

Depression und Bildgebung

Christian Vollmert und Dieter F. Braus

NeuroImage Nord – Psychiatrie und Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

psycho^{neuro} 2005; 31 (4): 204–211



Christian Vollmert

Das Etablieren pathogenetischer Netzwerkmodelle für depressive Störungen wurde durch die moderne Bildgebung nachhaltig gefördert. Distinkte morphologische Befunde weisen bei depressiven Störungen auf eine relativ abgrenzbare Verteilung von Auffälligkeiten im Bereich emotional relevanter Regelkreise des Gehirns hin. Die funktionelle Bildgebung konzentriert sich auf neuronale Störungen im Bereich des Frontalhirns, des limbischen Systems mit der Hippokampus-Amygdala-Formation sowie der Basalganglien. Affektmodulation erfordert ein geordnetes Zusammenspiel ventral-limbischer mit dorsal-neokortikalen Hirnregionen, die bei depressiven Störungen in Dysbalance geraten, wobei dem rostralen anterioren Cingulum möglicherweise eine Schlüsselstellung dabei zukommt. Aufbauend auf diesem Modell zielt die bildgebende Forschung zukünftig auf die Identifikation valider neurofunktioneller Subgruppen unter Einbezug von Vulnerabilitätsgenen ab, auch um effizientere Behandlungsstrategien entwickeln zu können.

Mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können einerseits Einzelkomponenten neuronaler Module in ihrer Interaktion auf der Systemebene untersucht werden, mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) und der MR-Spektroskopie (MRS) werden andererseits aber auch Einblicke in die mikrostrukturellen und biochemischen Besonderheiten des lebenden Gehirns möglich. Nachfolgend sollen wesentliche Befunde der letzten Jahre aus diesem Forschungsbereich zu affektiven Störungen zusammengefasst werden, sowie ein daraus folgendes Netzwerkmodell der Depression abgeleitet werden mit möglichen Konsequenzen für Differential-Diagnostik und -Therapie.

Morphologische Bildgebung (MR-Volumetrie)

Seit der Einführung der Computertomographie in den 70er-Jahren hat die morphologische Untersuchung des Gehirns bei verschiedenen psychiatrischen Störungen eine lange Tradition. So wurde bei Patienten mit majorer Depression eine verringerte zerebrale Asymmetrie sowie ein verringertes Frontallappenvolumen nachgewiesen. Auf Subgruppenebene wurden eine Vergrößerung der Liquorräume bei Patienten mit psychotischen Symptomen sowie diskrete Veränderungen im frontalen Marklager in Form periventrikulärer und subkortikaler Signalveränderungen (sog. White matter lesions, WML) bei Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn berichtet (Abb. 1). Die Kombination

von Histomorphologie und verbesserten MRT-Methoden zeigte später einen Zusammenhang dieser MRT-Veränderungen – insbesondere im funktionell relevanten frontalen Marklager – mit ischämischen Läsionen auf (29).

Die Befunde weisen auf eine besondere Bedeutung des Frontalhirns hin, das mit limbischen Arealen wie der Hippokampus-Amygdala-Formation und dem rostralen anterioren Cingulum in enger Beziehung steht. Neben struktureller Volumenverminderung in subgenualen präfrontalen Arealen (6) (Abb. 2) sind diese auch zwischenzeitlich in orbitofrontalen Regionen beschrieben, zum Teil auch unabhängig von vaskulären Faktoren zu finden (27). Subkortikal lassen sich außerdem Läsionen der Basalganglien nachweisen, denen nach Ahearn und Mitarbeitern (2) eine prognostische Bedeutung für das Risiko eines Suizidversuchs zukommt.

In Übereinstimmung mit histopathologischen Befunden wurden auch MR-volumetrische Volumenreduktionen bzw. strukturelle Veränderungen des Hippokampus und der Amygdala bei Patienten mit depressiver Störung wiederholt beschrieben (31). In jüngerer Zeit wurde ein Zusammenhang zwischen der Abnahme des Hippokampusvolumens

mit der langen Variante (l-Allel) des Serotonin-Transporter-Polymorphismus nachgewiesen (9), ein Befund, der jedoch erst der unabhängigen Replikation bedarf.

