
1. Einleitung

1.1 Definition und Prävalenz der Depression

1.1.1 Historischer Überblick

Die Depression ist die zweithäufigste psychiatrische Erkrankung nach der Angststörung. Bereits in der Antike fand die Depression erstmals Erwähnung. Als Melancholie, die Schwarzgalligkeit im Corpus Hippocraticum und als Manie „außer sich sein“, bezeichnete Hippokrates die Depression im 4. Jahrhundert nach Christi Geburt. Ende des 19. Jahrhunderts wurde der Begriff der „Zyklothymie“ von Kahlbaum eingeführt. Er verdeutlicht, dass Manie und Melancholie verschiedene Krankheitszustände desselben Krankheitsbildes darstellen (**Berger 2004**). Anfang des 20. Jahrhunderts wurde der Begriff des „depressiven Zustandes“ von Kraepelin (Psychiater 1856-1925) geprägt. Unter diesem Begriff fasste er alle Daseinsformen der Melancholie zusammen. Seitdem gibt es mehrere Definitionsversuche, zum Beispiel von Jaspers, der die Depression als „tiefe Traurigkeit“ und als „Hemmung allen seelischen Geschehens“ beschreibt (**Möller 2005**). Im Jahre 1966 haben Angst, Winokur und Perris die Einheitlichkeit der manisch-depressiven Psychosen relativiert und die Einteilung in bipolare vs. uni-/monopolare Depressionen vorgenommen, die nach wie vor im klinischen Alltag gängig ist (**Bunney 1965, Schildkraut 1965**).

1.1.2 Moderne Klassifikationssysteme

Heute werden die Depressionen anhand des Schweregrades der Symptome und der Erkrankungsdauer klassifiziert. Im ICD-10 (F30-F39) der WHO wird die Depression als affektive Erkrankung bezeichnet, wobei die Veränderung der Stimmung entweder depressiv (mit oder ohne Angst-Symptomen) oder zur gehobenen Stimmung als Hauptsymptom definiert ist (**ICD-10**). Im DSM-IV der American Psychiatric Association werden Depressionen, Manien, Dysthymien und Zyklothymien unter dem Begriff „Mood Disorder“ zusammengefasst (**DSM-IV**). Eine Depression, die über 2 Wochen hinweg

andauert, wird somit nach ICD-10 als depressive Episode (F32.-), im DSM-IV als Major Depression bezeichnet. (Abb. 1 und 2)

Abb. 1: Einteilung affektiver Störungen nach ICD-10 nach Möller, Laux, Kapfhammer

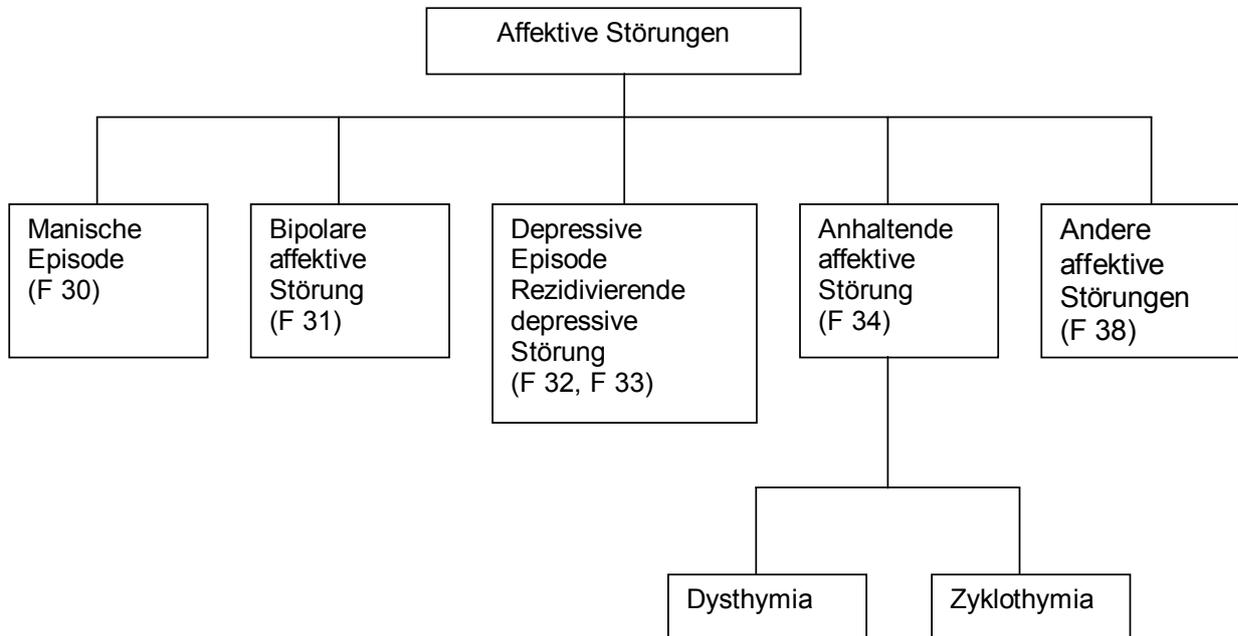
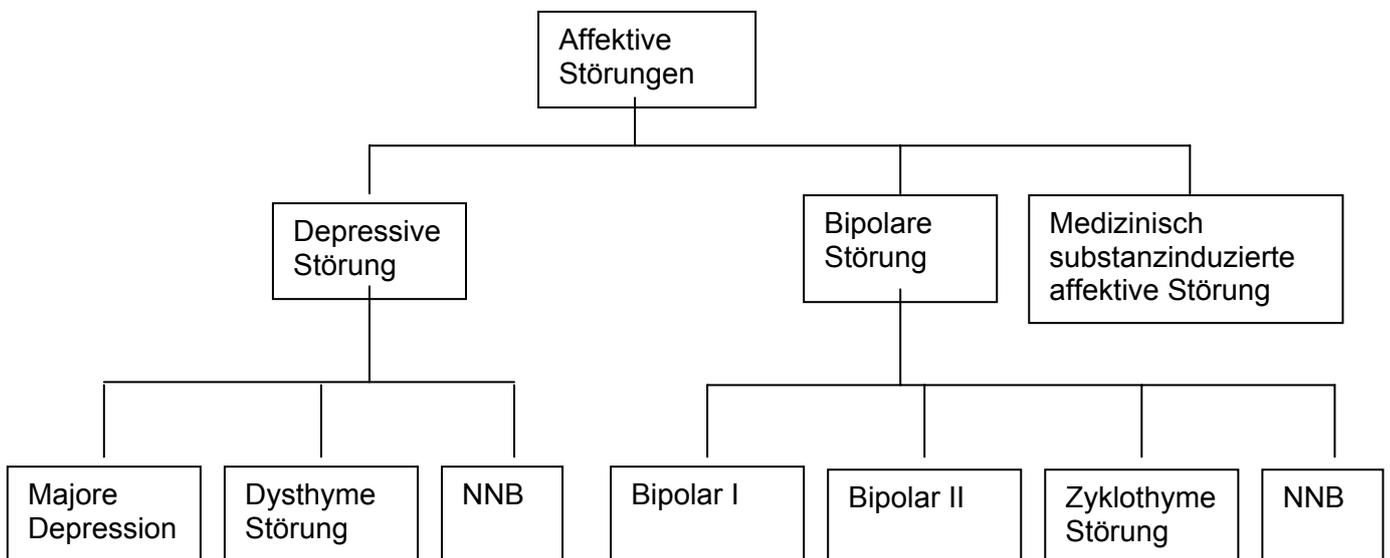


Abb. 2: Einteilung affektiver Störungen nach DSM-IV nach Möller, Laux, Kapfhammer



Wesentliches Merkmal einer depressiven Episode ist eine Krankheitsdauer von mindestens zwei Wochen. Die Patienten leiden unter gedrückter Stimmung, Suizidgedanken, vermindertem Antrieb und verminderter Affektivität sowie unter dem Verlust von Konzentration, Interesse, Freude und Libido.

