

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Gibt es geschlechtsspezifische neuropathologische Korrelate der Depression?

Bogerts B

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (3), 29-35

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto



SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie werden laufend approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP-Punkten der Akademie der Ärzte publiziert.

Die aktuellen Artikel auf www.meindfp.at:

NEUROLOGIE

Berger T, Bsteh G. Update: Primäre progrediente Multiple Sklerose (PPMS)

PSYCHIATRIE

Praschak-Rieder N. Rationaler Einsatz von Antidepressiva

Fachartikel und Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie auf

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Gibt es geschlechtsspezifische neuropathologische Korrelate der Depression?

B. Bogerts

Kurzfassung: Männliche und weibliche Gehirne weisen sowohl auf hirnstruktureller wie auch auf hirnfunktioneller und neuroendokriner Ebene subtile Differenzen auf, die neben den neokortikalen Arealen für Sprache und räumliche Vorstellung auch solche limbische und hypothalamische Hirnregionen betreffen, die für die neuronale Steuerung elementarer emotionaler und vegetativer Funktionen zuständig sind. Dies legt die Vermutung nahe, dass den unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen depressiver Syndrome bei Männern und Frauen neben sozialen Einflussgrößen auch andersartige neuropathologische Prozesse, insbesondere in emotionsrelevanten Hirnstrukturen, zugrunde liegen könnten.

In der vorliegenden Studie wurden in *Post-mortem*-Gehirnen von 20 Patienten mit uni- oder bipolarer Depression (12 Männer, 8 Frauen) im Vergleich zu 23 neuropsychiatrisch unauffälligen Vergleichsgehirnen (14 Männer, 9 Frauen) Strukturvolumina von limbischen Hirnregionen (Amygdala, Hippokampus, Nucleus accumbens, basales limbisches Endhirn), des Zwischenhirns (Thalamus, Hypothalamus) und der Basalganglien (Caudatum, Putamen, Pallidum) durch Planimetrie von Schnittserien bestimmt.

Diagnosebedingte, aber geschlechtsunabhängige signifikante Volumenminderungen fanden sich für den Nc. accumbens, Hypothalamus und die Basalganglien in Form kleinerer Volumina bei Depressiven. Geschlechtsbedingte, aber krankheitsunabhängige Differenzen zeigten sich nur für den Nc. accumbens und das ba-

sale limbische Endhirn im Sinne kleinerer Volumina bei Frauen, auch in Relation zum Hirngewicht. Die Analyse der geschlechtsspezifischen Krankheitseffekte (p-Werte der Diagnose × Geschlecht) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern, somit keine auf makroskopisch-morphometrischer Ebene fassbaren Krankheitseffekte, die auf eine zwischen Männern und Frauen differierende Neuropathologie bei Depressiven hinweisen könnten.

Die Daten werden dahingehend interpretiert, dass die verschiedenen klinischen Ausdrucksformen depressiver Erkrankungen bei Männern und Frauen durch neurobiochemische, neuroendokrine oder auch psychosoziale Ursachen zu erklären sind, nicht aber durch mit der angewandten Methode erkennbare Strukturvarianten.

Schlüsselwörter: Neuropathologie, Hirnbiologie, Depression, Geschlechtsdifferenzen

Abstract: Are There Gender-Specific Neuropathological Correlates of Depression?

Many studies have shown subtle neuroanatomical, neurochemical, and neuroendocrinological differences between male and female brains not only in neocortical regions relevant for various cognitive functions but also in limbic and hypothalamic areas, in which basic emotional and vegetative neuronal mechanisms are regulated. This leads to the assumption that the different clinical forms of depression in males and females could be caused – besides psychological

and social influences – by different neuropathological correlates.

Therefore, the present study analysed in *post mortem* brains of 20 patients with unipolar or bipolar depression (12 males, 8 females) and 23 control cases without neuropsychiatric disorders the structure volumes of several limbic, diencephalic, and basal ganglia structures by planimetry of serial sections.

Diagnosis-dependent significant volume reduction (smaller in male and female depressives) were found for the nucleus accumbens, hypothalamus, and all parts of the basal ganglia. Gender-dependent but diagnosis-independent differences (smaller volumes in females) were seen for the nc. accumbens and the basal limbic forebrain, a structure situated below the anterior commissure between the posterior orbital cortex and the anterior hypothalamus. There were no significant gender-specific disease effects; this means that the neuropathological changes were the same in male and female depressed patients.

Data suggest that the different clinical appearance of depressive syndromes in males and females may be caused by neurochemical, neuroendocrine, or psychosocial factors, but not by structural anomalies detectable at the macroscopic level. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (3): 29–35.**

Key words: neuropathology, depression, brain biology, gender differences, male depression

■ Einleitung

Die biologisch vorgegebenen Unterschiede zwischen Männern und Frauen betreffen auch Hirnstruktur und -funktion. Schon im späten Stadium der Fötalentwicklung tragen Gonadosteroide zu strukturellen Geschlechtsdifferenzen des Gehirns bei [1]. Neurohistologische Studien fanden bei Männern größere Zellgruppen in mehreren hypothalamischen Arealen einschließlich des „sexually dimorphic nucleus“ (SDN – bei Männern mehr als doppelt so groß) [2] sowie eine andere hirnregionale Verteilung der Gonadosteroidrezeptoren [3]. Männer haben ein um ca. 12 % höheres absolutes, in Relation zur Körpergröße aber gleiches Hirngewicht wie Frauen [4], auch das Volumen mehrerer kortikaler und subkortikaler Regionen sowie das Ausmaß der strukturellen Hemisphärenasymmetrie

differiert zwischen Männern und Frauen [5]. Die sprachrelevanten Hirnregionen im linken Temporalhirn sind bei Frauen in Relation zum Hirngewicht größer, was deren besseres Abschneiden in sprachgebundenen Tests erklären mag, wohingegen bei Männern parietale Kortexareale der rechten Hemisphäre besser ausgebildet sind, die für logisch-mathematisches Denken und 3-dimensionales Vorstellungsvermögen zuständig sind [6].