Die berichteten morphologischen Daten zur depressiven Störung weisen insgesamt auf eine relativ abgrenzbare Verteilung von Auffälligkeiten im Bereich des Frontallappens, subgenual, der Basalganglien sowie der Hippokampus-Amygdala-Formation hin, also in den emotional relevanten Regelkreisen des Gehirns.

Metabolische Bildgebung (MR-Spektroskopie)

Mit Hilfe der MR-Spektroskopie (MRS) können verschiedene Metaboliten im Hirngewebe quantifiziert werden. So kann mit der Protonenspektroskopie das N-Acetyl-Aspartat (NAA)-Signal gemessen werden, das Hinweise auf die Integrität und Funktionsfähigkeit der Neuronen liefert. In MR-Spektren können weiterhin Cholin, Kreatin sowie mit speziellen Editierungsverfahren die Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat-/Glutamin quantifiziert werden. Dabei wird eine Zunahme des Cholin-Signals aufgrund seiner hohen Konzentration in Zellmembranlipiden als Hinweis auf einen vermehrten zellulären Membran-Turnover interpretiert. Dieser kommt z.B. bei der Zellproliferation und Synapsenbildung im Zusammenhang mit neuroplastischen Prozessen des Gehirns vor. Das Kreatin-Signal erlaubt wie einige der erfassten Phosphorspektroskopie-Metaboliten (z.B. ATP) Rückschlüsse auf den Zustand des intrazellulären Energiemetabolismus.

Bei depressiven Patienten konnten als Hinweis für eine Funktionsstörung verminderte ATP-Konzentrationen im Frontallappen nachgewiesen werden. Wiederholt wurde weiterhin – wenn auch nicht immer richtungskonsistent – über Auffälligkeiten der Cholin-Konzentration verschiedener Hirnareale berichtet. Dies wird als Hinweis auf einen pathologisch veränderten Membranphospholipid-Metabolismus im Zusammenhang mit gestörter neuronaler Plastizität gedeutet. Die Wirkung

von Antidepressiva scheint dabei mit einer Normalisierung des Cholin-Signals in den Basalganglien einherzugehen (24). Eine entsprechende Cholin-Veränderung im Hippokampus wurde in eigener Untersuchung bei Patienten mit schwerer depressiven Störung im Verlauf einer Elektrokrampf-Therapie-Serie (EKT) beobachtet, wobei ein unverändertes NAA-Signal als Ausbleiben einer strukturellen Schädigung der Neurone durch die EKT interpretiert werden kann (8). Im Langzeitverlauf nimmt dann Cholin wieder ab, während NAA weiter stabil bleibt (22). Dazu passend zeigte sich auch beim Diskontinuationssyndrom mit selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren ein Cholinabfall (13). Insgesamt scheint das Cholin-Signal also auch bei affektiven Störungen Veränderungen neuroplastischer Prozesse abzubilden (siehe auch Beitrag von Fuchs und Flügge in diesem Heft).

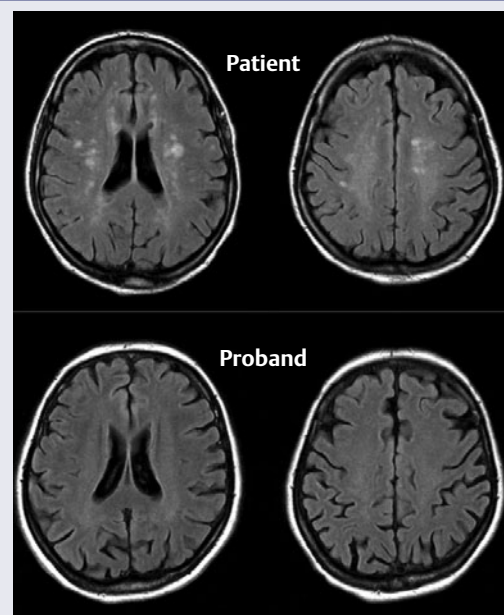
Funktionelle Untersuchungen unter Ruhebedingungen