Außerdem tritt meist eine Verminderung des Schlafes, des Appetites sowie des Selbstwertgefühles und des Selbstvertrauens auf (**ICD-10**).

Diese Symptome können auch von somatischen Beschwerden wie kardiovaskulären, neurologischen und gastrointestinalen Symptomen begleitet sein und einen hohen Leidensdruck bei den Patienten hervorrufen.

Besonders häufig besteht bei diesen Patienten eine Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen. Angst- und Panikstörungen, Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Ess- und Zwangstörungen sowie Persönlichkeitsstörungen zählen hierzu und haben nicht selten eine ungünstige Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf. (*Tabelle 1*) Durch die psychiatrische Erkrankung, die Komorbidität und die somatischen Beschwerden haben die Patienten oft einen erhöhten Leidensdruck, ein erhöhtes emotional-seelisches und psychosoziales Unwohlsein. Hierdurch ist die Leistungsfähigkeit im Alltag und bei der Arbeit eingeschränkt; die Lebensqualität und Lebenszufriedenheit sind vermindert.

1.1.3 Synopsis diagnostischer Kriterien der depressiven Episode

Tab. 1: Synopsis diagnostischer Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10 und DSM-IV (Major Depression) aus Psychiatrie & Psychotherapie, Möller, Laux, Kapfhammer, S.1172

ICD-10	DSM-IV
Symptomatologie:	Symptomatologie:
Gedrückte depressive Stimmung, Freudlosigkeit, evtl. „Morgentief“	Depressive Verstimmung, Freudlosigkeit
Interessensverlust	Interessensverlust
Erhöhte Ermüdbarkeit	
Verminderung des Antriebs, der Energie	Müdigkeit, Energieverlust
Psychomotorische Hemmung/ Agitiertheit	Psychomotorische Hemmung/ Unruhe
Verminderte Konzentration	Denkhemmung, verminderte Konzentration, Entscheidungsunfähigkeit
Vermindertem Selbstwertgefühl	

Schuldgefühle, Gefühle der Wertlosigkeit	Schuldgefühle, Gefühle der Wertlosigkeit
Negativ-pessimistische Zukunftsperspektiven	
Suizidale Gedanken/ Handlungen	Gedanken an den Tod, Suizidideen, Suizidversuch
Schlafstörungen (frühmorgendliches Erwachen)	Verminderter (erhöhter) Schlaf
verminderter Appetit, Gewichtsverlust	Gesteigerter oder verminderter Appetit/ Gewicht
Libidoverlust	
Schweregrade:	Schweregrade:
Leichte depressive Episode	Leicht
Mittelgradige depressive Episoden	Mittel
Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome = Major Depression, Melancholie, endogene Depression	Schwer, ohne psychotische Merkmale
Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen = psychotische Depression, zusätzlich: Wahnideen (Verarmung, Versündigung) depressiver Stupor	Schwer, mit psychotischen Merkmale
Mindestdauer:	Mindestdauer:
2 Woche	2 Wochen
Verlaufstypen:	Verlaufstypen:
Rezidivierend (>2 Episoden)	Rezidivierend (>2 Episoden)

1.2 Epidemiologie der Depression

Etwa jeder zweite bis vierte von 1000 Erwachsenen erkrankt in der Bundesrepublik Deutschland jährlich neu an einer depressiven Störung. Beinahe jeder dritte Mensch leidet zumindest einmal in seinem Leben an einer psychischen Erkrankung.

Die Lebenszeitprävalenz an einer depressiven Störung zu erkranken liegt bei ca. 15%, wovon Frauen kulturunabhängig doppelt so häufig erkranken wie Männer (**Friemel 2005**). Die genaue Ursache hierfür ist noch nicht eindeutig geklärt, aber es werden unter anderem hormonelle wie auch genetische Ursachen in Betracht gezogen. Außerdem ist nachgewiesen, dass Frauen in der Regel ihren Körper und ihre Gefühle

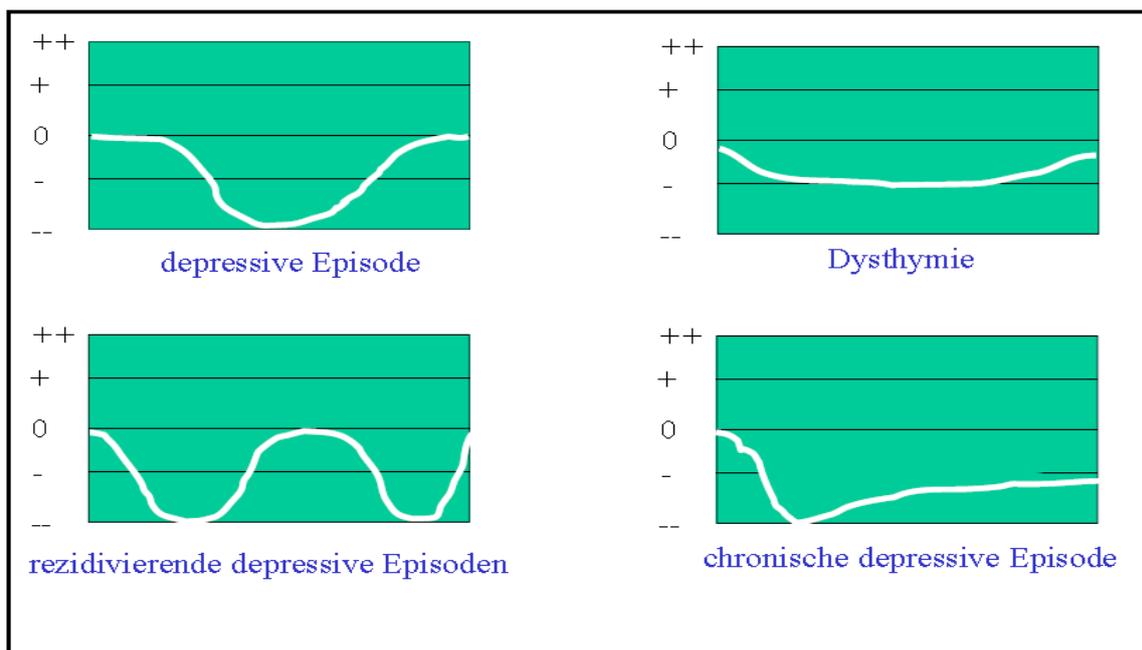
anders bewerten als Männer und Frauen mit ihrem Krankheitsgefühl daher anders umgehen als Männer (**Wittchen 2000**).

Die meisten Patienten erkranken im 3. bis 4. Lebensjahrzehnt. Oftmals tritt die erste depressive Episode in abgeschwächter Form schon früher auf, und bleibt aber häufig unerkannt und wird erst im Nachhinein diagnostiziert. Die Entwicklung der letzten Jahre zeigt jedoch, dass die Patienten mit einer ersten depressiven Episode immer jünger werden und auch ein Anstieg der diagnostizierten Depressionen zu verzeichnen ist.

