psychiatrie heterogene Erkrankungen beherbergt, (unter die auch die depressive Störung fällt), die nicht systematisch dem traditionellen Krankheitsmodell folgen, wurde bereits vor etwa hundert Jahren von Karl Jaspers angebracht. Er kritisierte Kraepelins Theorie, nach der psychische Störungen eine einzige Ursache, eine klar definierte Gruppe von Symptomen, einen vorhersagbaren Verlauf und eine erwiesene Neuropathologie aufweisen sollen [50]. Kritikwürdig scheint das DSM-System auch dadurch, dass seine Interrater-Reliabilität, also die Urteilsübereinstimmung sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen relativ gering ist [75]. Angesichts dieser Einschränkungen wurden 2009 die „Research Domain Criteria“ (RDoC) vom „National Institute of Mental Health“ in den USA entwickelt. Dabei handelt es sich um eine neue Klassifikationsart, die in der Forschung zum Einsatz kommen soll und psychische Störungen als Erkrankung des Gehirns ansehen [109]. Sie orientiert sich an Verhaltens- sowie neurobiologischen Merkmalen anstatt an Symptomgruppen, die im DSM-V als Definition einer bestimmten psychischen Erkrankung stehen. Im Mittelpunkt steht die funktionelle Beeinträchtigung neuronaler sowie psychologischer Funktionsweisen und nicht die Aufteilung in abstrakte Krankheitskategorien. Das Ziel besteht darin, die Ursachen psychischer Störungen zu identifizieren, indem die zugrunde liegenden neurobiologischen Systeme bestimmten Verhaltens definiert und untersucht werden. Fünf „Research Domains“ werden vorgeschlagen: Das negative Wertesystem (Angst), das positive Wertesystem (Belohnung), das kognitive System, das System für soziale Prozesse und das arousal/modulatory System (Schlaf, zirkadianer Rhythmus). Außerdem wird davon ausgegangen, dass eventuell gleiche Risikofaktoren

sowie Krankheitsprozesse für die verschiedenen psychischen Krankheiten bestehen, da sie oft gleiche Symptome aufweisen. Deshalb spielt auch die Erforschung der Grenzen und Übereinstimmungen der verschiedenen psychiatrischen Krankheiten eine wichtige Rolle [152]. Allerdings kann auch die Richtigkeit dieses Konzepts angezweifelt werden, wenn man bedenkt, was Jaspers an Wernickes Model kritisiert hatte: Er war der Meinung, dass psychische Erkrankungen eben nicht allein auf eine reine Störung von Hirnregelkreisen zurückgeführt werden können (was ja die Grundannahme der RDoC ist), da die Psychiatrie eine Mischwissenschaft sei, die Glaube und Kultur der Betroffenen mit einbeziehen müsse [50].

Aus den vorangegangenen Teilen der Diskussion wird die Relevanz der Kritik an der sich nach DSM-V oder ICD-10 richtenden Forschung klar ersichtlich. Eine genauere, fokussiertere Forschung muss und wird angestrebt, um präziser die Pathophysiologie der Depression durchschauen zu können und somit auch die Auswahl geeigneter Behandlungen für spezifische Subtypen der Erkrankung zu ermöglichen.

4.2.2 Die Methode des Arterial Spin Labelings (ASL)

Die Technik des Arterial Spin Labelings zur Messung der Perfusion ist im Vergleich zu PET, SPECT und BOLD-fMRI eine relativ neue Methode. Dadurch lässt sich vermutlich die Tatsache erklären, dass wenig Daten aus der Forschung zu psychiatrischen Erkrankungen von Studien stammen, die sich dieser Technik bedienen [201]. Folglich steht nur eine geringe Menge an direkt vergleichbaren Ergebnissen (da anhand der gleichen Methode gewonnen) zur Verfügung. Zwar wurden bei gesunden Probanden insgesamt ähnliche Resultate hinsichtlich der Blutflussmessung entweder mittels ASL oder mittels [^{15}O] PET ermittelt, jedoch zeigten sich regionale und individuelle Unterschiede in kortikalen Regionen [224]. Auch scheinen ASL-Perfusionsmessungen im Vergleich zu FDG-PET Metabolismusmessungen ähnliche, aber doch nicht identische Auffälligkeiten bei Altzheimerpatienten zu detektieren [41,151]. Somit ist der Vergleich von Daten, die durch ASL und SPECT/PET aqueriert wurden, kritisch zu betrachten.

4.2.3 Studiendesign

4.2.3.1 Ruheuntersuchung

In dieser Studie wurden die Teilnehmer in Ruhe gemessen, das heißt sie wurden aufgefordert, die Augen geschlossen zu halten und möglichst an nichts zu denken. So wolllten wir verhindern, dass Einflüsse durch ein Aufgabenparadigma entstehen. Außerdem ist diese Art der Messung vorteilhaft, da eine große Anzahl an Patienten rekrutiert werden kann, auch solche, die aufgrund ihrer Erkrankung zur Ausführung bestimmter Aufgaben nicht in der Lage wären. Allerdings kann anhand von Befunden aus solchen Ruhezustandsuntersuchungen keine direkte Verbindung zwischen dem rCBF und einer spezifischen kognitiven oder emotionalen Aufgabe hergestellt werden. Deshalb lassen sich nicht mit Sicherheit Rückschlüsse auf das Funktionieren bestimmter Hirnregionen, die während kognitiver, sozialer oder affektiver Vorgänge aktiviert werden, ziehen. Außerdem kann natürlich nicht kontrolliert werden, an was die Patienten während der Messung denken, sodass wir nicht wissen können, welche Gedanken eventuell die Perfusion beeinflusst haben. Ruheperfusionsmessungen erlauben also keine eindeutige Aussage über die Bedeutung bestimmter kognitiver und/oder affektiver Prozesse in Bezug auf die Depression.

4.2.3.2 Querschnittsstudie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, die gegenüber einem longitudinalen Design den Vorzug hat, dass sich eine große Zahl an Patienten einschließen lässt, die nicht in dem Intervall zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten verloren gehen können. Jedoch ist gerade für die Fragestellung nach Trait- oder State-Merkmalen sowie nach dem Einfluss der Medikation anzumerken, dass der Vergleich bei uns nicht an denselben Patienten an nacheinanderfolgenden Zeitpunkten stattfand. Folglich kann der Perfusionsunterschied innerhalb dieser Gruppen nicht mit letzter Sicherheit dem jeweiligen Zustand (akut, remittiert, mediziert, unmediziert) zugeordnet werden, da er möglicherweise auf anderen ungleichen Eigenschaften der Patientenkollektive beruht. Mit Hilfe eines longitudinalen Designs, bei dem dieselben Patienten an aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, jeweils in einer anderen Krankheits- oder

Behandlungsphase gemessen werden, kann dieser potentiell konfundierende Aspekt umgangen werden.

4.3 Ausblick

Die Erforschung neuronaler Korrelate der Depression stellt, wie in der Diskussion deutlich zu erkennen ist, ein sehr komplexes Thema dar, das viele Ansatzpunkte für weitere Untersuchungen in diesem Gebiet, enthält. In den kommenden Jahren gilt es, Fortschritte hinsichtlich des Therapieerfolges bei Depressionen zu erzielen. Grundlegend dafür sind die bereits gewonnenen Erkenntnisse über Netzwerke des Gehirns, die im Rahmen der depressiven Störung eine beeinträchtigte Funktion aufweisen. Nun müssen präzisere und differenziertere Zusammenhänge zwischen diesen neurobiologischen Auffälligkeiten und klinischen Faktoren aufgedeckt werden. Dies bedeutet einmal, dass die Beziehung zwischen bestimmten Symptomen der Depressionen und den beeinträchtigten Funktionen der neuronalen Regelkreise, die in emotionale, kognitive und vegetative Vorgänge involviert sind, zu klären ist. Anschließend ist in Erfahrung zu bringen, wie eine geeignete Therapie gewählt werden kann und welche neuen Therapieoptionen für den klinischen Alltag relevant sein könnten. Daher wäre es zunächst einmal für zukünftige Studien von Nutzen, ein streng homogenes Studienkollektiv zusammenzustellen, in dem möglichst keine Unterschiede zwischen Alter und Geschlecht sowie klinischen Faktoren bestehen. So könnten potentielle, unerkannte Confounder verhindert werden. Des Weiteren gilt es in den nächsten Jahren Studien durchzuführen, deren Patientenkollektive nicht Patienten mit einer bestimmten psychiatrischen Diagnose, sondern vielmehr Patienten mit spezifischen Symptomen oder Beeinträchtigungen umfassen. Hierbei wäre es eventuell nützlich, die Patienten nach der Zugehörigkeit ihrer Symptome zu einem funktionellen Netzwerk im Gehirn zu gruppieren. Um dies zu realisieren, ist es sicherlich hilfreich, sich an den relativ neu etablierten Research-Domain-criteria zu orientieren. Auch Longitudinalstudien sind von Nutzen, um bessere Erkenntnisse über pathophysiologische Merkmale bestimmter Krankheitsphasen und -verläufe zu gewinnen. Die Wahl solch eines Studiendesign ermöglicht es auch, die Wirkung einer antidepressiven Therapie auf beeinträchtigte Hirnregionen zu untersuchen und neurobiologische Merkmale, die zur Vorhersage der Effektivität einer bestimmten Behandlung genutzt werden können, zu identifi-

zieren [31,148]. Genauere Beachtung in Form von weiteren Studien sollte in Zukunft der tiefen Hirnstimulation gewidmet werden, da sie potentiell eine vielversprechende Behandlungsalternative zu den gängigen antidepressiven Therapiemöglichkeiten darstellt [147]. Dabei hilft es sicherlich, sich auf Strukturen des fronto-limbischen-cingulären-striatalen-cerebellären Netzwerkes zu konzentrieren, da diese in Verbindung mit der Pathophysiologie der Depression stehen. Von Bedeutung ist auch die genauere Erforschung des Default Mode Network, das im Rahmen der Depression ein wichtiges neuronales System darstellt.

