

**Einfluss des Serotonintransporter- und Brain Derived
Neurotrophic Factor-Gens auf das Amygdalavolumen als
Endophänotyp der Depression**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Julia Miriam Gabriele Eich geb. Boy
aus Bonn

2014

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Astrid Zobel
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Henning Boecker

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.07.2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Universitätsklinikums Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Maier

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	8
2. Grundlagen der Depression	10
2.1 Definition, Klinik und Diagnostik	10
2.2 Epidemiologie und Burden of disease	12
2.3 Ätiopathogenetische Faktoren	14
2.3.1 Psychosoziale Theorien	15
2.3.2 Neurobiologische Faktoren	16
2.3.2.1 Neuroendokrine Faktoren	16
2.3.2.2 Neurobiochemische Faktoren	17
2.3.2.3 Monoaminmangelhypothese	17
2.3.2.2.2 Neuroplastizitätshypothese	19
2.4 Exkurs: Therapie	21
2.5 Genetik ätiopathogenetischer Faktoren	23
2.5.1 Methoden zur Identifikation von Kandidaten- bzw Risikogenen	24
2.5.2 Das Endophänotypenkonzept	27
2.5.3 Das Serotonintransportergen SLC6A4	28
2.5.3.1 Befunde zum 5-HTTLPR- und rs25531-Polymorphismus	30
2.5.4 Das BDNF-Gen	33
2.5.4.1 Befunde zum rs6265-Polymorphismus	34
2.6. Hirnmorphologische Korrelate	36
2.6.1 Bildgebende Verfahren in der Depressionsforschung	36
2.6.2 Bildgebungsbefunde zur Amygdala	39
2.6.2.1 Neuroanatomie und Funktion	39
2.6.2.2 Funktionelle Bildgebungsbefunde	41
2.6.2.3 Morphologische Bildgebungsbefunde	43
2.7 Fragestellung	45
3. Methodik	47
3.1 Untersuchte Patienten und Kontrollen	47
3.1.1 Patientenstichprobe	47
3.1.2 Kontrollstichprobe	48
3.2 Molekulargenetik	49
3.2.1 SLC6A4 (5-HTTLPR und rs25531)	50
3.2.2 BDNF (rs6265)	52
3.3 Amygdalavolumetrie	54
3.4 Statistische Auswertung	56

4.	Ergebnisse	59
4.1	Deskription der Stichprobe	59
4.2	Verteilung der BDNF- und SLC6A4-Genotypen in Patienten-/ Kontrollstichprobe	61
4.2.1	Genotypfrequenzen	62
4.2.2	Gruppierte Genotype	67
4.2.3	Kombinierte Genotypen	72
4.3	Untersuchung des Amygdalavolumens	75
4.3.1	Vergleich Patienten-/Kontrollstichprobe	75
4.3.2	Vergleich von Subgruppen innerhalb der Patientenstichprobe	79
4.3.2.1	Erkrankungsdauer und Amygdalavolumen	79
4.3.2.2	Schwere der Erkrankung und Amygdalavolumen	80
4.3.2.3	Medikation und Amygdalavolumen	82
4.4	Assoziation der BDNF- und SLC6A4-Genotypen mit dem Amygdalavolumen	87
4.4.1	Ungruppierte Genotypen	87
4.4.2	Gruppierte Genotypen	90
4.4.3	Kombinierter Genotyp	93
5.	Diskussion	97
5.1	Verteilung der BDNF- und SLC6A4-Genotypen	97
5.2	Untersuchung des Amygdalavolumens	102
5.2.1	Vergleich Patienten-/Kontrollstichprobe	102
5.2.2	Vergleich von Subgruppen innerhalb der Patientenstichprobe	105
5.3	Assoziation der BDNF- und SLC6A4-Genotypen mit dem Amygdalavolumen	110
6.	Zusammenfassung	115
	Anhang	119
A1	Abbildungsverzeichnis	119
A2	Tabellenverzeichnis	123
A3	SPSS-Output mit Deskriptiver Statistik zu 4.4.1	126
A4	SPSS-Output mit Deskriptiver Statistik zu 4.4.2	135
	Literaturverzeichnis	140
	Danksagung	157
	Lebenslauf	158

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adreno-corticotropes Hormon oder Corticotropin
AM	Arithmetisches Mittel
ANOVA	Analysis of variance
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
BOLD	Blood-oxygen-level-dependent
bp	Basenpaare
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CBF	Cerebral blood flow
CREB	cAMP-Response Binding Protein
CRH	Corticotropin-Relasing-Hormon oder Corticoliberin
CT	Computertomographie
df	Degrees of Freedom (engl.: Freiheitsgrade)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: deoxyribonucleic acid)
DEX/CRH-Test	kombinierter Dexamethason/CRH-Test
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DST	Dexamethason-Suppressionstest
FFE	Fast Field Echo (MRT-Sequenz)
fmRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FST	erzwungener Schwimmtest (engl.: forced swim test)
GABA	γ -Aminobuttersäure (engl.: Gamma-aminobutyric acid)
HAM-D	Hamilton Depressionsskala
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis
5-HT	5-Hydroxytryptamin oder Serotonin
5-HTT	Serotonintransporter
5-HTTLPR	Serotonin-Transporter-Length-Polymorphic-Region
5-HTR 2A	Serotoninrezeptor 2A
ICD-10	International Classification of Diseases and related Health Problems

kb	Kilobasen
KLE	Kritisches Lebensereignis
L-Allel (L_G-Allel, L_A-Allel)	langes Allel des 5-HTTLPR (Mit Guanin respektive Adenosin)
LAV	linkes Amygdalavolumen, relativiert zum Gesamthirnvolumen
LTP	Langzeitpotenzierung (engl.: Long-term potentiation)
MAO	Monoaminoxidase
mBDNF	reifer BDNF (engl.: mature)
Met-Allel	für Methionin kodierendes Allel des BDNF
MHPG	3-Methoxy-4-Hydroxyphenylethylenglycol oder Vanillinmandelsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NaSSA	noradrenerg und spezifisch serotonerges Antidepressivum
NGF	Nerve growth factor
NT	Neurotrophin
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronenemissionstomographie
proBDNF	BDNF-Vorläuferprotein
PFC	präfrontaler Kortex
RAV	rechtes Amygdalavolumen, relativiert zum Gesamthirnvolumen
RFLP	Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen
ROI	Region of Interest
S-Allel	kurzes Allel des 5-HTTLPR (engl.: short)
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
sgACC	Subgenual gelegener Anteil des anterioren Gyrus cinguli (engl.: subgenual anterior cingulate cortex)
SKID	strukturiertes klinisches Interview für DSM-IV
SLC6A4	Gen des Serotonintransporters
SNP	Einzelnucleotidpolymorphismus (engl.: single nucleotid polymorphism)
SNRI	Selektiver Noradrenalin- Reuptake Inhibitor (engl.: Wiederaufnahmehemmer)
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie
SSNRI	Selektiver Serotonin- und Noradrenalin- Reuptake Inhibitor

SSRI	Selektiver Serotonin- Reuptake Inhibitor
TCA	Trizyklisches Antidepressivum
TE	Echozeit (engl.: time of echo)
TPH	Tryptophanhydroxylase
TR	Wiederholungszeit (eng.: time of repetition)
Val-Allel	für Valin kodierendes Allel des BDNF
VNTR	Variable number of tandem repeats
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Die Depression gehört heute laut Weltgesundheitsorganisation zu den weltweit häufigsten psychischen Erkrankungen (Mathers, 2008). Neben dem Leid der Betroffenen ergibt sich aus der Häufigkeit der Erkrankung auch für die Gesellschaft eine hohe sozioökonomische Bedeutung. Die Depression verursacht wie andere chronische psychische und somatische Erkrankungen hohe Kosten für das Gesundheitssystem (Cassano und Fava, 2002). Dieser hohe wirtschaftliche Schaden hat in Verbindung mit steigenden Prävalenzraten in den letzten Jahren dazu beigetragen, dass die genauen Entstehungsmechanismen dieser Erkrankung ständig im Focus der Wissenschaft stehen. Ziel dieser Untersuchungen ist es, in Zukunft im Rahmen personalisierter Medizin individuelle, an der Pharmakogenetik orientierte Therapiekonzepte zu erstellen und somit die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie zu erhöhen (Horstmann, 2009).

Die Molekulargenetik gehört zu den häufig eingesetzten Methoden der Ätiologieforschung. Die Befunde von genetischen Assoziationsstudien sind allerdings nicht immer eindeutig. Zwei vielfach im Zusammenhang mit Depression untersuchte Gene sind das Gen des Serotonin-Transporters (SLC6A4) und das Gen des Wachstumsfaktors BDNF (Levinson, 2006; Verhagen, 2010). Ebenfalls häufig in der Ätiologieforschung eingesetzt werden bildgebende Verfahren zur Untersuchung hirmorphologischer, respektive -funktioneller Korrelate der depressiven Störung (Drevets, 2000). Die Amygdala gilt nach den Ergebnissen dieser Studien als bedeutende Hirnstruktur im Kontext mit Depression.

Die Kombination der beiden genannten Verfahren in Form der sogenannten genetischen Bildgebung bietet gänzlich neue Möglichkeiten: Die Schwierigkeiten, die die Detektion einzelner Geneffekte anhand klinischer Erscheinungsformen mit sich bringt, können unter Einbezug bildgebender Befunde als biologisches Korrelat genetischer Grundlagen, einem sogenannten Endophänotyp, umgangen werden (de Jonghe, 2008; Zobel und Maier, 2004). Auch die Auswirkungen komplexer Gen-Gen-Interaktionen können auf diese Art und Weise analysiert werden.

Die vorliegende Arbeit wird als erste die Interaktion des SLC6A4 mit BDNF und ihren Einfluss auf das Amygdalavolumen in einer Stichprobe untersuchen, die sich aus gesunden Probanden und depressiven Patienten zusammensetzt.

Im ersten Untersuchungsschritt wird zunächst eine Assoziationsanalyse für die beiden Kandidatengene und Depression durchgeführt. Im zweiten Schritt der Untersuchung wird geprüft, ob die depressive Störung, wie vorbeschrieben, mit einem kleineren Volumen der Amygdala

einhergeht. Da in vielen bisherigen Studien Unterschiede klinischer Variablen innerhalb der Patientenstichprobe wenig und in inhomogener Weise berücksichtigt wurden, wird im Rahmen einer Subgruppenanalyse außerdem untersucht, ob Faktoren wie die Dauer und Schwere der Erkrankung sowie die medikamentöse Therapie einen Einfluss auf das Amygdalavolumen haben. Schließlich wird im dritten Untersuchungsschritt der Frage nachgegangen, ob die in der Literatur beschriebenen Risikogenotypen des SLC6A4 und des BDNF mit einer Verkleinerung des Amygdalavolumens assoziiert sind.

Im folgenden Kapitel werden zunächst die theoretischen Hintergründe zur Epidemiologie und Ätiologie der Depression vorgestellt und schließlich nach Vorstellung empirischer Befunde zu Genetik und morphologischen Korrelaten der Erkrankung die Fragestellung der Arbeit entwickelt. Anschließend erfolgt die Darstellung der Methodik und der Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsschritte, die abschließend vor dem Hintergrund des derzeitigen Forschungsstandes diskutiert und bewertet werden.

2. Grundlagen der Depression

In den folgenden Abschnitten werden zunächst klinische Charakteristika und epidemiologische Gesichtspunkte sowie der bisherige Stand der Forschung zu pathogenetischen Faktoren der unipolaren Depression erläutert. Aufgrund ihrer Bedeutung für diese Arbeit soll auf die genetischen Aspekte der Ätiologie und die hirnmorphologischen Korrelate der Depression dabei im Besonderen eingegangen werden.

2.1 Definition, Klinik und Diagnostik

Die Depression gehört zu den affektiven Störungen, welche durch krankhafte Veränderung der Stimmung gekennzeichnet sind. Der Begriff der Depression leitet sich aus dem lateinischen Wort „deprimere“ ab, was „herab-“, bzw. „niederdrücken“ bedeutet, und fand als Oberbegriff für Erkrankungen mit Hemmung psychischer Funktionen im 19. Jahrhundert Eingang in die Psychiatrie. Erst Anfang des 20. Jahrhunderts näherten sich die Definitionen des Krankheitsbildes dem modernen Verständnis der depressiven Störung. Im Jahr 1966 erfolgte dann durch Angst und Perris die heute noch gültige Einteilung in mono-/unipolare und bipolare Verlaufsformen (Möller et al., 2009).

Die aktuellen Diagnosekriterien und Klassifikationen der depressiven Störung haben sich erst in den letzten Jahrzehnten entwickelt. Die klassische Einteilung in somatogene, endogene und psychogene Depression wurde durch die klinisch orientierten Klassifikationssysteme ICD-10 (International Classification of Diseases and related Health Problems) der WHO und DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) abgelöst. Vorteil der Klassifikationen ist die internationale Vergleichbarkeit. Allerdings fassen sie ein erhebliches Spektrum von Symptomen zur gleichen Diagnose zusammen, was dazu führt, dass die diagnostizierten depressiven Erkrankungen ein sehr heterogenes Krankheitsbild bieten (Davison et al., 2002).

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, gehören neben den Hauptsymptomen gedrückte Stimmung und vermindertem Antrieb noch eine Reihe weiterer psychomotorischer, physischer sowie vegetativer Symptome zu der Erkrankung.

ICD-10	DSM-IV-TR
<p>Symptomatik:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ gedrückte-depressive Stimmung, Freudlosigkeit (evtl. „Morgentief“) ■ Interessenverlust ■ erhöhte Ermüdbarkeit oder Vermin- derung des Antriebs, der Energie ■ psychomotorische Hemmung/Agitiert- heit ■ verminderte Konzentration ■ vermindertes Selbstwertgefühl ■ Schuldgefühle, Gefühl der Wertlosigkeit ■ negativ-pessimistische Zukunftsperspek- tiven ■ suizidale Gedanken/Handlungen ■ Schlafstörungen (frühmorgendliches Er- wachen) ■ ↓ Appetit, Gewichtsverlust ■ Libidoverlust <p>Schweregrade:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ leichte depressive Episode ■ mittelgradige depressive Episode ■ schwere depressive Episode ohne psy- chotische Symptome = Major Depres- sion, Melancholie ■ schwere depressive Episode mit psy- chotischen Symptomen, psychotische Depression ■ zusätzlich: Wahnideen (Verarmung, Ver- sündigung); depressiver Stupor <p>Mindestdauer: 2 Wochen</p> <p>Verlaufstypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ rezidivierend (>2 Episoden) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ depressive Verstimmung, Freudlo- sigkeit ■ Interessenverlust ■ Müdigkeit, Energieverlust ■ psychomotorische Hemmung/Unru- he ■ Denkhemmung, ↓ Konzentration, Entscheidungsunfähigkeit ■ Schuldgefühle, Gefühl der Wertlo- sigkeit ■ Gedanken an den Tod, Suizidideen, Suizidversuch ■ ↓ (↑) Schlaf ■ ↑ (↓) Appetit/Gewicht ■ > 5 von 9 Kriterien <p>■ leicht</p> <p>■ mittel</p> <p>■ schwer, ohne psychotische Merkma- le</p> <p>■ schwer, mit psychotischen Merkma- len</p> <p>■ 2 Wochen</p> <p>■ rezidivierend (>2 Episoden)</p>

Abb. 1: Diagnosekriterien für die Depression nach ICD-10 und DSM-IV (Möller et al., 2009).

Die Diagnose der depressiven Störung wird primär mithilfe des psychopathologischen Befundes gestellt. Anhand der Anamnese soll erfasst werden, ob eine bestimmte Dauer bzw. Intensität der Symptomatik überschritten wird und Krankheitswert besitzt (Möller et al., 2009). Für die Diagnose ist außerdem der Ausschluss von somatischen Erkrankungen, Infektionen oder die Einnahme psychotroper Substanzen als Ursache des klinischen Bildes erforderlich.

Das Spektrum möglicher Ursachen einer somatogenen Depression reicht unter anderem von neurologischen (z.B. Hirntumore oder zerebrovaskuläre Erkrankungen) oder kardiologischen (z.B. koronare Herzerkrankung oder essentielle Hypertonie) bis hin zu endokrinologischen (z.B. Hypo-/Hyperthyreose) Erkrankungen. Man unterscheidet dabei die symptomatische Depression von der Depression aufgrund fassbarer organischer Veränderungen. Erstere tritt als Begleitung respektive Folge einer somatischen Erkrankung auf, während Letztere mit strukturellen Veränderungen des Gehirns assoziiert ist. Eine Sonderform ist die durch verschiedene Medikamentengruppen wie beispielsweise Antibiotika (Sulfonamide, Tetracykline) und Steroidhormone auslösbare sogenannte pharmakogene Depression. Angesichts dieses breiten Spektrums möglicher Ursachen sind neben der Anamnese weitere diagnostische Maßnahmen

verpflichtend, wie eine orientierende internistische Untersuchung, ein sorgfältig erhobener Neurostatus und die Bestimmung von Laborparametern wie Blutbild, Leber-, Schilddrüsen- und Nierenwerte, sowie des Blutzuckers und der Elektrolyte (Möller et al., 2009). Ein EKG, EEG, sowie bildgebende Verfahren können weiteren Aufschluss über mögliche somatische Auslöser einer Depression geben.

Neben den oben beschriebenen möglichen Ursachen der Depression müssen differenzialdiagnostisch auch andere psychiatrische Störungsbilder wie Angsterkrankungen, depressive Pseudodemenz und Minussymptomatik im Rahmen einer Schizophrenie ausgeschlossen werden. Bei der Diagnosestellung gilt es zu beachten, dass die Depression eine sehr hohe Rate an Komorbiditäten aufweist. Bis zu 60% der Patienten mit einer Major Depression leiden gleichzeitig unter einer Abhängigkeits- oder Angsterkrankung (Paykel et al., 2005). Auch die Rate chronischer somatischer Erkrankungen wie Arthritis, Hypertonie, Rückenschmerzen und Herzerkrankungen ist bei depressiven Patienten signifikant erhöht (Cassano und Fava, 2002).

Nur etwa 25% der unipolaren Depressionen verlaufen einphasig, in den meisten Fällen rezidiert die Erkrankung. Unbehandelte depressive Episoden dauern im Schnitt ungefähr 6 bis 12 Monate. Zu Beginn der Erkrankung liegt die Zyklusdauer, d.h. die Dauer zwischen Ende einer Phase und Beginn der nächsten Phase, bei etwa 4 bis 5 Jahren. Mit zunehmender Häufigkeit nimmt die Dauer des Intervalls zwischen den Phasen ab, was man als sogenanntes Kindling-Phänomen bezeichnet (Rupprecht et al., 2006). In etwa 15% der Fälle kommt es zu einer Chronifizierung der Erkrankung und ungefähr 10 bis 15% der Patienten versterben durch Suizid.

2.2 Epidemiologie und Burden of Disease

Laut der „Global Burden of Disease“-Studie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zur gesundheitsökonomischen Belastung im Jahr 2004 litten weltweit etwa 150 Millionen Menschen zu dieser Zeit an einer Depression. Der Umfang der Belastung wird in der WHO-Studie durch die sogenannten DALYs (Disability-Adjusted Life Years) erfasst, die sich aus der Addition von YLLs (Years of Life Lost) und YLD (Years Lost due to Disability) ergeben und als Maß für den Verlust von Jahren voller Gesundheit durch frühzeitigen Tod bzw. Behinderung dienen (Mathers, 2008). Die unipolare Depression ist im Vergleich mit anderen Erkrankungen für 4,3 % aller DALYs weltweit verantwortlich. Damit liegt die depressive Störung an dritter Stelle und verglichen mit den beiden führenden Erkrankungen, der koronaren Herzerkrankung (4,1 %) und

den cerebrovaskulären Erkrankungen (3,1 %), wird deutlich, dass die Depression, obwohl sie keine unmittelbar tödliche Erkrankung ist, zu den größten Belastungen des Gesundheitssystems zählt. Indirekte Kosten (durch Arbeitsausfall etc.) machen dabei ca. 55 % der durch Depression hervorgerufenen Kosten aus. Direkte Kosten (durch Therapie etc.) verursachen etwa ein Drittel der Gesamtkosten; der Rest entsteht durch die krankheitsbedingt erhöhte Mortalität (Cassano und Fava, 2002).