Die Depression hat eine hohe Rezidivrate, besonders in den ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung. Etwa 50% der behandelten Patienten haben ein lebenslanges Risiko, wiederkehrend an einer depressiven Episode oder rezidivierenden depressiven Störungen zu erkranken. Besonders der Suizid ist eine der schwerwiegendsten Folgen der depressiven Erkrankung. Ungefähr die Hälfte aller Suizidversuche ist mit einer Depression verbunden, etwa jeder zweite Patient mit einer depressiven Episode hat schon einmal versucht, sich das Leben zu nehmen. 10-15% der depressiven Patienten versterben infolge eines erfolgreich durchgeführten Suizids (**Berger 2004**).

Beinahe 80% der depressiven Patienten sind unipolar depressiv, das heißt, diese Patienten haben im Vergleich zu den bipolar Depressiven eine rein depressive Episode (*Abb. 3*).

Abb. 3: Verlaufsformen von affektiven Störungen aus Topic-Seminar für Medizinstudenten: Affektive Störungen 1 vom 1.6. 2006 von Prof. Dr. I. Heuser

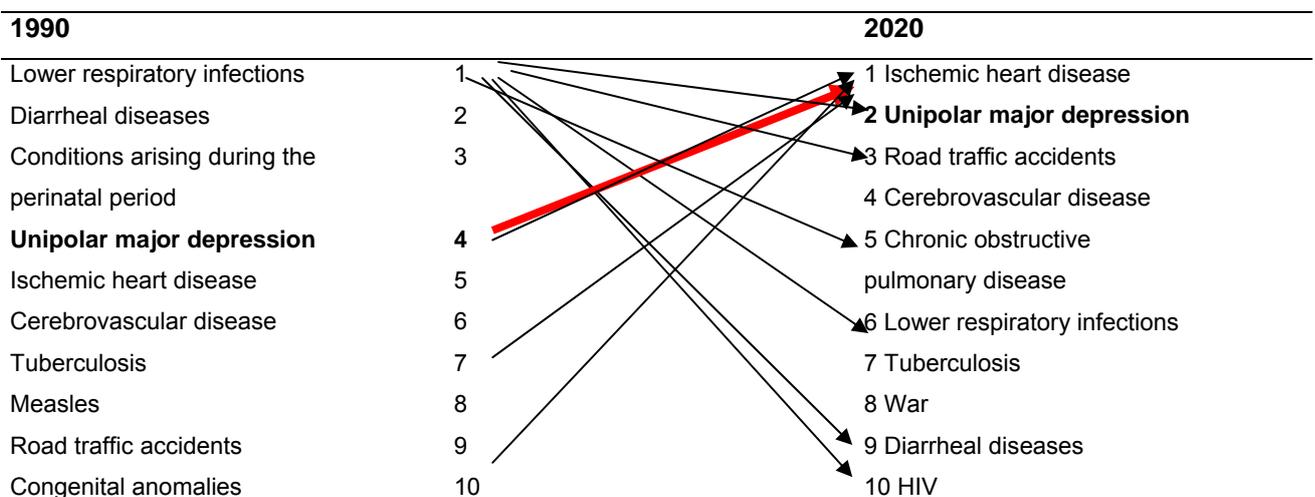


Bei Patienten mit bipolarer Form mischt sich die Depression mit manischen, hypomanischen und gemischten Episoden, wobei die Erstmanifestation der Depression meist mit einer hypomanen Phase einhergeht. Bipolare Depressionen treten oft ab dem Alter der Adoleszenz bis zum 3. Lebensjahrzehnt auf und sind von der Prognose meist ungünstiger als unipolare Depressionen. Auffallend ist hier, dass Frauen wie Männer gleichermaßen häufig erkranken und die Affinität zur Abhängigkeit sowie die Suizidversuche in dieser Entwicklungsphase gesteigert sind. Ungefähr 15-30% der Patienten begehen einen Suizidversuch, wobei die Suizidmortalität bei hospitalisierten Patienten 15% beträgt (**Berger 2004**).

1.3 Kosten der Depression

Im Jahr 2002 haben psychische und Verhaltensstörungen nach der Krankheitskostenrechnung etwa 22,4 Milliarden Euro betragen, etwa 10% der Gesamtkrankheitskosten der Bundesrepublik Deutschland. Nach WHO-Angaben soll die Zahl der depressiven Erkrankungen in den nächsten Jahren noch deutlich zunehmen und zu einer der wichtigsten Volkskrankheiten werden. Derzeit steht die unipolare Depression laut WHO an vierter Stelle der häufigsten Krankheiten, im Jahre 2020 voraussichtlich an zweiter Stelle der globalen Krankheiten (**Murray 1996**) (Abb. 4).

Abb. 4: Rangänderung des Krankheitsvorkommen der 15 häufigsten globalen Krankheiten, 1990-2020 aus Murray C, Lopez A, The global burden of disease (1998)



Von den psychischen Erkrankungen hat die Depression im Jahr 2002 einen Anteil von 4,0 Mrd. Euro ausgemacht. Dies belegen die Angaben des Statistischen Bundesamtes über Gesundheitskosten im Jahresbericht 2002. Zum Vergleich betragen die Kosten für Herz-Kreislaufkrankungen 35,4 Mrd. Euro und liegen damit auf Platz eins. Auf Platz zwei finden sich die Erkrankungen des Verdauungssystem mit 31,1 Mrd. Euro und auf Platz drei mit 25,2 Mrd. Euro die Krankheiten des Muskel-Skelett-Bindegewebe-Systems.

Die Kosten für psychische Erkrankungen und Verhaltensstörungen in allen Altersgruppen machen einen auffallend großen Teil der Gesamtkosten aus. Somit betragen in allen Altersklassen die anteiligen Krankenkosten zwischen 8,2-16,1%. Der Anteil der Pro-Kopf-Kosten für Frauen liegt in fast allen Krankheitsbereichen über dem der Männer, insbesondere im Bereich der psychischen Erkrankungen. Hier betragen die Krankheitskosten für Frauen 330 Euro im Jahr, bei Männern waren es 1,5-mal weniger **(Statistische Gesundheitsamt der Bundesrepublik Deutschland 2002)**.