Die gefundene Hyperperfusion des Nucleus caudatus, die möglicherweise mit Hilfe antidepressiver Medikamente verringert werden kann, stellt einen interessanten Ansatzpunkt zum Therapiemonitoring dar, sodass es hier lohnend erscheint, vertiefende Untersuchungen durchzuführen.

Von Interesse ist sicherlich auch die Weiterentwicklung und -erprobung der Methode des ASL zur Messung des cerebralen Blutflusses. Da diese nicht-invasive, nicht-strahlenbelastende Technik relativ unkomplizierte Untersuchungen zulässt, eignet sie sich eindeutig zur Realisierung weiterer Studien im Rahmen der neuropsychologischen Forschung. Eine höhere Anzahl an Studien mit dieser Methode, würde Vergleiche und somit Schlussfolgerungen erleichtern.

Die zukünftige Forschung bezüglich der depressiven Störung wird also darauf ausgelegt sein, das Therapiemonitoring sowie den Therapieerfolg zu verbessern, indem sie an das Wissen über dysfunktionale Regelkreise im Gehirn anknüpft und es mit Hilfe spezifischerer und erweiterter Studienmethoden ausbaut.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels „Continuous Arterial Spin Labeling“ (CASL) der cerebrale Ruheblutfluss bei Patienten mit einer nach ICD-10 diagnostizierten depressiven Störung gemessen und mit dem gesunder Kontrollprobanden verglichen. Das Ziel war es, Auffälligkeiten in der Perfusion zu detektieren, die als charakteristisch für die depressive Störung angesehen werden können und somit Rückschlüsse auf die Pathophysiologie der Depression zulassen. Die Gruppe der Patienten bestand aus akut depressiven, remittierten, unmedizierten und medizierten Patienten. In der Absicht genauere Informationen über den Einfluss von Medikamenten oder Krankheitsphasen zu erlangen, führten wir Subgruppenanalysen durch. Um den Blutfluss zu messen entschieden wir uns die Technik des CASL zu nutzen, da dies zwar eine relativ neue, aber nicht-invasive, nicht-strahlenbelastende Methode zur direkten Perfusionsmessung darstellt. Die Messungen fanden im sogenannten „Resting-State“ statt, also ohne die Ausführung einer spezifischen Aufgabe. Es zeigte sich, dass die Perfusionsunterschiede weitestgehend in Strukturen des fronto-limbischen-cingulären-striatalen-cerebellaren Systems aufzufinden sind, was sich Ergebnissen anderer Studien anschließt. Zu den Hauptbefunden zählen ein erhöhter Blutfluss im Gyrus frontalis medialis rechts und ein verminderter Blutfluss im linken anterioren cingulären Cortex (ACC) bei den depressiven Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Des Weiteren bestand eine Hyperperfusion des Nucleus caudatus bei Patienten, die keine antidepressiven Medikamente einnahmen, im Vergleich zu denen, die medikamentös behandelt waren. Die auffälligen Strukturen dieser Untersuchung befinden sich alle innerhalb neuronaler Netzwerke, die für kognitive, emotionale und motivationale Abläufe verantwortlich sind. Somit unterstützt die vorliegende Studie die These, dass die depressive Störung neurobiologisch durch eine Dysfunktion bestimmter Regelkreise im Gehirn gekennzeichnet ist. Der veränderte Blutfluss im ACC unterstreicht seine häufig postulierte zentrale Rolle hinsichtlich der Pathophysiologie der Depression. Zu betonen bleibt die aufgefallene Hyperperfusion im Nucleus caudatus bei unmedizierten Patienten. Wir folgerten daraus, dass sich antidepressive Medikamente auf den Blutfluss dieser Region und vermutlich auch auf die damit verbundenen Symptome auswirken. In Anbetracht die-

ser Tatsache stellt der Nucleus caudatus eine potentiell interessante und weiter zu erforschende Struktur in Hinblick auf das Therapiemonitoring dar. Die Widersprüchlichkeit zu einigen Befunden in der Literatur kann zum Teil sicherlich auf die zahlreichen Faktoren, die die cerebrale Perfusion bei Depressiven beeinflussen, zurückgeführt werden. Deshalb gilt es in absehbarer Zeit, Studien durchzuführen, die diese Zusammenhänge präziser erkunden, sodass anschließend das Auswählen einer gezielten antidepressiven Behandlung ermöglicht bzw. erleichtert wird.

6 Literaturverzeichnis

1. Alexander G E, Crutcher M D, DeLong M R: Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. Prog Brain Res 85: 119-146 (1990)

2. Alexander G E, DeLong M R, Strick P L: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 9: 357-381 (1986)

3. Alsop D C, Detre J A: Reduced transit-time sensitivity in noninvasive magnetic resonance imaging of human cerebral blood flow. J Cereb Blood Flow Metab 16: 1236-1249 (1996)

4. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, Mathews V P, Kalnin A, Lowe M J: Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in depression: a functional magnetic resonance study. Biol Psychiatry 57: 1079-1088 (2005)

5. Anand A, Li Y, Wang Y, Lowe M J, Dzemidzic M: Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. Psychiatry Res 171: 189-198 (2009)

6. Anand B K, Malhotra C L, Singh B, Dua S: Cerebellar projections to limbic system. J Neurophysiol 22: 451-457 (1959)

7. Angst J, Angst F, Stassen H H: Suicide risk in patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry 60: 57-62 (1999)

8. Arnone D, McIntosh A M, Ebmeier K P, Munafo M R, Anderson I M: Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. Eur Neuropsychopharmacol 22: 1-16 (2012)

9. Ashburner J, Friston K J: Nonlinear spatial normalization using basis functions. Hum Brain Mapp 7: 254-266 (1999)

10. Auer D P, Pütz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F: Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry 47: 305-313 (2000)

11. Austin M P, Dougall N, Ross M, Murray C, O'Carroll R E, Moffoot A, Ebmeier K P, Goodwin G M: Single photon emission tomography with 99mTc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. J Affect Disord 26: 31-43 (1992)

12. Baker S C, Frith C D, Dolan R J: The interaction between mood and cognitive function studied with PET. Psychol Med 27: 565-578 (1997)

13. Barkow K, Maier W, Ustun T B, Gansicke M, Wittchen H U, Heun R: Risk factors for new depressive episodes in primary health care: an international prospective 12-month follow-up study. Psychol Med 32: 595-607 (2002)

14. Baxter L R,Jr, Phelps M E, Mazziotta J C, Schwartz J M, Gerner R H, Selin C E, Sumida R M: Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. Arch Gen Psychiatry 42: 441-447 (1985)

15. Baxter L R,Jr, Schwartz J M, Bergman K S, Szuba M P, Guze B H, Mazziotta J C, Alazraki A, Selin C E, Ferng H K, Munford P: Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 49: 681-689 (1992)

16. Beats B C, Sahakian B J, Levy R: Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. Psychol Med 26: 591-603 (1996)

17. Beauregard M, Levesque J, Bourgouin P: Neural correlates of conscious self-regulation of emotion. J Neurosci 21: RC165 (1-6) (2001)

18. Beck A T, Ward C H, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4: 561-571 (1961)

19. Bench C J, Frackowiak R S, Dolan R J: Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. Psychol Med 25: 247-261 (1995)

20. Bench C J, Friston K J, Brown R G, Frackowiak R S, Dolan R J: Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. Psychol Med 23: 579-590 (1993)

21. Bench C J, Friston K J, Brown R G, Scott L C, Frackowiak R S, Dolan R J: The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. Psychol Med 22: 607-615 (1992)

22. Berman K F, Doran A R, Pickar D, Weinberger D R: Is the mechanism of prefrontal hypofunction in depression the same as in schizophrenia? Regional cerebral blood flow during cognitive activation. Br J Psychiatry 162: 183-192 (1993)

23. Bermejo I, Komarahadi F, Härter M: Grundlagen. In: Härter M, Bermejo I, Niebling W (Hrsg) Praxismanual Depression, 1. Aufl, Deutscher Ärzte Verlag, Köln, S. 1-6 (2007)

24. Biver F, Goldman S, Delvenne V, Luxen A, De Maertelaer V, Hubain P, Mendlewicz J, Lotstra F: Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. Biol Psychiatry 36: 381-388 (1994)

25. Bluhm R, Williamson P, Lanius R, Theberge J, Densmore M, Bartha R, Neufeld R, Osuch E: Resting state default-mode network connectivity in early depression using a seed region-of-interest analysis: decreased connectivity with caudate nucleus. Psychiatry Clin Neurosci 63: 754-761 (2009)

26. Bogdan R, Nikolova Y S, Pizzagalli D A: Neurogenetics of depression: a focus on reward processing and stress sensitivity. Neurobiol Dis 52: 12-23 (2013)

27. Bonne O, Krausz Y: Pathophysiological significance of cerebral perfusion abnormalities in major depression-trait or state marker? Eur Neuropsychopharmacol 7: 225-233 (1997)

28. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yucel M: Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. J Affect Disord 138: 9-18 (2012)