Zur Erfassung von Daten zum Gesundheitszustand der deutschen Bevölkerung wurde in den Jahren 1998/99 im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums vom Robert-Koch-Institut der Bundesgesundheitsurvey durchgeführt. Mit dem Modul „Psychische Störungen“ dieses Surveys wurden die Daten einer Teilpopulation (4181 Personen im Alter von 18–65 Jahren) des Gesamtsurveys erfasst (Jacobi et al., 2004). Es ergab sich für Deutschland eine 12-Monatsprävalenz der unipolaren Depression (nach DSM-IV Kriterien) von 10,7 %, was etwa dem Durchschnitt in der EU entspricht. Die Lebenszeitprävalenz der behandlungsbedürftigen Depression in Deutschland wird auf bis zu 17 % geschätzt.

Weitere Untersuchungen zeigten bei Frauen in jeder Altersgruppe ein ungefähr doppelt so hohes Erkrankungsrisiko wie bei Männern. Die genauen Gründe dafür sind nicht bekannt, allerdings werden sowohl biologische, als auch soziale Faktoren vermutet (Paykel, 1991).

Der Einfluss sozioökonomischer Indikatoren auf die Prävalenz wurde ebenfalls geprüft. Ein niedriger Bildungsstand, niedriger sozialer Status und Arbeitslosigkeit sind jeweils mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Depression assoziiert (Fryers et al., 2003).

Insgesamt ist eine Variation der Depressionsprävalenz über die Lebensspanne zu erkennen. Im Kindesalter ist das voll ausgeprägte Krankheitsbild selten zu diagnostizieren, während vom jungen Erwachsenenalter bis zur 5. Lebensdekade das kumulierte Erkrankungsrisiko am höchsten ist und danach deutlich abfällt (Paykel et al., 2005).

In den 1970er Jahren wurde erstmals postuliert, dass die Prävalenzrate der Depression vor allem unter Jugendlichen und Menschen im jungen Erwachsenenalter gestiegen sei (Klerman, 1988). Da einige Studien zeigen, dass nicht nur das Erstmanifestationsalter abgenommen, sondern auch die Häufigkeit depressiver Erkrankungen seit Ende des 2. Weltkrieges zugenommen hat, vermutet man einen sogenannten „Alters-Kohorten-Effekt“. Auch wenn die statistische Bedeutsamkeit der beobachteten Veränderungen erwiesen ist (Lavori et al., 1993), ist die Validität des Alters-Kohorten-Effekts in der Epidemiologie umstritten. Zu den Argumenten für

eine echte Zunahme der Erkrankungsfälle zählt die Entwicklung sozialer und demographischer Faktoren, wie die zunehmende Urbanisierung mit der verbundenen Anonymisierung der Gesellschaft als neuem Risikofaktor (Klerman, 1988). Andererseits kann es sich bei der scheinbaren Prävalenzzunahme auch um ein Ergebnis von Artefakten handeln, wie die durch geringere gesellschaftliche Stigmatisierung gesteigerte Bereitschaft, sich zu der Krankheit zu bekennen. Dabei spielt die begriffliche Unschärfe beim Gebrauch des Wortes „Depression“ eine große Rolle (Paykel et al., 2005).

Die Beurteilung der mutmaßlichen temporalen Trends bleibt schwierig, solange die Datenlage durch methodische Differenzen der einzelnen Studien variiert (Wittchen und Jacobi, 2005).

2.3 Ätiopathogenetische Faktoren

In Anbetracht der Heterogenität des klinischen Erscheinungsbildes der Depression wurde die Suche nach einer einzelnen Störungstheorie von der Entwicklung eines integrativen Erklärungsmodells (s. Abbildung 2) abgelöst (Wittchen und Hoyer, 2006).

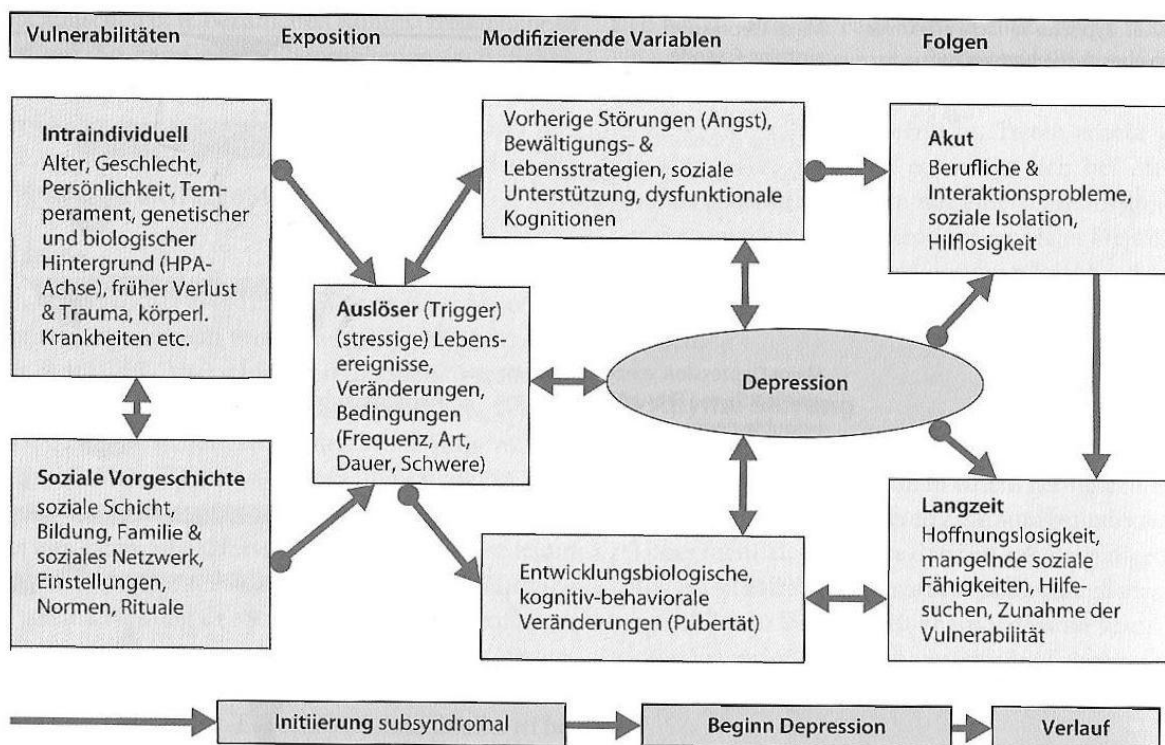


Abb. 2: Ätiologiemodell der Depression (Wittchen und Hoyer, 2006).

Die individuelle Disposition des Individuums bestimmt dabei das Ausmaß der depressiogenen Wirkung von Umweltfaktoren im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Konzeptes (Möller et al., 2009; Kendler, 1998). Im Folgenden werden die psychischen und neurobiologischen Faktoren, die bei der Entstehung der Erkrankung eine Rolle spielen, erläutert.

2.3.1 Psychosoziale Theorien

Unter den psychosozialen Theorien werden sowohl lerntheoretische, psychoanalytische, als auch soziale Modelle der Depressionsentstehung beschrieben.

Die zentrale Annahme lerntheoretischer Modelle ist, dass die bei Patienten beobachtete negativ gefärbte Kognition die Ursache der Erkrankung darstellt und nicht erst als Folge einer emotionalen Störung entsteht. Seligman postulierte in den 1970er Jahren nach einigen Tierexperimenten, dass wiederholte aversive und unkontrollierbare Reize passives Verhalten induzieren (Telner und Singhal, 1984). Er entwickelte daraus das Modell der erlernten Hilflosigkeit, das heute eher als Hoffnungslosigkeitsmodell bezeichnet wird (Perrez und Baumann, 2005).

Laut Beck liegt der Depression eine kognitive Triade zugrunde, die die negative Beurteilung der eigenen Person, der Zukunft und der Umwelt beinhaltet (Möller et al., 2009). Erworben werden diese Schemata durch belastende Erfahrungen im Kindes- und Jugendalter. Durch spätere Reaktivierung wird in ähnlichen Situationen die Wahrnehmung schemakongruent verzerrt. Analog zur neurobiologisch oder neurobiochemisch bedingten Vulnerabilität stellen diese Schemata einen „kognitive(n) Vulnerabilitätsmarker depressiver Störungen“ dar (vgl. Perrez und Baumann, 2005, S. 871).

Psychoanalytische Modelle der Depression beruhen auf Freuds Annahme, dass eine Störung in der oralen Entwicklungsphase in Form von Verlusterlebnissen zu einer Selbstwertproblematik führt, die später durch mangelnde Bewältigungsmechanismen dekompensieren und so zu einer Regression führen kann. Das resultierende Gefühl der Überforderung äußert sich in Antriebslosigkeit und Erschöpfung (Möller et al., 2009).

Soziale Komponenten der Depressionsentstehung beinhalten kritische Lebensereignisse (= KLEs, sogenannte Life Events) und sozial-interaktive Faktoren, wie Verstärkerverlust, Mangel an stabilen sozialen Bindungen im Entwicklungsprozess, aber auch nicht zuletzt Persönlichkeitsmerkmale wie Introversion und Neurotizismus, die begünstigend auf die Genese und die Erhaltung der Erkrankung wirken (Wittchen und Hoyer, 2006).

Die frühere Dichotomie zwischen psychosozialen und neurobiologischen Faktoren der Depressionsentstehung ist der Integration beider Aspekte und der Berücksichtigung ihrer Interaktion in den heute verwendeten mehrdimensionalen Ätiologiemodellen gewichen (Bear et al., 2009).

2.3.2 Neurobiologische Faktoren

2.3.2.1 Neuroendokrine Faktoren

Dysregulationen der Hypothalamus–Hypophysen–Nebennierenrinden (HHN)-Achse (engl.: hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis) bei depressiven Patienten gehören zu den am besten belegten neurobiologischen Befunden zur Depression (Zobel et al., 2008; Swaab et al., 2005). Auf physiologischer Ebene bewirkt psychischer oder physischer Stress, u.a. über Aktivierung der Amygdala, die Ausschüttung von CRH (Corticotropin-Relasing-Hormon oder Corticoliberin) aus den parvozellulären neurosekretorischen Zellen im Hypothalamus. Dieses Hormon gelangt über ein Kapillarnetz in die Adenohypophyse, wo es die Sekretion von ACTH (Adreno-corticotropes Hormon oder Corticotropin) bewirkt. Schließlich erfolgt durch das in der Blutbahn zirkulierende ACTH die Freisetzung des Glucocorticoids Cortisol aus der Nebennierenrinde.

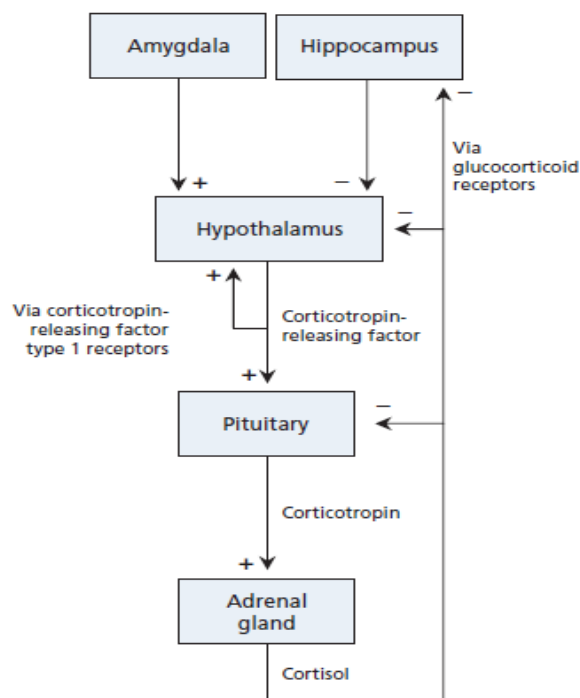


Abb.3: Schematische Darstellung der Rückkopplungsmechanismen der Hypothalamus–Hypophysen–Nebennierenrinden (HHN)-Achse (aan het Rot et al., 2009).

Über Mineralcorticoid- und Glucocorticoidrezeptoren induziert das Cortisol metabolische und immunologische Stressreaktionen des Körpers (Bear et al., 2009). Die Aktivierung hippocampaler, hypothalamischer und hypophysärer Steroidrezeptoren durch das ausgeschüttete Cortisol führt im Normalfall zu einer Feedbackhemmung dieser Stressreaktion (s. Abbildung 3). Bei depressiven Patienten führt eine Störung dieses Feedbackmechanismus zu einer hypothalamischen Hyperaktivität, was sich anhand erhöhter Serumcortisolspiegel und CRH-Spiegel im Liquor (Nemeroff et al., 1984) nachweisen lässt. Für die Feedbackstörung ist möglicherweise eine Reduktion (Barden, 2004) bzw. Desensibilisierung (El Hage, 2009) der Glucocorticoidrezeptoren verantwortlich. Diese kann genetisch, aber auch durch chronischen Stress oder frühkindliche Traumata bedingt sein (Bear et al., 2009). Mittlerweile geht man von einem Zusammenwirken mehrerer Faktoren im Sinne eines Vulnerabilitäts-Stress-Modells aus (Zobel et al., 2001).

Viele der Befunde zur Dysregulation des HPA-Systems bei depressiven Patienten stammen aus Untersuchungen mit dem Dexamethason-Suppressionstest (DST). Beim Gesunden bewirkt die abendliche Gabe von Dexamethason eine Suppression der physiologischen Cortisol-Sekretion am nächsten Morgen, während bei Patienten mit Depressionen eine „Nonsuppression“ nachgewiesen werden kann (Holsboer, 2000). Mit dem kombinierten Dexamethason-CRH-Test (DEX/CRH-Test), bei dem am auf die Dexamethason-Gabe folgenden Nachmittag zusätzlich eine CRH-Gabe und eine anschließende Messung von ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Serum stattfindet, kann die Sensitivität gegenüber dem reinen DST sogar auf ungefähr 80% gesteigert werden (Rupprecht et al., 2006). Auch wenn die Spezifität begrenzt ist, zeigt sich in der Assoziation von persistierend gesteigerter Hormonsekretion im DEX/CRH-Test und depressiven Rückfällen ihre klinische Relevanz (Zobel et al., 2001).

2.3.2.2 Neurobiochemische Faktoren

Seit Mitte bis Ende der 1960er Jahre spielen die biogenen Amine Serotonin und Noradrenalin eine große Rolle in der Depressionsforschung. Im Folgenden werden die beiden vorherrschenden neurobiochemischen Theorien der Depression dargestellt.

2.3.2.2.1 Monoaminmangelhypothese

Im Jahr 1965 stellte Schildkraut die Katecholaminmangelhypothese auf, der kurze Zeit später die Serotoninmangelhypothese folgte (Coppen, 1967). Beide Hypothesen postulieren, dass ein

Mangel dieser Neurotransmitter, entweder durch verminderte präsynaptische Freisetzung oder postsynaptische Verfügbarkeit, zu einer depressiven Verstimmung führt. Generiert wurden diese Theorien nach Zufallsbefunden in der pharmakologischen Therapie mit dem depressiogen wirkenden Antihypertensivum Reserpin und dem stimmungsaufhellenden sowie antriebssteigernden Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer Iproniazid, der ursprünglich als Tuberkulostatikum eingesetzt wurde (Aldenhoff, 1997; Owens und Nemeroff, 1994; Frank, 2007).

Noradrenalin, auch Norepinephrin genannt, gehört wie Adrenalin und Dopamin zu der Gruppe der Katecholamine, die sowohl Gewebshormone, als auch Transmitter sind. Synthetisiert wird es aus der Aminosäure L-Tyrosin im Zentralnervensystem (ZNS) hauptsächlich im Locus coeruleus, einem im periaquäduktalen Höhlengrau liegendem Kerngebiet. Ausgehend vom Locus coeruleus zieht das dorsale noradrenerge Bündel zu basalem Vorderhirn und Neokortex, sowie dorsalem Thalamus und Hypothalamus. Zellgruppen um den Locus coeruleus projizieren als ventrales noradrenerges Bündel zum Kleinhirn, Mesencephalon und limbischen System (Birbaumer et al., 2003). Die Wirkung des Noradrenalins ist vorwiegend exzitatorisch und reguliert v. a. das Erregungsniveau, also die Steuerung von Wachheit und Aufmerksamkeit (Kandel et al., 2000). Abgebaut wird Noradrenalin u.a. auch durch das Enzym MAO, zu 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylethylenglycol (MHPG) und Vanillinmandelsäure, welche mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Konzentration von Noradrenalinmetaboliten in Liquor und Urin dient bei Untersuchungen zur Depression als indirekter Konzentrationsmarker. Es wird beispielsweise eine Korrelation von MHPG-Konzentration im Urin und Therapieresponse auf Antidepressiva berichtet (Delgado et al., 2000).

Der Neurotransmitter Serotonin, auch 5-Hydroxytryptamin (5-HT) genannt, gehört zu den biogenen Aminen und wird aus der Aminosäure L-Tryptophan synthetisiert (Kandel et al., 2000). Obwohl Serotonin als Gewebshormon auch in Leber, Milz und Darm synthetisiert wird, ist das ZNS abhängig von der eigenen Syntheseleistung, da Serotonin (im Gegensatz zu Tryptophan) die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Die zentralnervöse Produktion findet überwiegend in den Raphé-Kernen der *Formatio reticularis* im Hirnstamm statt. Vom kaudalen Anteil der Raphé-Kerne ziehen serotonerge Bahnen ins Rückenmark und sind dort an der Regulation der Schmerzwahrnehmung beteiligt (Birbaumer et al., 2003). Weitere Bahnen ziehen zum Neokortex, Hypothalamus und zum Limbischen System.

Die serotonerge Wirkung im ZNS ist vorwiegend inhibitorisch (Owens und Nemeroff, 1994). Neben Stimmung, Schlaf-Wach-Rhythmus, Sexualverhalten und Appetit, beeinflusst Serotonin auch wesentlich die Regulation des zerebralen Blutflusses (Heils et al., 1996).

Der Abbau erfolgt ebenfalls durch die MAO, v.a. den Subtyp MAO-A, aber auch durch die MAO-B. Das Endprodukt des Abbaus ist die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), die über den Urin ausgeschieden wird. In Studien zu Metaboliten des Serotonins wurden bei depressiven Patienten erniedrigte Konzentrationen von 5-HIES im Liquor nachgewiesen (Davison et al., 2002; Owens, Nemeroff, 1994). Die meisten Befunde zur Rolle von Serotonin in der Pathogenese der Depression wurden jedoch durch Untersuchungen mit sogenannten Tryptophan-Depletions-Studien gewonnen. Da Tryptophan für die Serotoninsynthese essentiell ist, bestimmt seine Verfügbarkeit den Serotoninspiegel. Studien, in denen bei Patienten mit remittierter Depression mithilfe tryptophanarmer Diät der Serotoninspiegel gesenkt wurde, zeigten in vielen Fällen eine Assoziation von Rückkehr der Symptome und Serotoninmangel (Ruhe, 2007). Bei gesunden Probanden berichteten lediglich solche mit familiärer Belastung bezüglich Depression über negative Verstimmungen nach Einnahme der tryptophanarmen Diät, die jedoch keinen Krankheitswert besaßen (Bhagwagar, 2008).

Aufgrund neuerer Erkenntnisse, u.a. zu den Wirkmechanismen von Antidepressiva, ist die reine Monoamindefizit-Hypothese mittlerweile zu einer Dysbalance-Hypothese modifiziert worden, in deren Zusammenhang neben Serotonin und Noradrenalin auch das GABA-erge, dopaminerge und glutamaterge System auf pathogenetisch relevante Veränderungen untersucht werden (Möller et al., 2009).