Korrespondierend zu den morphologischen und metabolischen Befunden ergaben sich erste Hinweise auf einen subkortikalen und kortikalen Hypometabolismus unter Ruhebedingungen bei älteren depressiven Patienten bereits Anfang der 90er-Jahre. Funktionelle bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) wurden dabei verwandt. In den letzten Jahren wurde mit Verbesserung der Bildgebungstechnik ein zunehmend differenziertes Bild über die bei der depressiven Störung veränderten funktionellen Regelkreise des Gehirns erarbeitet. Die funktionellen Veränderungen konzentrierten sich dabei im Einklang mit den morphologischen Befunden auf die emotional relevanten Regelkreise des Gehirns (limbisches System mit Hippokampus-Amygdala-Formation, Basalganglien und Frontallappens).

Interessant ist dabei, dass eine beobachtete Hyperaktivität in der Hippokampus-Amygdala-Formation und ventromedialen präfrontalen Arealen mit dem Ausmaß negativen Affekterlebens zusammenhängt, eine

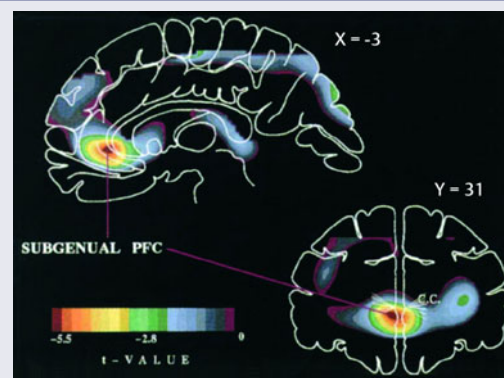
mögliche Erklärung für die Neigung depressiver Patienten zu negativen Kognitionen. Unter einer erfolgreichen antidepressiven Medikation lässt sich eine Normalisierung der Ruheaktivität der Hippokampus-Amygdala-Region erkennen. Weiterhin zeigten einige Studien einen Zusammenhang zwischen beobachteter dorsolateraler Hypofrontalität und der Ausprägung depressiver Sympto-

Abb. 1 Transversale MR-Aufnahme



Transversale MR-Aufnahmen (Flair) oben: bei einem älteren Patienten mit einer depressiven Störung mit zahlreichen periventrikulären White-Matter-Lesionen unten: bei einem altersentsprechenden Kontrollprobanden (nach 32)

Abb. 2 Volumenminderung



Subgenuale präfrontale Volumenminderung bei affektiven Störungen (nach 6) als erster Hinweis für die besondere Schlüsselstellung dieser Hirnregion für die Affektregulation

Tab. 1 Ausgewählte funktionelle Befunde unter Ruhebedingungen („resting state“) bei depressiven Störungen