29. Bowley M P, Drevets W C, Ongur D, Price J L: Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. Biol Psychiatry 52: 404-412 (2002)

30. Bremner J D, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib L H, Charney D S: Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. Biol Psychiatry 51: 273-279 (2002)

31. Brockmann H, Zobel A, Joe A, Biermann K, Scheef L, Schuhmacher A, von Widdern O, Metten M, Biersack H, Maier W, Boecker H: The value of HMPAO SPECT in predicting treatment response to citalopram in patients with major depression. Psychiatry Res 173: 107-112 (2009)

32. Broyd S J, Demanuele C, Debener S, Helps S K, James C J, Sonuga-Barke E J S: Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. Neurosci Biobehav Rev 33: 279-296 (2009)

33. Brugha T S: Social support and psychiatric disorder: overview of evidence. In: Brugha T S (Hrsg) Social support and psychiatric disorder: Research Findings and Guidelines for Clinical Practice. Cambridge University Press, S. 1-40 (1995)

34. Buchsbaum M S, Wu J, DeLisi L E, Holcomb H, Kessler R, Johnson J, King A C, Hazlett E, Langston K, Post R M: Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [18F]2-deoxyglucose in affective illness. J Affect Disord 10: 137-152 (1986)

35. Buchsbaum M S, Joseph W, Siegel B V, Hackett E, Trenary M, Abel L, Reynolds C: Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. Biol Psychiatry 41: 15-22 (1997)

36. Buckner R L, Andrews-Hanna J R, Schacter D L: The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. Ann N Y Acad Sci 1124: 1-38 (2008)

37. Bühren A, Voderholzer U, Schulte-Markwort M, Loew T H, Neitscher F, Hohagen F, Berger M: Psychische Erkrankungen: Alle Fachgebiete sind gefordert. Dtsch Arztebl 105: 207-211 (2008)

38. Bush G, Luu P, Posner M I: Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn Sci (Regul Ed) 4: 215-222 (2000)

39. Channon S: Executive dysfunction in depression: the Wisconsin Card Sorting Test. J Affect Disord 39: 107-114 (1996)

40. Channon S, Green P S: Executive function in depression: the role of performance strategies in aiding depressed and non-depressed participants. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66: 162-171 (1999)

41. Chen Y, Wang D J, Detre J A: Test-retest reliability of arterial spin labeling with common labeling strategies. J Magn Reson Imaging 33: 940-949 (2011)

42. Coffey C E, Wilkinson W E, Weiner R D, Parashos I A, Djang W T, Webb M C, Figiel G S, Spritzer C E: Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 50: 7-16 (1993)

43. Cohen R M, Semple W E, Gross M, Nordahl T E, King A C, Pickar D, Post R M: Evidence for common alterations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia. Neuropsychopharmacology 2: 241-254 (1989)

44. Colloby S J, Firbank M J, He J, Thomas A J, Vasudev A, Parry S W, O'Brien J T: Regional cerebral blood flow in late-life depression: arterial spin labelling magnetic resonance study. Br J Psychiatry 200: 150-155 (2012)

45. Conway C R, Chibnall J T, Cumming P, Mintun M A, Gebara M A I, Perantie D C, Price J L, Cornell M E, McConathy J E, Gangwani S, Sheline Y I: Antidepressant response to aripiprazole augmentation associated with enhanced FDOPA utilization in striatum: A preliminary PET study. Psychiatry Res 221: 231-239 (2014)

46. Dai W, Garcia D, de Bazelaire C, Alsop D C: Continuous flow-driven inversion for arterial spin labeling using pulsed radio frequency and gradient fields. Magn Reson Med 60: 1488-1497 (2008)

47. Dang L C, Samanez-Larkin G R, Young J S, Cowan R L, Kessler R M, Zald D H: Caudate asymmetry is related to attentional impulsivity and an objective measure of ADHD-like attentional problems in healthy adults. Brain Struct Funct (2014)

48. Davidson R J, Pizzagalli D, Nitschke J B, Putnam K: Depression: perspectives from affective neuroscience. Annu Rev Psychol 53: 545-574 (2002)

49. de Graaf R, Bijl R V, Smit F, Vollebergh W A, Spijker J: Risk factors for 12-month comorbidity of mood, anxiety, and substance use disorders: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. Am J Psychiatry 159: 620-629 (2002)

50. de Leon J: DSM-5 and the research domain criteria: 100 years after Jaspers' General psychopathology. Am J Psychiatry 171: 492-494 (2014)

51. Delgado M R, Nystrom L E, Fissell C, Noll D C, Fiez J A: Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. J Neurophysiol 84: 3072-3077 (2000)

52. Detre J A, Leigh J S, Williams D S, Koretsky A P: Perfusion imaging. Magn Reson Med 23: 37-45 (1992)

53. Detre J A, Wang J, Wang Z, Rao H: Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience. Curr Opin Neurol 22: 348-355 (2009)

54. Detre J A, Wang J: Technical aspects and utility of fMRI using BOLD and ASL. Clin Neurophysiol 113: 621-634 (2002)

55. Devinsky O, Morrell M J, Vogt B A: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain 118: 279-306 (1995)

56. Diener C, Kuehner C, Brusniak W, Ubl B, Wessa M, Flor H: A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. Neuroimage 61: 677-685 (2012)

57. Dolan R J, Bench C J, Brown R G, Scott L C, Frackowiak R S: Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow. Psychol Med 24: 849-857 (1994)

58. Dolan R J, Bench C J, Liddle P F, Friston K J, Frith C D, Grasby P M, Frackowiak R S: Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in the major psychoses; symptom or disease specificity? J Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 1290-1294 (1993)

59. Drevets W C: Neuroimaging studies of mood disorders. Biol Psychiatry 48: 813-829 (2000)

60. Drevets W C: Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. Annu Rev Med 49: 341-361 (1998)

61. Drevets W C, Bogers W, Raichle M E: Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. Eur Neuropsychopharmacol 12: 527-544 (2002)

62. Drevets W C, Price J L, Simpson J R,Jr, Todd R D, Reich T, Vannier M, Raichle M E: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature 386: 824-827 (1997)

63. Drevets W C, Savitz J, Trimble M: The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. Cns Spectr 13: 663-681 (2008)

64. Drevets W C, Videen T O, Price J L, Preskorn S H, Carmichael S T, Raichle M E: A functional anatomical study of unipolar depression. J Neurosci 12: 3628-3641 (1992)

65. Drevets W C: Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. Curr Opin Neurobiol 11: 240-249 (2001)

66. Du M Y, Wu Q Z, Yue Q, Li J, Liao Y, Kuang W H, Huang X Q, Chan R C, Mechelli A, Gong Q Y: Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major

depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 36: 11-16 (2012)

67. Duhameau B, Ferré J, Jannin P, Gauvrit J, Vérin M, Millet B, Drapier D: Chronic and treatment-resistant depression: A study using arterial spin labeling perfusion MRI at 3 Tesla. Psychiatry Res 182: 111-116 (2010)

68. Dunn R T, Kimbrell T A, Ketter T A, Frye M A, Willis M W, Luckenbaugh D A, Post R M: Principal components of the beck depression inventory and regional cerebral metabolism in unipolar and bipolar depression. Biol Psychiatry 51: 387-399 (2002)

69. Ebert D, Ebmeier K P: The role of the cingulate gyrus in depression: From functional anatomy to neurochemistry. Biol Psychiatry 39: 1044-1050 (1996)

70. Elliott R, Baker S C, Rogers R D, O'Leary D A, Paykel E S, Frith C D, Dolan R J, Sahakian B J: Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. Psychol Med 27: 931-942 (1997)

71. Elliott R: The neuropsychological profile in unipolar depression. Trends Cogn Sci (Regul Ed) 2: 447-454 (1998)

72. Fitzgerald P B, Laird A R, Maller J, Daskalakis Z J: A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. Hum Brain Mapp 29: 683-695 (2008)

73. Flandin G, Friston K J: Statistical parametric mapping. 3: 6232 (2008) http://www.scholarpedia.org/article/Statistical_parametric_mapping_%28SPM%29 (27.10.2014)

74. Fossati P, Ergis A M, Allilaire J F: Executive functioning in unipolar depression: a review. Encephale 28: 97-107 (2002)

75. Freedman R, Lewis D A, Michels R, Pine D S, Schultz S K, Tamminga C A, Gabbard G O, Gau S S, Javitt D C, Oquendo M A, Shrout P E, Vieta E, Yager J: The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns. Am J Psychiatry 170: 1-5 (2013)

76. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. Hum Brain Mapp 2: 189-210 (1995)

77. Friston K J, Josephs O, Zarahn E, Holmes A P, Rouquette S, Poline J: To smooth or not to smooth? Bias and efficiency in fMRI time-series analysis. Neuroimage 12: 196-208 (2000)

78. Friston K J, Williams S, Howard R, Frackowiak R S, Turner R: Movement-related effects in fMRI time-series. Magn Reson Med 35: 346-355 (1996)

79. Frodl T, Meisenzahl E, Zetzsche T, Bottlender R, Born C, Groll C, Jager M, Leinsinger G, Hahn K, Moller H J: Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. Biol Psychiatry 51: 708-714 (2002)

80. Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jager M, Kummler P, Bottlender R, Zetzsche T, Born C, Leinsinger G, Reiser M, Moller H J, Meisenzahl E M: Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. J Psychiatry Neurosci 31: 316-323 (2006)

81. Frodl T, Skokauskas N: Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. Acta Psychiatr Scand 125: 114-126 (2012)