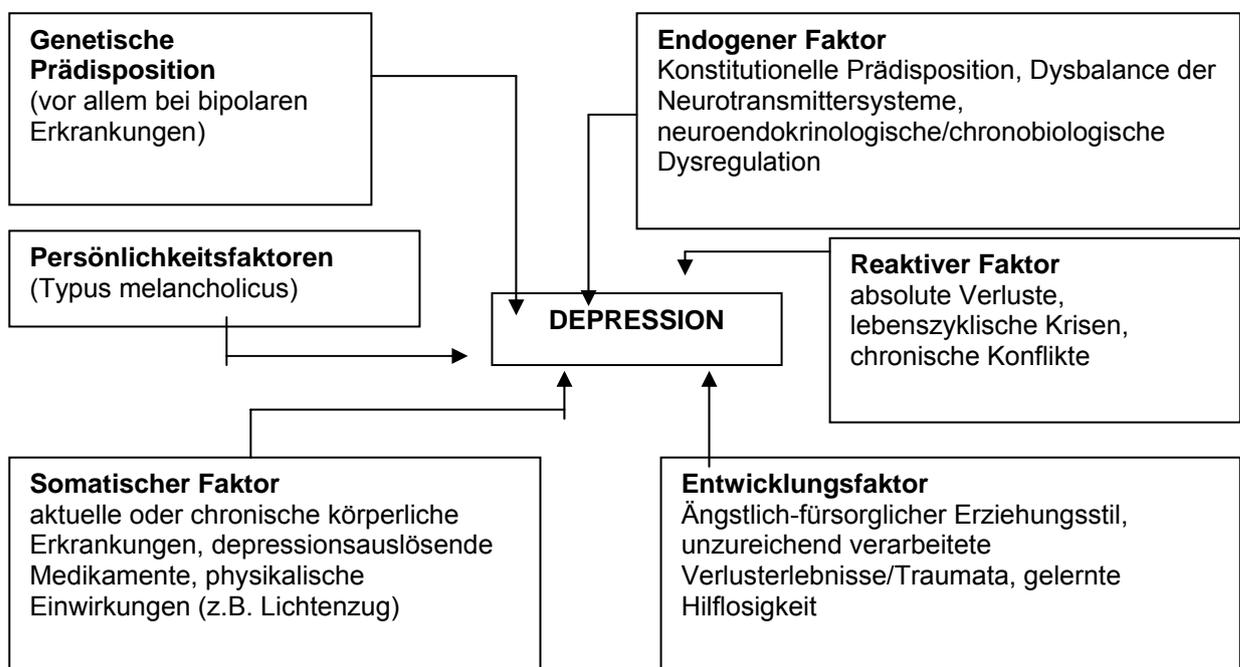
In der Studie von Friemel wurden die durchschnittlichen Gesamtkosten betrachtet, die depressive Erkrankungen in Deutschland direkt verursachen. Patienten wurden über einen zwölfmonatigen Zeitraum zu ihrem Ressourcenverbrauch befragt **(Friemel 2005)**. Der Autor definierte Ressourcenverbrauch als Kosten für Medikamente, Fachpersonal (Arzt, Therapeut), Krankenhausleistung und privaten Gesundheitsausgaben. Laut diesen Angaben betragen die durchschnittlichen Gesamtkosten bei Depressionen 1,6 Mrd. Euro in Deutschland. Die Pro-Kopf-Kosten betragen somit 686 Euro pro Einwohner. Damit lagen die Pro-Kopf-Kosten Deutschlands über denen von England und den USA. Nicht berücksichtigt sind die Kosten, die durch Fehlzeiten am Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod entstehen. Nach Salze et al. ist davon auszugehen, dass die Behandlung eines depressiven Patienten in einer haus-/nervenärztlichen Praxis jährlich ca. 2500 Euro an Gesamtkosten ausmacht **(Salze 2004)**.

Die Ursache für den Verlust von Erwerbstätigkeitsjahren durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und Tod bei psychischen Erkrankungen liegt bei Frauen bei 17% und bei Männern bei 12,5% der Gesamterwerbstätigkeitsjahren **(statistisches Bundesamt, Gesundheitsbericht für Deutschland, 2002)**.

1.4 Ätiopathogenese der Depression

Die Ätiologie der Depression wird aufgrund der Heterogenität der Patienten multiplen Faktoren zugeschrieben. Es werden biologische, genetische, neuropsychologische, chronobiologische, immunologische und psychosoziale Faktoren bei der Entstehung einer Depression diskutiert (Abb. 5). Im Folgenden sollen einige der wesentlichen Entstehungsfaktoren erörtert werden.

Abb. 5: Modellvorstellung zur Ätiopathogenese von Depression aus Psychiatrie und Psychotherapie, Möller HJ, Thieme 2005



1.5 Neurobiologie der Depression

1.5.1 Neurotransmitter-Hypothese

Nach derzeitiger Modellvorstellung haben oben genannte Faktoren störende Wirkungen auf das Neurotransmittersystem im Hippocampus. Die früheren Vermutungen, dass ein Mangel an Noradrenalin, Serotonin oder Acetylcholin eine der Ursachen für die

Entstehung einer Depression ist, werden durch die Beobachtungen der Wirkweisen von Antidepressiva gestützt. Man ging davon aus, dass die Antidepressiva erst nach einer Konzentrationsanreicherung im synaptischen Spalt ihre Wirkung entfalten können. Weiteren Vermutungen zufolge beruhte der langsame Wirkeintritt der Antidepressiva auf Adaptationsprozessen und Empfindlichkeitsveränderungen an den Rezeptoren, die an diesen zuerst eintreten müssen.

Heute wird eher von einer Disbalance der Stoffkonzentration als von einem Defizit einzelner Amine ausgegangen.

Die dazu vorliegende Katecholaminmangel-Hypothese wurde im Jahre 1965 von Bunney, Davis und Schildkraut veröffentlicht (**Bunney 1965, Schildkraut 1965**). Hier wird ein Defizit von Noradrenalin in den zentralen noradrenergen Systemen vermutet, die für die Stimmungsregulation verantwortlich sind. In Erweiterung dieser Hypothese wird auch Serotonin und Dopamin mitbetrachtet. Daraus folgt die Monoaminmangel-Hypothese. Bei Depressiven wurde ein Defizit von Serotonin (5-HT) und Dopamin im zentralen Nervensystem (ZNS) festgestellt. Der Raphe-Kern enthält eine hohe Konzentration an Serotonin. Dieser sendet seine Bahnen zum Hippocampus, den Basalganglien, Hypothalamus, dem Amygdala, Nucleus thalamicus anterior und den Kortikalen Strukturen. All diese Strukturen miteinander regulieren die Stimmungen und Gefühle (**Möller 2003**).

Einer weiteren Hypothese zufolge ist bei Patienten, die einen Suizid im Rahmen einer Depression vollzogen haben, ein verminderter Anteil von Serotonin-Abbauprodukten im Gehirn vorhanden. Die Arbeitsgruppe von Diehl und Gershon postulierte, dass es bei einem Anstieg von Dopamin zur Entwicklung einer Depression kommen und sich bei einem Abfall eine Manie entwickeln könne (**Diehl 1992**).

Als dritte Hypothese ist die β -Rezeptor-Hypothese zu nennen, die zwar eine Neuerung der älteren Aminmangel-Hypothesen ist, aber hauptsächlich anhand von Tierversuchen festgemacht wurde. Die Untersuchungen bei Menschen beschränken sich derzeit nur auf Zellen des peripheren Nervensystems. Es ist umstritten, ob diese Untersuchungen auf zentralnervöse Strukturen übertragbar sind. Bei der regelmäßigen Gabe von Antidepressiva über einen gewissen Zeitraum konnte gezeigt werden, dass es zu einer Änderung der β -Rezeptoren kommt, auch im Hinblick auf Anzahl und Bindungskapazität. Bei akuter depressiver Symptomatik kommt es bei Gabe von Antidepressiva zu einem Konzentrationsanstieg der Amine im synaptischen Spalt. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Zeitspanne der Down-Regulation der β -

Rezeptoren genauso lange dauert wie der Nachweis eines therapeutischen Effekts. Die Vermutung liegt nahe, dass die Supersensitivität der β -Rezeptoren eine wichtige pathogenetische Rolle in der Depression spielt und die Korrektur der β -Rezeptoren eines der therapeutischen Ziele von Antidepressiva sein kann.