Die neuronalen Korrelate der kognitiven Kontrolle von negativen Emotionen weisen ebenfalls geschlechtsabhängige Besonderheiten auf: Bei Männern sind frontale und parietale Hirnregionen bei der Emotionskontrolle besonders aktiviert, bei Frauen die Amygdala und das Orbitalhirn [7]. Das Volumen des orbitofrontalen Kortex, dem eine Bedeutung für die Kontrolle negativer Emotionen beigemessen wird, ist bei Frauen größer in Relation zum Volumen der Amygdala, die bei negativen Emotionen aktiviert wird, was mit einer besseren Emotionskontrolle bei Frauen in Zusammenhang gebracht wurde [8]. Männerhirne reagieren auf Belohnungsreize anders als Frauenhirne: Das „Belohnungszentrum“ des Gehirns, der Nucleus accumbens, wird bei Männern durch mone-

Eingelangt am 24. Juni 2010; angenommen am 28. Juni 2010

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Bernhard Bogerts, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Magdeburg, D-39120 Magdeburg, Leipziger Straße 44; E-Mail: bogerts@med.ovgu.de

täre Anreize stärker aktiviert, der Nc. accumbens von Frauen reagiert hingegen intensiver auf soziale Belohnungsreize [9]. Männliche und weibliche Gehirne reagieren zudem unterschiedlich auf psychische Stressoren: Bei Männern werden kortikale Areale des Frontal- und Orbitalhirns unter Stress aktiviert, bei Frauen hauptsächlich limbische Areale wie das ventrale Striatum sowie der insuläre und zinguläre Kortex [10].

Es ist deshalb naheliegend anzunehmen, dass die unterschiedliche klinische Wahrnehmung von Depression bei Männern und Frauen (2× häufiger Diagnose einer Depression bei Frauen, dagegen 2–3× höhere Rate vollendeter Suizide bei Männern) [11] nicht nur mit der sozialen Geschlechterrolle und damit zusammenhängenden rollenkonformen Attributen [12] erklärt werden kann, sondern auch auf ein unterschiedliches Bedingungsgefüge hirnbioologischer Teilfaktoren zurückzuführen ist.

Durch eine hirnbioologische Sichtweise wird die Bedeutung sozialer Determinanten nicht geschmälert: Frauen akzeptieren eher therapeutische Hilfe und erscheinen deshalb häufiger in klinischen Statistiken, Männer neigen eher zu Suizid, Gewalt, Alkohol und anderen, eher männlichen Bewältigungsversuchen von Depression [13]. Depression bei Frauen wird zudem in den südlichen europäischen Ländern deutlich häufiger diagnostiziert als in Nordeuropa [14], was die Bedeutung psychosozialer Einflussgrößen unterstreicht.

Die Unterschiede zwischen männlicher und weiblicher Emotionalität sind auch vor dem Hintergrund des Einflusses von Geschlechtshormonen auf die Funktionen phylogenetisch sehr alter emotionsrelevanter Hirnregionen im limbischen System und Hypothalamus zu sehen. Hierzu gehören insbesondere der Mandelkern, dem beim Zustandekommen negativer Emotionen wie Angst, Aggression und Depression eine besondere Bedeutung beigemessen wird, sowie die vorderen Abschnitte des Hypothalamus, die auf neurohistologischer Ebene erheblich zwischen den Geschlechtern differieren und zentrale Schaltstationen in der neuronalen Regulation von Sexualverhalten und -empfinden sind. Diese Hirnregionen haben eine besonders hohe Konzentration an Rezeptoren für Gonadosteroide (Testosteron, Östrogen), die die Aktivität limbischer und hypothalamischer Regionen in unterschiedlicher Weise beeinflussen [3]. So wurde mittels funktionskernspintomographischer Untersuchungen nachgewiesen, dass Ovarialhormone der folliculären Phase bei Frauen zu einer stärkeren Aktivierung der Amygdala beim Erkennen emotionaler Gesichtsausdrücke beitragen [15]; Testosteronspiegel bei Männern korrelieren hingegen mit einer stärkeren Mandelkernaktivierung bei der Reaktion auf Furcht und Ärger [16]. Auch dysphorische Gefühle und Reaktionsweisen im Rahmen des prämenstruellen Syndroms, das Gemeinsamkeiten mit depressiver Symptomatik aufweist, werden mit solchen endokrinen Einflüssen auf limbische Funktionen erklärbar. Auf genetischer Ebene wurde nachgewiesen, dass Polymorphismen des Östrogen-induzierbaren Neuropeptids Galanin nur bei Frauen mit dem Auftreten von Angststörungen und Depression assoziiert sind [17].