82. Functional MRI Laboratory University of Michigan: Arterial Spin Labeling. http://fmri.research.umich.edu/research/main_topics/asl.php (29.12.2014)

83. Galynker I I, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Serseni D: Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. J Nucl Med 39: 608-612 (1998)

84. Gaynes B N, Warden D, Trivedi M H, Wisniewski S R, Fava M, Rush A J: What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. Psychiatr Serv 60: 1439-1445 (2009)

85. George M S, Ketter T A, Parekh P I, Horwitz B, Herscovitch P, Post R M: Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. Am J Psychiatry 152: 341-351 (1995)

86. George M S, Ketter T A, Parekh P I, Rosinsky N, Ring H A, Pazzaglia P J, Marangell L B, Callahan A M, Post R M: Blunted left cingulate activation in mood disorder subjects during a response interference task (the Stroop). J Neuropsychiatry Clin Neurosci 9: 55-63 (1997)

87. George M S, Ketter T A, Post R M: SPECT and PET imaging in mood disorders. J Clin Psychiatry 54: 6-13 (1993)

88. Goodwin G M: Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. J Psychopharmacol 11: 115-122 (1997)

89. Greicius M D, Supekar K, Menon V, Dougherty R F: Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. Cereb Cortex 19: 72-78 (2009)

90. Greicius M D, Flores B H, Menon V, Glover G H, Solvason H B, Kenna H, Reiss A L, Schatzberg A F: Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. Biol Psychiatry 62: 429-437 (2007)

91. Grimm S, Ernst J, Boesiger P, Schuepbach D, Boeker H, Northoff G: Reduced negative BOLD responses in the default-mode network and increased self-focus in depression. World J Biol Psychiatry 12: 627-637 (2011)

92. Gusnard D A, Akbudak E, Shulman G L, Raichle M E: Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A 98: 4259-4264 (2001)

93. Guze S B, Robins E: Suicide and primary affective disorders. Br J Psychiatry 117: 437-438 (1970)

94. Hamilton M: A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23: 56-62 (1960)

95. Hariri A R, Bookheimer S Y, Mazziotta J C: Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. Neuroreport 11: 43-48 (2000)

96. Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K: Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. JAMA Psychiatry 70: 185-198 (2013)

97. Härter M, Bermejo I, Komarahadi F, Schneider F, Hegerl U, Niebling W, Berger M: Diagnose und Therapie depressiver Erkrankungen. In: Härter M, Bermejo I and Niebling W (Hrsg) Praxismanual Depression, 1. Aufl, Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S. 7-38 (2007)

98. Haruno M, Kuroda T, Doya K, Toyama K, Kimura M, Samejima K, Imamizu H, Kawato M: A neural correlate of reward-based behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. J Neurosci 24: 1660-1665 (2004)

99. Harvey P O, Fossati P, Pochon J B, Levy R, Lebastard G, Lehericy S, Allilaire J F, Dubois B: Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. Neuroimage 26: 860-869 (2005)

100. Hasler G, Northoff G: Discovering imaging endophenotypes for major depression. Mol Psychiatry 16: 604-619 (2011)

101. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: Beck-Depressions-Inventar (BDI).Testhandbuch. 2. Aufl, Hans Huber, Bern, S. 1-31 (1995)

102. Heller W, Nitschke J B: The puzzle of regional brain activity in depression and anxiety: the importance of subtypes and comorbidity. Cogn Emot 12: 421-447 (1998)

103. Hillienhof A: Broschüre: Manuelle Arbeit: Gesundheitliche Risiken erkennen. Dtsch Arztebl 108: 59-59 (2011)

104. Hippokrates: Aphorismen, Sektion 6, Nr. 23. (400 vor Christus)

105. Ho T C, Wu J, Shin D D, Liu T T, Tapert S F, Yang G, Connolly C G, Frank G K, Max J E, Wolkowitz O, Eisendrath S, Hoeft F, Banerjee D, Hood K, Hendren R L, Paulus M P, Simmons A N, Yang T T: Altered cerebral perfusion in executive,

affective, and motor networks during adolescent depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 52: 1076-1091.e2 (2013)

106. Holthoff V A, Beuthien-Baumann B, Zundorf G, Triemer A, Ludecke S, Winiecki P, Koch R, Fuchtner F, Herholz K: Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. Acta Psychiatr Scand 110: 184-194 (2004)

107. Holtzheimer P E, Mayberg H S: Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. Trends Neurosci 34: 1-9 (2011)

108. Husain M M, McDonald W M, Doraiswamy P M, Figiel G S, Na C, Escalona P R, Boyko O B, Nemeroff C B, Krishnan K R: A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. Psychiatry Res 40: 95-99 (1991)

109. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine D S, Quinn K, Sanislow C, Wang P: Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. Am J Psychiatry 167: 748-751 (2010)

110. Jacobi F, Wittchen H U, Holting C, Hofler M, Pfister H, Muller N, Lieb R: Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). Psychol Med 34: 597-611 (2004)

111. Jarnum H, Eskildsen S F, Steffensen E G, Lundbye-Christensen S, Simonsen C W, Thomsen I S, Frund E T, Theberge J, Larsson E M: Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder. Acta Psychiatr Scand 124: 435-446 (2011)

112. Kambeitz J, Koutsouleris N: Neuroimaging in der Psychiatrie. Nervenarzt 85: 714-719 (2014)

113. Kempton M J, Salvador Z, Munafo M R, Geddes J R, Simmons A, Frangou S, Williams S C: Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 68: 675-690 (2011)

114. Kennedy S H, Evans K R, Kruger S, Mayberg H S, Meyer J H, McCann S, Arifuzzman A I, Houle S, Vaccarino F J: Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. Am J Psychiatry 158: 899-905 (2001)

115. Kennedy S H, Giacobbe P, Rizvi S J, Placenza F M, Nishikawa Y, Mayberg H S, Lozano A M: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. Am J Psychiatry 168: 502-510 (2011)

116. Kessler R C, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas K R, Rush A J, Walters E E, Wang P S: The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA 289: 3095-3105 (2003)

117. Kessler R C, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas K R, Walters E E: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 62: 593-602 (2005)

118. Kessler R C, McGonagle K A, Swartz M, Blazer D G, Nelson C B: Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. J Affect Disord 29: 85-96 (1993)

119. Kimbrell T A, Ketter T A, George M S, Little J T, Benson B E, Willis M W, Herscovitch P, Post R M: Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. Biol Psychiatry 51: 237-252 (2002)

120. Kimbrell T A, George M S, Parekh P I, Ketter T A, Podell D M, Danielson A L, Repella J D, Benson B E, Willis M W, Herscovitch P, Post R M: Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. Biol Psychiatry 46: 454-465 (1999)

121. Konarski J Z, McIntyre R S, Grupp L A, Kennedy S H: Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? J Psychiatry Neurosci 30: 178-186 (2005)

122. Koolschijn P C, van Haren N E, Lensvelt-Mulders G J, Hulshoff Pol H E, Kahn R S: Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. Hum Brain Mapp 30: 3719-3735 (2009)

123. Krishnan K R, McDonald W M, Escalona P R, Doraiswamy P M, Na C, Husain M M, Figiel G S, Boyko O B, Ellinwood E H, Nemeroff C B: Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. Arch Gen Psychiatry 49: 553-557 (1992)

124. Kumano H, Ida I, Oshima A, Takahashi K, Yuuki N, Amanuma M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M: Brain metabolic changes associated with predisposition to onset of major depressive disorder and adjustment disorder in cancer patients –A preliminary PET study. J Psychiatr Res 41: 591-599 (2007)

125. Kupfer D J: Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry 52: 28-34 (1991)

126. Lai C H: Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. Psychiatry Res 211: 37-46 (2013)

127. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa M G: Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. Circulation 105: 1049-1053 (2002)

128. Lieb K: Affektive Störungen. In: Lieb K, Frauenknecht S (Hrsg) Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie, 6. Aufl, Urban&Fischer Verlag, München, Jena, S. 147-176 (2008)

129. Liotti M, Mayberg H S, McGinnis S, Brannan S L, Jerabek P: Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. Am J Psychiatry 159: 1830-1840 (2002)

130. Liu L, Zeng L L, Li Y, Ma Q, Li B, Shen H, Hu D: Altered cerebellar functional connectivity with intrinsic connectivity networks in adults with major depressive disorder. PloS One 7: e39516 (2012)

131. Lopez A D, Murray C C: The global burden of disease, 1990-2020. Nat Med 4: 1241-1243 (1998)

132. Lorenzetti V, Allen N B, Fornito A, Yucel M: Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. J Affect Disord 117: 1-17 (2009)

133. Lozano A M, Mayberg H S, Giacobbe P, Hamani C, Craddock R C, Kennedy S H: Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 64: 461-467 (2008)

134. Lui S, Parkes L M, Huang X, Zou K, Chan R C, Yang H, Zou L, Li D, Tang H, Zhang T, Li X, Wei Y, Chen L, Sun X, Kemp G J, Gong Q Y: Depressive disorders: focally altered cerebral perfusion measured with arterial spin-labeling MR imaging. Radiology 251: 476-484 (2009)

135. Ma Q, Zeng L, Shen H, Liu L, Hu D: Altered cerebellar–cerebral resting-state functional connectivity reliably identifies major depressive disorder. Brain Res 1495: 86-94 (2013)

136. Maddock R J, Garrett A S, Buonocore M H: Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. Neuroscience 104: 667-676 (2001)

137. Malberg J E, Duman R S: Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. Neuropsychopharmacology 28: 1562-1571 (2003)