2.3.2.2.2 Neuroplastizitätshypothese

Eine neuere Theorie zur Genese depressiver Störungen ist die „Neuroplastizitäts-Hypothese“, in deren Zentrum der „Brain derived neurotrophic factor“ (BDNF) steht (Moser et al., 2007). Der im Jahr 1982 erstmals durch Barde et al. beschriebene BDNF gehört zur Familie der Neurotrophine, einer Gruppe von sekretorischen Proteinen, die als Wachstumsfaktoren für die Ausbildung und den Erhalt peripherer wie zentraler neuronaler Netzwerke essentiell sind (Barde, 1982). Zu dieser Familie gehören neben BDNF auch die Neurotrophine 3 bis 6 (NT3-6) und der NGF (Nerve growth factor). Sie fördern alle sowohl Neuronenwachstum und -entwicklung als auch die Ausbildung synaptischer Plastizität (van der Rot et al., 2009). Ein gut untersuchtes Beispiel für

die dauerhaften Effekte von BDNF ist die für Gedächtnisprozesse notwendige Langzeitpotenzierung (engl.: Long-term potentiation, LTP) im Hippokampus, eine von mehreren Formen der synaptischen Plastizität (Egan, 2003; Poo, 2001). Die neuronalen Wachstumsfaktoren sind folglich nicht nur lebenswichtig für die Entwicklung des Nervensystems, sondern besitzen auch für höhere Funktionen wie Lernprozesse und Gedächtnisbildung eine besondere Bedeutung (Egan, 2003).

Bei depressiven Patienten zeigten sich Auffälligkeiten im Zusammenhang mit BDNF, wie beispielsweise erniedrigte Serum-Konzentrationen (Hashimoto, 2004; Brunoni et al., 2008). Bei stressinduzierter Depression sind auch im Hippokampus erniedrigte BDNF-Konzentrationen nachweisbar (Pizarro et al., 2004; Blugeot, 2011). Unter antidepressiver Therapie, sowohl bei Elektrokrampftherapie als auch unter medikamentöser Behandlung mit Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs), ist eine Normalisierung der BDNF-Spiegel beobachtbar (Martinowich et al., 2007; Duman und Monteggia, 2006; Matrisciano, 2009). Diese Reaktion von BDNF auf antidepressiv wirkende Psychopharmaka, die primär auf den Serotoninstoffwechsel Einfluss nehmen, führte zur Untersuchung einer möglichen Interaktion von BDNF mit dem serotonergen System (Martinowich und Lu, 2008). In Studien mit in-vitro und in-vivo verabreichten Injektionen von BDNF konnte demonstriert werden, dass dieses Neurotrophin an Wachstum und Differenzierung von serotonergen Neuronen beteiligt ist. In neuronalen Zellkulturen wurden nach Behandlung mit BDNF erhöhte Serotoninkonzentrationen gemessen und die Aussprossung serotonerger Neurone beobachtet (Rumajogee et al., 2002). Nach intraventrikulären BDNF-Injektionen bei Ratten zeigte sich ebenfalls eine serotonerge Hyperinnervation der Injektionsstelle (Mamounas, 2000). Dies könnte der Mechanismus sein, der die in Tierexperimenten demonstrierte antidepressive Wirksamkeit des BDNF vermittelt (Dwivedi, 2009). Bei Ratten, die eine BDNF-Injektion in den Hippokampus erhalten hatten, waren unter den Versuchsparadigmen der gelernten Hilflosigkeit und des erzwungenen Schwimmtests (engl.: forced swim test, FST) die gleichen Effekte beobachtbar, wie durch Applikation antidepressiver Medikamente (Shirayama et al., 2002). Ursache dieses Effektes ist möglicherweise die BDNF-vermittelte Stimulation der Neuroplastizität des serotonergen Systems, die eine Normalisierung seiner in der Depression gestörten Funktionalität bewirkt (Moser et al., 2007).

Umgekehrt übt auch Serotonin Einfluss auf den BDNF-Stoffwechsel aus. Serotonerge Neurotransmission stimuliert die Sekretion von BDNF und ist möglicherweise auch an der

Regulation der BDNF-Expression beteiligt (aan het Rot et al., 2009). So zeigte sich in mehreren Studien, dass unter antidepressiver Therapie mit Medikamenten, die die Serotoninkonzentrationen erhöhen, auch die Plasma-BDNF-Konzentrationen erhöht sind (Aydemir, 2005; Lee, 2008). Störungen dieses Signalweges werden als potentielle Mediatoren der stressinduzierten Reduktion des BDNF (s.o.) gesehen (Martinowich und Lu, 2008).

2.4 Exkurs: Therapie

Die Therapie der Depression zielt akut auf eine Senkung der Episodendauer und langfristig auf eine Reduktion der Episodenhäufigkeit ab (Möller et al., 2009). Die Pharmakotherapie ist ein effektiver Bestandteil der antidepressiven Behandlung, allerdings verhindert die interindividuelle Heterogenität des Therapieerfolges und der Nebenwirkungsrate in vielen Fällen zufriedenstellende Ergebnisse (Horstmann, 2009). Eine vollständige Remission der Symptomatik erreicht nur etwa ein Drittel der Patienten, die mit einem einzigen Antidepressivum therapiert werden, und etwa 10% der Patienten sprechen gar nicht auf medikamentöse Therapie an (Trivedi, 2006; Fava, 1996). Ursachen dieser Heterogenität sind womöglich genetischer Natur. Bis diese identifiziert sind, orientiert sich die Auswahl des Antidepressivums am Nebenwirkungsprofil der Medikamente und der klinischen Erfahrung (Horstman, 2009; Lerer, 2002). Zur Auswahl stehen im Wesentlichen drei Substanzklassen von Antidepressiva: Die Trizyklischen Antidepressiva (TZAs), die selektiven Wiederaufnahmemerker und die MAO-Hemmer.

Die TZAs, wie z.B. Imipramin, Amitriptylin oder Nortriptylin, waren die ersten Medikamente zur Therapie der Depression, allerdings besitzen sie ein breites Nebenwirkungsspektrum (Möller et al., 2009). Dieses reicht von anticholinergen Nebenwirkungen wie Sinustachykardie über antihistaminerge Wirkungen wie Sedation, bis zu antiadrenergen Effekten wie orthostatische Hypotonie. Vor allem bei der Therapie von älteren Patienten können diese Nebenwirkungen dem Einsatz von TZAs entgegenstehen. Eine Alternative zu den TZA stellen die neueren selektiven Wiederaufnahmemerker dar. Dazu gehören neben den selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmemerkmern (Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren= SNRIs, z.B. Reboxetin) und den kombinierten Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmemerkmern (SSNRIs, z.B. Venlafaxin) die bereits erwähnten (s. 2.3.2.2.2) SSRI (z.B. Fluoxetin, Sertralin, Citalopram). Durch die im Gegensatz zu den Trizyklika selektive Hemmung des Noradrenalin- bzw. Serotonin-Transporters in der präsynaptischen Membran hat diese Wirkstoffgruppe eine

höhere therapeutische Breite und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil (Hirschfeld, 1999). Der Serotonintransporter (5-HTT) stellt eine der Hauptzielstrukturen dieser Substanzen und damit der pharmakologischen antidepressiven Therapie dar (Smith et al., 2004; Heils et al., 1996).

Die MAO-Hemmer führen über die Hemmung des Monoaminabbaus ebenfalls zu einer Erhöhung der Monoaminkonzentration. Ältere Vertreter dieser Substanzklasse wie Tranylcypromin bewirken eine irreversible und unselektive Hemmung der MAO-Subtypen MAO-A und MAO-B, während neuere Substanzen wie Moclobemid selektiv und reversibel die MAO-A hemmen und daher besser verträglich sind.

Die genaue Wirkungsweise der genannten Antidepressiva ist jedoch nicht allein durch die Erhöhung der Monoaminkonzentrationen erklärbar. Da diese unter pharmakologischer Therapie bereits nach kurzfristiger Einnahme erhöht sind, die Antidepressiva aber eine Wirklatenz von ca. zwei Wochen besitzen, liegt es nahe, dass komplexere Wirkmechanismen vorliegen (Davison et al., 2002). Laut neueren Erkenntnissen lösen Antidepressiva durch Rezeptor-gekoppelte Signaltransduktionsmechanismen über cAMP und den Transkriptionsfaktor CREB (cAMP-Response Binding Protein) adaptive Veränderung der Neuronen aus (Möller et al., 2009). Dazu gehören Anpassung von Rezeptordichte und -empfindlichkeit, Modifikationen des Stoffwechsels und u. a. über Stimulation der BDNF-Expression ausgelöstes Wachstum von Neuronen (Manji et al., 2001).

Die genaue Kenntnis von Wirkungsweise und Zielstrukturen der Medikamente ist von großem Interesse für die Pharmakogenetik, da sie Erkenntnisse über die genetischen Korrelate der heterogenen Therapieerfolge liefern kann (Horstmann, 2009). Sind diese Zielstrukturen und ihre genetischen Variationen bekannt, wird es in Zukunft möglich sein, schon vor Therapiebeginn ein individuelles Konzept für jeden Patienten zu erstellen, das optimal auf sein genetisches Profil abgestimmt ist. So werden Patienten vor frustrierten Therapieversuchen geschützt und die Kosten der Behandlung gesenkt (Lerer, 2002). Um dieses Ziel zu erreichen wird auch an der Entwicklung neuer Substanzklassen gearbeitet, die nicht auf die Monoamine, sondern auf die HPA-Achse oder direkt auf BDNF zielen und so antidepressiv wirken sollen (aan het Rot et al., 2009).

Einen vom genetischen Profil des Patienten unabhängigen Behandlungsansatz stellt die psychotherapeutische Depressionstherapie dar, deren Effektivität wesentlich von Variablen wie der Erfahrung des Therapeuten und der Compliance des Patienten abhängt (Pampallona et al.,

2004; DeRubeis et al., 2005). Zwei evidenzbasierte Therapieformen sind die kognitive Verhaltenstherapie und die interpersonale Psychotherapie. Die nachhaltige Wirkung der Psychotherapie und der vergleichsweise schneller einsetzende stimmungsaufhellende Effekt der Medikamente ergänzen einander bei kombinierter Anwendung (Hollon et al., 2005). Insbesondere bei schwer depressiven Patienten muss häufig zunächst medikamentös eine Besserung der Symptomatik erzielt werden, bevor der Zustand des Patienten eine psychotherapeutische Behandlung, die über stützende Gespräche hinausgeht, erlaubt. Zahlreiche Studien belegen die Überlegenheit gegenüber monotherapeutischem Vorgehen, gemessen an klinischer Verbesserung und geringerer Zahl von Therapieabbrüchen (Pampallona et al., 2004; de Jonghe et al., 2001; Cuijpers et al., 2009).

Als Zusatz oder Alternative für die genannten Therapiemöglichkeiten können weitere Verfahren eingesetzt werden. Seit den 1960er Jahren kommt in der stationären Behandlung depressiver Episoden Schlafentzug zum Einsatz. Totaler oder partieller Schlafentzug bewirkt bei etwa 50 % der Patienten bereits am Folgetag eine ein bis zwei Tage anhaltende Stimmungsaufhellung (Möller et al., 2009). Für die Sonderform der saisonalen Depression hat sich der Einsatz der Lichttherapie bewährt, bei der die Patienten eine Woche lang wenige Stunden täglich mit fluoreszierendem Licht bestrahlt werden. Der antidepressive Effekt setzt nach etwa drei Tagen ein (Möller et al., 2009). Die Elektrokonvulsionstherapie wird vor allem bei therapieresistenten und wahnhaften Depressionen eingesetzt. Unter Vollnarkose und Muskelrelaxation wird durch temporoparietale Stromapplikation auf der Seite der nicht dominanten Hemisphäre ein zerebraler Krampfanfall induziert (Frank, 2007). Meist sind mehrere Sitzungen in einem Abstand von wenigen Tagen nötig, um den gewünschten Therapieerfolg zu erzielen. Der genaue Wirkmechanismus ist unklar, man vermutet jedoch vielfache Effekte auf Transmittersysteme und eine stimulierende Wirkung auf die Neurogenese respektive Neuroplastizität (Moser et al., 2007).

2.5 Genetik ätiopathogenetischer Faktoren

Die Erkenntnisse über psychische und neurobiologische Faktoren in der Ätiologie der Depression werfen die Frage auf, inwieweit diese erworben oder genetisch determiniert sind. In den folgenden Abschnitten werden neben den Methoden genetischer Untersuchungen in der Depressionsforschung die beiden in diesem Zusammenhang besonders häufig untersuchten Gene, SLC6A4 und BDNF, vorgestellt.

2.5.1 Methoden zur Identifikation von Kandidaten- bzw. Risikogenen

Bei der molekulargenetischen Identifizierung sogenannter Kandidaten- bzw. Risikogene für die depressive Störung geht man davon aus, dass ein einzelnes „Depressionsgen“ nicht existiert, sondern dass es sich bei der Depression vielmehr um eine poly- bzw. heterogen bedingte Erkrankung handelt (Moser et al., 2007). Zur Erforschung solch komplexer Erkrankungen schlagen Strachan und Read (2005) u. a. folgende Untersuchungsschritte vor:

- 1) Empirisch-genetische Studien, wie Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien, zur Untersuchung auf Erbllichkeit.
- 2) Molekulargenetische Untersuchungen, wie Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien, zur Identifikation von Risikogenen.
- 3) Die Untersuchung des biochemischen Korrelats einer Frequenzvariante auf pathologische Auswirkungen.

Empirisch-genetische Studien konnten schon vor Einführung molekulargenetischer Untersuchungsmethoden das Vorliegen einer erblichen Komponente der unipolaren Depression nachweisen (Lesch, 2004; Sullivan et al., 2000). Familienstudien zeigten signifikant höhere Prävalenzraten der depressiven Störung unter Verwandten ersten Grades von Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (Möller et al., 2009). Die Angaben für das Morbiditätsrisiko der nächsten Verwandten liegen zwischen 20,7 % und 24,6 % (McGuffin, 1988; Kupfer et al., 1989). Bei Zwillingsstudien zeigten sich in der Untersuchung mono- und dizygoter Zwillinge Konkordanzraten von ca. 40% (Edvardsen, 2009; Sullivan et al., 2000). In einigen der empirisch-genetischen Studien wurde die Beobachtung gemacht, dass die Erbllichkeit besonders bei früh einsetzender Depression sehr stark ausgeprägt zu sein scheint (Kupfer et al., 1989; Thapar, 1994). Problematisch bei Familien- und Zwillingsstudien ist allerdings die Unterscheidung zwischen genetischen Faktoren und Umgebungseinflüssen, denen Mitglieder einer Familie gemeinsam unterliegen und die v.a. bei der Pathogenese psychischer Erkrankungen als relevant angesehen werden. Die methodisch schwer durchführbaren Adoptionsstudien sind Mittel der Wahl zur Unterscheidung dieser beiden Faktoren (Strachan und Read, 2005) und lieferten ebenfalls Belege für eine erbliche Disposition affektiver Erkrankungen (Cadoret, 1978; Wender et al., 1986).

Molekulargenetische Methoden ermöglichen mithilfe genetischer Marker, deren Lokalisation im Genom bekannt ist, die Identifikation von Kandidatengenomen für erblich bedingte Erkrankungen. Bei den Markern handelt es sich um kurze polymorphe DNA-Sequenzen, anhand derer es

möglich ist sich innerhalb des Genoms zu orientieren und potentiell pathogenetisch relevante DNA-Abschnitte einzugrenzen (Slagboom, 2002). Zu diesen genetischen Markern gehören neben Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen (RFLP), auch Minisatelliten-VNTR (engl.: variable number of tandem repeats), Mikrosatelliten und Einzelnucleotidpolymorphismen (engl.: single nucleotid polymorphisms, SNP) (Strachan und Read, 2005).

In der Kopplungsanalyse identifiziert man zunächst die Chromosomenbereiche, auf denen Dispositionsgene liegen könnten, indem man die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens von Krankheit (Phänotyp) und einem genetischen Marker (Genotyp) untersucht. Je häufiger der Marker und der Phänotyp zusammen vorliegen, desto wahrscheinlicher liegt das Risikogen in der Nähe des Markers und wird daher bei der meiotischen Rekombination nicht von diesem getrennt. Die überzufällig häufige gemeinsame Vererbung bezeichnet man auch als Kosegregation. Für diese Untersuchung eignen sich erkrankte Geschwisterpaare am besten (Slagboom, 2002).

Innerhalb der letzten Jahre fanden Kopplungsanalysen zur Depression auf den folgenden Chromosomen Bereiche, in denen mit hoher Wahrscheinlichkeit krankheitsrelevante Gene zu finden sind: Chromosom 1, 15 und 18 (Holmans et al., 2004; Zubenko, 2003), sowie 3, 4, 7, 12 und 13 (Abkevich, 2003; Camp, 2005; McGuffin et al., 2005). Allerdings sind die identifizierten Regionen so groß, dass dort mehrere Gene lokalisiert sein können und die Fähigkeiten der Kopplungsanalyse, die Lage von Genpolymorphismen mit relativ kleinen Effekten zu identifizieren, ist bei realistischer Stichprobengröße gering (Lesch, 2004; Zobel und Maier, 2004).

Bei Assoziationsstudien hingegen ist das statistische Vermögen größer, auch kleine Geneffekte in nicht sehr großen Stichproben zu enthüllen (Risch, 1996). Potentielle Risikogene müssen jedoch zuvor identifiziert worden sein. Im Rahmen dieses Verfahrens wird die Häufigkeit einer bestimmten DNA-Sequenzvariante im Patientenkollektiv mit der Häufigkeit in der Normalbevölkerung verglichen. Die „Assoziation ist kein spezifisch genetisches Phänomen, sondern nur eine statistische Feststellung über das gemeinsame Auftreten von Allelen oder Phänotypen“ (Strachan und Read, 2005, vgl. S.517). Ein Maß zur Beschreibung der Assoziation ist die sogenannte „Odds Ratio“ (OR) (Bühl, 2001):

$$\text{OR} = \frac{\text{Anzahl erkrankter Allelträger} * \text{Anzahl gesunder Nicht-Allelträger}}{\text{Anzahl gesunder Allelträger} * \text{Anzahl erkrankter Nicht-Allelträger}}$$

Ergibt sich für die Odds Ratio ein signifikanter Wert, weist dies auf eine Assoziation des untersuchten Allels mit der Erkrankung hin. Voraussetzung ist jedoch, dass in der untersuchten Stichprobe das Hardy-Weinberg-Equilibrium erfüllt ist. Dabei handelt es sich um ein mathematisches Modell, bei dem man von einer in der Realität nicht vorhandenen idealen Population ausgeht, die unendlich groß ist, in der zufällige Paarung stattfindet und in der sich der Genpool nicht durch Evolutionsfaktoren wie z.B. Selektion oder Mutation verändert. Dementsprechend bleibt die prozentuale Häufigkeit von Allelen im Genpool konstant und die Allelhäufigkeit in einer Tochtergeneration hängt lediglich von der Genotypverteilung innerhalb der Elterngeneration ab. Mithilfe dieses Modells lassen sich reale Populationen auf Abweichungen überprüfen. Liegt eine Abweichung vor, ist mindestens eine der Annahmen (s.o.) nicht erfüllt (ETH Zürich, 2008).

Neben einer echten Assoziation zwischen untersuchtem Allel und Erkrankung, kann auch ein Kopplungsungleichgewicht zwischen diesem und dem wirklichen Krankheitsgen zu einem positiven Assoziationsbefund führen. Auch Populationsphänomene, wie Stratifikationseffekte durch unterschiedliche Allelfrequenzen in den untersuchten Stichproben, können zu einer falsch-positiven Assoziation führen (Strachan und Read, 2005).