Angesichts dieser Geschlechtsdifferenzen in Struktur und Funktion emotional relevanter Hirnregionen erscheint die

Frage gerechtfertigt, ob der klinischen Andersartigkeit depressiver Ausdrucksformen bei Männern und Frauen neben psychosozialen Determinanten auch unterschiedliche neuro-pathologische Substrate zugrunde liegen. Die mittlerweile zahlreichen hirnbioologischen Untersuchungen zur Depression einschließlich bildgebender Verfahren sparten diese Frage weitgehend aus, was nicht verwundert, da in den gängigen Lehrbüchern der Psychiatrie von einem geschlechtshomogenen Symptompektrum der Depression ausgegangen wird.

In jüngster Vergangenheit konnten mittels strukturbildgebender Verfahren und morphometrischer Studien an postmortalen Gehirnen subtile, aber statistisch signifikante Veränderungen der Hirnstruktur affektiv Erkrankter aufgezeigt werden [18]. Betroffen sind vor allem phylogenetisch alte Strukturen wie Nc. accumbens, Hypothalamus und Basalganglien, welche für motiviertes Verhalten und das Aufsuchen belohnungsrelevanter Situationen wichtig sind. Dadurch wird ein Teil des für affektive Erkrankungen typischen Symptompektrums wie Interessenverlust, Anhedonie und Antriebsarmut erklärbar [19]. Zum derzeitigen Stand der neurobiologischen Depressionsforschung sei auf einschlägige Übersichtsarbeiten verwiesen [18–20].

■ Vergleich histopathologischer Korrelate depressiver Syndrome bei Männern und Frauen

Schwerpunkt unserer bisherigen Forschungstätigkeit war die Erforschung histopathologischer Korrelate psychotischer und affektiver Störungen in *Post-mortem*-Gehirnen. Eine einfache Methode hierfür ist die Bestimmung von Arealvolumina durch Flächenmessung der interessierenden Regionen in Hirnschnittserien. Ergebnisse für schizophrene und depressive Erkrankungen wurden bereits mehrfach veröffentlicht [21–23], es fand jedoch noch keine getrennte Analyse der Krankheitseffekte in männlichen und weiblichen Gehirnen statt. Die bisherigen Daten wurden deshalb in der vorliegenden Studie erstmals auf Geschlechtsdifferenzen hin analysiert.

■ Material und Methode

Insgesamt wurden 43 Gehirne (20 Fälle mit affektiven Störungen, 23 neuropsychiatrisch unauffällige Vergleichsindividuen) der Magdeburger Hirnsammlung untersucht. Uni- und bipolare Depression wurden aus Gründen der Stichprobengröße zusammengefasst. Die Obduktion und Entnahme der Hirne erfolgte gemäß den gesetzlichen Grundlagen und Richtlinien der Ethikkommission der Universität Magdeburg. Die demographischen Daten der Patientengehirne und Vergleichsfälle ohne neuropsychiatrische Erkrankung sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die verwendeten Hirne wurden hinsichtlich Geschlecht, Alter, der Autolysezeit und der Fixationsdauer so zusammengestellt, dass zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede vorlagen mit Ausnahme der Fixationszeit, die bei den Depressionsgehirnen länger war ($p = 0,05$). Mittels Korrelationsberechnungen und Multivarianzanalyse konnte je-

Tabelle 1: Demographische Daten der untersuchten depressiven Gehirne und der Kontrollgruppe.

Demographische Daten	Kontrollfälle	Depression	Differenzstatistik	
			Relative Differenz	p
Anzahl	23	20	–	–
Alter (Jahre)	49,9 ± 11,6	50,5 ± 12,7	1,1 %	0,88
Geschlecht (w/m)	14/9	12/8	–	0,95
Autolyse (h)	34,5 ± 21,5	37,6 ± 21,4	9,1 %	0,64
Fixation (Tage)	355,4 ± 277,9	822,6 ± 972,0	231,5 %	0,05
Gehirngewicht (g)	1284,0 ± 149,1	1355,1 ± 144,0	5,5 %	0,12
Krankheitsdauer (Jahre)	–	11,3 ± 8,2	–	–

doch ein Einfluss der Fixationszeit auf die ermittelten Signifikanzwerte ausgeschlossen werden. Von allen Fällen lag eine umfangreiche klinische Dokumentation einschließlich Krankheitsdauer sowie Dosis und Art antidepressiver Medikation vor. Ausschlusskriterien waren andere komorbide neuropsychiatrische Erkrankungen, insbesondere hirnorganische Psychosynonyme und Alkoholismus, sowie chronisch auszehrende terminale Erkrankungen. Detaillierte Beschreibungen der Anfertigung der Ganzhirnschnittserien und morphometrischen Methode (Paraffineinbettung, Schrumpfungsfaktor, Schnittdicke 20 mm, Markscheiden-Nissl-Kombinationsfärbung, anatomische Abgrenzkriterien, Planimetrie, Statistik) finden sich in unseren früheren Arbeiten [21–23].

Die nachstehend aufgeführten Ergebnisse beinhalten erstmals eine Analyse der Messergebnisse getrennt nach Frauen und Männern.

■ Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Signifikante Ergebnisse sowie deutliche Trends sind zusätzlich in den Abbildungen 1–6 veranschaulicht, wobei die Volumina als Mittelwerte aus beiden Hemisphären berechnet wurden.

Signifikante geschlechtsübergreifende Diagnoseeffekte im Sinne verkleinerter Volumina in der Depressionsgruppe insgesamt fanden sich auch nach Kovariation zum Hirngewicht für den Nucleus accumbens (Abb. 3), den Thalamus, den Hypothalamus (Abb. 5) sowie für das Volumen der Basalganglien, in dem die Volumina für das innere und äußere Pallidum, Caudatum und Putamen zusammengefasst sind (Abb. 6). Die Amygdala (Abb. 2) zeigte einen nicht signifikanten Trend zur Volumenverminderung bei Depressiven, ebenso der Hippokampus und das basale limbische Endhirn, womit hier eine Struktur des hinteren Orbitalhirns bezeichnet wird, die unter der Commissura anterior ausgemessen wurde und an den vorderen Hypothalamus angrenzt (Abb. 4, 7). Alle Strukturen der Basalganglien und des Zwischenhirns waren bei den erkrankten Individuen geschlechtsübergreifend insgesamt im Mittel um 10–17 % kleiner.

Signifikante Geschlechtsunterschiede, die diagnoseunabhängig waren und ebenfalls mit dem Hirngewicht kovariert wurden, fanden sich für den Nc. accumbens (Abb. 3) und das basale limbische Endhirn (basaler posteriorer frontaler Ab-

schnitt unter den Fornix) (Abb. 4, 7) bei marginal signifikanten Volumenminderungen für den Mandelkern (Abb. 2) und das externe Pallidum. Diese Strukturen waren auch in Relation zu dem um 12 % signifikant geringeren Hirngewicht bei Frauen kleiner als bei Männern.

Die statistische Analyse der Interaktion von Diagnose und Geschlecht, womit beurteilt werden kann, ob das Ausmaß der histopathologischen Veränderungen zwischen männlichen und weiblichen Patienten differiert (letzte Spalte in Tab. 2), erbrachte nur für den Hypothalamus einen nicht-signifikanten Trend in die Richtung, dass Männer hier etwas stärker von der Volumenreduktion betroffen sind als Frauen (Abb. 5).

Die umfangreichen Korrelationsanalysen zur Autolyse- und Fixationsdauer, zur Krankheitsdauer, Medikationsdosis und -dauer ergaben keinen Einfluss dieser möglicherweise konfundierenden Variablen auf die Ergebnisse der Differenzstatistik.

■ Diskussion

Die vorliegenden Daten bestätigen nicht nur die bekannten Geschlechtsdifferenzen der Hirngewichte sondern auch in Relation zum Hirngewicht bei Frauen kleinere Hirnstrukturvolumina mehrerer subkortikaler Areale des limbischen Systems und der Basalganglien. Der deutlichste Unterschied findet sich in dem im hinteren Teil des Orbitalhirns gelegenen basalen limbischen Endhirn, das unter der Commissura anterior ausgemessen wurde und an den Nc. accumbens und vorderen Hypothalamus angrenzt (Abb. 7). In direkter Nachbarschaft hierzu befinden sich diejenigen Kerngebiete des Hypothalamus, für die bereits ein deutlicher Geschlechtsdimorphismus beschrieben wurde im Sinne größerer Volumina und Zellzahlen bei Männern [2, 3]. Diese Regionen sind unter anderem für die neuronale Steuerung sexuellen Verhaltens relevant. Der morphologisch und funktionell mit dieser basalen limbischen Hirnregion ebenfalls eng zusammenhängende Nc. accumbens ist für intrazerebrale Belohnungsprozesse von zentraler Bedeutung.

Nicht ausgemessen in dieser Studie wurden Kortexareale. Aus struktur- und funktionskernspintomographischen Untersuchungen ist aber bekannt, dass Frauen nicht nur relative größere kortikale Sprachareale, sondern auch einen relativ zum Mandelkern größeren und besser aktivierbaren zingulären Kortex

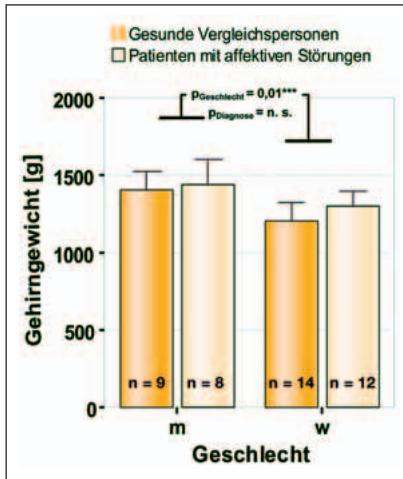


Abbildung 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Hirngewichte für die neuropsychiatrisch unauffälligen Vergleichsfälle und Depressive. m = Männer, w = Frauen. Die p-Werte sind separat für Diagnoseeffekte und Geschlechtsdifferenzen angegeben