138. Mataro M, Garcia-Sanchez C, Junque C, Estevez-Gonzalez A, Pujol J: Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behavioral measures. Arch Neurol 54: 963-968 (1997)

139. Mathers C D, Loncar D: Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PloS Med 3: e442 (2006)

140. Mayberg H S: Neuroimaging and psychiatry: the long road from bench to bedside. Hastings Cent Rep 44: 31-36 (2014)

141. Mayberg H S: Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. J Clin Invest 119: 717-725 (2009)

142. Mayberg H S: Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 9: 471-481 (1997)

143. Mayberg H S, Brannan S K, Mahurin R K, Jerabek P A, Brickman J S, Tekell J L, Silva J A, McGinnis S, Glass T G, Martin C C, Fox P T: Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. Neuroreport 8: 1057-1061 (1997)

144. Mayberg H S, Lewis P J, Regenold W, Wagner H N,Jr: Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. J Nucl Med 35: 929-934 (1994)

145. Mayberg H S, Liotti M, Brannan S K, McGinnis S, Mahurin R K, Jerabek P A, Silva J A, Tekell J L, Martin C C, Lancaster J L, Fox P T: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. Am J Psychiatry 156: 675-682 (1999)

146. Mayberg H S, Brannan S K, Tekell J L, Silva J A, Mahurin R K, McGinnis S, Jerabek P A: Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. Biol Psychiatry 48: 830-843 (2000)

147. Mayberg H S, Lozano A M, Voon V, McNeely H E, Seminowicz D, Hamani C, Schwalb J M, Kennedy S H: Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. Neuron 45: 651-660 (2005)

148. McGrath C L, Kelley M E, Holtzheimer P E, Dunlop B W, Craighead W E, Franco A R, Craddock R C, Mayberg H S: Toward a neuroimaging treatment selection biomarker for major depressive disorder. JAMA Psychiatry 70: 821-829 (2013)

149. McGrath C L, Kelley M E, Dunlop B W, Holtzheimer III P E, Craighead W E, Mayberg H S: Pretreatment Brain States Identify Likely Nonresponse to Standard Treatments for Depression. Biol Psychiatry 76: 527-535 (2014)

150. Mega M S, Cummings J L: Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6: 358-370 (1994)

151. Musiek E S, Chen Y, Korczykowski M, Saboury B, Martinez P M, Reddin J S, Alavi A, Kimberg D Y, Wolk D A, Julin P, Newberg A B, Arnold S E, Detre J A: Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 8: 51-59 (2012)

152. National Institute of Mental Health: Research Domain Criteria (RDoc). http://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/index.shtml (25.11.2014)

153. Nauta W J: Neural associations of the frontal cortex. Acta Neurobiol Exp (Wars) 32: 125-140 (1972)

154. Oldfield R C: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9: 97-113 (1971)

155. Orosz A, Jann K, Federspiel A, Horn H, Hofle O, Dierks T, Wiest R, Strik W, Muller T, Walther S: Reduced cerebral blood flow within the default-mode network and within total gray matter in major depression. Brain Connect 2: 303-310 (2012)

156. Osuch E A, Ketter T A, Kimbrell T A, George M S, Benson B E, Herscovitch M W W, Post R M: Regional cerebral metabolism associated with anxiety symptoms in affective disorder patients. Biol Psychiatry 48: 1020-1023 (2000)

157. Ota M, Noda T, Sato N, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Nagashima A, Shimoji K, Higuchi T, Kunugi H: Characteristic distributions of regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder patients: A pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) study. J Affect Disord 165: 59-63 (2014)

158. Otti A, Gündel H, Wohlschläger A, Zimmer C, Sorg C, Noll-Hussong M: "Default-mode-Netzwerk des Gehirns. Neurobiologie und klinische Bedeutung. Nervenarzt 83: 16-24 (2012)

159. Padowski J M, Weaver K E, Richards T L, Laurino M Y, Samii A, Aylward E H, Conley K E: Neurochemical correlates of caudate atrophy in Huntington's disease. Mov Disord 29: 327-335 (2014)

160. Parent A, Hazrati L: Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res Rev 20: 91-127 (1995)

161. Paykel E S, Brugha T, Fryers T: Size and burden of depressive disorders in Europe. Eur Neuropsychopharmacol 15: 411-423 (2005)

162. Petersen E T, Zimine I, Ho Y C, Golay X: Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. Br J Radiol 79: 688-701 (2006)

163. Peyser C E, Folstein S E: Huntington's disease as a model for mood disorders. Clues from neuropathology and neurochemistry. Mol Chem Neuropathol 12: 99-119 (1990)

164. Pizzagalli D A: Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. Neuropsychopharmacology 36: 183-206 (2011)

165. Pohmann R, Budde J, Auerbach E J, Adriany G, Ugurbil K: Theoretical and experimental evaluation of continuous arterial spin labeling techniques. Magn Reson Med 63: 438-446 (2010)

166. Post R M, DeLisi L E, Holcomb H H, Uhde T W, Cohen R, Buchsbaum M S: Glucose utilization in the temporal cortex of affectively ill patients: Positron emission tomography. Biol Psychiatry 22: 545-553 (1987)

167. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips M R, Rahman A: No health without mental health. Lancet 370: 859-877 (2007)

168. Protschka J: Krankenkassenreport: Krankenstand steigt weiter an. Dtsch Arztebl 109: 158-159 (2012)

169. Raichle M E: Circulatory and metabolic correlates of brain functional in normal humans. Compr Physiol, Supplement 5: Handbook of Physiology, The Nervous System, Higher Functions of the Brain: S. 643-674 (2011). First published in print 1987.

170. Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, Powers W J, Gusnard D A, Shulman G L: A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci U S A 98: 676-682 (2001)

171. Raichle M E, Snyder A Z: A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. Neuroimage 37: 1083-1090 (2007)

172. Rajkowska G: Depression: what we can learn from postmortem studies. Neuroscientist 9: 273-284 (2003)

173. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo J J, Wei J, Dilley G, Pittman S D, Meltzer H Y, Overholser J C, Roth B L, Stockmeier C A: Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. Biol Psychiatry 45: 1085-1098 (1999)

174. Reynolds G P, Pearson S J, Heathfield K W: Dementia in Huntington's disease is associated with neurochemical deficits in the caudate nucleus, not the cerebral cortex. Neurosci Lett 113: 95-100 (1990)

175. Robbins T W, Joyce E M, Sahakian B J: Neuropsychology and neuroimaging of affective disorders. In: Paykel E S (Hrsg) Handbook of affective Disorders, Churchill Livingstone, London, S. 289-309 (1992)

176. Robert-Koch-Institut: Seelische Gesundheit. Depression. In: Robert-Koch-Institut B (Hrsg) Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. S. 29-31 (2006)
https://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2006.pdf (07.09.2014)

177. Rogers M A, Bradshaw J L, Pantelis C, Phillips J G: Frontostriatal deficits in unipolar major depression. Brain Res Bull 47: 297-310 (1998)

178. Rush A J, Trivedi M H, Wisniewski S R, Nierenberg A A, Stewart J W, Warden D, Niederehe G, Thase M E, Lavori P W, Lebowitz B D, McGrath P J, Rosenbaum J F, Sackeim H A, Kupfer D J, Luther J, Fava M: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 163: 1905-1917 (2006)

179. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science 301: 805-809 (2003)

180. Sardashti M, Schwartzberg D G, Stomp G P, Dixon W T: Spin-labeling angiography of the carotids by presaturation and simplified adiabatic inversion. Magn Reson Med 15: 192-200 (1990)

181. Saxena S, Brody A L, Maidment K M, Dunkin J J, Colgan M, Alborzian S, Phelps M E, Baxter L R,Jr: Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 21: 683-693 (1999)

182. Schmahmann J D, Sherman J C: The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain 121: 561-579 (1998)

183. Schneider M, Retz W, Coogan A, Thome J, Rosler M: Anatomical and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)--a neurological view. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 256: 32-41 (2006)

184. Schultz W: Multiple reward signals in the brain. Nat Rev Neurosci 1: 199-207 (2000)

185. Seminowicz D A, Mayberg H S, McIntosh A R, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S: Limbic–frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. Neuroimage 22: 409-418 (2004)

186. Sheline Y I, Barch D M, Price J L, Rundle M M, Vaishnavi S N, Snyder A Z, Mintun M A, Wang S, Coalson R S, Raichle M E: The default mode network and self-referential processes in depression. Proc Natl Acad Sci U S A 106: 1942-1947 (2009)

187. Sheline Y I, Gado M H, Price J L: Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. Neuroreport 9: 2023-2028 (1998)

188. Sheline Y I, Barch D M, Donnelly J M, Ollinger J M, Snyder A Z, Mintun M A: Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. Biol Psychiatry 50: 651-658 (2001)

189. C M Siedentopf: fMRI easy. MRI/fMRI. Relaxationen. http://www.fmri-easy.de/start1.htm (23.10.2010)

190. Siegle G J, Steinhauer S R, Thase M E, Stenger V A, Carter C S: Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. Biol Psychiatry 51: 693-707 (2002)

191. Smith G S, Reynolds C F,3rd, Pollock B, Derbyshire S, Nofzinger E, Dew M A, Houck P R, Milko D, Meltzer C C, Kupfer D J: Cerebral glucose metabolic response to combined total sleep deprivation and antidepressant treatment in geriatric depression. Am J Psychiatry 156: 683-689 (1999)