1.5.2 Genetische und umweltbedingte Ursachen für eine Depression

Das familiäre Auftreten von Depressionen in Familien- und Zwillingsstudien sind hinweisend auf eine genetische Mitbeteiligung an der Ätiopathogenese depressiver Erkrankungen. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurde in zahlreichen Studien nach einem bestimmten Gen gesucht, das für die Entstehung einer Depression verantwortlich sein könnte. Dieses „Depressionsgen“ wurde bis jetzt noch nicht identifiziert, da sich die Bestimmung der für eine Depression verursachten Gene als relativ schwierig gestaltet (**Burmeister 1999**). Im Weiteren geht man heute davon aus, dass nicht nur ein Gen, sondern mehrere Gene für die Entstehung einer Depression verantwortlich sind. Die Vermutung ist, dass mehrere kleine einzelne Gene für die Depression zuständig sind, und in jeder Familie es zu unterschiedlichen Zusammensetzungen der depressionsverantwortlichen Gene kommen kann (**Nestler 2002**).

Zahlreiche Studien belegen das gehäufte Auftreten von Depressionen bei Patienten aus vorbelasteten Familien. Da man im Allgemeinen von einer Erkrankungswahrscheinlichkeit bei affektiven Störungen von 1% ausgeht, steigt die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung mit dem Verwandtschaftsgrad. Mit einer Lebenszeitprävalenz von 10% für Major Depression steigt die Erkrankungswahrscheinlichkeit der Verwandten ersten Grades um 15% auch an einer solchen zu erkranken. Bei Kindern von Eltern, die beide unter einer affektiven Störung leiden, steigt das Erkrankungsrisiko sogar auf 55%. Familien mit affektiven Erkrankungen haben mehr gleichartig Erkrankte in ihrem Verwandtenkreis als die durchschnittliche Bevölkerung.

Als umweltbedingte Ursachen werden verschiedene Faktoren wie Stress, emotionale Traumata, sogenannte Life Events, virale Infektionen und stochastischen Vorkommnisse während der Entwicklung des Gehirns angesehen (**Nestler 2002; Akiskal 2000; Fava 2000**). Den meisten depressiven Episoden geht ein psychosozialer

Stressor voraus. Stress wirkt sich bei den einzelnen Menschen unterschiedlich auf ihr Befinden aus. Aber nicht jeder Stress wirkt sich in einer Depression aus. So kann nach einem stressigen Erlebnis bei einigen Menschen eine Depression entstehen, während hingegen andere Menschen dieses stressige Erlebnis nur als geringen Stress für sich bezeichnen würden (*Tabelle 2*).

Tab. 2: Risiko einer nachfolgenden depressiven Episode bei bestimmten Arten schwerwiegender Lebensereignisse in einer Bevölkerungsstichprobe (Prospektivstudie) (nach Brown et al. 1995)

Art des Lebensereignisses	Risiko in %
1. Erniedrigung/ Demütigung: Trennung	34
2. Erniedrigung/ Demütigung: Delinquenz anderer	19
3. Erniedrigung/ Demütigung: Abwertung durch andere	38
4. als auswegslos empfundene Situation	34
5. Alleiniges Verlusterlebnis: Tod einer nahestehenden Person	29
6. Alleiniges Verlusterlebnis: Selbst herbeigeführte Trennung	11
7. Alleiniges Verlusterlebnis: Anderer bedeutungsvoller Verlust	7
8. Alleiniges Verlusterlebnis: Weniger schwerwiegender Verlust	2
9. Alleinige Gefahrensituation	3

Als neuroendokriner Faktor ist besonders das Kortisol hervorzuheben. Bei einem erhöhten Kortisolspiegel wird heute angenommen, dass das Volumen des Hippocampus abnimmt. Derzeit ist aber noch unklar, worauf die verminderte Größe des Hippocampus zurückzuführen ist; möglicherweise auf den Neuronenverlust oder auf weniger neuronale Verbindungen im Hippocampus (**Möller 2003**). Aber auch eine Schilddrüsenüber- oder unterfunktion, kollagene Vaskulitiden, Morbus Parkinson, Schädelverletzungen, einige Krebserkrankungen, Asthma, Diabetes mellitus und Schlaganfall werden immer wieder in dem Entstehungszusammenhang von Depressionen erwähnt (**Nestler 2002**). Auch das Vorhandensein von somatischen Störungen und die Einnahme verschiedener Pharmaka können eine Depression auslösen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass es bei der Entstehung von Depressionen eine große Anzahl von verschiedenen Interaktionsmöglichkeiten zwischen genetischen Prädispositionen und umweltbedingten Einflüssen gibt (**Nestler 2002**).

1.6 Historischer Überblick der ^1H -Protonen-Magnetresonanzspektroskopie

Die Protonen-Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist eine nicht-invasive und in-vivo Methode zur Darstellung der Stoffwechselmetabolite im menschlichen Körper.

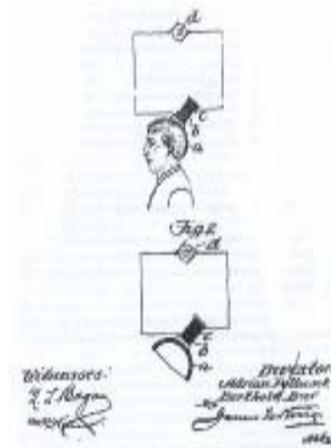
Edward Purcell und Felix Bloch haben im Jahr 1945 unabhängig voneinander erstmals kernmagnetische Resonanzsignale aus kondensierter Materie nachgewiesen (**Purcell 1946, Bloch 1946**). Bei 7,756 MHz wies Bloch Protonen in Wasser nach, während Purcell der Nachweis von Protonen in Parafinwachs bei 30 MHz gelang. Einige Jahre später, Ende der 60er Jahre, kam erstmals die Fourier-Transformation zur Anwendung. Diese Transformation ermöglicht es, mit Hilfe einer mathematischen Umwandlung, ein bestehendes Magnetresonanz-Signal, das aus mehreren unterschiedlichen Komponenten besteht, in seinem Frequenzspektrum zu verändern. 1973 gelang es Lauterbur und Mansfield mit einer neuen Methode die Magnetresonanztomographie zu entwickeln (**Lauterbur 1973, Mansfield 1976**). Dafür wurden die beiden Wissenschaftler 2003 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Für ihre Methode verwendeten sie ein Wasserstoffkernsignal, mit dem sie zweidimensionale Bilder von inhomogenen Objekten produzierten. Lauterbur nutzte dazu das statische Feld eines Magneten mit verschiedenen Richtungen, das er mit weiteren Gradientenfeldern überlagerte. So entstanden mehrere eindimensionale Profile, über denen er dann ein zweidimensionales Bild erzeugen konnte (**Lauterbur 1973**).

Bei der MRT erzeugen im Wesentlichen die Protonensignale der Wassermoleküle und der Fettsäuren ein Bildsignal (**Weber-Fahr 2005**). Behr et al. gelang es 1983 zum ersten Mal bei Ratten mit Hilfe eines Protonenspektroskop verschiedene Moleküle im Hirn darzustellen (**Behar 1983**). Bis dahin war es nur möglich, die Wasserstoffkerne der größten Signale, Fett und Wasser, zu detektieren. In den letzten 50 Jahren hat sich die Magnetspektroskopie im Bereich der analytischen Chemie und Biochemie zu einem Standardverfahren entwickelt. Mit diesem Verfahren können Moleküle dargestellt sowie die inter- und intramolekularen Wechselwirkungen analysiert werden. Bei der Magnetspektroskopie in der Biochemie und analytischen Chemie werden Magnete mit Feldstärken von 4-19 T benutzt. Für die in-vivo Anwendung am Menschen gibt es derzeit Geräte von 0,5-7 T, wobei die meisten Magnete eine Feldstärke von 1,5-3 T verwenden.