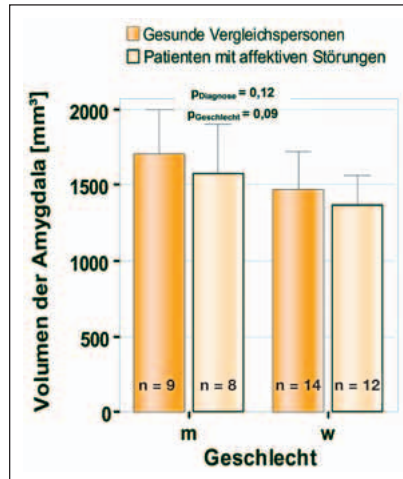


Abbildung 2: Mittelwerte und Standardabweichungen des Mandelkernvolumens für Vergleichsfälle und Depressive. m = Männer, w = Frauen

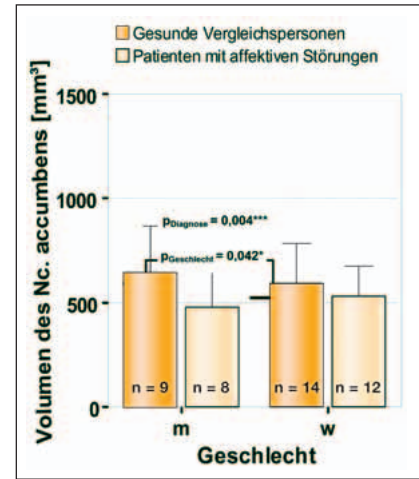


Abbildung 3: Mittelwerte und Standardabweichungen des Volumens des Nucleus accumbens für Vergleichsfälle und Depressive. m = Männer, w = Frauen

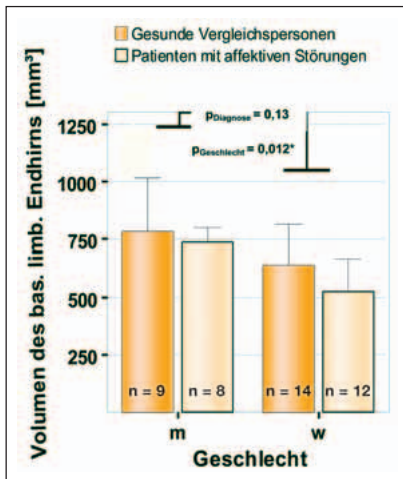


Abbildung 4: Mittelwerte und Standardabweichungen des Volumens des basalen limbischen Endhirns für Vergleichsfälle und Depressive. m = Männer, w = Frauen

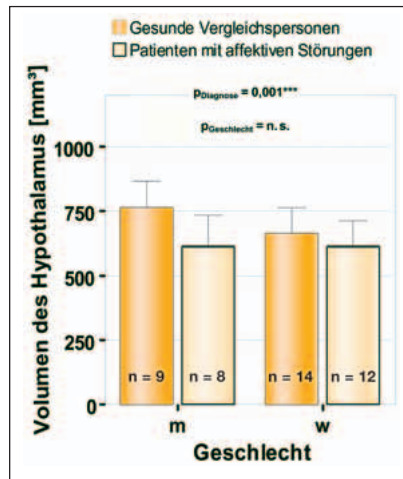


Abbildung 5: Mittelwerte und Standardabweichungen des Volumens des Hypothalamus für neuropsychiatrisch unauffällige Vergleichsfälle und Depressive. m = Männer, w = Frauen

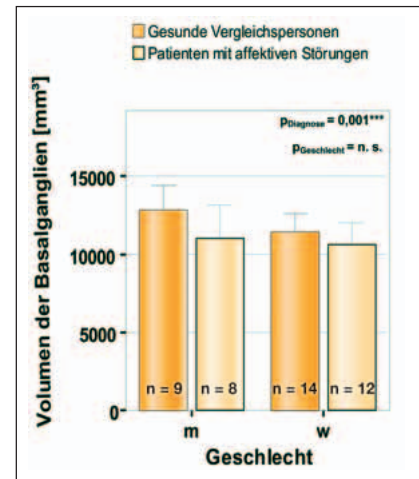


Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen des Volumens der Basalganglien (addierte Volumina von Pallidum, Caudatum und Putamen) für Vergleichsfälle und Depressive. m = Männer, w = Frauen

aufweisen, was mit einer besseren Kontrollfähigkeit negativer Emotionen in Verbindung gebracht wurde [8].

Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass bei einem Trend zu leicht höheren Hirngewichten bei Depressiven (+5 %) der Schwerpunkt in der Strukturpathologie Depressiver in den Basalganglien und im Zwischenhirn liegt, am ausgeprägtesten im Nc. accumbens und Hypothalamus. Der Nc. accumbens ist eine zentrale Schaltstation des intrazerebralen Belohnungssystems, das für motiviertes Verhalten und psychisches Wohlbefinden verantwortlich ist [19]. Der Hypothalamus ist die zerebrale Konvergenzstelle der neuronalen Netzwerke, die für die Stressverarbeitung zuständig sind [24]. Eine Pathologie dieser Zwischenhirnregion macht die verminderte Stressresistenz bei depressiven Störungen verständlich.