192. Stockmeier C A, Mahajan G J, Konick L C, Overholser J C, Jurjus G J, Meltzer H Y, Uylings H B, Friedman L, Rajkowska G: Cellular changes in the postmortem hippocampus in major depression. Biol Psychiatry 56: 640-650 (2004)

193. Strakowski S M, Adler C M, DelBello M P: Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? Bipolar Disord 4: 80-88 (2002)

194. Strik J J, Lousberg R, Cheriex E C, Honig A: One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. J Psychosom Res 56: 59-66 (2004)

195. Sullivan P F, Neale M C, Kendler K S: Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am J Psychiatry 157: 1552-1562 (2000)

196. Surguladze S, Brammer M J, Keedwell P, Giampietro V, Young A W, Travis M J, Williams S C R, Phillips M L: A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. Biol Psychiatry 57: 201-209 (2005)

197. Talairach J, Tournoux P: Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Thieme, New York, S. 42-110 (1988)

198. Tang Y, Wang F, Xie G, Liu J, Li L, Su L, Liu Y, Hu X, He Z, Blumberg H P: Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naive females with major depressive disorder: A voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study. Psychiatry Res 156: 83-86 (2007)

199. Tekin S, Cummings J L: Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. J Psychosom Res 53: 647-654 (2002)

200. Thayer J F, Lane R D: A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. J Affect Disord 61: 201-216 (2000)

201. Theberge J: Perfusion magnetic resonance imaging in psychiatry. Top Magn Reson Imaging 19: 111-130 (2008)

202. Toki S, Okamoto Y, Onoda K, Matsumoto T, Yoshimura S, Kunisato Y, Okada G, Shishida K, Kobayakawa M, Fukumoto T, Machino A, Inagaki M, Yamawaki S: Hippocampal activation during associative encoding of word pairs and its relation to symptomatic improvement in depression: A functional and volumetric MRI study. J Affect Disord 152–154: 462-467 (2014)

203. Trivedi MH. Rush AJ. Wisniewski SR. Nierenberg AA. Warden D. Ritz L. Norquist G. Howland RH. Lebowitz B. McGrath PJ. Shores-Wilson K. Biggs MM. Balasubramani GK. Fava M. STAR*D Study Team: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. Am J Psychiatry 163: 28-40 (2006)

204. van Elst T L: Bildgebende Befunde bei affektiven Störungen. In: Walter H (Hrsg) Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie, 1. Aufl, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, S. 274-302 (2004)

205. Vasic N: Neurofunktionelle Grundlagen unipolarer depressiver Störungen. Nervenheilkunde 24: 603-609 (2005)

206. Videbech P: PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. Acta Psychiatr Scand 101: 11-20 (2000)

207. Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen A R, Egander A, Landbo B, Rasmussen N A, Andersen F, Stodkilde-Jorgensen H, Gjedde A, Rosenberg R: The Danish PET/depression project: PET findings in patients with major depression. Psychol Med 31: 1147-1158 (2001)

208. Vogel G: Neuroscience. Depression drugs' powers may rest on new neurons. Science 301: 757 (2003)

209. Wang L, Hermes D F, Hickie I B, Lagopoulus J: A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression. J Affect Disord 142: 6-12 (2012)

210. Wang J, Alsop D C, Li L, Listerud J, Gonzalez-At J B, Schnall M D, Detre J A: Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. Magn Reson Med 48: 242-254 (2002)

211. Wang J, Zhang Y, Wolf R L, Roc A C, Alsop D C, Detre J A: Amplitude-modulated continuous arterial spin-labeling 3.0-T perfusion MR imaging with a single coil: feasibility study. Radiology 235: 218-228 (2005)

212. Wang J, Li L, Roc A C, Alsop D C, Tang K, Butler N S, Schnall M D, Detre J A: Reduced susceptibility effects in perfusion fMRI with single-shot spin-echo EPI acquisitions at 1.5 tesla. Magn Reson Imaging 22: 1-7 (2004)

213. Wang Y, Saykin A J, Pfeuffer J, Lin C, Mosier K M, Shen L, Kim S, Hutchins G D: Regional reproducibility of pulsed arterial spin labeling perfusion imaging at 3T. Neuroimage 54: 1188-1195 (2011)

214. Williams D S, Detre J A, Leigh J S, Koretsky A P: Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. Proc Natl Acad Sci U S A 89: 212-216 (1992)

215. Wittchen H U, Jacobi F, Klose M, Ryl L: Depressive Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt S.12 (2010) http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf?__blob=publicationFile (30.08.2014)

216. Wittchen H U, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen H C: The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. Eur Neuropsychopharmacol 21: 655-679 (2011)

217. Wong E C, Buxton R B, Frank L R: Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). Magn Reson Med 39: 702-708 (1998)

218. Wong E C, Buxton R B, Frank L R: A theoretical and experimental comparison of continuous and pulsed arterial spin labeling techniques for quantitative perfusion imaging. Magn Reson Med 40: 348-355 (1998)

219. World Health Organisation. The World health report 2001: Mental health: new understanding, new hope. S.19-45 (2001)
http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_en.pdf (26.08.2014)

220. Wu J, Buchsbaum M S, Gillin J C, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, Najafi A, Klein E, Hazen K, Bunney W E,Jr, Fallon J H, Keator D: Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. Am J Psychiatry 156: 1149-1158 (1999)

221. Wu J C, Gillin J C, Buchsbaum M S, Hershey T, Johnson J C, Bunney W E,Jr: Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. Am J Psychiatry 149: 538-543 (1992)

222. Yazici K M, Kapucu O, Erbas B, Varoglu E, Gulec C, Bekdik C F: Assessment of changes in regional cerebral blood flow in patients with major depression using the 99mTc-HMPAO single photon emission tomography method. Eur J Nucl Med 19: 1038-1043 (1992)

223. Zeki S, Romaya J P: Neural correlates of hate. PloS One 3: e3556 (2008)

224. Zhang K, Herzog H, Mauler J, Filss C, Okell T W, Kops E R, Tellmann L, Fischer T, Brocke B, Sturm W, Coenen H H, Shah N J: Comparison of cerebral blood flow acquired by simultaneous [15O]water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging. J Cereb Blod Flow Metab 34: 1373-1380 (2014)

225. Zimmerman M, McDermut W, Mattia J I: Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder. Am J Psychiatry 157: 1337-1340 (2000)

226. Zubin J, Spring B: Vulnerability: A new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol 86: 103-126 (1977)

Anhang

Tabelle 1: Liste der Ausschlusskriterien. Von 2011 bis 20013 erfolgte die Rekrutierung der Studienteilnehmer für die Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ unter Berücksichtigung der unten genannten Ausschlusskriterien und Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung. MRT: Magnetresonanztomographie.

Allgemeine Ausschlusskriterien	Kontraindikationen für eine MRT
Vorliegen einer psychiatrischen oder neurologischen Erkrankung mit cerebraler Beeinträchtigung	Metallteile im Körper
Akute Suizidalität	Herzschrittmacher
Substanzabhängigkeit	Schwangerschaft
Vorliegen einer (weiteren) psychiatrischen relevanten Störung der Achse II	Andere Kontraindikationen
Geschäftsunfähigkeit	
Vorliegen einer primären Klaustrophobie	
Schädelhirntrauma mit Bewusstseinsverlust in der Vergangenheit	
Mangelnde Beherrschung der deutschen Sprache	
Fehlen eines Informed Consent	

Tabelle 2: Charakteristika der Studien- und der Kontrollgruppe. Dargestellt sind demographische (Alter, Geschlecht, Ausbildung) sowie psychopathologische (Krankheitsdauer, Episodenanzahl, BDI, HAMD) Eigenschaften der Studiengruppe (depressive Patienten, akut und remittiert, n=67) sowie der gesunden Kontrollgruppe (n=33) der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014. Es sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Gruppe abgebildet. Der p-Wert, mittels Zweistichproben t-Test ermittelt, zeigt die Signifikanz des Unterschieds zwischen den zwei verglichenen Gruppen hinsichtlich der jeweiligen Eigenschaft. Hierbei steht ein $p < 0,05$ für einen signifikanten Unterschied. BDI: Beck Depression Inventory. HAMD: Hamilton Depression Rating Scale. STABW: Standardabweichung. m: männlich, w: weiblich. n: number = Anzahl.

	Gesunde Probanden n=33		Depressive Patienten (akut und remittiert) n=67		p-Wert
	Mittelwert	STABW	Mittelwert	STABW	
Alter (Jahre)	32,7	11,2	38,0	10,9	< 0,05
Geschlecht (m/w)	11/22	/	32/35	/	/
Ausbildung (Jahre)	14,5	2,7	12,9	1,9	< 0,05
Krankheitsdauer (Jahre)	/	/	7,28	7,4	/
Anzahl der Episoden	/	/	3,1	2,1	/
BDI	1,7	2,4	23,4	12,1	< 0,001
HAMD	0,9	1,6	15,7	8,9	< 0,001

Tabelle 3: Charakteristika der akut Depressiven und der Kontrollgruppe. Dargestellt sind demographische (Alter, Geschlecht, Ausbildung) sowie psychopathologische (Krankheitsdauer, Episodenanzahl, BDI, HAMD) Eigenschaften der Studiengruppe (akut depressive Patienten, n=45) sowie der gesunden Kontrollgruppe (n=33) der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014. Es sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Gruppe abgebildet. Der p-Wert, mittels Zweistichproben t-Test ermittelt, zeigt die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den zwei verglichenen Gruppen hinsichtlich der jeweiligen Eigenschaft. Hierbei steht ein $p < 0,05$ für einen signifikanten Unterschied. BDI: Beck Depression Inventory. HAMD: Hamilton Depression Rating Scale. STABW: Standardabweichung. m: männlich, w: weiblich. n: number = Anzahl.