Autoren	Stichprobe	Untersuchungsmethode	Hauptbefunde
<i>Kognitionsnetzwerk (dorsal)</i>			
Bremner et al. (1997) (3)	Patienten (n = 21)	FDG- ¹⁸ F-PET	Verminderter Metabolismus im DLPFK, orbitofrontalen Kortex und Thalamus bei induziertem depressiven Rückfall
Kegeles et al. (2003) (14)	Patienten (n = 19) Gesunde (n = 10)	FDG- ¹⁸ F-PET	Verminderter Metabolismus im ventromedialen präfrontalen Kortex
<i>Emotionsnetzwerk (ventral)</i>			
Abercrombie et al. (1998) (1)	Patienten (n = 27) Gesunde (n = 24)	FDG- ¹⁸ F-PET	Metabolismus der AMY re. korreliert mit Disposition zu negativen Emotionen
Videbech et al. (2002) (30)	Patienten (n = 42) Gesunde (n = 47)	H ₂ ¹⁵ O-PET	Gesteigerter rCBF im HPK, AGC, Kleinhirn, Basalganglien Depressive Symptomatik korreliert mit rCBF-Anstieg im HPK und vermindert sich mit rCBF-Anstieg im DLPFK und supraorbitalem präfrontalen Kortex
<i>Therapieeffekte</i>			
Kennedy et al. (2001) (15)	Patienten (n = 13) Gesunde (n = 24)	FDG- ¹⁸ F-PET	Normalisierung des Metabolismus im präfrontalen Kortex und AGC unter Paroxetin-Therapie
Holthoff et al. (2004) (12)	Patienten (n = 41)	FDG- ¹⁸ F-PET	Verminderung des Metabolismus im linken präfrontalen, anterioren temporalen Kortex und AGC sowie bilateral im Bereich der Basalganglien unter Citalopram bzw. Mirtazapin-Therapie
<i>Responderanalysen</i>			
Mayberg et al. (2000) (20)	Patienten (n = 17)	FDG- ¹⁸ F-PET	Verminderung des Metabolismus im subgenualen AGC, HPK, Insula, verstärkter Metabolismus im präfrontalen und parietalen Kortex, AGC nach 6wöchiger Therapie bei den Respondern unter Paroxetin-Therapie
Little et al. (2005) (19)	Patienten (n = 20) Gesunde (n = 20)	FDG- ¹⁸ F-PET	Responder auf Bupropion bzw. Venlafaxin-Therapie zeigten einen frontalen und temporalen Hypometabolismus

AGC = anteriorer Gyrus cinguli ; AMY = Amygdala ; DLPFK = dorsolateraler präfrontaler Kortex ; HPK = Hippokampus

matik bzw. eine Normalisierung der Hypofrontalität mit der Therapieresponse. In letzter Zeit zeigte sich die funktionelle Charakterisierung des rostralen anterioren Gyrus cinguli, der als Schnittstelle zwischen Emotion, Kognition und Verhalten fungiert, als besonders geeignet, Therapiewirkungen im Verlauf zu beobachten und Therapie-Responder von Nicht-Respondern zu differenzieren (ausgewählte Literatur s. Tab. 1).

■ Experimentelle Traurigkeit

Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie untersuchten Liotti und Kollegen Zustände von Angst, Traurigkeit bzw. emotionaler Gleichgültigkeit, die sie mit Hilfe von autobiographischen Gedächtnisprotokollen induzierten (17). Es zeigte sich, dass bei der Konfrontation mit den Gedächtnisprotokollen Angst und Traurigkeit zu spezifischen Aktivierungsmustern in neokortikalen und limbischen Regionen führen, die auch unter Baseline-Bedingungen bei der depressiven

Störung Veränderungen aufweisen. Traurigkeit ging dabei mit einer selektiven dorsalen neokortikalen Aktivitätsabnahme einher, während Angst mit einer Aktivitätszunahme ventraler Hirnareale vergesellschaftet war. Die gleiche Arbeitsgruppe wies außerdem neokortikale Deaktivierungen und verstärkte limbisch-paralimbische Aktivierungen nach (21). Das Erleben von Traurigkeit scheint insgesamt mit einer Aktivitätszunahme evolutionsgeschichtlich alter, limbischer Areale des Gehirns assoziiert zu sein. Vorübergehend „heruntergefahren“ werden bei Traurigkeit hingegen evolutionär jüngere Regionen des Gehirns, die funktionell bei höheren kognitiven Funktionen (Aufmerksamkeit, Bewertung, Einordnung ins Ganze) beteiligt sind.

■ Studien mit Aktivierungsparadigmen

Bei der Untersuchung höherer kognitiver Funktionen mit Hilfe von Aktivierungsparadigmen (z.B. bei

Denkaufgaben wie dem „Tower-of-London“-Problem) lassen sich in Übereinstimmung mit dem Netzwerk der induzierten Traurigkeit sowie den funktionellen Ruhebefunden Hinweise auf eine gestörte Funktion frontaler Areale, des rostralen Gyrus cinguli sowie der Basalganglien bei der depressiven Störung finden (ausgewählte Literatur s. Tab. 2). Es zeigte sich, dass depressive Patienten im Gegensatz zu gesunden Probanden nur sehr begrenzt über den anterioren Gyrus cinguli verfügen können (23). Dabei lassen Befunde über eine mediofrontale und cinguläre Hyperaktivität bei der Verarbeitung trauriger Bilder eher eine funktionelle Dysregulation statt einer durchgehenden Hypoaktivität dieser Areale wahrscheinlich werden. Diese Annahme wird gestützt durch eine fMRT-Untersuchung, bei der zu Beginn der depressiven Erkrankung und nach Remission Bilder mit unterschiedlicher affektiver Valenz präsentiert wurden. Es ließ sich bei den Patien-