Die bei affektiven Störungen betroffenen Strukturen der Basalganglien und des Zwischenhirns sind intensiv mit kortika-

len Regionen und den Transmittersystemen des Hirnstamms vernetzt, die für die emotionale Regulation wichtig sind, vor allem mit dem medialen und orbitofrontalen Präfrontalkortex, den Amygdalae und der dopaminergen Area tegmenti ventralis. Neben einer sich verstärkenden glutamatergen („feed forward“) Modulation steht die Amygdala intensiv über ihre basolateralen und zentralen Kerngruppen in GABAergen, negativen inhibitorischen („feed back“) Schleifen mit allen anderen genannten subkortikalen Strukturen in Verbindung [25]. In dieser Funktion ist sie an der Entstehung und Aufrechterhaltung verstärkter Angstkreisläufe in der Pathogenese affektiver Störungen beteiligt. Die gestörte Verarbeitung positiver Verstärker sowie deren hedonischer Qualitäten findet primär im dopaminergen Mittelhirn, dem ventralen Tegmentum sowie dessen ventrostriatalen Projektionsarealen, dem ventralen Striatum, vor allem im Nucleus accumbens, statt [20].

Bei depressiven Patienten sind histopathologische Veränderungen sowohl der Glia- als auch der Nervenzellen in Form

verkleinerter Somata beschrieben worden [26]. Obwohl man für die Amygdala viele Hinweise auf eine Hyperaktivität unter emotionaler Stimulation bei affektiven Störungen finden konnte, gibt es nur wenige Berichte über histopathologische Auffälligkeiten [27]. In der vorliegenden Untersuchung gab es nur einen schwachen Trend zur Volumenminderung (-7 %) bei den Patienten. Für bipolare Patienten wurden in MRT-Untersuchungen Volumenminderungen der Amygdala beschrieben, die durch Medikation mit Lithium reversibel waren [28].

Die wichtigste Frage dieser morphometrischen Analyse von Strukturvolumina bei Depressiven, nämlich ob es krankheitsbedingte Geschlechtsdifferenzen von Hirnstrukturdefiziten gibt, muss verneint werden. Alle p-Werte, die die Interaktion von Diagnose und Geschlecht analysierten, lagen außerhalb des Signifikanzniveaus. Ein marginaler Trend zu einem etwas ausgeprägteren Gewebsdefizit bei depressiven Männern fand sich nur für den Hypothalamus.

Die Interpretation dieses weitgehend negativen Resultats hinsichtlich krankheitsabhängiger Geschlechtsdifferenzen ist darin zu sehen, dass Strukturvermessungen auf makroskopischer Ebene, die für den Nachweis diagnosebedingter Differenzen nicht nur bei depressiven Störungen, sondern auch bei Schizophrenen durchaus geeignet sind, für die Erfassung der subtilen hirnbioologischen Unterschiede zwischen depressiven Syndromen bei Männern und Frauen nicht sensitiv genug sind.

Die unterschiedliche Qualität depressiver Symptomatik bei Männern und Frauen könnte auch damit zusammenhängen, dass sich Geschlechtsunterschiede in der Funktionsweise des für die Affektregulation wichtigen serotonergen Systems finden und Wechselwirkungen zwischen Geschlechtshormonen, insbesondere zwischen dem Östrogen- und Serotonin-Metabolismus bestehen [29]. Ein weiteres Indiz für eine tatsächlich verschiedene Neurobiologie männlicher und weiblicher Depression ist das unterschiedliche Ansprechen auf Antidepressiva.

Tabelle 2: Hirnstrukturvolumina in mm³ (Mittelwerte beider Hemisphären). Differenzstatistik (ANCOVA). Kovarianz zu Hirngewicht und Fixationsdauer.

	Diagnose	Männer (Mw ± SD)	Frauen (Mw ± SD)	Diagnose (rel. Diff.) (p)	Geschlecht (rel. Diff.) (p)	Geschlecht × Diagnose (p)
Gehirngewicht (g)	Dep	1441,0 ± 163,3	1297,8 ± 99,5	5,54 %	-11,98 %	0,475
	Ges	1404,3 ± 117,2	1206,6 ± 112,7	0,099	0,000*	
Limbische Strukturen						
Amygdala	Dep	1577,1 ± 321,8	1363,5 ± 200,1	-7,12 %	-13,77 %	0,956
	Ges	1705,1 ± 289,4	1466,6 ± 254,1	0,124	0,089	
Hippokampus	Dep	3326,6 ± 637,2	3362,5 ± 656,4	-6,68 %	-4,88 %	0,410
	Ges	3821,8 ± 941,0	3437,3 ± 374,0	0,059	0,635	
Nc. accumbens	Dep	480,2 ± 198,4	535,4 ± 144,3	-16,63 %	-10,43 %	0,537
	Ges	646,3 ± 221,0	596,0 ± 185,8	0,004*	0,042*	
Basales limbisches Endhirn	Dep	735,7 ± 65,4	524,7 ± 141,0	-12,49 %	-23,47 %	0,533
	Ges	784,7 ± 234,5	638,9 ± 176,5	0,135	0,012*	
Diencephale Strukturen						
Thalamus	Dep	7403,0 ± 1676,8	6772,5 ± 1224,2	-8,45 %	-10,75 %	0,717
	Ges	8317,8 ± 987,6	7258,4 ± 928,6	0,021*	0,464	
Hypothalamus	Dep	613,9 ± 121,5	615,1 ± 97,7	-12,75 %	-7,23 %	0,175
	Ges	765,9 ± 102,3	664,9 ± 101,6	0,001*	0,924	
Basalganglien						
Caudatum	Dep	4024,0 ± 754,1	3974,0 ± 604,9	-8,3 %	-1,32 %	0,815
	Ges	4392,9 ± 678,7	4331,4 ± 590,6	0,020*	0,270	
Putamen	Dep	4952,4 ± 1005,7	4631,7 ± 650,3	-11,3 %	-11,66 %	0,262
	Ges	5944,2 ± 797,9	4994,8 ± 603,5	0,001*	0,429	
Pallidum internum	Dep	444,8 ± 123,9	398,1 ± 77,0	-11,49 %	-11,66 %	0,893
	Ges	510,3 ± 83,8	445,6 ± 70,5	0,016*	0,509	
Pallidum externum	Dep	1088,5 ± 244,5	943,9 ± 149,2	-11,93 %	-17,07 %	0,425
	Ges	1297,3 ± 228,2	1034,8 ± 103,3	0,000*	0,171	
Gesamt	Dep	10.989,9 ± 2126,3	10.619,7 ± 1393,1	-9,86 %	-7,4 %	0,434
	Ges	12.791,1 ± 1629,3	11.402,6 ± 1233,2	0,001*	0,800	