1.7 Historischer Überblick der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation

Die Vorstellung zur Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) stammt von Faraday (1831), der entdeckte, dass man elektrische Energie in magnetische Felder und umgekehrt umwandeln kann. In diesem Fall wird mit der rTMS ein transientes magnetisches Feld induziert. Dieses Feld wandert frei in das umgebende Medium ein und induziert dort ein elektrisches Feld welches ein magnetisches Feld behindert (**Faraday 1831**). Im Jahr 1896 hat d'Arsonval als erster ein TMS-ähnliches Verfahren angewandt. Vor der Sozietät der Biologen in Paris berichtete er, dass es beim Anlegen von magnetischen Feldern am Kopf der Patienten unter anderem zu Synkopen kommen kann (**d'Arsonval 1896**). Pollsack und Beer haben erstmals 1902 magnetische Felder zur Behandlung von Depressionen und Neurosen benutzt. (Abb. 6)

Abb. 6: 1902: Apparat zur Behandlung von Neurosen (Pollascek & Beer)



Eine durchgreifende Fortentwicklung kam 1980, als es P.A. Merton und H.B. Morton mittels transkranieller elektrischer Magnetstimulation gelang, die kapazitiven Widerstände von Dura und Schädelkalotte zu überwinden und die prämotorische Hirnrinde nicht-invasiv zu stimulieren. Diese Stimulation löste kontralateral Extremitätenkontraktionen aus. Durch den entstehenden Stromfluss zwischen den Elektroden, die auf der Kopfhaut platziert werden, war die Stimulation sehr schmerzhaft und mit heftigen Kontraktionen der Kopfmuskulatur verbunden (**Rothwell 1997**). Daher hat sich dieses Verfahren nicht im klinischen Alltag etabliert.

A.T. Barker, der Erfinder der transkraniellen Magnetstimulation, hat im Jahre 1985 erstmals eine Methode vorgestellt, mit der man die Hirnrinde schmerzlos stimulieren

kann. Diese wird dabei mit drei oder mehreren Einzelstimuli gereizt. Die Intensität des Stimulus der rTMS wird durch die motorische Reizschwelle angegeben. Diese ist erreicht, wenn die Hälfte der applizierten Magnetstimuli eine motorische Antwort auslöst **(Rossini 1994)**.

In den ersten Jahren wurde die rTMS hauptsächlich zur Therapie bei Läsionen der Pyramidenbahnen, wie zum Beispiel der Multiplen Sklerose, eingesetzt **(Barker 1985)**. Bei diesem neuen Verfahren der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation handelt es sich um ein nahezu schmerzfreies Verfahren, welches von den Patienten gut toleriert wird.

1.8 Untersuchte Neurotransmitter

1.8.1 Glutamat (Glu)

Glutamat ist eine saure Aminosäure und im Gehirn der am häufigsten vertretene exzitatorische Transmitter. Aspartat tritt oft als ein Co-Transmitter von Glutamat auf. Zusammen werden sie als exzitatorisch saure Aminosäuren (EAA) klassifiziert. Glutamat ist eine Vorstufe von GABA. Bis zu 70% der Neuronen des zerebralen Kortex verwenden Glutamat als Transmitter und fast alle Nervenzellen haben Glutamatrezeptoren.

Innerhalb des glutamatergen Systems spielen die Vorstufen und Reaktionsprodukte von Glutamin eine entscheidende Rolle, außerdem auch alpha-Ketoglutarat und GABA. **(Schubert 2004)** Anhand der Vielfältigkeit der Enzyme und der Bedeutung von Glutamat im Zusammenhang mit den assoziierten Membran-Rezeptoren und ihren Regulationseinheiten ist es nicht weiter verwunderlich, dass das glutamaterge System eine entscheidende Rolle im Bereich der depressiven Störungen spielt **(Auer 2000)**.

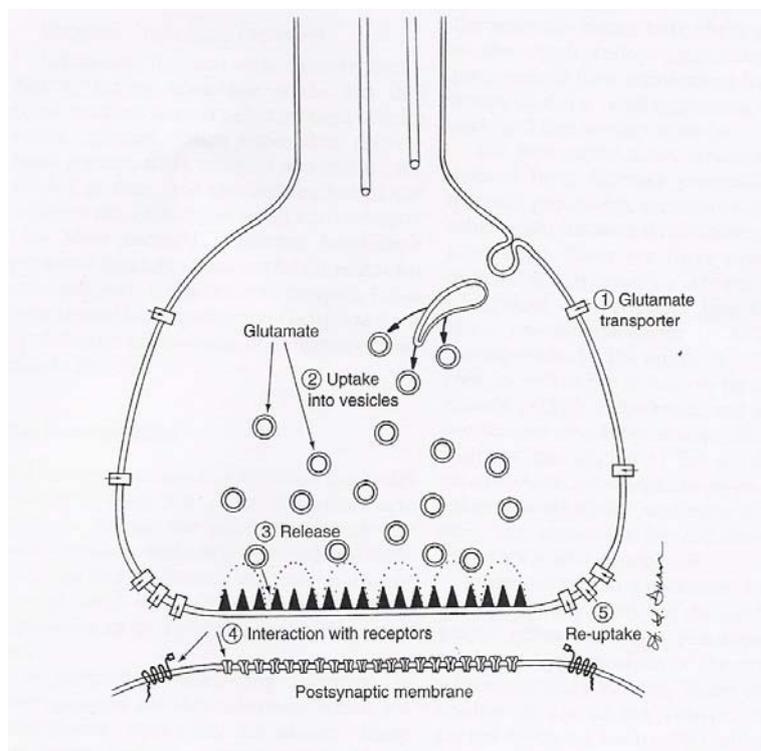
So erhält der präfrontale Kortex glutamaterge modulierte Afferenzen aus dem Bereich des Thalamus, des Hippocampus und der Stammganglien. Diese Areale sind vorwiegend an der Vermittlung von Sinneswahrnehmung und komplexen integrativen Hirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis beteiligt. Da Glutamat in besonders hohen Konzentrationen im präfrontalen Kortex gefunden wurde, ist zu vermuten, dass eine

Erregung mit einer repetitiven transkraniellen Magnetstimulation möglicherweise einen Einfluss auf die glutamaterge Neurotransmission hat (**Fuster 1997**).

Synthese und Abbau von Glutamat finden in den Gliazellen und in den Neuronen statt, da die exzitatorischen Aminosäuren nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Das Abbauprodukt von Glutamat ist Glutamin.

Glutamat wird in den synaptischen Vesikeln der präsynaptischen Neuronen aufgenommen und dort gespeichert. Wahrscheinlich sind die Transporter, die für die Aufnahme von Glutamat zuständig sind, auch verantwortlich für die anschließende Freisetzung aus den Vesikeln (**Oswald 2000**). (Abb. 7) Durch die Regulation von Synthese und Abbau wird die Glutamatkonzentration unter physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht gehalten, so dass sich unter Ruhebedingungen ca. 1 μMol im synaptischen Spalt befindet.