In Assoziationsstudien zur Depression wurden von den Genen, die aufgrund der neurobiologischen Entstehungstheorien als potentielle Risikogene gelten, vor allem die der Strukturen des Monoaminstoffwechsels untersucht. Dazu zählen die Gene des Serotonintransporters (SLC6A4), des Serotoninrezeptors 2A (5-HTR2A) und der Tryptophanhydroxylase 1 (TPH) (Levinson, 2006). Wie einige Meta-Analysen zeigen, ist die Befundlage zur Assoziation von Polymorphismen dieser Gene und Depression jedoch inkonsistent (Kato, 2007; Levinson, 2006). Mit Entwicklung der Neuroplastizitätshypothese (s.2.3.2.2.2) ist auch das BDNF-Gen in den Fokus der molekulargenetischen Forschung gerückt. Auch hier waren aber die Resultate von Assoziationsstudien des BDNF-Gens und Depression inkonsistent (Kato, 2007; Verhagen, 2010). Es gibt mehrere Gründe, die für die inkonsistente molekulargenetische Befundlage verantwortlich sein können: Ausgehend von einem polygenen Krankheitsmodell können beispielsweise die bereits erwähnten gering ausgeprägten Effekte einzelner untersuchter Gene zu der Problematik beitragen (Risch, 1996). Die Zusammenfassung verschiedener klinischer Erscheinungsformen bzw. psychopathologisch ähnlicher Depressionsformen unterschiedlicher Ätiologie in einer Diagnose kann dabei ebenfalls eine Rolle spielen (Strachan und Read, 2005). Aufgrund der inkonsistenten Befunde wird die Molekulargenetik zunehmend durch weitere Verfahren zu einem

multimodalen Untersuchungsansatz ergänzt, der den komplexen Entstehungstheorien gerechter werden kann (Flint, 2008).

Der letzte Schritt bei der Identifikation von Kandidatengenomen besteht in der *Analyse der Genprodukte*. Anders als in den vorherigen Ansätzen geht die Untersuchung dabei nicht vom Phänotyp aus („Top-Down“), sondern es wird ausgehend von spezifischen Genpolymorphismen deren phänotypische Auswirkung untersucht („Bottom-up“) (Murphy et al., 2001). Diese kann sich in Veränderung der Expression oder der Funktion eines Genprodukts zeigen. Es sind jedoch auch Polymorphismen bekannt, die keinerlei Auswirkungen haben (Strachan und Read, 2005). Daher liefern die Ergebnisse solcher Untersuchungen Anhaltspunkte dafür, ob ein molekulargenetisch eingegrenzter DNA-Abschnitt überhaupt potentiell pathogenetisch relevante Auswirkungen hat und damit als Kandidatengen in Frage kommt.

2.5.2 Das Endophänotypenkonzept

Eine denkbare Lösung für die Inkonsistenzproblematik stellt das Konzept der Endophänotypen dar (Zobel und Maier, 2004). Vor über 30 Jahren fand dieses Konzept Eingang in die Psychiatrie und sollte die Lücke zwischen klinischem Erscheinungsbild und genetischer Grundlage schließen (Gottesman, 1973). Das klinische Erscheinungsbild ist nach diesem Konzept das Ergebnis einer Kombination mehrerer biochemischer, endokriner oder (neuro-)anatomischer Endophänotypen, von denen einer alleine lediglich einen Vulnerabilitätsmarker darstellt (s. Abbildung 4, nächste Seite).

Endophänotypen sind quantifizierbar und im Gegensatz zum Phänotyp mit einem weniger komplexen Genotyp assoziiert, so dass sie Polymorphismen und deren Auswirkungen direkter abbilden können (Dannowski et al., 2010).

Bei einigen komplexen nicht-psychiatrischen Erkrankungen, wie der Herzrhythmusstörung Long-QT-Syndrom, der juvenilen myoklonischen Epilepsie und der Hämochromatose konnten mithilfe der Untersuchung von Endophänotypen Risikogene identifiziert werden (Zobel und Maier, 2004).

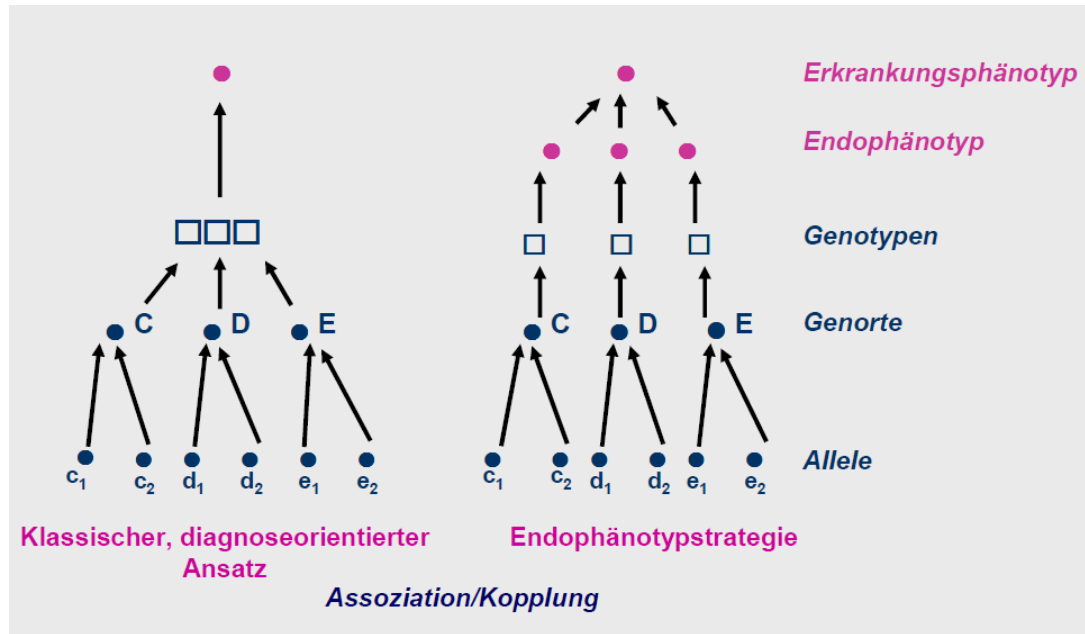


Abb.4: Gegenüberstellung des diagnoseorientierten Ansatzes und der neueren Endophänotypstrategie in der Forschung nach genetischen Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen (Zobel und Maier, 2004).

Biologische Variablen, die als Endophänotyp psychiatrischer Erkrankungen in Frage kommen, sollten spezifisch für die Erkrankung sein, unabhängig von Krankheitsbeginn oder Medikation auftreten (d.h. sie sollten Stabilität über die Zeit aufweisen) und familiär assoziiert sein (Hasler et al., 2004; Zobel und Maier, 2004). Diese Eigenschaften sind wichtig für die Unterscheidung zwischen biologischen Markern, die auch durch Umwelteinflüsse bedingt sein können, und „echten“, d.h. genetisch bedingten, Endophänotypen (Gottesman, 2003). Für die Depression erfüllen mehrere Variablen die o.g. Kriterien: Neben der Dysregulation des HPA-Systems sowie Veränderungen von Hirnmorphologie und -funktion, kommen auch die Abweichungen im Serotonin- und BDNF-Stoffwechsel, die bei depressiven Patienten gefunden wurden, als Endophänotypen in Frage (Hasler et al., 2004).

2.5.3 Das Serotonintransportergen (SLC6A4)

Das Genprodukt des SLC6A4 ist der Serotonintransporter 5-HTT, welcher das in den synaptischen Spalt ausgeschüttete Serotonin mittels aktiven Transports wieder in das präsynaptische Neuron aufnimmt (Reuptake, s. Abbildung 5, nächste Seite); dort wird es entweder erneut in Vesikeln gespeichert oder abgebaut.

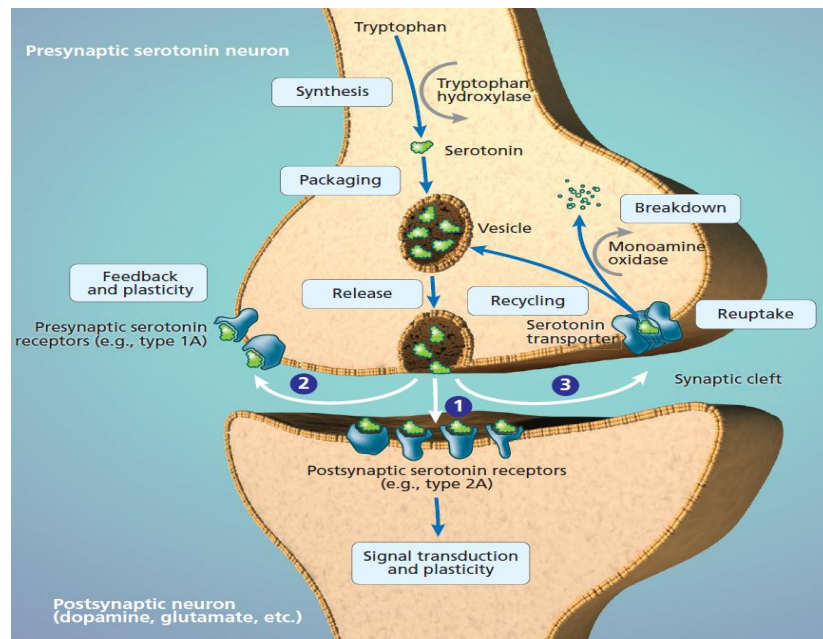


Abb.5: Serotonerge Synapse und Stoffwechselkreislauf des Neurotransmitters Serotonin (aan het Rot et al., 2009). Darstellung der Serotoninwiederaufnahme durch den Serotonintransporter (5-HTT) unter Schritt 3.

Aufgrund dieser modulatorischen Wirkung des 5-HTT im Serotoninstoffwechsel und seiner daraus resultierenden Bedeutung als Zielstruktur der medikamentösen Depressionstherapie wird besonders intensiv an SLC6A4 im Zusammenhang mit Depression geforscht (Smith et al., 2004; Heils et al., 1996).

Das 37 Kilobasen (kb) umfassende und aus 14 Exons bestehende Gen ist auf Chromosom 17q11.1-q12 lokalisiert und kodiert das aus 630 Aminosäuren bestehende Transporterprotein (Murphy et al., 2004). Innerhalb des Promoters am 5'-Ende des Gens findet sich die sogenannte „Serotonin-Transporter-Length-Polymorphic-Region“ (5-HTTLPR). Von dieser gibt es durch einen 43 Basenpaare (bp) umfassenden Insertions-Deletions-Polymorphismus ein kurzes (engl.: short) S-Allel mit 14 und ein langes (engl.: long) L-Allel mit 16 repetitiven Elementen, die jeweils etwa 20 bis 23 bp groß sind (Hu, 2006; Wendland, 2006). Dieser Polymorphismus führt nicht zu einer veränderten Proteinstruktur, sondern zu einem Unterschied in der Translationseffizienz (Heils et al., 1996): Die basale Translationsrate des L-Allels ist ungefähr doppelt so hoch wie die des S-Allels. Dies zeigt sich an höherer Transporterdichte bei Trägern des homozygoten LL-Genotyps, im Vergleich zu Trägern des homozygoten SS- oder heterozygoten SL-Genotyps (Smith et al., 2004). Die Verteilung der Genotypen liegt bei gesunden kaukasischen Stichproben für den L/L-Genotyp um die 30 %, für L/S bei etwa 50 % und für den S/S-Genotyp bei ca. 20 % (Gotlib et al., 2008; Hoefgen, 2005; Saiz 2010). Andere Verteilungen wurden

beispielsweise bei amerikanischen Ureinwohnern oder in asiatischen Stichproben detektiert, bei denen Homozygotie für das S-Allel mit fast 40-50 % wesentlich häufiger war als der homozygote L/L-Genotyp (ca. 10 %) (Hu, 2006; Goldman, 2010).

Die biallelische Einteilung des 5-HTTLPR in S- und L-Allel wird allerdings seit der Entdeckung des funktionellen SNP rs25531 zunehmend durch eine differenziertere Gruppierung ersetzt. Der erstmals von Nakamura et al. beschriebene SNP führt zu einer Variation zwischen Adenosin und Guanin, deren Lokalisation jedoch umstritten ist (Nakamura, 2000). So beschrieben Hu et al. den SNP als *in* der Insertion des L-Allels liegend, so dass er zur Ausbildung eines L_G- und eines L_A-Allels führt, die sich auch in ihrer Translationsrate unterscheiden. Die Effizienz des L_G-Allels ähnelt der des S-Allels (Hu, 2006; Clarke, 2010). Demgegenüber gibt es auch Befunde, nach denen der Polymorphismus in der Promoterregion *vor* der Insertion liegt und so zur Ausbildung eines S_G- und S_A-Allels führt (Kraft, 2005; Wendland, 2006; Bonvincini, 2010). Da das S_G-Allel äußerst selten vorkommt, wird es in den meisten Studien nicht berücksichtigt. Stattdessen wird eine triallelische Einteilung des SNP rs25531 in S-, L_A- und L_G-Allel vorgenommen; diese Einteilung findet sich beispielsweise in Studien, die den Polymorphismus als innerhalb der Insertion liegend ansehen (Roiser, 2009; Bonvincini, 2010).

Mindestens 24 weitere SNPs des 5-HTT-Gens wurden bereits gefunden. Ihre Auswirkungen auf Translation und Struktur des Proteins sind jedoch noch nicht vollständig bekannt (Levinson, 2006).

2.5.3.1 Befunde zum 5-HTTLPR- und rs25531-Polymorphismus

In der genetischen Depressionsforschung führte die Beobachtung der verminderten Translationseffizienz des S-Allels dazu, dass es als Risikoallel für psychiatrische Erkrankungen wie Depression betrachtet wurde (Smith et al., 2004). Assoziationsstudien zu S-Allel und Depression zeigten jedoch sowohl positive (Hoefgen, 2005; Clarke, 2010; Kiyohara, 2010) als auch negative Ergebnisse (Risch et al., 2009; Lasky-Su et al., 2005). Goldman et al. fanden innerhalb einer taiwanesischen Stichprobe eine Korrelation zwischen S-Allel und Schwere der depressiven Symptomatik (Goldman, 2010). Desweiteren ergab sich bei molekulargenetischen Untersuchungen eine Assoziation des S-Allels mit depressionsnahen Persönlichkeitsmerkmalen wie Ängstlichkeit (Sen, 2004) und Neurotizismus. Letzterer zeichnet sich durch Reizbarkeit und Dysphorie aus und ist mithilfe von Neurotizismus-Scores quantifizierbar, bei denen Träger des S-Allels die höchsten Werte erreichten (Lesch et al., 1996).

Die Berücksichtigung des SNP rs25531 bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen 5-HTT-Gen und Depression ist noch relativ jung. Bonvicini et al. beobachteten, dass der homozygote L_A/L_A-Genotyp bei gesunden Kontrollen häufiger ist als bei Patienten mit behandlungsresistenter Depression und schlossen daraus, dass dieser Genotyp einen protektiven Effekt haben könnte (Bonvincini, 2010). Desweiteren wurde eine Assoziation von S- und L_G-Allel mit negativen Attributionsstilen gefunden (Sheikh, 2008).

Smeraldi et al. fanden im Jahr 1998 als erste einen Zusammenhang des 5-HTT-Polymorphismus mit dem Outcome antidepressiver medikamentöser Therapie: Homozygote Träger des S-Allels zeigten nach mehrwöchiger Behandlung mit SSRIs höhere Depressionsscores als Träger des L-Allels (Smeraldi et al., 1998; Yu et al., 2002; HuezO-Diaz, 2009).

Weitere Studien zum Therapieerfolg mit SSRIs kamen zu dem Ergebnis, dass für das S-Allel homozygote Patienten seltener eine Remission der Symptomatik erreichen als Patienten, deren Genotyp zumindest ein L-Allel aufweist (Arias et al., 2003). Die Berücksichtigung des rs25531 bei der Untersuchung der Therapieresponse brachte keine eindeutigen Ergebnisse (Maron, 2009, Smeraldi 2006). Lediglich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen scheint mit dem S-bzw. L_G- Allel assoziiert zu sein (Hu et al., 2007; Maron, 2009).

Nicht eindeutig geklärt ist der augenscheinliche Widerspruch, dass das S- bzw. L_G-Allel aufgrund der niedrigeren Translationsrate den Serotonintransport aus dem synaptischen Spalt reduziert und damit (analog der Wirkweise eines SSRI) die Serotoninverfügbarkeit erhöht, einen Risikofaktor für die Depression darstelle (Frodl, 2008 b). Dieser Widerspruch wird von einigen Autoren so gedeutet, dass die potentiell depressiogene Wirkung des S- respektive L_G-Allels nicht durch deren bloßes Vorliegen, sondern durch komplexe Interaktionen zustande kommen muss (Levinson, 2006).

Eine mögliche Erklärung lieferten Caspi et al. im Jahr 2003. In einer longitudinalen Studie untersuchten sie, warum manche Menschen nach aversiven Life Events eine Depression entwickelten und andere nicht. Die Autoren fanden heraus, dass die Probanden mit mindestens einem S-Allel im Anschluss an ein KLE signifikant häufiger an einer diagnostizierten Depression litten als homozygote L-Allel-Träger (Caspi et al., 2003). Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Goldman et. al, allerdings fanden sie diesen Zusammenhang nur bei erlebten Traumata und nicht bei KLEs (Goldman, 2010).

Die Befunde Caspiss werden gestützt durch die Ergebnisse von Tierstudien zu dem Zusammenhang von 5-HTTLPR-Polymorphismus und Stressreaktionen. So zeigten Mäuse, denen aufgrund gezielter genetischer Manipulation der 5-HTT fehlte (-/- bzw. Knockout) oder die ihn lediglich in verminderten Mengen besaßen (heterozygot für 5-HTT; +/-), ängstlicheres Verhalten und höhere Konzentrationen von ACTH bei der Antwort auf Stressreize im Vergleich zu homozygoten (+/+) Artgenossen. Ohne diese Reize waren keine Genotyp-assoziierten Unterschiede feststellbar (Murphy, 2001). Studien mit Rhesus-Affen, deren 5-HTT-Gen ähnliche Längenpolymorphismen wie das des Menschen aufweist, zeigten, dass bei heterozygot S-Allel-tragenden Tieren in der Aufzucht unter Stress geringere Konzentrationen von 5-HIES im Liquor messbar waren als bei Artgenossen, die homozygot das L-Allel trugen. Unter normalen Aufzuchtbedingungen waren diese Unterschiede nicht messbar (Bennett, 2002).

Gotlib et al. untersuchten biologische Korrelate dieser Interaktion beim Menschen und fanden eine signifikant gesteigerte Stressantwort bei homozygoten Trägerinnen des S-Allels in Form von erhöhten Cortisol-Werten nach Exposition gegenüber einem Stressor (Gotlib et al., 2008). Die Ergebnisse der genannten Studien sprechen dafür, dass das S-Allel die Stressverarbeitung negativ beeinflusst und die Träger dieses Allels durch Dysregulation neuroendokriner und neurobiochemischer Interaktionen vulnerabler sind, auf Stressoren mit depressiven Symptomen zu reagieren (Lanfume, 2008; Porter et al., 2004).

Die Befunde zu 5-HTTLPR, insbesondere die Resultate von Caspiss Arbeit, sind allerdings nicht unumstritten. Zahlreiche Studien versuchten die Ergebnisse zur Interaktion des S-Allels mit Life Events zu replizieren, was jedoch nicht immer gelang (Munafò et al., 2009; Levinson, 2006; Uher, 2008; Uher und McGuffin, 2010; Kato, 2007; Karg, 2011). Eine mögliche Ursache der fehlenden Replikation könnten methodische Probleme bei der retrospektiven Erhebung relevanter kritischer Ereignisse darstellen (Caspis et al., 2010).