	Gesunde Probanden n=33		Akut depressive Patienten (mediziert und unmediziert) n=45		p-Wert
	Mittelwert	STABW	Mittelwert	STABW	
Alter (Jahre)	32,7	11,2	37,4	10,8	0,06
Geschlecht (m/w)	11/22	/	19/26	/	/
Ausbildung (Jahre)	14,5	2,7	12,9	2,0	< 0,05
Krankheitsdauer (Jahre)	/	/	7,6	7,2	/
Anzahl der Episoden	/	/	3,16	1,9	/
BDI	1,7	2,4	29,1	9,2	< 0,001
HAMD	0,9	1,6	20,9	5,1	< 0,001

Tabelle 4: Charakteristika der akut Depressiven und der Remittierten. Dargestellt sind demographische (Alter, Geschlecht, Ausbildung) sowie psychopathologische (Krankheitsdauer, Episodenanzahl, BDI, HAMD) Eigenschaften der Studiengruppe der akut depressiven Patienten (n=45) sowie der Studiengruppe der Remittierten (n=18) der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014. Es sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Gruppe abgebildet. Der p-Wert, mittels Zweistichproben t-Test ermittelt, zeigt die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den zwei verglichenen Gruppen hinsichtlich der jeweiligen Eigenschaft. Hierbei steht ein $p < 0,05$ für einen signifikanten Unterschied. BDI: Beck Depression Inventory. HAMD: Hamilton Depression Rating Scale. STABW: Standardabweichung. m: männlich, w: weiblich. n: number = Anzahl.

	Akut Depressive n=45		Remittierte n=18		p-Wert
	Mittelwert	STABW	Mittelwert	STABW	
Alter (Jahre)	37,4	10,8	38,6	12,0	0,71
Geschlecht (m/w)	19/26	/	11/7	/	/
Ausbildung (Jahre)	12,9	2,0	12,7	2,0	0,68
Krankheitsdauer (Jahre)	7,6	7,2	6,5	8,5	0,68
Anzahl der Episoden	3,16	1,9	3,2	2,7	0,977
BDI	29,1	9,2	10,6	7,0	< 0,001
HAMD	20,9	5,1	3,4	2,7	< 0,001

Tabelle 5: Charakteristika der Remittierten und der Kontrollgruppe. Dargestellt sind demographische (Alter, Geschlecht, Ausbildung) sowie psychopathologische (Krankheitsdauer, Episodenanzahl, BDI, HAMD) Eigenschaften der Studiengruppe (remittierte Patienten, n=18) sowie der gesunden Kontrollgruppe (n=33) der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014. Es sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Gruppe abgebildet. Der p-Wert, mittels Zweistichproben t-Test ermittelt, zeigt die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den zwei verglichenen Gruppen hinsichtlich der jeweiligen Eigenschaft. Hierbei steht ein $p < 0,05$ für einen signifikanten Unterschied. BDI: Beck Depression Inventory. HAMD: Hamilton Depression Rating Scale. STABW: Standardabweichung. m: männlich, w: weiblich. n: number = Anzahl.

	Gesunde Probanden n=33		Remittierte n=18		p-Wert
	Mittelwert	STABW	Mittelwert	STABW	
Alter (Jahre)	32,7	11,2	38,6	12,0	0,08
Geschlecht (m/w)	11/22	/	11/7	/	/
Ausbildung (Jahre)	14,5	2,7	12,7	2,0	< 0,05
Krankheitsdauer (Jahre)	/	/	6,5	8,5	/
Anzahl der Episoden	/	/	3,2	2,7	/
BDI	1,7	2,4	10,6	7,0	< 0,001
HAMD	0,9	1,6	3,4	2,7	< 0,001

Tabelle 6: Charakteristika der akut Depressiven mit Medikation und der akut Depressiven ohne Medikation. Dargestellt sind demographische (Alter, Geschlecht, Ausbildung) sowie psychopathologische (Krankheitsdauer, Episodenanzahl, BDI, HAMD) Eigenschaften der Studiengruppe der akut depressiven Patienten mit Medikation (n=14) und der akut depressiven Patienten ohne Medikation (n=14) der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014. Die zwei Gruppen wurden nach Alter, Geschlecht und Ausbildung gematcht. Es sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Gruppe abgebildet. Der p-Wert, mittels Zweistichproben t-Test ermittelt, zeigt die Signifikanz des Unterschiedes zwischen den zwei verglichenen Gruppen hinsichtlich der jeweiligen Eigenschaft. Hierbei steht ein $p < 0,05$ für einen signifikanten Unterschied. BDI: Beck Depression Inventory. HAMD: Hamilton Depression Rating Scale. STABW: Standardabweichung. m: männlich, w: weiblich. n: number = Anzahl.

	Ohne Medikation n=14		Mit Medikation n=14		p-Wert
	Mittelwert	STABW	Mittelwert	STABW	
Alter (Jahre)	33,4	13,1	38,9	7,4	0,18
Geschlecht (m/w)	2/12	/	2/12	/	/
Ausbildung (Jahre)	12,5	1,0	13,1	1,9	0,31
Krankheitsdauer (Jahre)	6,9	7,0	6,3	7,0	0,83
Anzahl der Episoden	2,6	1,5	2,8	1,6	0,72
BDI	31,9	10,7	26,9	7,4	0,16
HAMD	22,6	4,2	20,1	4,5	0,14

Tabelle 7: Liste der antidepressiven Medikation der Studiengruppe. Auflistung der eingenommenen antidepressiven Substanzen der depressiven Patienten (n=31) aus der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin-Labeling Studie“ von 2014. Angegeben sind der Tagesdosisbereich in mg des jeweiligen Medikaments sowie die absolute Anzahl der Patienten, die das jeweilige Medikament im genannten Dosisbereich eingenommen hatten. mg: Milligramm.

Substanzen	Tagesdosisbereich in mg	Anzahl der Patienten
Escitalopram	10-20	5
Escitalopram/Agomelatin	20/25	1
Citalopram	20-40	2
Citalopram/Pregabalin	40/75	1
Venlafaxin	75	1
Venlafaxin/Mirtazapin	37,5-375/15-60	3
Duloxetin	60	1
Duloxetin/Olanzapin	60/7,5	1
Duloxetin/Agomelatin	30/25	1
Duloxetin/Mirtazapin	90/45	1
Mirtazapin	15-30	2
Bupropion	300	1
Fluoxetin	20	1
Fluoxetin/Agomelatin	30/50	1
Fluoxetin/Lithium	80/900	1
Paroxetin/Mirtazapin	20/15	1
Sertralin	50	1
Setralin/Pregabalin	200/600	1
Sertralin/Bupropion/Trimipramin	200/150/50	1
Sertralin/Mirtazapin	50/15	1
Tranylcypromin	60	1
Remergil/Sertralin	45/200	1
Sertralin/Olanzapin	50/2,5	1

Tabelle 8: Hirnregionen mit abnormer Ruheperfusion I. In der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014 wurden depressive Patienten (unmediziert, mediziert, remittiert, n=67) hinsichtlich der cerebralen Ruheperfusion mit gesunden Kontrollprobanden (n=33) verglichen. Dafür wurde zunächst der Kontrast zwischen den Depressiven und den Gesunden berechnet und anschließend der umgekehrte Kontrast. Diese doppelte Berechnung wurde durchgeführt, da nur die Areale mit erhöhter Perfusion, nicht aber solche mit verminderter Perfusion angezeigt werden. Die Buchstaben x,y,z beschreiben die Koordinaten der genannten Hirnregionen in dem dreidimensionalen Koordinatensystem nach Talairach [197]. Angegeben sind die anatomischen Regionen mit Name und Brodmann Area (BA). ACC: Anteriorer Cingulärer Cortex.

	Anatomische Region	x	y	z
Depressive > Gesunde	Rechter Gyrus frontalis superior, BA 8	20	26	46
	Rechter Gyrus frontalis superior, BA 8	32	16	50
	Rechter Gyrus frontalis medialis, BA 8	28	30	38
	Rechter Gyrus temporalis superior, BA 22	42	-50	22
	Rechter Lobus parietalis inferior, BA 40	48	-46	38
	Rechter Gyrus temporalis superior, BA 22	50	-48	10
	Rechter Lobus parietalis superior, BA 7	34	-60	44
Gesunde > Depressive	Linker ACC, BA 32	-8	30	-8
	Linker ACC, BA 24	-5	22	-4

Tabelle 9: Hirnregionen mit abnormer Ruheperfusion II. In der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014 wurden akut und remittiert depressive Patienten (n=45) hinsichtlich der cerebralen Ruheperfusion mit gesunden Kontrollprobanen (n=33) verglichen. Dafür wurde zunächst der Kontrast zwischen den akut Depressiven plus remittiert Depressiven und den Gesunden berechnet und anschließend der umgekehrte Kontrast. Diese doppelte Berechnung wurde durchgeführt, da nur die Areale mit erhöhter Perfusion, nicht aber solche mit verminderter Perfusion angezeigt werden. Die Buchstaben x,y,z beschreiben die Koordinaten der genannten Hirnregionen in dem dreidimensionalen Koordinatensystem nach Talairach [197]. Angegeben sind die anatomischen Regionen mit Name und Brodmann Area (BA). ACC: Anteriorer Cingulärer Cortex.