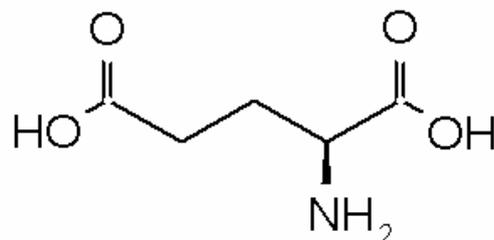
Abb. 7: Die glutamaterge Synapse. Glutamat wird wieder aufgenommen und konzentriert in Vesikeln anstatt synthetisiert. Die Nummern zeigen die möglichen Angriffspunkte für Medikamente auf: 1. Aufnahme in die Synapse; 2. Aufnahme in die Vesikel; 3. Freisetzung; 4. Interaktion mit dem Rezeptor; 5. Wiederaufnahme



Es gibt zwei verschiedene Arten von ionotropen glutamatergen Rezeptoren, die AMPA- (alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionat) und die NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptoren. Die AMPA-Rezeptoren sind schnell reagierende Rezeptoren und befinden sich zum Beispiel an den afferenten Ia-Fasern und den Motorneuronen. Die NMDA-Rezeptoren befinden sich auf einem Ligandenkanal, der durch Glutamat geöffnet wird. Wenn dieser Kanal aktiviert ist, wird er permeabel für monovalente Kationen, wie Natrium und Kalium, und für divalente Kationen wie Calcium und Magnesium. Das Besondere am NMDA-Rezeptor ist die Abhängigkeit der Rezeptor-Kanalfunktion vom Membranpotential und der Ladungsabhängigkeit der Magnesiumionen. Befindet sich das Membranpotential nahe dem Ruhepotential, bindet Glutamat an den Rezeptor und es kommt zu einer Öffnung des Kanals. Sobald es zu einer Öffnung des Kanals kommt, wird dieser sofort von Magnesiumionen blockiert. Bei einem Membranpotential von 30 mV über dem Ruhepotential ist die Membran depolarisiert, der Kanal öffnet sich und die Blockade der Magnesiumionen wird aufgehoben. Es kommt zu einem Einstrom von Calcium und Natrium und einem Ausstrom von Kalium. Die Glutamatkonzentration steigt auf ca. 1000 μMol an. Unter pathologischen Bedingungen kann es bei einer erhöhten extrazellulären Glutamatkonzentration durch einen erhöhten Kalziumeinstrom zu einer Lyse der postsynaptischen Neurone kommen. Dieser Vorgang wird auch als Exzitotoxizität bezeichnet (**Sahai 1990**).

Aufgrund der Tatsache, dass der Einstrom von Glutamat über die Blut-Hirnschranke deutlich geringer ist als der Ausstrom, ist der Glutamat-Stoffwechsel ausschlaggebend für die Glutamat-Regulation im Gehirn (**Palmada 1998**). (Abb. 8)

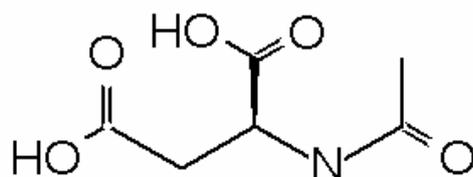
Abb. 8: Strukturformel Glutamat



1.8.2 N-Acetyl-Aspartat (NAA)

Im Jahre 1956 wurde NAA erstmals von Tallan beschrieben (**Tallan 1956**). NAA ist eine freie, inaktive, acetylierte Aminosäure und gilt als Markersubstanz intakter und funktionstüchtiger Neuronen. NAA ist an der neuronalen Entwicklung und an der Myelinisierung beteiligt. NAA liegt in der grauen Substanz in einer höheren Konzentration vor als in der weißen Substanz. In Anbetracht der Tatsache, dass NAA fast nur in Nervenzellen eines reifen Gehirns vorkommt, wird es als neuronaler Marker für die Funktion der Nervenzellen, Lebensfähigkeit und synaptische Plastizität betrachtet (**Laubenberger 1998, Weber-Fahr 2005, Ross 1994**). Wegen der Schwierigkeit NAA extraneuronal nachzuweisen, ist davon auszugehen, dass es bei einer erhöhten extraneuronalen Konzentration bereits zu einer Nervenschädigung gekommen ist. Bei einer verminderten Stoffwechselaktivität oder einem Nervenzellverlust ist in der MRS ein vermindertes Signal zu erkennen (**Lanfermann 2002**). Das Signal des NAA liegt in der MRS bei 2.02 ppm und überragt bei einem normalen cerebralen MRS-Spektrum alle anderen Metabolite. (Abb. 9)

Abb. 9: Strukturformel N-Acetyl-Aspartat

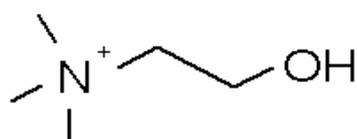


1.8.3 Gesamt-Cholin (tCh)

Cholin stellt kein alleiniges Molekül dar, sondern ist anhand der verschiedenen N-Methyl-Gruppen aller cholinhaltigen Moleküle als eine ganze Gruppe dieses Metaboliten darstellbar. Sichtbar ist das tCh bei 3.22 ppm. Acetylcholin, als häufigster Neurotransmitter, und Phosphatidylcholin, als integraler Bestandteil der Zellmembran, sind zwei der wichtigsten cholinergen Neurotransmitter (**Weber-Fahl 2005**). Vermutet

wird, dass Cholin Einfluss auf die Stimmung hat, aber bei depressiven Erkrankungen keine größere Rolle spielt. Obwohl einigen Berichten zufolge zwar die anticholinerge Therapie eine gewisse antidepressive Wirkung zeigt, ist sie dennoch als eine nicht effektive Behandlung einzustufen (**Janowsky 1995**). Bei einem erhöhten Membranumsatz kann es zu einer Erhöhung des Cholin-Signals kommen, was sowohl durch eine Vorstufe der Gliazunahme als auch durch Abbauprodukte der Reparationssysteme in der Zellmembran hervorgerufen werden kann (**Klein 2000**). (Abb.10)

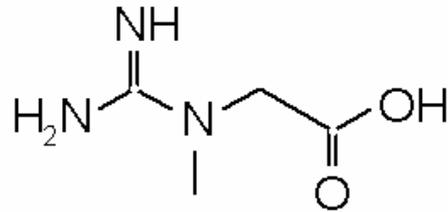
Abb. 10: Strukturformel Cholin



1.8.4 Gesamt-Kreatin (tCr)

Das Gesamt-Kreatin wird in Kreatin und in Kreatinphosphat unterteilt. Detektierbar ist es bei 3.04 ppm. In der MRS können Kreatin und Kreatinphosphat nicht einzeln sichtbar gemacht werden. Das tCr ist am Energiestoffwechsel beteiligt und dient außerdem als Energiereservespeicher für das zentrale Nervengewebe und die Muskulatur. Kreatinphosphat kann durch das Enzym Kreatinase in Kreatin und Phosphat umgewandelt werden und kommt somit als Pufferung von ADP und ATP zum Tragen. Bei den meisten Erkrankungen bleibt die Konzentration an Kreatin relativ unverändert. Durch die Konstanz des Kreatins wird dieser Metabolit in vielen protonenspektroskopischen Studien häufig als Referenzsignal für die Bestimmung von anderen Metaboliten verwendet (**Laubenberg 1998**). (Abb.11)

Abb. 11: Strukturformel Kreatin

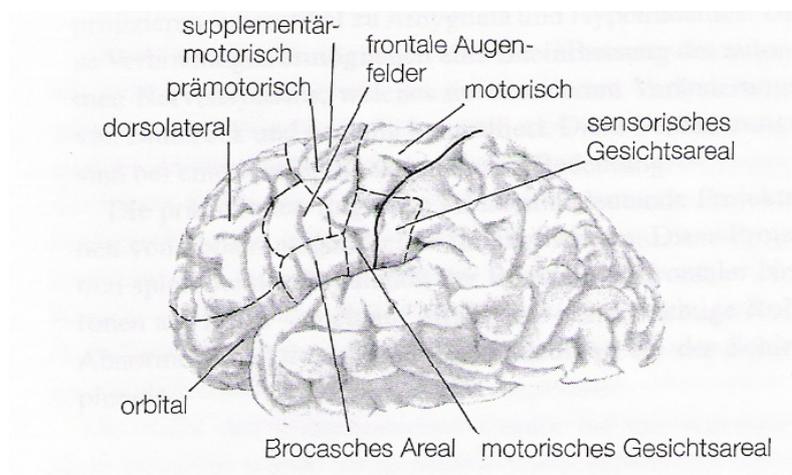


1.9 Aufgabe des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC)

Die Hirnregionen DLPFC und ACC sind von besonderer Bedeutung für die Pathophysiologie der Depression (**George et al 1994**).