Neben den Veränderungen des 5-HTT-Gens und deren Interaktionen mit Umwelteinflüssen, besteht entsprechend dem polygenen Krankheitsmodell die Möglichkeit, dass unabhängige oder ergänzende depressionsfördernde Gen-Gen-Interaktionen vorliegen. Aufgrund der klinischen Interaktionsbefunde ist das BDNF-Gen in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung (Moser et al., 2007; Pezawas et al., 2008).

2.5.4 Das BDNF-Gen

Primäres Genprodukt des BDNF-Gens ist der Vorläufer des reifen BDNF (engl.: mature, mBDNF), der proBDNF, ein aus 2 Monomeren aufgebautes Homodimer. Dieser wird nach der Synthese intrazellulär in Vesikeln gespeichert und von diesen exozytotisch in den Extrazellularraum abgegeben. Dort kann er durch proteolytische Spaltung in reifen BDNF umgewandelt werden oder selbst auf postsynaptische Rezeptoren einwirken (Yang, 2009). Im Gegensatz zu den restlichen Proteinen der Neurotrophin-Familie wird BDNF weniger basal sondern eher aktivitätsabhängig sezerniert (Egan et al., 2003).

Seine Wirkung vermittelt BDNF über zwei verschiedene membranständige Rezeptoren, die entgegengesetzte Funktionen besitzen (Koshimizu 2010): Der Rezeptor TrkB, der zur Familie der Rezeptortyrosinkinasen zählt sowie der pan-Neurotrophinrezeptor p75NTR aus der Familie der Tumornekrosefaktor (TNF)-Rezeptoren (Numakawa, 2010). Der TrkB, der beispielsweise von serotonergen Neuronen exprimiert wird, besitzt eine hohe Affinität zu mBDNF und seine Aktivierung bewirkt neurotrophe Vorgänge an der Postsynapse. Diese werden nach Phosphorylierung des Rezeptortyrosins durch drei verschiedene Signaltransduktionsmechanismen vermittelt, die Einfluss auf Transkriptions-, Translations- und Proteintransportvorgänge der Zielzelle nehmen (Yoshii, 2010). Der p75NTR dagegen besitzt eine geringe Affinität zu mBDNF, ist jedoch hochaffin für proBDNF und bewirkt nach Bindung des Neurotrophins durch die Aktivierung von Caspasen Apoptose durch Proteolyse (Teng et al., 2005). Diese neuromodulatorische Interaktion von neurotrophen und apoptotischen Vorgängen, die für die Ausbildung der synaptischen Plastizität notwendig ist, wird durch die sogenannte ying-yang Hypothese der proBDNF- und mBDNF-Funktion beschrieben (Martinowich et al., 2007).

Das Gen des BDNF trägt ebenfalls den Namen BDNF, ist auf Chromosom 11p13 lokalisiert und 70 kb groß. Die genomische Struktur ist sehr komplex. Mittlerweile sind 9 funktionale Promoter und 11 Exons identifiziert worden, deren Produkte die höchsten Konzentrationen in Hippokampus, Amygdala, zerebralem Kortex und Kleinhirn aufweisen (Pruunsild, 2007).

Es existiert ein funktioneller SNP rs6265 respektive G196A in Exon IX, der zu einem Basenaustausch zwischen Guanin und Adenin in Codon 66 führt, und in dem Genabschnitt lokalisiert ist, der die Prodomäne des proBDNF codiert. Im Genprodukt resultiert aus diesem SNP die Substitution der Aminosäure Valin durch Methionin nahe der Spaltstelle, was auch als Val66Met-Polymorphismus bezeichnet wird (Hashimoto, 2007). Die Auswirkung dieses Polymorphismus zeigt sich am deutlichsten bei Vorliegen von Homozygotie für das Met-Allel in der

reduzierten aktivitätsabhängigen Sekretion von BDNF (Egan et al., 2003). Dies kommt bei etwa 4-5% der kaukasischen Bevölkerung vor (Chen et al., 2004; Grabe, 2012). Bei BDNFVal/Met Heterozygotie, die bei etwa einem Drittel der Bevölkerung vorliegt, werden sowohl BDNFVal, als auch BDNFMet exprimiert, was zu einer Ausbildung von Heterodimeren zwischen etwa 70% der BDNFVal- und BDNFMet-Monomere führt (Chen et al., 2004). Da die Heterodimere ebenso wie die Met-Monomere nicht korrekt mit dem Transportprotein Sortilin interagieren, werden sie nicht ordnungsgemäß am Golgi-Apparat sortiert und in die Zellfortsätze transportiert, was sich in der Fluoreszenz-Mikroskopie als eine Ansammlung von BDNF um den Zellkern widerspiegelt (Egan et al., 2003). Die Sekretionsrate ist im Vergleich zu der bei Met-Homozygotie zwar höher, aber dennoch niedriger als die Sekretionsrate bei Val-Homozygotie. Der Effekt des Polymorphismus ist dementsprechend bezüglich des sezernierten BDNF nicht qualitativer, sondern quantitativer Natur (Chen et al., 2004).

2.5.4.1 Befunde zum rs6265-Polymorphismus

Die ersten klinischen Befunde zum BDNF-Polymorphismus demonstrierten einen Zusammenhang zwischen dem Met-Allel und einer Verminderung der Gedächtnisleistung (Egan et al., 2003; Hariri, 2003).

Chen et al. (2006) fanden in ihrer Studie mit homozygoten Met/Met-Mäusen, dass diese unter stressreichen Bedingungen eher ängstliches Verhalten zeigen als Wildtyp-Mäuse. Bei für das BDNF-Gen heterozygoten Knockout-Mäusen zeigten sich ähnliche Befunde (Chen et al., 2006). Auch beim Menschen wurde eine höhere Prävalenz ängstlicher Persönlichkeitszüge bei homozygoten Met-Allel Trägern gefunden (Montag, 2010).

Allerdings besitzt nicht nur das Met-Allel Relevanz in der Genetik neuropsychiatrischer Auffälligkeiten und Erkrankungen. Zu Neurotizismus fand sich beispielsweise eine Assoziation mit dem Val-, statt mit dem Met-Allel (Sen, 2003; Frustaci et al., 2008). Auch bei der bipolar affektiven Störung wird das Val-Allel bei Patienten häufiger nachgewiesen als bei gesunden Kontrollpersonen (Neves-Pereira, 2002). Selten gelang es in Studien einen direkten Zusammenhang zwischen Val-Allel und Depression herzustellen (Suchanek, 2011). Strauss et al. fanden eine Assoziation des Val-Allels mit im Kindesalter beginnenden affektiven Störungen, (Strauss, 2005), während Duncan et al. eine Assoziation von Val-Allel und Depressionsschwere feststellten (Duncan, 2009).

Weitere Hinweise auf die Bedeutung des BDNF-Polymorphismus für die unipolare Depression liefert die Analyse der Therapieresponse in Abhängigkeit vom Genotyp. In ihrer Meta-Analyse fanden Zou et al., dass die Therapieresponse auf medikamentöse Behandlung bei Patienten mit Met/Val-Genotyp signifikant besser ist als bei homozygoten Val-Allel Trägern (Zou, 2010). Allerdings fanden Rybakowski et. al eine bessere Response auf Lithiumprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung, die zwar das Met-Allel trugen, aber gleichzeitig auch homo-oder heterozygote Träger des S-Allels des 5-HTT waren (Rybakowski, 2007).

Auch die Interaktion von BDNF mit Life Events bei der Entstehung der Depression ist untersucht worden. Dabei ergaben sich, analog zur Life Event-Forschung mit 5-HTTLPR, positive Befunde (Bukh, 2009). Allerdings fand sich hier wiederum das Met-Allel als Risikoallel.

Diese anscheinend gegensätzlichen Befunde zeigen, dass auch bei BDNF die Beziehung zur Ätiologie affektiver Störungen, insbesondere der Depression, sehr komplex ist. Nicht allein das Vorliegen eines Allels entscheidet über Krankheit oder Gesundheit, sondern die Allele unterliegen vermutlich vielfältigen Interaktionen mit anderen Genen und Umwelteinflüssen. Wie bereits unter 2.4.3 erwähnt und wie beispielsweise die Ergebnisse von Rybakowski (2007) implizieren, stellt SLC6A4 einen potentiellen genetischen Interaktionspartner des BDNF-Gens dar.

Auch die mögliche Interaktion aller drei Faktoren, also beider Gene mit Umweltfaktoren, wurde geprüft. Bei diesen Untersuchungen zeigten Patienten, die in der Kindheit Traumata erlebt haben, eine ausgeprägtere Symptomatik, wenn sie mindestens ein S-Allel des 5-HTTLPR und den Val66Met-Polymorphismus des BDNF besaßen (Kaufman et al., 2006, Wichers et al., 2008). Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Dougherty et. al überein, die bei homozygot S-Allel tragenden Kindern im Vorschulalter mit Met-Allel im Genotyp unter Stress höhere Cortisol-Werte maßen als bei Trägern des L-Allels bzw. des Val-Allels (Dougherty, 2010). Demgegenüber gelangten Grabe et al. zu folgenden Ergebnissen: Sie fanden einen negativen, d.h. depressiogenen Effekt des S/S-Genotyps nach sexuellem Missbrauch in der Kindheit nur bei gleichzeitigem Vorliegen des homozygoten Val-Genotyps. Die Autoren schlossen daraus, dass von dem Met-Allel ein protektiver Effekt gegenüber Stressexposition bei Vorliegen des S-Allels ausgehen könnte (Grabe, 2012).

Eine Dreifachinteraktion konnten jedoch nicht alle Studien nachweisen. Aguilera et al. fanden beispielsweise, dass beide Polymorphismen alleine den Effekt von traumatischen Kindheits-erlebnissen wie sexuellem Missbrauch im Hinblick auf die Entwicklung depressiver Symptome

modulieren. Sie konnten jedoch nicht nachweisen, dass beide Gene dabei interagieren (Aguilera et al., 2009).

Vielversprechende Ergebnisse liefern dagegen biochemische Interaktionsstudien, bei denen sich ein genetisches Korrelat der klinischen Befunde zur reziproken Beeinflussung von Serotonin und BDNF (s.2.3.2.2.2) zeigt. So wurden bei Mäusen mit homozygotem Knockout des 5-HTT (-/-) und heterozygotem Knockout des BDNF-Gens (+/-) niedrigere Serotoninkonzentrationen und höhere ACTH-Konzentrationen gemessen als bei Mäusen ohne BDNF-Knockout. Desweiteren wurde ein im Vergleich ängstlicheres Verhalten beobachtet (Murphy et al., 2003; Ren-Patterson et al., 2005). Gleichzeitig konnte in Knockout-Mäusen für den 5-HTT unter Langzeit-Gabe des Antidepressivums Duloxetine, einem SNRI, eine Normalisierung zuvor erniedrigter BDNF-mRNA-Spiegel im Gehirn nachgewiesen werden (Calabrese, 2010). Bei Menschen wurde bei Trägern des S-Allels des 5-HTT eine Erniedrigung der BDNF-Konzentrationen in Leukozyten beobachtet (Molteni, 2010).

Die Untersuchung genetischer Interaktion stellt folglich einen aussichtsreichen Ansatz in der Suche nach ätiopathogenetischen Faktoren der Depression dar, jedoch bedarf es anderer Methoden, um die in bisherigen Assoziationsstudien verwendeten Designs zu erweitern. Eine Möglichkeit bietet die Integration bildgebender Verfahren in genetische Studien, da hier im Sinne des Endophänotypenkonzeptes (s.2.5.2) eine direktere und objektivere Abbildung des klinischen Korrelats der genetischen Grundlage möglich ist (de Geus, 2008).

2.6 Hirnmorphologische Korrelate

Ebenso wie neurobiochemische und neuroendokrine Veränderungen sind hirnmorphologische Korrelate der Depression in der Ätiologieforschung untersucht worden.

Im folgenden Abschnitt wird ein kurzer Überblick über die verschiedenen Untersuchungstechniken und ihre Einsatzmöglichkeiten gegeben. Anschließend werden die Befunde der im Bezug auf die Depression bedeutsamen Hirnstrukturen, insbesondere der Amygdala, dargestellt.

2.6.1 Bildgebende Verfahren in der Depressionsforschung

Der Vorteil der modernen bildgebenden Verfahren ist, dass sie die Untersuchung morphologischer, funktioneller und biochemischer Veränderungen in vivo erlauben, unabhängig davon, ob sie Ursache oder Folge der Erkrankung sind (Drevets, 2000). Die morphologische Bildgebung

(Volumetrie oder Morphometrie) ist das älteste bildgebende Verfahren. Diese Methode wird seit der Einführung der Computertomographie (CT) in den 1970er Jahren zur Untersuchung des Gehirns eingesetzt (Vollmert et al., 2004). Besonders die Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. Kernspintomographie hat sich wegen ihrer hohen Detailgenauigkeit in der Darstellung von Hirngewebe bewährt. Mit der Voxel-basierten Morphometrie ist es möglich, lokale Konzentrationen grauer Substanz zu vergleichen (Ashburner, 2000). Ein Voxel entspricht dabei dem dreidimensionalen Äquivalent eines Pixels. Die graue Substanz wird in einem standardisierten Raum betrachtet, segmentiert und mithilfe statistischer Analysen können signifikante Volumendifferenzen festgestellt werden (Ashburner, 2000).

Volumetrische Befunde zeigen, dass bei depressiv Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollen regionale Atrophien vorliegen und die Liquorräume vergrößert sein können (Kumar 2000; Parashos et al. 1998, Salokangas 2002). Die Reduktion des Hippokampusvolumens ist beispielsweise ein häufig replizierter Befund bei Depressionen (MacMaster et al., 2008, Hariri, 2003, Abe, 2010; Lee et al., 2011). Ebenso konsistent ist die Befundlage zur Volumenreduktion des subgenual gelegenen Anteil des anterioren Gyrus cinguli (subgenual anterior cingulate cortex, sgACC) (Savitz und Drevets, 2009; Drevets, 2008) und des präfrontalen Kortex (PFC) (Vollmert et al., 2004; Botteron et al., 2002).

Die funktionelle Bildgebung in Form von SPECT (Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie) und PET (Positronenemissionstomographie) erlaubt es den Aktivierungszustand von Gehirnregionen in Ruhe und bei der Reizverarbeitung zu betrachten. Anhand des Zerfalls radioaktiver Isotope können Parameter wie Durchblutung (cerebral blood flow, CBF) und Glucosemetabolismus erfasst werden. Die Nachteile dieser Methoden sind neben der Strahlenbelastung für den Patienten die dem MRT unterlegene räumliche und zeitliche Auflösung (Vollmert et al., 2004). Die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) macht sich die lokale Veränderung des Magnetfelds durch gesteigerten Blutfluss in aktivierten Hirnarealen (sog. blood-oxygen-level-dependent (BOLD) -Kontrast) zunutze. Die gemessene Signalveränderung ergibt sich aus der Änderung des Konzentrationsverhältnisses von oxygeniertem Hämoglobin zu Desoxy-hämoglobin, was neben der Vermeidung von Strahlenbelastung auch den Vorteil hat, dass es eine nicht-invasive Methode ist. Allerdings sind die gemessenen BOLD-Kontraste sehr klein und erfordern oft mehrmalige Messwiederholung, um ein spezifisches Aktivierungsmuster erkennen zu können (Derntl et al., 2010).

Die Ergebnisse funktioneller Bildgebungsstudien zur Depression zeigen unter Ruhebedingungen ein differenziertes Bild von hyper- und hypometabolischen Veränderungen in den verschiedenen neuronalen Schaltkreisen, v.a. den Kognitions- und Emotionsnetzwerken (Vollmert et al., 2004). Eine Korrelation der Befunde mit der Ausprägung der Symptomatik (Milak, 2005; Perico et al., 2005) ist ebenso beschrieben wie ihre partielle Normalisierung unter Pharmakotherapie (Kennedy 2001, Mayberg 2000). So zeigt sich beispielsweise im PFC eine Verminderung der Ruheaktivität bei Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden (Drevets, 2008). Diese sogenannte Hypofrontalität scheint mit der „Negativsymptomatik“ der Depression im Zusammenhang zu stehen (Galynker et al., 1998). Auch bei der Reizverarbeitung zeigen depressive Patienten, insbesondere unter der Induktion von Emotionen wie Traurigkeit (Beauregard et al., 1998), aber auch bei kognitiven Prozessen (Rogers, 2004) im Vergleich mit gesunden Probanden Abweichungen. Ebenso wie im Ruhezustand ist eine Divergenz in beide Richtungen möglich, je nach untersuchtem Areal.

Die genetische Bildgebung in der Depressionsforschung ermöglicht es im Rahmen des Endophänotypansatzes (s.2.5.3) nach einer genetischen Grundlage morphologischer oder funktioneller Veränderungen zu forschen (Dannlowski et al., 2010; Savitz und Drevets, 2009). Durch Verwendung eines neurobiologischen Korrelats der Depression können auch kleinere Geneffekte detektiert werden. Die Voraussetzung für dieses Verfahren - Erbllichkeit der strukturellen respektive funktionellen Bildgebungsbefunde - ist bereits in einigen Studien untersucht worden (de Geus, 2008). Insbesondere für erstere (Hulshoff et al., 2006; Baare, 2001) ist die Vererbbarkeit durch Zwillingsstudien bestätigt worden; für letztere gibt es ebenfalls positive Studienergebnisse (Blokland, 2008). Auch bei dieser genetischen Untersuchungsform sind besonders die Gene, deren Produkte in Neurotransmission und Neuronenentwicklung involviert sind, von Interesse (de Geus, 2008). Neben der Erforschung der einzelnen Geneffekte, lassen sich auch in diesem Untersuchungsansatz die Interaktionen mehrere Gene miteinander bzw. Gen-Umwelt- Interaktionen überprüfen (Dannlowski et al., 2010). Eine Problematik dieses Verfahrens liegt aber in der durch seine Neuheit bedingten geringen Standardisierung. Die Spezifität der postulierten Hypothesen und der Stichprobenumfang spielen eine große Rolle bei der Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse (de Geus, 2008).

2.6.2 Bildgebungsbefunde zur Amygdala

Die meisten auffälligen Bildgebungsbefunde (s.o.) bei depressiven Patienten wurden in emotional relevanten Hirnregionen wie dem limbischen System, zu dem auch die Amygdala gehört, detektiert (Vollmert et al., 2004). In post-mortem Untersuchungen wurden in der Amygdala erniedrigte Serotoninkonzentrationen (Owens und Nemeroff, 1994) und eine Reduktion von Gliazellen (Bowley et al., 2002) bei depressiven Patienten festgestellt. Aufgrund dieser auffälligen Befunde und ihrer Bedeutung für Emotionsschaltkreise hat die Amygdala in der Forschung nach morphologischen oder funktionellen Korrelaten der Depression besondere Aufmerksamkeit erhalten.

2.6.2.1 Neuroanatomie und Funktion

Ursprünglich fasste Paul Broca mit dem Begriff „Limbisches System“ Strukturen zusammen, die saumartig (Saum = lat.: Limbus) um Balken und Zwischenhirn liegen (Trepel, 2005). Die intensive Verschaltung der einzelnen Strukturen untereinander weist auf vielfältige funktionelle Interaktionen hin. James Papez postulierte aufgrund der Ergebnisse seiner Experimente im Jahr 1937, dass das limbische System den „Emotionsschaltkreis“ des Gehirns darstellt (Kandel et al., 2000). Mittlerweile geht man davon aus, dass das limbische System nicht die einzige, aber eine der wichtigsten Hirnregionen zur Regulation von Emotion und Motivation darstellt (Wittchen und Hoyer, 2006). Eine weitere Funktion des limbischen Systems besteht in der Beteiligung an der Gedächtnisbildung. Zu den Strukturen des Systems gehören neben der Amygdala auch Hippokampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli und die Mamillarkörper (s. Abbildung 6). Außerdem werden Septumregion (Teil des Riechhirns), Indusium griseum und Teile des Thalamus dazu gezählt (Trepel, 2005).