	Anatomische Region	x	y	z
Akut + Remittiert > Gesunde	Linker Gyrus temporalis medialis, BA 39	-42	-76	16
	Rchter Gyrus frontalis medialis, BA 6	26	12	54
	Rechter Gyrus frontalis medialis, BA 8	16	24	42
	Rechter Gyrus frontalis medialis, BA 8	32	26	40
	Rechter Gyrus temporalis superior, BA 22	50	-48	10
	Rechter Gyrus temporalis superior, BA 22	42	-50	20
	Rechter Lobus parietalis, Gyrus supramarginalis, BA 40	44	-42	36
	Rechter Lobus parietalis, Gyrus supramarginalis, BA 40	52	-38	34
Gesunde > Akut + Remittiert	Linker ACC, BA 25	-4	18	-2

Tabelle 10: Hirnregionen mit abnormer Ruheperfusion III. In der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014 wurden akut depressive Patienten (mediziert und unmediziert, n=45) hinsichtlich der cerebralen Ruheperfusion mit gesunden Kontrollprobanen (n=33) verglichen. Dafür wurde zunächst der Kontrast zwischen den akut Depressiven und den Gesunden berechnet und anschließend der umgekehrte Kontrast. Diese doppelte Berechnung wurde durchgeführt, da nur die Areale mit erhöhter Perfusion, nicht aber solche mit verminderter Perfusion angezeigt werden. Die Buchstaben x,y,z beschreiben die Koordinaten der genannten Hirnregionen in dem dreidimensionalen Koordinatensystem nach Talairach [197]. Angegeben sind die anatomischen Regionen mit Name und Brodmann Area (BA). ACC: Anteriorer Cingulärer Cortex.

	Anatomische Region	x	y	z
Akut Depressive > Gesunde	Rechter Gyrus frontalis superior, BA 8	20	28	46
	Rechter Gyrus frontalis medialis, BA 8	26	32	38
	Rechter Gyrus frontalis medialis, BA 8	10	26	44
	Rechter Gyrus temporalis superior, BA 22	42	-50	22
	Rechter Lobulus parietalis inferior, BA 40	32	-52	44
	Rechter Gyrus temporalis superior, BA 22	50	-48	10
	Rechter Nucleus lentiformis, Putamen	30	-8	8
	Rechter Gyrus frontalis medialis, BA 6	24	-5	50
Gesunde > Akut Depressive	Linker ACC, BA 32	-8	32	-10
	Linker Nucleus caudatus	-6	22	2
	Rechtes Zerebellum, Lobus anterior	2	-62	2
	Linkes Zerebellum, Lobus anterior	-8	-52	0

Tabelle 11: Hirnregionen mit abnormer Ruheperfusion IV. In der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014 wurden akut depressive Patienten (mediziert und unmediziert, n=45) hinsichtlich der cerebralen Ruheperfusion mit remittiert Depressiven (n=18) verglichen. Dafür wurde zunächst der Kontrast zwischen den akut Depressiven und den Remittierten berechnet und anschließend der umgekehrte Kontrast. Diese doppelte Berechnung wurde durchgeführt, da nur die Areale mit erhöhter Perfusion, nicht aber solche mit verminderter Perfusion angezeigt werden. Die Buchstaben x,y,z beschreiben die Koordinaten der genannten Hirnregionen in dem dreidimensionalen Koordinatensystem nach Talairach [197]. Angegeben sind die anatomischen Regionen mit Name und Brodmann Area (BA).

	Anatomische Region	x	y	z
Akut Depressive > Remittiert Depressive	Rechter Lobus frontalis, Lobulus paracentralis, BA 5	2	-36	54
	Rechter Lobus parietalis, Gyrus postcentralis BA 5	6	-40	64
	Rechter Lobus parietalis, Gyrus postcentralis, BA 3	18	-32	70
	Rechter Gyrus frontalis medialis, BA 9	20	44	16
	Rechter Lobus parietalis, Precuneus, BA 31	20	-52	28
	Rechter Lobus frontalis, Gyrus precentralis, BA 4	38	-12	56
	Rechter Lobus frontalis, Gyrus precentralis, BA 6	24	-16	68
	Rechter Gyrus frontalis superior, BA 6	6	-4	68
Remittiert Depressive > Akut Depressive	Linker Gyrus occipitalis medialis, BA 19	-44	-76	6
	Linker Gyrus temporalis medialis, BA 39	-38	-62	-16
	Linker Lobus temporalis, Gyrus fusiforme, BA 37	-48	-40	-8
	Linker Gyrus temporalis inferior, BA 20	-50	-52	-12
	Linker Gyrus temporalis	-38	-2	-24

	medialis, BA 21			
	Linker Lobus temporalis, subgyral, BA 21	-40	-18	-14
	Linker Lobus occipitalis, Cuneus, BA 18	-22	-82	28
	Linker Gyrus occipitalis medialis, BA 18	-8	-94	14
	Linker Lobus occipitalis, Cuneus, BA 19	-6	-86	28
	Linker Gyrus occipitalis medialis, BA 18	-22	-90	14
	Linker Lobus frontalis, Gyrus precentralis, BA 6	-30	-2	32

Tabelle 12: **Hirnregionen mit abnormer Ruheperfusion V**. In der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014 wurden remittiert depressive Patienten (n=18) hinsichtlich der cerebralen Ruheperfusion mit gesunden Kontrollprobanden (n=33) verglichen. Dafür wurde zunächst der Kontrast zwischen den remittiert Depressiven und den Gesunden berechnet und anschließend der umgekehrte Kontrast. Diese doppelte Berechnung wurde durchgeführt, da nur die Areale mit erhöhter Perfusion, nicht aber solche mit verminderter Perfusion angezeigt werden. Die Buchstaben x,y,z beschreiben die Koordinaten der genannten Hirnregionen in dem dreidimensionalen Koordinatensystem nach Talairach [197]. Angegeben sind die anatomischen Regionen mit Name und Brodmann Area (BA). ACC: Anteriorer Cingulärer Cortex.

	Anatomische Region	x	y	z
Remittiert > Gesunde	Linker Lobus temporalis, Gyrus temporalis medialis, BA 39	-44	-74	14
	Linker Lobus occipitalis, Gyrus temporalis medialis, BA 19	-38	-64	14
	Rechter Gyrus frontalis medialis, BA 6	28	12	64
	Linkler Lobus occipitalis, Cuneus, BA 19	-26	-84	22
	Linker Gyrus temporalis medialis, BA 20	50	-38	-6
Gesunde > Remittiert	Linker ACC, BA 25	-2	18	-2
	Linker Gyrus frontalis superior, BA 6	-2	-6	68
	Rechter Gyrus frontalis medialis, BA 6	6	-10	72
	Rechter Thalamus	2	-20	18

Tabelle 13: Hirnregionen mit abnormer Ruheperfusion VI. In der Studie „Cerebrale Perfusion bei Patienten mit einer depressiven Störung: Eine Continuous Arterial Spin Labeling Studie“ von 2014 wurden akut depressive Patienten mit Medikation (n=14) hinsichtlich der cerebralen Ruheperfusion mit akut depressiven Patienten ohne Medikation (n=14) verglichen. Dafür wurde zunächst der Kontrast zwischen den Unmedizierten und den Medizierten berechnet und anschließend der umgekehrte Kontrast. Diese doppelte Berechnung wurde durchgeführt, da nur die Areale mit erhöhter Perfusion, nicht aber solche mit verminderter Perfusion angezeigt werden. Die Buchstaben x,y,z beschreiben die Koordinaten der genannten Hirnregionen in dem dreidimensionalen Koordinatensystem nach Talairach [197]. Angegeben sind die anatomischen Regionen mit Name und Brodmann Area (BA).

	Anatomische Region	x	y	z
Unmediziert > Mediziert	Linker Nuceus caudatus	-12	18	12
	Rechter Nucleus caudatus	16	16	12
Mediziert > Unmediziert	Rechter Gyrus temporalis medialis, BA 37	48	-62	8
	Rechter Gyrus temporalis superior, BA 38	40	8	-24
	Rechter Hippocampus, Gyrus parahippocampalis	32	-18	-20

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den Menschen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. Nenad Vasic, der mir das wissenschaftliche Arbeiten in der Psychiatrie ermöglichte und der mir stets in allen Fragen geduldig zur Seite stand. Seine hervorragende Betreuung, sowohl hinsichtlich der Datenaquerierung, als auch der Datenanalyse und anschließend dem Schreiben der Dissertation möchte ich hier ausdrücklich betonen. Des Weiteren möchte ich mich bei Kathrin Brändle für die kompetente und freundliche technische Assistenz bei den MRT-Messungen bedanken.

Auch möchte ich hier meine Freunde Fabia Lührmann, Lara Rustige und Benedikt Schildge erwähnen, die mich schon lange begleiten und jederzeit Anteil genommen haben sowie Johannes Holle, der in vielerlei Hinsicht zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern danken, die immer hinter mir stehen und stets ein offenes Ohr für mich haben, wenn ich einen Ratschlag brauche.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Einige Daten dieser Dissertation sind bereits veröffentlicht in:

Vasic N, Wolf ND, Grön G, Sosic-Vasic Z, Connemann BJ, Sambataro F, von Strombeck A, Lang D, Otte S, Dudek M, Wolf RC: Baseline brain perfusion and brain structure in patients with major depression: a multimodal magnetic resonance imaging study. J Psychiatry Neurosci 40: 412-421 (2015).
DOI: 10.1503/jpn.140246