Der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) ist ein Teil des präfrontalen Kortex des Frontallappens. Der Frontallappen des Gehirns beinhaltet das gesamte Kortexgewebe des Sulcus centralis und ist ein Teil des Großhirns. Dieser besteht aus drei Teilen und macht etwa 29% des gesamten Neokortex' aus (**Thier 2003**) (Abb. 12). Die Funktion des Kurzzeitgedächtnisses, höhere und geistige Leistungen zu erbringen, wird als besondere Bedeutung dem präfrontalen Kortex zugeschrieben (**Trepel 1999**).

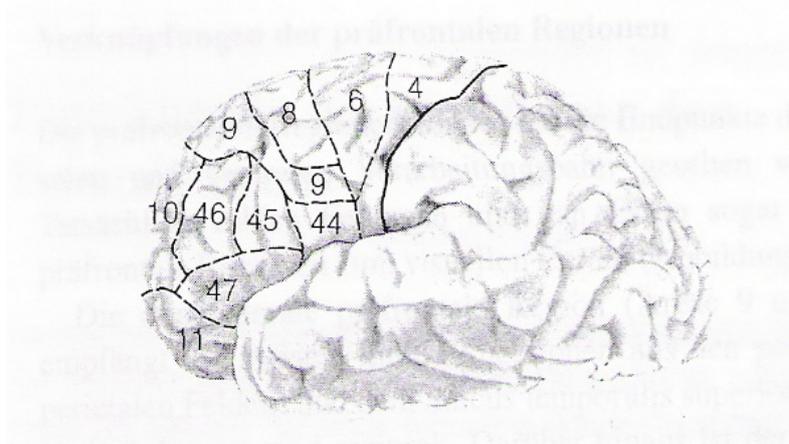
Abb. 12: Gliederung des Frontallappens des Großhirns im menschlichen Gehirn (aus Neuropsychologie, 2 Auflage, Kolb, 1996, Spektrum Akademischer Verlag)



Der präfrontale Kortex wird als „menschlichster“ Teil des Gehirns bezeichnet (**Thier 2003**). Diese Namensgebung (Bezeichnung präfrontaler Kortex) geht auf die Forschungsarbeiten von Rose und Woolsey zurück, die beobachtet haben, dass der Frontallappen Projektionen aus dem Nucleus dorsalis medialis des Thalamus empfängt. Die dreifache Unterteilung des präfrontalen Kortex beinhaltet neben dem dorsolateralen präfrontalen Kortex auch den inferioren (oder ventralen) präfrontalen Kortex (Area 11, 12, 13 und 14) und (in) den mediofrontalen Kortex (Area 25 und 32) (**Kolb 1996**).

Etwas weiter kaudal gelegen ist der prämotorische Kortex mit den Area 6 und 8. Der prämotorische Kortex kann wiederum in ein laterales Area 6 (prämotorischer Kortex), ein mediales Area 6 (supplementär-motorischer Kortex) und ein Area 8 und 8A mit frontalem und supplementärem Augenfeld unterteilt werden. Noch weiter kaudal gelegen ist der motorische Kortex, der dem Area 4 entspricht (**Kolb 1996**) (*Abb. 13*).

Abb. 13: Seitenansicht des Frontallappens mit Einteilung nach Brodmann (aus Neuropsychologie, 2. Auflage, Kolb, 1996, Spektrum Akademischer Verlag)

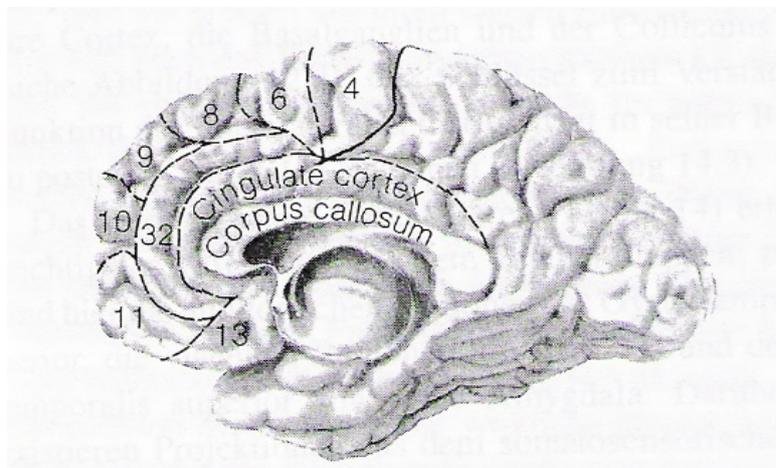


Der präfrontale Kortex erhält Afferenzen aus den dorsomedialen Kernen des Thalamus, dem Hirnstamm und anderen Teilen des Neokortex. Hinzu kommen Afferenzen aus dem cingulären Kortex, dem Pulvinar, dem Nucleus ventralis anterior und den rostralen intralaminaren Kernen sowie aus dem Hippocampus, der Substantia nigra und anderen Mittelhirnkernen. Efferenzen entsendet der präfrontale Kortex zum dorsomedialen Kern des Thalamus, zur Amygdala und zu den septalen Kernen (**Thier 2003**).

1.10 Aufgabe des anterioren Cingulums (ACC)

Das anteriore Cingulum (ACC), auch als Gyrus cinguli beschrieben, ist ebenso ein Teil des Großhirns wie der dorsolaterale präfrontale Kortex. Das ACC kann aber weder dem Frontal- noch Parietallappen zugeordnet werden. Unterhalb des Cingulums läuft parallel (hierzu) der Corpus Callosum an der Medialseite der Hemisphären. Das Cingulum liegt medial zur Großhirnfläche (*Abb. 14*).

Abb. 14: Mediane Ansicht des Frontallappens (aus Neuropsychologie, 2 Auflage, Kolb, 1996, Spektrum Akademischer Verlag)



Das anteriore Cingulum ist ein wichtiger Bestandteil der vegetativen Modulation und beeinflusst die Nahrungsaufnahme sowie den psycho- und lokomotorischen Antrieb. Gemeinsam mit dem Hippocampus, der Einfluss auf Gedächtnis, Verhalten, Orientierung, Bewusstsein und Motivation hat, bildet das anteriore Cingulum einen wichtigen Bestandteil des limbischen Systems.

Das limbische System besteht aus folgenden Hirnstrukturen, dem Hippocampus, dem anterioren Cingulum, dem Gyrus parahippocampalis, dem Corpus amygdaloideum und dem Corpus mamillare. Einen besonderen Einfluss hat das limbische System auf emotionale und vegetative Parameter und spielt eine Rolle bei Motivation, Antrieb, Lernen und anderen kognitiven Leistungen (**Trepel 1999**).