Die mandelförmige Amygdala (griechisch: „Mandel“), auch Corpus amygdaloideum genannt, ist ein Komplex grauer Substanz, der am rostralen Pol des Temporallappens direkt unterhalb des Kortex liegt (Bear et al., 2009). Anatomisch besteht die Amygdala aus mehreren Kerngruppen, die sich histochemisch und funktionell unterscheiden, aber intensiv miteinander verschaltet sind (Wittchen und Hoyer, 2006).

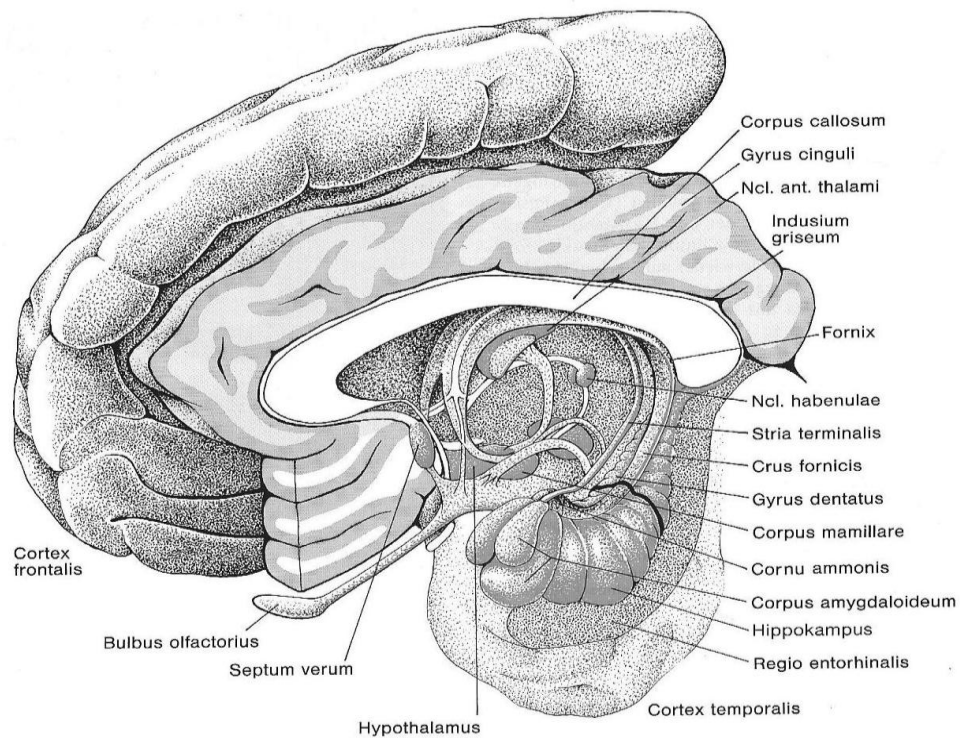


Abb.6: Kerne des limbischen Systems (Birbaumer et al., 2003)

Die basolaterale Kerngruppe stellt die größte Kerngruppe der Amygdala dar und moduliert motorische Reizantworten. Sie erhält ihre Afferenzen zum größten Teil aus den kortikalen sensorischen Assoziationsfeldern und entsendet Efferenzen zum Thalamus, Nucleus basalis, Striatum und zurück zum Kortex.

Die zentrale Kerngruppe ist zur Regulation vegetativer Reizreaktionen reziprok mit den viszeromotorischen und viszerosensorischen Kernen des Hirnstamms verschaltet und projiziert außerdem in den Hypothalamus (Martin, 2003).

Eine Besonderheit stellen die kortikomedialen Kerne dar, da diese als einzige direkte unverschaltete sensorische Afferenzen des olfaktorischen Systems erhalten (Wittchen und Hoyer, 2006). Diese Kerngruppe projiziert in den Hypothalamus und ist an der Regulation des Appetits und neuroendokriner Prozesse beteiligt (Martin, 2003).

Neben den genannten Effektorsystemen ist die Amygdala gleichzeitig intensiv reziprok mit dem präfrontalen Kortex, Gyrus cinguli und Hippokampus verschaltet. Sie moduliert folglich nicht nur über neuroendokrine, vegetative und motorische Prozesse die Reizantwort des Individuums, sondern dient auch als Schaltstelle zwischen unbewussten somatischen Reaktionen und bewusstem emotionalem Erleben (Kandel et al., 2000; Wittchen und Hoyer, 2006).

Alle Efferenzen der Amygdala werden innerhalb von zwei großen Bahnen zusammengefasst (Kandel et al., 2000). Die C-förmige Stria terminalis enthält vor allem die efferenten Fasern der

corticomedialen Kerne. Die zweite Bahn wird als ventrale amygdalofugale Bahn bezeichnet und zieht mit den Fasern der zentralen und basolateralen Kerne zum Hirnstamm sowie zum Thalamus, Nucleus basalis und Striatum (Martin, 2003). Neben Serotonin gehören Noradrenalin, GABA und Glutamat zu den Transmittern in den Schaltkreisen der Amygdala (Yasoshima, 2005).

Wichtige Erkenntnisse über die Funktion der Amygdala erlangten die Neurowissenschaftler Klüver und Bucy im Jahr 1939 durch ihre Beobachtungen an Rhesusaffen, bei denen eine temporale Lobektomie durchgeführt wurde (Kandel et al., 2000). Diese Affen zeigten, neben einigen anderen Symptomen, einen Verlust von Angst und aggressivem Verhalten, was auch als „Klüver-Bucy-Syndrom“ bezeichnet wird (Wittchen und Hoyer, 2006). Erst später gelang der Nachweis, dass Läsionen der Amygdala diese Symptome des Syndroms hervorrufen (Bear et al., 2009). Belegt wurde die Bedeutung der Amygdala für Angst durch Experimente der Furchtkonditionierung mit Ratten (LeDoux, 2000). Beim Menschen zeigten funktionelle Bildgebungsstudien, dass die Amygdala die neuronale Antwort auf emotionale Reize wie ärgerliche oder traurige Gesichter moduliert und, dass konditionierte emotionale Reize auch bei unbewusster Verarbeitung eine Amygdalaaktivierung auslösen können (Morris, 1998; Morris et al., 1998). Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der Beobachtung, dass Patienten mit Läsionen der Amygdala nicht mehr in der Lage sind, emotionale Gesichtsausdrücke zu identifizieren (Bear et al., 2009). Aus all diesen Befunden folgerte man, dass zu den Funktionen der Amygdala die Verarbeitung sensorischer Modalitäten, insbesondere aversiver Reize, und die Konsolidierung emotionaler Gedächtnisinhalte gehört (Trepel, 2005; Bear et al., 2009).

2.6.2.2 Funktionelle Bildgebungsbefunde

Ein häufig replizierter Befund zu Auffälligkeiten der Amygdala bei Depression stellt die Hyperaktivität der Amygdala bei depressiven Patienten dar (Dannlowski et al., 2010). Diese Überaktivierung konnte sowohl unter Ruhebedingungen (Drevets, 2000), als auch reaktiv oder antizipierend bei emotional besetzten respektive negativen Reizen in Form von Bildern oder Wörtern festgestellt werden (Savitz und Drevets, 2009; Beesdo et al., 2009; Lau, 2010). Diese mithilfe des fMRT dargestellten Befunde, werden als ein Korrelat von negativ verzerrter Wahrnehmung bei depressiven Patienten gedeutet (Dannlowski, 2007 a). Die beobachtete Hyperaktivität ist unter medikamentöser antidepressiver Therapie rückläufig (Sheline, 2001).

Die Betrachtung der Aktivität der Amygdala in zeitlicher Korrelation zur PFC-Aktivität zeigte, dass die funktionelle Kopplung beider Areale, die fronto- limbische Konnektivität, bei depressiven Patienten beeinträchtigt ist (Savitz und Drevets, 2009). Diese Dysregulation zwischen Emotionsgeneration im limbischen System und Emotionsregulation wird für die mangelnde Kontrolle negativer Affekte verantwortlich gemacht (Dannlowski et al., 2010). Ähnliches besagt das Depressionsmodell der kortiko- limbischen Dysregulation von Mayberg, das jedoch ursprünglich nicht die Amygdala umfasst (Mayberg, 1997). Die Störung der fronto- limbischen Konnektivität besserte sich, ebenso wie die Hyperreaktivität der Amygdala, durch medikamentöse Therapie (Chen, 2008).

Funktionelle Auffälligkeiten der Amygdala als Endophänotyp der Depression wurden v.a. im Zusammenhang mit Genen des Serotoninstoffwechsels untersucht. Neben dem 5-HTT-Polymorphismus wurden auch weitere Kandidatengene wie TPH2, MAO-A und 5-HT1 auf Assoziationen zu diesem Endophänotyp untersucht, allerdings ist die Befundlage zu diesen Genen nicht so eindeutig wie zu 5-HTTLPR (Dannlowski et al., 2010).

Die erste Studie, die die Assoziation des 5-HTT-Gens mit einer Hyperaktivität der Amygdala untersuchte, stammt von Hariri et al. aus dem Jahr 2002. Es zeigte sich in der Verarbeitung negativer Gesichtsausdrücke bei gesunden Trägern des S-Allels im Vergleich zu homozygoten Trägern des L-Allels erhöhte BOLD-Kontraste in der rechten Amygdala (Hariri et al., 2002). Ein ähnliches Ergebnis, allerdings diesmal mit einer bilateral erhöhten Amygdalareaktivität, erhielten Hariri et al. in einer späteren Studie (Hariri et al., 2005). Gestützt wurden diese Resultate bereits durch einige Replikationen und eine Meta-Analyse (Munafò, 2008). Auch bei depressiven Patienten wurde die Assoziation des S- und L_G-Allels mit erhöhter Amygdalaaktivität festgestellt (Dannlowski et al., 2007 b; Dannlowski et al., 2008).

Auch der BDNF-Polymorphismus wurde in diesem Kontext untersucht. Zwar konnten zwei Studien eine Assoziation zwischen dem Met-Allel und verstärkter Reaktivität der Amygdala auf emotionale Bilder zeigen (Montag, 2008; Lau, 2010) jedoch ist dieses Ergebnis noch nicht eindeutig repliziert worden (Dannlowski et al., 2010). Weder Gen-Gen-, noch Gen-Umwelt-Interaktionen sind bisher im Zusammenhang mit der Amygdalaaktivität untersucht worden.

2.6.2.3 Morphologische Bildgebungsbefunde

Die Befunde der Volumetrie sind im Bezug auf die Richtung der Volumenänderung der Amygdala inkonsistent (Vollmert et al., 2004). Rosso et al. fanden in ihrer Bildgebungsstudie bei depressiv erkrankten Kindern im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen bilateral eine signifikante Verkleinerung (Rosso et al., 2005). Bei erwachsenen Patienten wurden ebenfalls beidseits kleinere Amygdalavolumina gemessen als bei gesunden Kontrollpersonen (Burke, 2011; Lee et al., 2011). Auch bei kürzlich hospitalisierten depressiven Patienten konnte eine bilaterale Reduktion des Amygdalavolumens festgestellt werden (Kronenberg, 2009). Ein nicht signifikanter Trend zur Reduktion des Volumens der linken Amygdala bei depressiven Patienten wurde ebenfalls berichtet (Caetano, 2004; Hastings, 2004). Dies ist ein Befund, der in einer aktuellen Meta-Analyse und einer longitudinalen Studie signifikant wurde (Sacher, 2011; Frodl 2008 a). Auch eine signifikante Verkleinerung der rechten Amygdala wurde beschrieben (Hastings, 2004; Tang, 2007). In der Studie von Hastings et al. war dieser Volumenunterschied nur zwischen den weiblichen Studienteilnehmerinnen nachweisbar, nicht aber bei den männlichen.

Es gibt gegenteilige Studienergebnisse bezüglich der Volumenalteration bei Depression (Lange, 2004). So stellten van Eijndhoven et al. bei akut depressiven Patienten eine signifikante Vergrößerung beider Amygdalae fest, während sich bei remittierten Patienten und gesunden Probanden kein Unterschied zeigte (van Eijndhoven et al., 2009). Ähnliche Ergebnisse fanden zuvor auch Frodl et al., die eine Vergrößerung der Amygdala in der Akutphase der Erkrankung feststellten, jedoch bei Patienten mit rezidivierender Symptomatik keine Volumenveränderung im Vergleich zu gesunden Probanden verzeichnen konnten (Frodl, 2003). Ein umgekehrtes Bild liefert eine Studie aus dem Jahr 2009, in der zwar auch eine Vergrößerung der linken Amygdala festgestellt wurde, allerdings diesmal nicht bei akut erkrankten, sondern bei remittierten Patienten (Lorenzetti et al., 2009). Desweiteren gibt es Studien, die bei Depressiven weder eine Veränderung des Amygdalavolumens in die eine, noch in die andere Richtung feststellen konnten (MacMaster et al., 2008; Tamburo, 2009). In ihrer Meta-Analyse konnten Hamilton et al. daher keine grundsätzliche Tendenz für eine Volumendifferenz zwischen Gesunden und depressiven Patienten feststellen (Hamilton, 2008).

Es gibt mehrere mögliche Gründe für diese inkonsistente Studienlage. Methodische Probleme, wie Unterschiede in neuroanatomischer Definition, technische Ungenauigkeit der Messung morphologischer Auffälligkeiten sowie die mangelnde Berücksichtigung klinischer Faktoren wie Medikation und Depressionsschwere können zu der heterogenen Befundlage beitragen (Kronen-

berg, 2009; Kanner, 2004; Hamilton, 2008). Möglicherweise ist aber auch die Variabilität des Volumens der Amygdala über den Erkrankungsverlauf die Ursache der teilweise widersprüchlichen Befunde (van Eijndhoven et al., 2009; Lorenzetti et al., 2009; Lorenzetti, 2009).

Auch in der genetischen Bildgebung ist das Volumen der Amygdala untersucht worden. Für den BDNF-Polymorphismus scheint die Befundlage, wenn sie auch bisher nicht sehr umfangreich ist, eindeutig: Der Val66Met-Polymorphismus ist bei gesunden Probanden mit einem verringerten Volumen assoziiert (Montag, 2009). Innerhalb einer Stichprobe gesunder Probanden fand man außerdem nur bei Trägern des Met-Allels eine inverse Korrelation zwischen Alter und Amygdalavolumen, die einer vermehrten Volumenreduktion im Alter entspricht (Sublette, 2008). Desweiteren zeigte eine Studie, dass gesunde Met-Allel-Träger in Interaktion mit der Anzahl der erlebten KLEs ein kleineres Amygdalavolumen aufweisen als homozygote Val-Träger (Gatt, 2009). Pezawas et al. untersuchten im Jahr 2005 als erste die Assoziation des 5-HTTLPR mit Veränderungen des Amygdalavolumens und fanden einen Zusammenhang zwischen dem S-Allel und kleineren Volumina (Pezawas et al., 2005). Diese Assoziation wurde auch bei Rhesus-Affen, die das kurze Allel des menschenähnlichen Polymorphismus trugen, gefunden (Jedema, 2010). Eine Assoziation des homozygoten L_A-Genotyps mit einem größeren linken Amygdalavolumen fanden Frodl et al. (2008) nur bei gesunden Kontrollen, nicht aber innerhalb der Patientenstichprobe (Frodl et al., 2008 b).

Nicht alle Studien bestätigten jedoch die Assoziation des kurzen Allels des 5-HTT mit kleineren Volumina. So fanden Scherk et al. 2009 bei gesunden Probanden stattdessen eine SL- respektive SS-Genotyp assoziierte Erhöhung des Amygdalavolumens (Scherk, 2009). Eine weitere Studie konnte zwar eine Reduktion des Amygdalavolumens bei depressiven Patienten feststellen, diese war jedoch nicht mit dem S-Allel assoziiert (Hickie, 2007).

Wie die Inhomogenität in Bezug auf den 5-HTTLPR bzw. rs25531 zeigt, ist die Untersuchung einzelner Polymorphismen im Zusammenhang mit Depression respektive Endophänotypen der Depression auch in der genetischen Bildgebung nicht unproblematisch. Eine Erweiterung der Untersuchungsmethoden um Interaktionsanalysen, wie die Gen-Umwelt-Interaktion bei BDNF (s.o.), bietet möglicherweise eine verbesserte Detektion komplexer pathogenetisch relevanter Wechselwirkungen. Auch die Untersuchung von Interaktionen auf genetischer Ebene stellt eine vielversprechende Option dar. Die erste in-vivo Darstellung der Interaktion des SLC6A4 und BDNF liefert möglicherweise die Erklärung für die Heterogenität einzelner Assoziationsbefunde.

So zeigten Pezawas et al. (2008), dass beim Vorliegen des S-Allels des 5-HTT gemeinsam mit dem Val-Allel des BDNF bei gesunden Probanden ein kleineres Amygdalavolumen vorliegt als bei Trägern von S- und Met-Allel (Pezawas et al., 2008). Diese Ergebnisse interpretierten die Autoren so, dass es sich bei dem S-Allel um ein Risikoallel für eine Volumenreduktion der Amygdala handelt, gegenüber dem das Met-Allel im Rahmen einer Epistase protektiv wirkt. Bei der Epistase handelt es sich um eine Sonderform der Interaktion, bei der das eine Gen die phänotypische Ausprägung eines anderen Gens unterdrücken kann. Klinisch ist die Relevanz der Interaktion von Serotonin und BDNF für die Entwicklung neuronaler, für die Depression relevanter Schaltkreise erwiesen (Martinowich und Lu, 2008). Die Epistase der beiden Gene könnte erklären, warum die Untersuchung der einzelnen Polymorphismen ohne Betrachtung des interagierenden Gens heterogene Befunde liefert. Möglicherweise ist das Met-Allel durch seine verminderte sekretorische Leistung gegenüber noch nicht genau bekannten pathologischen Effekten des kurzen Allels des 5-HTT unempfindlicher (Grabe, 2011). Daher kann das eigentlich als pathogen angesehene S-Allel in Kombination mit dem Met-Allel bei Probanden mit großem Amygdalavolumen ebenso häufig vorliegen wie es bei Probanden mit kleinerem Amygdalavolumen, allerdings ohne den Schutz des Met-Allels, vorliegt.

Bisher wurden die Ergebnisse von Pezawas et al. (2008) noch nicht repliziert. Ließe sich aber diese erstmals in vivo hergestellte Verbindung zwischen genetischer Interaktion und Endophänotyp der depressiven Störung replizieren, könnte dies die Ätiologieforschung der Depression beschleunigen. Damit könnte in naher Zukunft die individuelle, am genetischen Profil des Patienten orientierte Behandlung der Depression sowie die Prädiktion der Therapieresponse auf antidepressive Medikamente ermöglicht werden.

2.7 Fragestellung

Wie im theoretischen Abschnitt dieser Arbeit dargelegt, ist die Depression eine Erkrankung, die eine hereditäre Komponente besitzt. Zwei vielversprechende Kandidatengene stellen das SLC6A4- und das BDNF-Gen dar. Die Inkonsistenz der Befundlage von Assoziationsstudien ist u.a. auf methodische Probleme wie die Heterogenität der klinischen Symptomatik zurückzuführen. Dies lässt aber vermuten, dass die Vulnerabilität eines Individuums durch komplexe Interaktionen beeinflusst wird, die entsprechend komplexe Untersuchungsmechanismen erfordern. Mit der Entwicklung der genetischen Bildgebung ist die in-vivo Darstellung von struk-

turellen und funktionellen Korrelaten der Depression als Endophänotypen möglich. Die Amygdala gilt als Schlüsselstruktur in der Emotionsverarbeitung. In zahlreichen bildgebenden Studien zur Depression wurden Veränderungen ihrer Funktion und ihrer Morphologie berichtet. In dieser Konstellation zeigte sich ein besonders interessantes Untersuchungsergebnis: In der Studie von Pezawas et al. (2008) gelang erstmals die Darstellung der Epistase des SLC6A4 und des BDNF-Gens anhand des Amygdalavolumens (Pezawas et al., 2008). Eine Replikation dieser Studienergebnisse ist bisher nicht bekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit methodischen Modifikationen, die Darstellung der Interaktion des SLC6A4- und des BDNF-Gens sowie deren Einfluss auf das Amygdalavolumen zu replizieren und einen direkten Zusammenhang zur depressiven Störung herzustellen. Die Modifikationen beinhalten, dass in dieser Studie neben gesunden Probanden auch depressive Patienten untersucht werden. Des Weiteren wird unter Einbezug des rs25531-Polymorphismus mit der präziseren triallelischen Einteilung des 5-HTTLPR des SLC6A4-Gens gearbeitet, die die Translationsunterschiede zwischen L_G- und L_A-Allel berücksichtigt.