SD: Standardabweichung; Dep: Uni- und bipolar Depressive (n = 20); Ges: Gesunde Kontrollgruppe (n = 23)

* Design: Konstanter Term + Gehirngewicht + Diagnose + Geschlecht + Diagnose × Geschlecht

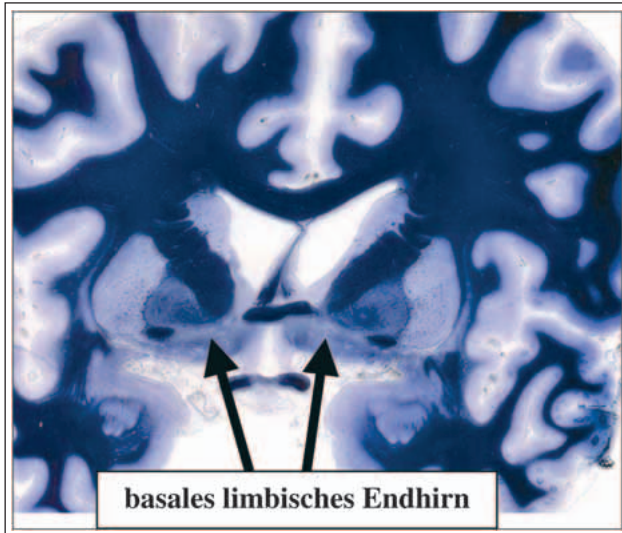


Abbildung 7: Koronarschnitt durch ein menschliches Gehirn auf Höhe der Commissura anterior (Marscheiden-Nissl-Kombinationsfärbung). Die Pfeile markieren das Hirnareal, das die größten Geschlechtsdifferenzen aufweist.

siva: Bei Männern sollen trizyklische Antidepressiva wie Imipramin erfolgreicher sein, bei Frauen hingegen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Monoaminoxidase- (MAO-) Hemmer [11].

Eine Einschränkung der statistischen Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist wie bei allen *Post-mortem*-Studien die naturgemäß geringe Fallzahl. Dass größere Stichprobenumfänge signifikante, geschlechtsspezifische krankheitsbedingte Unterschiede ergeben könnten, erscheint aber unwahrscheinlich, da die *p*-Werte hierzu für fast alle untersuchten Hirnregionen weit außerhalb des Signifikanzbereichs lagen.

Es ist deshalb anzunehmen, dass die klinischen Unterschiede depressiver Erscheinungsformen zwischen den Geschlechtern ihre neurobiologischen Korrelate eher auf hormoneller und transmitterchemischer Ebene haben – zusätzlich zu dem Einfluss genderspezifischen sozialen Rollenverhaltens.

■ Danksagung

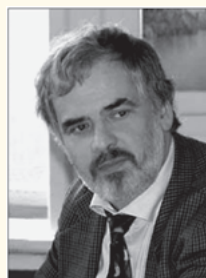
Herrn Henrick Dobrowolny danke ich für die statistische Aufarbeitung der Daten und die Anfertigung der Diagramme und Tabellen.

Der Autor verneint Interessenkonflikte.

Professor Dr. Bernhard Bogerts

1968–1974 Studium der Medizin an den Universitäten Köln und Düsseldorf. 1978–1984 am C.u.O.Vogt-Institut für Hirnforschung der Universität Düsseldorf, ab 1984 als Oberarzt an der Psychiatrischen Klinik der Universität Düsseldorf. 1988 Habilitation. 1989–1990 am Department of Psychiatric Research, Long Island Jewish Medical Center, New York. Seit 1994 Ordinarius für Psychiatrie an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Forschungsschwerpunkte: Neurobiologische Grundlagen von schizophrenen und affektiven Störungen, hirnbio- logische Korrelate von Gewalttaten.



■ Relevanz für die Praxis

Depressive Syndrome haben nicht nur psychosoziale sondern häufig auch hirnbio- logisch diagnostizierbare Ursachen, die mittels bildgebenden sowie endokrinologischen und internistischen Methoden differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden sollten.