Tab. 2 Aktuelle Untersuchungen mit Aktivierungsparadigmen

Autoren	Stichprobe	Untersuchungsmethode	Paradigma	Hauptbefunde
Surguladze et al. (2005) (28)	Patienten (n = 16) Gesunde (n = 14)	fMRT	Visuelle Präsentation fröhlicher und trauriger Gesichter	Patienten zeigten linearen Aktivierungsanstieg im Bereich der Basalganglien, der AMY/HPK auf steigende Intensität der dargestellten Traurigkeit
Fu et al. (2004) (10)	Patienten (n = 19) Gesunde (n = 19)	fMRT	Visuelle Präsentation trauriger Gesichter	Reduzierte Aktivität der li. AMY, des ventralen Striatums und des frontoparietalen Kortex, unter Symptomverbesserung veränderte Aktivität im Bereich des prägenualen AGC
Lawrence et al. (2004) (16)	Patienten (n = 21) Gesunde (n = 11)	fMRT	Visuelle Präsentation von Gesichtern unterschiedlicher emotionaler Valenz	Schwere der Symptomatik korrelierte mit Reaktion des HPK auf traurige Gesichter, Pat. mit majorer Depression zeigten anderes Aktivierungsverhalten als bipolare Patienten (verminderte Aktivierung)
Davidson et al. (2003) (5)	Patienten (n = 12) Gesunde (n = 5)	fMRT	Visuelle Präsentation emotional unterschiedlich valenten Bildmaterials	Patienten mit höherer Reaktion des AGC auf negative Stimuli zu Beginn der Behandlung zeigten den größten Therapieerfolg
Elliot et al. (2002) (7)	Patienten (n = 10) Gesunde (n = 11)	fMRT	Go/NoGo-Task mit emotional unterschiedlich valenten Wörtern	Patienten zeigten verminderte Reaktion auf emotionale Wörter im ventralen ACC und posterioren OFC und vermehrte Aktivierung auf traurige Reize im rostralen ACC bis zum anterioren medialen präfrontalen Kortex

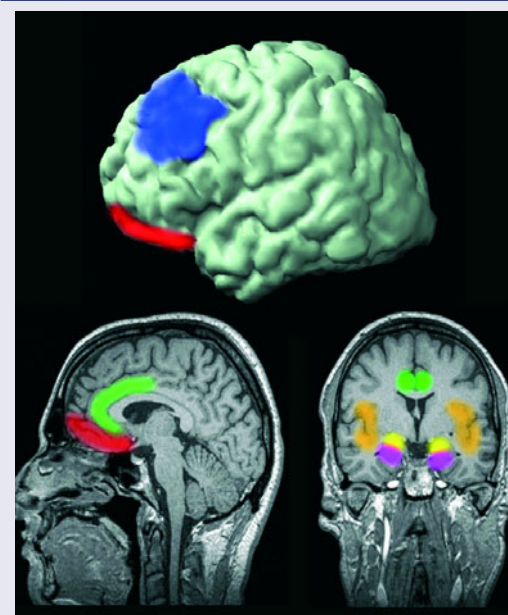
AGC = anteriorer Gyrus cinguli; AMY = Amygdala; OFC = orbitofrontaler Kortex; HPK = Hippokampus

ten zu Beginn der Untersuchung eine gestörte Verarbeitung des affektiv negativen Stimulusmaterials im Bereich der linken Inselregion, links präfrontal sowie im linken anterioren Gyrus cinguli nachweisen, die sich unter antidepressiver Medikation mit Venlafaxin zum Teil wieder normalisierte (5).