Innerhalb der Patientenstichprobe werden ergänzend Patientensubgruppen untersucht, die sich in Dauer und Schwere der Erkrankung sowie antidepressiver Medikation unterscheiden: Es wird untersucht, ob sich das Amygdalavolumen tatsächlich als Endophänotyp der Depression eignet oder ob die in der Literatur vorbeschriebene Volumenveränderung abhängig von Dauer und Schwere der Erkrankung nachvollzogen werden kann (van Eijndhoven et al., 2009; Frodl, 2003; Lorenzetti et al., 2009). Ergänzend soll in diesem Rahmen untersucht werden, ob sich die Unterschiede in der medikamentösen antidepressiven Therapie ebenfalls auf das Amygdalavolumen auswirken.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden folgende Hypothesen überprüft:

- 1) Die Kombination der Genotypen mit mindestens einem S- oder L_G-Allel des 5-HTTLPR und zwei Val-Allelen des BDNF-Gens tritt bei Patienten häufiger auf als bei Kontrollpersonen und stellt somit einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression dar.
- 2) Das Amygdalavolumen ist bei Patienten beidseits kleiner als bei Kontrollpersonen.
 - 2.1) Bei Patienten zeigen sich Unterschiede der Amygdalavolumina abhängig von Dauer und Schwere der Erkrankung sowie Medikation.
- 3) Die Kombination der Genotypen mit mindestens einem S- oder L_G-Allel des 5-HTTLPR und zwei Val-Allelen des BDNF-Gens ist mit einem beidseitig geringeren Amygdalavolumen assoziiert.

3. Methodik

3.1 Untersuchte Patienten und Kontrollen

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden die Daten von 168 Personen verwendet, von denen 89 Patienten und 79 gesunde Kontrollpersonen waren. Alle Teilnehmer unterzeichneten die Einwilligungserklärung zur Teilnahme an den von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigten Untersuchungen zur Depressionsforschung und zur Verwendung der in den Jahren 2003 bis 2005 erhobenen Daten zu Forschungszwecken (Ethikvoten 56/91 und 57/91 mit Ergänzung 171/01, 051/04 sowie 021/03).

3.1.1 Patientenstichprobe

Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Erhebung in stationärer Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Die klinische Diagnose wurde nach der Einschätzung von Experten (Psychiater und Psychologen) anhand der Diagnosekriterien des ICD-10 und DSM-IV sowie eines strukturierten klinischen Interviews (SKID) und mit Hilfe der klinischen Exploration gestellt. Einschlusskriterium war eine depressive Episode (einzelne Episode oder rezidivierende depressive Störung, unipolar) mit einem HAM-D (Hamilton Depression Scale)-Wert von mindestens 17 bei Aufnahme. Die Erfassung des Hamiltonscores wurde standardmäßig an Tag 8 des stationären Aufenthalts wiederholt, um Spontanremissionen und unspezifische Effekte zu erkennen. Das Einschlussalter lag zwischen 18 und 65 Jahren, ältere Patienten wurden eingeschlossen, wenn keine gravierenden somatischen Erkrankungen vorlagen. Im Hinblick auf die genetische Untersuchung wurden nur Patienten europäischer Herkunft eingeschlossen, um eine einheitlich kaukasische Stichprobe zu schaffen.

Zu den Ausschlusskriterien für die Patientenstichprobe gehörten:

- somatogene Depression,
- primärer Substanzmissbrauch,
- bipolare Störung/Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis oder entsprechende familiäre Belastung durch erstgradige Verwandte,
- Einnahme von psychotropen Substanzen mit Ausnahme von Antidepressiva und Sedativa,
- Kontraindikationen für eine antidepressive Medikation mit Mirtazapin, Citalopram /Escitalopram und Nortryptilin,
- akute suizidale Gefährdung.

Zu den erfassten Daten der Patienten gehörten Ersterkrankungsalter und Anzahl der depressiven Episoden.

Für die standardisierte pharmakologische Therapie der Patienten wurden der SSRI Citalopram (Cipramil[®]), das trizyklische Antidepressivum Nortryptilin (Noritren[®]) oder das Tetrazyklikum Mirtazapin (Remergil[®]) eingesetzt. Das tetrazyklische Mirtazapin wirkt sowohl noradrenerg, als auch spezifisch serotonerg (NaSSA) und hat wenige anticholinerge, jedoch starke antihistaminerge Nebenwirkungen und wirkt daher sedierend. Welches Antidepressivum eingesetzt wurde, entschied sich nach klinischen Kriterien wie früherem Therapieansprechen und Nebenwirkungspofil. Die folgenden Bedingungen wurden in jeder der drei Medikamentengruppen berücksichtigt:

- a) feste Dosierung zwischen Tag 4 und Tag 36,
- b) schrittweiser Dosisanstieg bis Tag 4 unter individueller Kontrolle der Plasmakonzentration,
- c) Lorazepam (maximale Dosis 3 mg / Tag) war als einzige zusätzliche psychotrope Substanz neben dem Antidepressivum zugelassen.

3.1.2 Kontrollstichprobe

Die Rekrutierung der gesunden Probanden für die Kontrollstichprobe erfolgte über eine nach dem Zufallsprinzip zusammengestellte Liste von Personen im Alter von 30 bis 60 Jahren, die vom Einwohnermeldeamt der Stadt Bonn zur Verfügung gestellt wurde. Die Probanden wurden in einem persönlichen Anschreiben über die Studie informiert. Bei Interesse an einer Teilnahme wurde anhand verschiedener Screening-Verfahren geprüft, ob die Einschlusskriterien erfüllt waren. Zu diesen Verfahren gehörten ein halbstandardisiertes telefonisches Interview sowie die Erhebung des DIA-X-SSQ-Fragebogens zur Aufdeckung psychiatrischer Störungen durch einen Diplom-Psychologen. Zu den Einschlusskriterien für die Kontrollstichprobe gehörte wie bei der Patientenstichprobe europäische Herkunft. Auch bei den gesunden Kontrollen war das Einschlussalter auf 18 bis 65 Jahre begrenzt. Zu den Ausschlusskriterien für die Kontrollstichprobe gehörten:

- Vorliegen klinisch relevanter DSM-IV-Diagnosen (betrachtet über die ganze Lebenszeit),
- Schizophrenie oder bipolare Störung eines nahen Angehörigen,
- chronische Krankheiten, v.a. bereits diagnostizierte endokrinologische Erkrankungen,
- Einnahme von cortisohaltigen Medikamenten,

- Punktwert im Beck-Depressions-Inventar (BDI) ≥ 11 .

Der BDI besteht aus 21 Fragen zu depressiver Symptomatik mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten. Im Gegensatz zur Hamilton-Depressionsskala, bei der der Untersucher die Schwere eines depressiven Symptoms beurteilt, wird der BDI vom Probanden bzw. Patienten selbst bearbeitet.

3.2 Molekulargenetik

Allen Patienten und Probanden wurden durch (behandelnde) Ärzte der psychiatrischen Klinik venöse Blutproben entnommen, deren Gerinnung durch Zusatz von EDTA gehemmt wurde. Die weitere Untersuchung erfolgte im Klinisch-Neurochemischen Labor der Klinik für Psychiatrie. Die DNA für die Genotypisierung wurde aus kernhaltigen Leukozyten gewonnen. Unter Verwendung eines Qiagen DNA Plasmid Maxi Kits (Qiagen, Hilden, Deutschland) erfolgte die Isolierung und Reinigung genomischer DNA aus dem EDTA-Blut.

Sowohl für die Analyse des 5-HTTLPR- als auch des BDNF-Gens, wurde zunächst zur Vervielfältigung der interessierenden DNA-Abschnitte eine Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction = PCR) durchgeführt. Ein PCR-Ansatz enthält neben der zu amplifizierenden DNA Nucleotide (Desoxyadenosintriphosphat = dATP, Desoxycytidintriphosphat = dCTP, Desoxyguanosintriphosphat = dGTP und Desoxythymidintriphosphat = dTTP) als Startermoleküle dienende Oligonukleotide, sog. Primer sowie das Enzym Polymerase, welches die komplementären DNA-Stränge aus den Nucleotiden synthetisiert. Die in-vitro DNA-Amplifikation verläuft in Zyklen, von denen jeder aus drei Schritten besteht: (1) *Denaturierungsschritt*: Bei etwa 95°C wird der DNA-Doppelstrang aufgetrennt. Die entstehenden Einzelstränge dienen als Matrize für die folgende DNA-Synthese. (2) *Hybridisierungsschritt*: Bei ca. 60°C lagern sich die Primer an die DNA-Matrize an. (3) *Elongationsschritt*: Bei etwa 72°C wird durch die thermostabile Taq-Polymerase ein komplementärer DNA-Strang synthetisiert. Die benötigten Temperaturen hängen von den verwendeten Enzymen und ihren optimalen Arbeitstemperaturen ab.

Die weitere Untersuchung der PCR-Produkte verlief in der vorliegenden Arbeit bei beiden Genen unter Anwendung unterschiedlicher Methoden.

3.2.1 SLC6A4 (5-HTTLPR und rs25531)

Die Analyse des SLC6A4-Gens wurde in zwei aufeinanderfolgenden Schritten durchgeführt. Zuerst erfolgte die Untersuchung des 5-HTTLPR-Polymorphismus hinsichtlich der Unter-

scheidung zwischen S- und L-Allel. Anschließend wurde die Analyse des SNP rs25531 mit der Unterscheidung von G- (Guanin) und A-(Adenosin)Allel vorgenommen.

Die PCR wurde für beide Analyseschritte in einem 10 µl Ansatz durchgeführt, der neben 12,5ng DNA (= 5 µl) die in Tabelle 1 aufgeführten Komponenten enthielt:

Tab.1: Zusammensetzung des PCR-Ansatzes für den Insertions-Deletions-Polymorphismus 5-HTTLPR und den Single-Nucleotid-Polymorphismus rs25531 des Serotonintransportergens SLC6A4.

Reagenz	Volumen
Puffer	1 µl
Nucleotide	0,8 µl
Q-Lösung (Qiagen, Hilden, Deutschland)	2 µl
Primer Forward	0,05 µl
Primer Reverse	0,05 µl
Taq-Polymerase	0,1 µl
H ₂ O	1 µl

Die Primersequenzen lauteten für den Forward-primer 5`-TCC TCC GCT TTG GCG CCT CTT CC-3` und den Reverse primer: 5`-TGG GGG TTG CAG GGG AGA TCC TG-3`.

Nach einer PCR-Denaturierungsphase von 5 min. bei 95°C folgten 35 Zyklen bestehend aus 30 sec. bei 95°C, 90 sec. bei 65,5°C und 60 sec. bei 72°C. Die PCR endete mit einem abschließenden Verlängerungsschritt von 10 min bei 72°C, bei dem die Synthese begonnener PCR-Produkte abgeschlossen wurde.

Für den ersten Analyseschritt zur Unterscheidung zwischen S- und L-Allel wurde ein Teil des PCR-Produktes (3µl) mit 1µl Auftragepuffer versetzt und zur elektrophoretischen Auftrennung auf ein 2%iges LE-Agarose-Gel, das zur Anfärbung der DNA-Moleküle mit 0,01%igem Ethidiumbromid versetzt wurde (Fa. Biozym Scientific GmbH, Hess. Oldendorf), aufgetragen. Diese Trennung der DNA-Fragmente nach Größe ist möglich, da durch das Anlegen von Spannung die negativ geladenen DNA-Moleküle über die Gelmatrix zum Pluspol wandern. Lange Fragmente laufen langsamer als kurze und kommen daher zeitlich versetzt an. Nach etwa 45 Minuten Laufzeit bei 130 Watt wurden die Banden unter UV-Licht detektiert, fotografiert und ausgewertet.

Zur weiteren Analyse des SNP rs25531 wurden im zweiten Schritt weitere 3µl des PCR Produktes mit den in Tabelle 2 aufgeführten Komponenten gemischt:

Tab.2: Zusammensetzung des Ansatzes zur Restriktionsanalyse des Single-Nucleotid-Polymorphismus rs25531 des Serotonintransportergens SLC6A4.

Reagenz	Volumen
Puffer	1 µl
Restriktionsenzym MSPI (5U) (Fermentas GmbH, St. Leon-Rot, Deutschland)	0,5 µl
H ₂ O	3,5 µl

Dieser Ansatz wurde bei 37°C für sechs Stunden inkubiert. Da nur das G-Allel die Schnittstelle für das Restriktionsenzym besitzt, wird dieses während der Inkubation enzymatisch gespalten, das A-Allel dagegen nicht. Die Auftrennung von L_A- und L_G- Allel bzw. S_A- und S_G- Allel erfolgte, nachdem die inkubierte Lösung mit 4µl Auftragepuffer versetzt und 10µl davon auf ein 2%iges LE Agarose Gel aufgetragen wurden. Die Auswertung des entstandenen Bandenmusters erfolgte nach ca. 60 Minuten Laufzeit bei 130 Watt durch Betrachtung unter UV-Licht.

Folgende Banden wurden detektiert:

Short (Deletion), A-Allel (S _A):	469 bp
Short (Deletion), G-Allel (S _G):	402 bp + 67 bp
Long (43bp Insertion), A-Allel (L _A):	512 bp
Long (43bp Insertion), G-Allel (L _G):	402 bp + 110 bp

Da weder in der Patienten-, noch in der Kontrollstichprobe das S_G-Allel festgestellt wurde, ergaben sich, entsprechend der triallelischen Einteilung nach Hu (Hu, 2006) (s. 2.4.3), die in Tabelle 3 verzeichneten Genotypen. Da kein S_G-Allel detektiert wurde, wird das S_A-Allel im Folgenden lediglich als S aufgeführt.

Tab.3: Bezeichnung der 5-HTT-Genotypen unter Berücksichtigung des 5-HTTLPR und rs25531.

Genotyp	Allel
5-HTT_1	L _A /S
5-HTT_2	L _A /L _G
5-HTT_3	S/L _G
5-HTT_4	S/S
5-HTT_5	L _A /L _A
5-HTT_6	L _G /L _G

3.2.2 BDNF (rs6265)

Die Analyse des SNP rs6265 des BDNF-Gens erfolgte mit einer anderen Methode als bei 5-HTT. Hier wurde eine quantitative Echtzeit-PCR (engl.: Real time quantitative PCR, RTq-PCR) durchgeführt, wie sie exemplarisch in Abbildung 7 dargestellt ist.

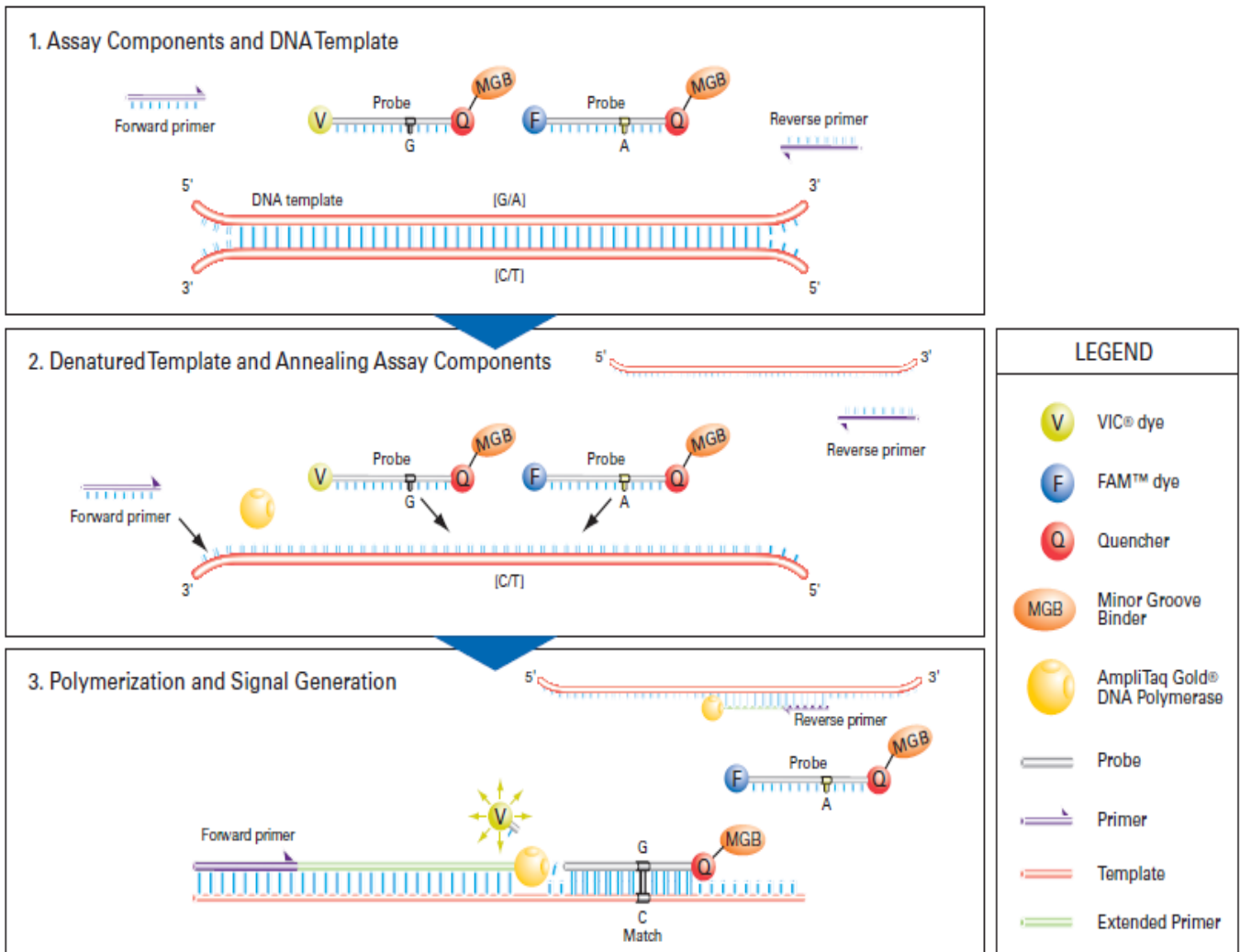


Abb.7: Assay für rs6265 gemäß TaqMan® SNP Genotyping Assays Protocol. 1) Bei den fluoreszenzmarkierten Oligonukleotiden nimmt im ungebundenen Zustand der Quencher das Fluoreszenzsignal auf und die Reporter-Fluoreszenz wird unterdrückt. 2) Während der PCR hybridisiert das fluoreszenzmarkierte Oligonukleotid mit dem komplementären DNA-Strang. 3) Durch Exonuklease-Aktivität der Polymerase wird das 5'-Ende des Oligonukleotids abgebaut und das Fluoreszenzsignal wird nicht mehr durch den Quencher unterdrückt.

Bei diesem Verfahren ist durch die Verwendung fluoreszenzmarkierter Oligonukleotide die direkte Darstellung von DNA-Sequenzen möglich und dadurch keine anschließende elektrophoretische Auftrennung nötig. Entsprechend dem Protokoll für Taqman SNPs (zur Verfügung gestellt von Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) wurde ein PCR-Ansatz mit 12,5 ng DNA, dem Taqman Universal PCR MasterMix No AmpErase UNG und dem Taqman SNP Genotyping Assay-on-Demand für den SNP rs6265, ebenfalls geliefert von Applied Biosystems, hergestellt. Die PCR verlief entsprechend des Protokolls und begann mit einer Enzymaktivierungsphase von 10 min bei 95°C. Anschließend folgten 40 Zyklen bestehend aus 15 sec. bei 92 °C und 60 sec. bei 60°C zur Denaturierung, Hybridisierung und Elongation.