Die auf mehreren Ebenen nachgewiesenen subtilen Geschlechtsdifferenzen in Hirnstruktur und -funktion legen nahe, dass den unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen von depressiven Syndromen bei Männern und Frauen auch differierende neurobiologische Prozesse zugrunde liegen können. Auf neurohormoneller und transmitterchemischer Ebene wurden solche Unterschiede auch nachgewiesen, auf makroskopisch-hirnanatomischer Ebene sind geschlechtsspezifische Krankheitseffekte aber mit den derzeit verfügbaren Methoden nicht erkennbar. Jedoch kann die Kenntnis hirnbio- logischer Geschlechtsdifferenzen, insbesondere in den Hirnregionen, die für die emotionale und vegetative Steuerung zuständig sind, dazu beitragen, die in vielen Bereichen differierende Psychopathologie von Frauen und Männern nicht nur vor dem Hintergrund psychosozialer sondern auch neurobiologischer Gegebenheiten zu sehen.

Literatur:

1. Sakuma Y. Gonadal steroid action and brain sex differentiation in the rat. *J Neuroendocrinol* 2009; 21: 410–4.
2. Hofman MA, Swaab DF. The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: a comparative morphometric study. *J Anat* 1989; 164: 55–72.
3. Swaab DF, Gooren LJ, Hofman MA. Brain research, gender and sexual orientation. *J Homosex* 1995; 28: 283–301.
4. Dekaban AS, Sadovsky D. Changes in brain weights during the span of life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurology* 1978; 4: 345–56.
5. Chen X, Sachdev PS, Wen W, Anstey KJ. Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44–48 years: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2007; 36: 691–9.
6. Allen JS. Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *Neuroimage* 2003; 18: 880–94.
7. Koch K, Pauly K, Kellermann T, Seifert NY, Reske M, Backes V, Stöcker T, Shah NJ, Amunts K, Kircher T, Schneider F, Habel U. Gender differences in the cognitive control of emotion: an fMRI study. *Neuropsychologia* 2007; 45: 2744–54.
8. Meyer-Lindenberg A. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 6269–74.
9. Spreckelmeyer KN, Krach S, Kohls G, Rademacher L, Irmak A, Konrad K, Kircher T, Gründer G. Anticipation of monetary and social reward differentially activates mesolimbic brain structures in men and women. *SCAN* 2009; 4: 158–65.
10. Wang J, Korczykowski M, Rao H, Fan Y, Pluta J, Gur RC, McEwen BS, Detre JA. Gender difference in neural response to psychological stress. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007; 2: 227–39.
11. Gorman JM. Gender differences in depression and response to psychotropic medication. *Gen Med* 2006; 3: 93–109.
12. Möller-Leimkühler AM. Depression – überdiagnostiziert bei Frauen, unterdiagnostiziert bei Männern? *Gynäkologe* 2008; 41: 381–7.
13. Möller-Leimkühler A. Depression in men: stress, risk factors and symptoms. *MMW Fortschr Med* 2009; 151: 31–3.
14. Van de Velde S, Bracke P, Levecque K. Gender differences in depression in 23 European countries – Cross-national variation in the gender gap in depression. *Soc Sci Med* 2010; 71: 305–13.
15. Derntl B, Windischberger C, Robinson S, Lamplmayr E, Kryspin-Exner I, Gur RC, Moser E, Habel U. Facial emotion recognition and amygdala activation are associated with menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 1031–40.
16. Derntl B, Windischberger C, Robinson S, Kryspin-Exner I, Gur RC, Moser E, Habel U. Amygdala activity to fear and anger in healthy young males is associated with testosterone. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 687–93.
17. Unschuld PG, Ising M, Roeske D, Erhardt A, Specht M, Kloiber S, Uhr M, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB. Gender-specific association of galanin polymorphisms with HPA-axis dysregulation, symptom severity, and antidepressant treatment response. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1583–92.

18. Baumann B, Bogerts B. Neuroanatomical studies on bipolar disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 2001; 41: s142–s147.
19. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neuro-circuitry of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213: 93–118.
20. Bogerts B, Walter M. Funktionell-neuro-anatomische und neuropathologische Grundlagen psychischer Erkrankungen. In: Möller HJ, Laux G, Deister A (Hrsg). *Psychiatrie und Psychotherapie*. 4. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg (im Druck).
21. Bogerts B, Falkai P, Haupts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, Heinzmann U. Post mortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics: Initial results from a new brain collection. *Schizophr Res* 1990; 3: 295–301.
22. Baumann B, Danos P, Krell D, Diekmann S, Leschinger A, Stauch R, Wurthmann C, Bernstein HG, Bogerts B. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 71–8.
23. Biela H, Trübner K, Krell D, Agelink MW, Bernstein HG, Stauch R, Mawrin C, Danos P, Gerhard L, Bogerts B, Baumann B. Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders A postmortem study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 401–12.
24. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev* 2008; 57: 531–53.
25. Walter M, Henning A, Grimm S, Schulte RF, Beck J, Dydak U, Schnepf B, Boeker H, Boesiger P, Northoff G. The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 478–86.
26. Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 545–53.
27. Berretta S, Pantazopoulos H, Lange N. Neuron numbers and volume of the amygdala in subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 884–93.
28. Savitz J, Nugent AC, Bogers W, Liu A, Sills R, Luckenbaugh DA, Bain EE, Price JL, Zarate C, Manji HK, Cannon DM, Marrett S, Charney DS, Drevets WC. Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: the impact of medication. *Neuroimage* 2010; 49: 2966–76.
29. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 839–50.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)