Auch bei Patienten mit einer depressiven Störung wurde die Methode der Emotionsinduktion durch autobiographische Gedächtnisprotokolle angewandt. Hierbei zeigten die depressiven Patienten bei der Induktion trauriger Emotionen ein abweichendes Aktivierungsverhalten in den basalen und lateralen Anteilen des Frontallappens. Bei diesen führten die traurigen Erinnerungen zu einer Aktivitätsminderung orbitofrontaler Areale, während bei Gesunden eine vermehrte Aktivierung des subgenualen Gyrus cinguli und eine verminderte Aktivierung dorsolateralpräfrontaler Areale zu beobachten war. Dieses unterschiedliche Aktivierungsverhalten war sowohl bei den akut erkrankten als auch bei den re-

mittierten Patienten nachzuweisen, so dass es als Zeichen einer anhaltenden Veränderung emotionaler Regelkreise – gewissermaßen als Trait-Marker – diskutiert wird (18).

Eine Schlüsselregion im Zusammenhang mit der emotionalen Dysregulation bei depressiven Störungen ist auch die Amygdala-Formation. Es wurde gezeigt, dass bei maskierter, also bei unbewusst bleibender Präsentation ängstlicher Gesichter die Reagibilität der Amygdala bei depressiven Patienten deutlich stärker ist und dass sich dieser Befund unter einer antidepressiven Behandlung wieder normalisiert (25). Zudem wurde bei depressiven Patienten eine zeitlich verlängerte Antwort der Amygdala auf emotional negative Reize beschrieben. Dies könnte ein Korrelat depressiver Grübelneigung sein (26). Außerdem ist seit langem ein Zusammenhang der Amygdalareagibilität mit dem Serotonin-Transportergen im Sinne eines Vulnerabilitätsfaktors für Angst und Depression beschrieben.

Abb. 3 Wichtige Hirnregionen

Wichtige Hirnregionen, die bei depressiven Störungen funktionelle Veränderungen aufweisen. Gelb: Amygdala; Violett: Hippokampus; Orange: Insula; Grün: anteriorer Gyrus cinguli; Rot: orbitofrontaler präfrontaler Kortex; Blau: dorsolateraler präfrontaler Kortex (nach 32)

Depression als Netzwerkstörung

Versucht man nun die dargestellten Befunde zu integrieren, so wird deutlich, dass sie auf solche Hirnareale fokussieren, die auch beim Gesunden an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt sind. Diese Hirnregionen lassen sich in einem Modell der Depression als Netzwerkstörung vereinen. Beim Gesunden geht dabei affektive Modulation mit der geordneten Interaktion evolutionär jüngerer dorsal-neokortikaler und älterer, ventral-limbischer Hirnregionen einher (dorsal: dorso-lateral-präfrontaler Kortex, dorsaler anteriorer Gyrus cinguli, posteriorer Parietallappen bzw. ventral: Hippokampus-Amygdala-Formation, subgenualer Gyrus cinguli, anteriore Inselregion, Hypothalamus, s. Abb. 3). In Bezug auf die Herausbildung physiologischer als auch pathologischer emotionaler Zustände kommt dem subgenualen anterioren Gyrus cinguli eine wichtige Funktion zu, dort wird wohl zwischen den „ventralen“ Impulsen und der Hemmung durch das „dorsale“ Netzwerk regulatorisch vermittelt.

Trotz einiger stabiler Ergebnisse ist die Studienlage durch eine gewisse Heterogenität und zum Teil bestehende Widersprüchlichkeit gekennzeichnet. Dies ist zum einen begründet in methodischen Einschränkungen und Mängeln, aber auch in der enormen klinischen Bandbreite der Störungen, die sich unter dem Oberbegriff der „Depression“ zusammenfassen lassen. Diese Heterogenität aufzuklären kann Aufgabe zukünftiger Bildgebungsstudien unter Berücksichtigung von Vulnerabilitätsgenen (11) und der Gen-Umweltinteraktion (4) sein.

Fazit

Unter Berücksichtigung einiger Limitierungen haben bildgebende Verfahren die Erforschung der Pathophysiologie der Depression auf der Systemebene in den letzten Jahren nachhaltig bereichert. Dabei zeigten unterschiedliche Studien, dass eine therapeutisch bewirkte Symptomverbesserung mit einer Normalisierung kortikaler und limbischer Aktivierungsmuster bzw. ei-

ner Normalisierung metabolischer Parameter vergesellschaftet ist. Weiterhin lässt das Aktivierungsverhalten funktioneller Schlüsselregionen wie dem subgenualen anterioren Cingulum, limbischer und dorsal-präfrontaler kortikaler Areale Rückschlüsse auf die Therapie-Response zu. Zukünftig werden bildgebende Verfahren in Kombination mit Molekularbiologie, experimenteller Affektpsychologie und Neuropsychologie über Netzwerkmodelle und über das Identifizieren valider neurofunktioneller Subgruppen bei der Aufklärung der biologischen Heterogenität affektiver Störungen und der Evaluation therapeutischer Interventionen entscheidend beteiligt sein, was in der Folge effizientere, individuell zugeschnittene Behandlungsstrategien ermöglichen soll.

Depression and neuroimaging

Modern neuroimaging has effectively advanced the implementation of network models into research of depressive disorders. Distinct morphological findings report alternations in brain regions, which are part of the emotional network. Functional neuroimaging points to disturbances of regions like frontal cortex, limbic system involving the hippocampus-amygdala-formation and finally the basal ganglia. Affective modulation depends on an ordered interaction of ventral-limbic and dorsal-neocortical regions of the brain, which become unbalanced in depressive disorders, whereas the rostral part of the anterior cingulate gyrus seems to be a key region. In the future neuroimaging research will focus on the identification of valid neurofunctional subgroups based on this model having regard to vulnerability genes. This will encourage the development of more efficient therapy strategies.

Key Words

affective disorders – neuroimaging – PET/Spect – MRI – MR-spectroscopy

Literatur

1. Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lindgren KA, Holden JE, Perlman SB, Turski PA, Krahn DD, Bencs RM, Davidson RJ. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport* 1998; 9(14): 3301–3307

2. Ahearn EP, Jamison KR, Steffens DC, Cassidy F, Provenzale JM, Lehman A, Weisler RH, Carroll BJ, Krishnan KR. MRI correlates of suicide attempt history in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2001; 50(4): 266–270
3. Bremner JD, Innis RB, Salomon RM, Staib LH, Ng CK, Miller HL, Bronen RA, Krystal JH, Duncan J, Rich D, Price LH, Malison R, Dey H, Soufer R, Charney DS. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(4): 364–374
4. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631): 386–389
5. Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, Kalin NH. The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 64–75
6. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Jr., Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386(6627): 824–827
7. Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ, Dolan RJ. The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(7): 597–604
8. Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(10): 937–943
9. Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, Baghai T, Rujescu D, Leinsinger G, Bottler R, Schule C, Zwanzger P, Engel RR, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Moller HJ. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(2): 177–183
10. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J, Andrew CM, Pich EM, Williams PM, Reed LJ, Mitterschiffthaler MT, Suckling J, Bullmore ET. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(9): 877–889
11. Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grusser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Buchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 2005; 8(1): 20–21
12. Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zundorf G, Triemer A, Ludecke S, Winiacki P, Koch R, Fuchtnner F, Herholz K. Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110(3): 184–194
13. Kaufman MJ, Henry ME, Frederick B, Hennen J, Villafuerte RA, Stoddard EP, Schmidt ME, Cohen BM, Renshaw PF. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome is associated with a

rostral anterior cingulate choline metabolite decrease: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry* 2003; 54(5): 534–539

14. Kegeles LS, Malone KM, Slifstein M, Ellis SP, Xanthopoulos E, Keilp JG, Campbell C, Oquendo M, Van Heertum RL, Mann JJ. Response of cortical metabolic deficits to serotonergic challenge in familial mood disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 76–82

15. Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, Arifuzzman AI, Houle S, Vaccarino FJ. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(6): 899–905

16. Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, Giampietro V, Brammer MJ, Andrew C, Frangou S, Ecker C, Phillips ML. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry* 2004; 55(6): 578–587

17. Liotti M, Mayberg HS, Brannan SK, McGinnis S, Jerabek P, Fox PT. Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: implications for affective disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48(1): 30–42

18. Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan SK, Jerabek P. Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11): 1830–1840

19. Little JT, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Benson BE, Willis MW, Luckenbaugh DA, Post RM. Bupropion and venlafaxine responders differ in pretreatment regional cerebral metabolism in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57(3): 220–228

20. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000; 48(8): 830–843

21. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5): 675–682

22. Obergriesser T, Ende G, Braus DF, Henn FA. Long-term follow-up of magnetic resonance-detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(7): 775–780

23. Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Yokota N. Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 2003; 47(1): 21–26

24. Renshaw PF, Lafer B, Babb SM, Fava M, Stoll AL, Christensen JD, Moore CM, Yurgelun-Todd DA, Bonello CM, Pillay SS, Rothschild AJ, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Cohen BM. Basal ganglia choline levels in depression and response to fluoxetine treat-

ment: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 1997; 41(8): 837–843

25. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Olinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50(9): 651–658

26. Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME, Stenger VA, Carter CS. Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry* 2002; 51(9): 693–707

27. Steingard R, Renshaw P, Hennen J, Lennox M, Cintron C, Young A, Connor D, Au T, Yurgelun-Todd D. Smaller frontal lobe white matter volumes in depressed adolescents. *Biol Psychiatry* 2002; 52(5): 413

28. Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, Williams SC, Phillips ML. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(3): 201–209

29. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalaria RN, Perry RH. Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(9): 785–792

30. Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen TH, Hartvig H, Egander A, Clemmensen K, Rasmussen NA, Andersen F, Gjedde A, Rosenberg R. The Danish PET/depression project: clinical symptoms and cerebral blood flow. A regions-of-interest analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(1): 35–44

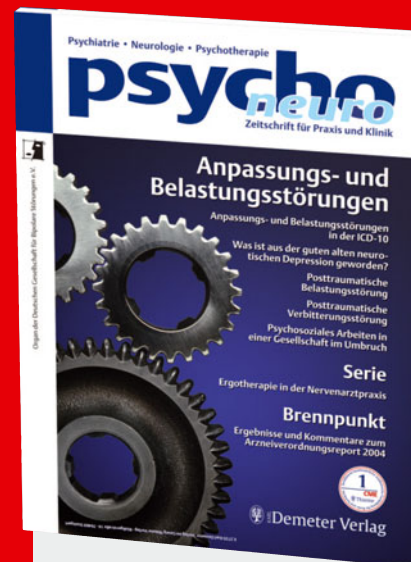
31. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161(11): 1957–1966

32. Vollmert C, Tost H, Braus S, Jatzko A, Braus DF. Depression and moderne Bildgebung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2004; 72(8): 435–445

Korrespondenzadresse

Dr. Christian Vollmert
Prof. Dr. Dieter F. Braus
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
cvollmert@uke.uni-hamburg.de

Jetzt abonnieren!



Mit uns behalten Sie den Überblick

Psychiatrie Neurologie Psychotherapie

- Übersichten /Originalarbeiten und Kasuistiken
- Schwerpunktberichte / Brennpunktberichte
- Kurze prägnante Artikel, die zum Lesen einladen
- Kompetente und zeitnahe Berichte von Kongressen und Symposien

Neu:

- Jetzt durch die Landesärztekammer Baden-Württemberg CME zertifiziert
- Vollständig im Internet abrufbar

Psychoneuro ist Organ der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V.

Inklusive Online-Zugang*

Recherche im Volltext

www.thieme-connect.de

www.thieme.de/psychoneuro

*gilt nur für das persönliche Abonnement

Interessiert an einem Abo?

0711/8931-906

Fax 0711/8931-901

@ kundenservice@thieme.de

www.thieme.de

VY33

Demeter Verlag

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.
e-Preise gültig in Deutschland.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.