Das Signal der zwei allelspezifischen fluoreszenzmarkierten Oligonukleotide (VIC® und FAM™) des Assay MasterMix wurde am Ende der PCR mit einem Tecan Ultra 384reader (Tecan, Crailsheim, Deutschland) gemessen. Es zeigte sich folgende in Tabelle 4 dargestellte Zuordnung zwischen Fluoreszenzsignal und Sequenz:

Tab. 4: Zuordnung Fluoreszenzsignal/BDNF-Allel.

Signal	Interpretation
Ausschließlich VIC®-Farbstoff	Homozygotie G-Allel
Ausschließlich FAM™-Farbstoff	Homozygotie A-Allel
Sowohl VIC®-Farbstoff, als auch FAM™-Farbstoff	Heterozygotie G- und A-Allel

Es ergaben sich aus der genetischen Untersuchung die in Tabelle 5 aufgelisteten Genotypen:

Tab. 5: Bezeichnung der BDNF-Genotypen.

Genotyp	Allel	Aminosäure
BDNF_1	G/G	Valin/Valin (Val/Val)
BDNF_2	G/A	Valin/Methionin (Val/Met)
BDNF_3	A/A	Methionin/Methionin (Met/Met)

3.3 Amygdalavolumetrie

Die Messung des Amygdalavolumens wurde bei Patienten, aus den gleichen Gründen wie bei Erhebung des HAM-D-Scores (s. 3.1.1), standardmäßig auf Tag 8 des stationären Aufenthaltes festgelegt. Aus organisatorischen Gründen wurden die volumetrischen MRT-Daten bei Patienten und Kontrollen mit zwei MRT-Geräten erhoben, die sich in ihrer Feldstärke unterschieden. Es kam ein Philips 1,5 Tesla Achieva Ganzkörpersystem mit einer 3D Fast Field Echo (FFE) Sequenz (Anregungswinkel= FLIP: 30°) mit 140 Schichten und einer Auflösung von 1*1*1mm³ zum Einsatz. Die Echozeit (engl.: time of echo, TE) betrug 3.6ms, die Wiederholungszeit (engl.: time of repetition, TR) 15ms.

Desweiteren wurde ein Philips 3 Tesla Achieva (3D FFE, TE/TR/FLIP: 3.7/8.1ms/8°) für die Volumetrie verwendet. Es wurden sowohl T1-, als auch T2-gewichtete Darstellungen ausgewertet, auf denen das Hirnparenchym vollständig abgebildet wurde (bestenfalls einschließlich der Schädelskalotte), so dass alle intrakraniellen cerebralen Strukturen untersucht werden konnten. Die Daten wurden nach der Messung für die folgende manuelle Volumetrie mit Analyze 7.0 (Analyze direct, Inc., Lenexa, KS, USA) konvertiert. Der Untersucher war blind für die Diagnose.

Die „Region of Interest“ (ROI), d.h. die Amygdala und ihre anatomischen Grenzen, wurde entsprechend Pruessner et al. (2000) definiert und manuell in den koronaren Schichten bestimmt. Die anteriore Begrenzung wurde durch den Abschluss des lateralen Sulcus definiert. Posterior diente der Punkt als Grenze, an dem die graue Substanz erstmals oberhalb des Alveus und lateral des Hippokampus erscheint. Als obere Begrenzung der Amygdala diente eine horizontale Linie zwischen dem superolateralen Anteil des Tractus opticus und dem Fundus des inferioren Anteils des Sulcus circularis der Insula. Die Definition der tentorialen Einstülpung als inferiore Grenze erlaubte die Abgrenzung zwischen Amygdala und entorhinalem Kortex. Zur besseren Bestimmung der medialen und lateralen Grenzen der Amygdala wurden sagittale Schnitte verwendet. Die Cisterna ambiens wurde medial posterior-superior als Begrenzung der Amygdala bestimmt. Die laterale Grenze der Amygdala wurde durch das inferiore Horn des lateralen Ventrikels definiert. Die Abbildungen 8 und 9 zeigen exemplarisch koronare bzw. sagittale Schichtbilder aus der vorliegenden Studie.

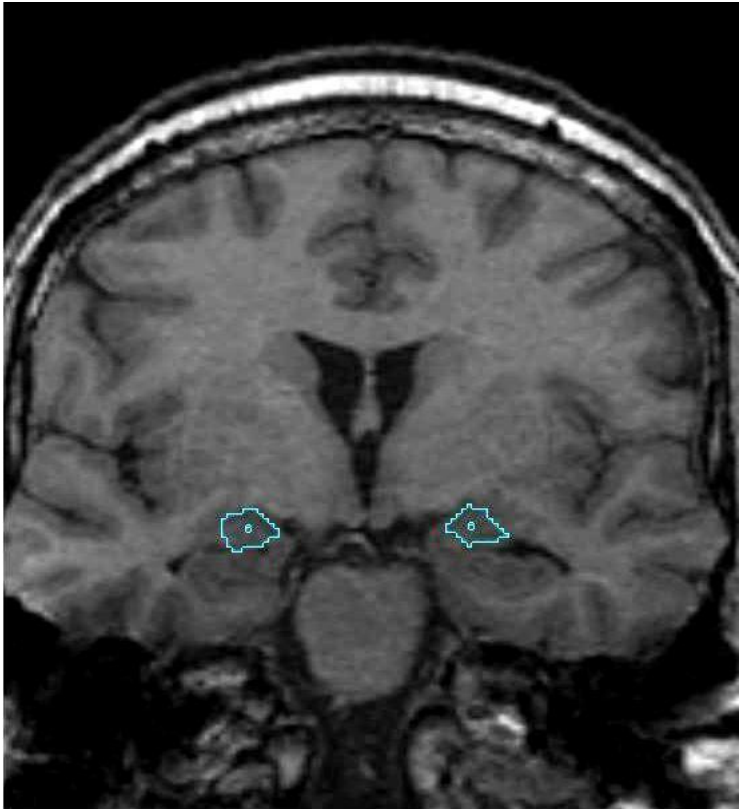


Abb. 8: Beispielbild eines Probanden der vorliegenden Studie für die Amygdalamesung in koronarer Ebene.



Abb. 9: Beispielbild eines Probanden der vorliegenden Studie für die Amygdalamesung in sagittale Ebene.

Da die Grenzen der ROI manuell festgelegt wurden, waren Messwiederholungen nötig, um subjektive Einflussfaktoren auszuschließen. Von jedem neuen Mitarbeiter wurden zunächst zehn Amygdalae vermessen. Für die Bestimmung der Inter-Rater-Reliabilität wurden diese mit den Ergebnissen eines erfahrenen Raters verglichen. Die Intra-Rater-Reliabilität wurde durch die doppelte Vermessung von Amygdalae und den Vergleich der Messergebnisse bestimmt. Sowohl die Inter- als auch die Intra-Rater-Reliabilität lagen bei 0.98 und damit im Bereich der hohen Zuverlässigkeit.

Das Gesamthirn-Volumen wurde durch automatisierte Gewebesegmentierung mit SPM5 (Statistical Parametric Mapping 5, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) unter Einsatz von Wahrscheinlichkeitskarten für die Substanzklassen graue Substanz, weiße Substanz und Liquor bestimmt. Bei diesem Verfahren wird der originale Bildvoxel anhand von zwei Hauptinformationen einem der drei Kompartimente zugeordnet: der Lage des Originalvoxels im Vergleich zum Atlssystem und seine absolute Intensität.

Das manuell bestimmte Amygdalavolumen wurde anschließend durch das automatisiert erfasste Gesamthirn-Volumen geteilt, um für die Kopfgröße und somit für geschlechtsbedingte Größenunterschiede zu korrigieren.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm PASW 18 Statistics (Predictive Analytics Software, ehemals SPSS) für Windows. Zur Untersuchung der Unterschiede von soziodemographischen Variablen zwischen Patienten und Kontrollen bzw. zwischen den Genotypen kamen der Chi Quadrat-Test nach Pearson und der t-Test bzw. bei mehr als zwei Variablen die Varianzanalyse (ANOVA, analysis of variance) zum Einsatz. War der Levene-Test zur Überprüfung der Varianzhomogenität signifikant, wurde der Welch-Test als robustes Verfahren zur Prüfung der Mittelwertgleichheit angewendet.

Die Verteilung der 5-HTT- und BDNF-Genotypen, sowie deren Kombinationen innerhalb der Patienten- und der Kontrollgruppe wurden ebenfalls mithilfe des Chi Quadrat-Tests untersucht. Da in der Deskription der Stichproben ein signifikanter Unterschied der Geschlechterverteilung zwischen Patienten und Kontrollen sowie zwischen den BDNF-Genotypsubgruppen auffiel, wurden die Berechnungen nach Geschlecht getrennt durchgeführt. Zu deskriptiven Zwecken ist jedoch die jeweilige Verteilung der Genotypen innerhalb der Gesamtstichprobe ebenfalls aufgeführt.

Für die Risikogenotypen beider Gene und deren Kombination wurde zusätzlich jeweils die Odds Ratio berechnet.

Zum Vergleich der Volumina von linker und rechter Amygdala zwischen verschiedenen Gruppen im Rahmen der Überprüfung der Hypothesen 2 und 3 (s. 2.7) wurden ANOVAs bzw. partielle Korrelationen gerechnet. Zuvor wurde geprüft, ob neben dem Intervallskalenniveau der Daten die weiteren Voraussetzungen der univariaten Varianzanalyse wie Normalverteilung, Unabhängigkeit und Varianzhomogenität erfüllt waren (Bühner, 2010). Die volumetrischen Daten wurden zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung in Patienten- und Kontrollstichprobe sowie innerhalb der Patientensubgruppen und den Genotypsubgruppen untersucht. Die Überprüfung der Varianzhomogenität erfolgte mithilfe des Levene-Tests. Allerdings gilt die ANOVA, v.a. bei größeren Stichproben ($n > 10$), als sehr robust bezüglich Verletzungen dieser Voraussetzungen und die Tests zur Überprüfung dieser Voraussetzungen als sehr konservativ (Bühner, 2010; Bortz, 1999). Erst bei Verletzung mehrerer Voraussetzungen wird ein nicht-parametrisches Vorgehen empfohlen. Da dies nicht der Fall war, musste in keiner der Berechnungen auf eine varianzanalytische Vorgehensweise verzichtet werden.

Zur Untersuchung der potentiellen Fehlerbelastung durch Gruppenunterschiede wurde außerdem anhand der Literatur überprüft, ob bereits ein Zusammenhang zwischen Alter, Feldstärke sowie Geschlecht und volumetrischen Befunden beschrieben wurde. Mithilfe von Korrelation bzw. t-Test und Welch-Test wurde innerhalb jeder Subgruppe untersucht, ob Interaktionen zwischen den potentiellen Faktoren und den abhängigen Variablen linkes und rechtes Amygdalavolumen vorlagen. Ergab sich weder in der Literatur noch in den untersuchten Stichproben ein Zusammenhang zwischen abhängiger Variable und potentielltem Faktor, wurde dieser in der Analyse nicht weiter berücksichtigt. Lediglich für die Feldstärke fand sich innerhalb der Patientenstichprobe ein Zusammenhang zwischen Faktor und dem rechten Amygdalavolumen ($F(87)=1.375$, $p=0.046$). Auch in der Literatur finden sich Hinweise auf eine Interaktion der Feldstärke mit gemessenen Volumina. Neben der Tatsache, dass eine höhere Feldstärke eine höhere „Signal to Noise Ratio“ besitzt und dadurch die Bildqualität verbessert, wurde in Studien, die 1,5 Tesla und 3 Tesla verglichen haben, ein Einfluss der Feldstärke auf hirnmorphologische Messungen nachgewiesen (Chang et al., 2008; Phal, 2008; Campbell et al., 2004). Aufgrund dieser Befunde in der Literatur und des signifikanten Befundes in der Patientenstichprobe wurde die Feldstärke statistisch kontrolliert, indem sie bei allen folgenden Analysen als Faktor berücksichtigt wurde.

Für den Faktor Geschlecht fand sich in der vorliegenden Stichprobe zwar kein Hinweis auf einen Zusammenhang mit dem Amygdalavolumen, allerdings ist in der Literatur ein Volumenunterschied zwischen Patientinnen und weiblichen Kontrollpersonen vorbeschrieben, der beim Vergleich der männlicher Teilnehmer der gleichen Studie nicht nachgewiesen werden konnte (Hastings, 2004). Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Geschlechterverteilung zwischen Patienten und Kontrollen sowie zwischen den BDNF-Genotypen (s.o.), wurde das Geschlecht neben der Feldstärke als zusätzlicher Faktor bei den Analysen des Amygdalavolumens einbezogen.

Zum Vergleich der Volumina von Patienten und Kontrollen wurde für die rechte bzw. linke Amygdala jeweils eine dreifaktorielle ANOVA mit den Faktoren Erkrankungsstatus, Geschlecht und Feldstärke gerechnet. Zur Deskription der Volumenverteilung in der Gesamtstichprobe wurde auch jeweils eine ANOVA ohne den Faktor Geschlecht gerechnet.

Für den Vergleich der Medikationsgruppen wurden ebenfalls separat für beide Amygdalae ANOVAs unter Berücksichtigung von Feldstärke und Geschlecht Faktoren durchgeführt. Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Dauer respektive Schwere der Depression und Amygdalavolumen wurde jeweils eine nach Geschlechtern getrennte partielle Korrelation mit Feldstärke als Kontrollvariable angewendet. Auch bei der Untersuchung der Patientenstichprobe wurden die jeweiligen Berechnungen zu deskriptiven Zwecken ergänzend ohne den Faktor Geschlecht respektive ohne die Trennung der Berechnung nach Geschlecht durchgeführt.

Zuletzt wurden mithilfe der univariaten Varianzanalyse die Volumenunterschiede zwischen den Genotypen analysiert. Dabei wurden jeweils die ungruppierten, gruppierten respektive kombinierten Genotypen sowie die Feldstärke und das Geschlecht als Faktoren in die Analyse für die rechte respektive linke Seite einbezogen. Zu Deskriptionszwecken werden die Ergebnisse der Gesamtstichprobe ebenfalls ohne den Faktor Geschlecht dargestellt.

Die statistischen Tests wurden, sofern nicht anders angegeben, zweiseitig durchgeführt. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde dabei $\alpha=0,05$ angenommen. Die Ergebnisse wurden somit ab einem Fehlerniveau von $p < 0,05$ als signifikant und $p \leq 0,1$ als Trend gewertet.

Die Analyse der Power und der Effektstärke wurden mit dem Programm G-Power (Erdfelder et al., 1996), Version 3.2.1, durchgeführt. Die Effektstärke wurde unabhängig von der Art des angewandten Tests als d angegeben und zu ihrer Beurteilung wurden die Konventionen von Cohen (1988) angewandt, nach denen $d=0,20$ als kleiner Effekt, $d=0,50$ als mittlerer und $d=0,80$ als großer Effekt zu werten ist (Bühner, 2010).

4. Ergebnisse

4.1 Deskription der Stichprobe

Die demographischen Daten von Patienten und Kontrollen sowie die klinischen Variablen der Patienten sind in der Tabelle 6 aufgeführt. Die Verteilung des Alters wies zwischen Patienten und Kontrollen keinen signifikanten Unterschied auf, allerdings zeigte sich ein Trend zu einem höheren Altersdurchschnitt in der Patientenstichprobe. Während die Altersspanne bei den Patienten zwischen 22 und 72 Jahren lag, befand sie sich bei der Kontrollstichprobe zwischen 23 und 60 Jahren.

Das Geschlecht war in den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich verteilt ($\chi^2=5,63$; $df=1$; $p=0,018$). Während sich in der Kontrollgruppe etwa gleich viele Männer und Frauen befanden, waren in der Patientengruppe doppelt so viele weibliche wie männliche Patienten.

Tab. 6: Demographische Variablen von Patienten und Kontrollen sowie klinische Charakteristika der Patientenstichprobe.

	Patienten (n = 89)	Kontrollen (n = 79)	Gesamt (n=168)	Statistik (χ^2, F; df; p)
Alter in Jahren (AM) (SD)	47,08 (13,14)	44,04 (8,64)	45,65 (11,32)	F= 3,20 df= 153,539 p= 0,075
Geschlecht (w/m) (%)	60/29 (67,4/32,6)	39/40 (49,4/50,6)	99/69 (58,9/41,1)	$\chi^2 = 5,63$ df=1 p=0,018
MRT-Feldstärke (1,5Tesla/3Tesla) (%)	66/23 (74,2/25,8)	27/52 (34,2/65,8)	93/75 (55,4/44,6)	$\chi^2 = 27,069$ df=1 p=0,000
Ersterkrankungsalter in Jahren (AM) (n= 84) (SD)	36,49 (13,05)	-	-	-
Anzahl der Episoden (AM) (n=81) (SD)	3,78 (4,33)	-	-	-
HAM-D-Score (AM) (SD)	23,91 (5,36)	-	-	-

Anmerkung: Darstellung der Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests (χ^2) sowie des Welch-Tests (F) mit Freiheitsgraden (df, engl.: degrees of freedom) und Signifikanz (p).

Von 93 mit dem 1,5-Tesla-MRT untersuchten Personen waren 66 (= 71,0 %) Patienten, während von den 75 mit einer Feldstärke von 3 Tesla untersuchten Personen 52 (= 69,3 %) Kontrollpersonen waren. Dieser Unterschied wurde bei der Überprüfung mithilfe des Chi-Quadrat-Tests signifikant ($\chi^2=27,069$; $df=1$; $p=0,000$). Die Geschlechter waren auf beide Geräte gleichmäßig verteilt ($\chi^2 = 2,687$; $df=1$; $p=0,101$). Das durchschnittliche Alter der gemessenen Personen unter-

schied sich zwischen den beiden Geräten ebenfalls nicht signifikant, lag jedoch beim 1,5-Tesla-MRT tendenziell etwas höher ($F_{(165,675)}=1,709$; $p=0,089$).

Die durchschnittliche Anzahl der Erkrankungsepisoden lag in der Patientenstichprobe bei $3,78 \pm 4,327$. Bei 29 (=35,8 %) Patienten handelte es sich um die erste Erkrankungsepisode, während bei 52 (=64,2 %) der Patienten ein Rezidiv vorlag. Bei den wiederholt Erkrankten lag die minimale Anzahl der Episoden bei 2, die maximale bei 20. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Verteilung beider Patientengruppen (Ersterkrankung vs. Rezidiv) auf die MRT-Geräte ($\chi^2=2,329$; $df=1$; $p=0,127$).

Das Vorliegen eines mittleren HAM-D-Scores von $23,91 \pm 5,36$ spricht für das Vorliegen eines moderaten bis hohen Schweregrades der aktuellen depressiven Symptomatik in der Patientenstichprobe. Es lag kein signifikanter Unterschied der HAM-D Mittelwerte zwischen den mit 1,5-Tesla-MRT bzw. 3-Tesla-MRT untersuchten Gruppen vor ($t_{(87)}=1,221$; $p=0,225$).

Der Anteil der Patienten, die mit Citalopram therapiert wurden, war mit 74% deutlich größer als der Anteil der mit Nortryptilin (16 %) oder Mirtazapin (10 %) behandelten Patienten. Zwischen den Medikationsgruppen bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Variablen Geschlecht ($\chi^2=2,579$; $df=2$; $p=0,275$), Alter ($F_{(2/86)}=2,247$; $p=0,112$) und Verteilung auf beide MRT-Geräte ($\chi^2=1,460$; $df=2$; $p=0,482$).

Eine nach Genotypen gegliederte Stichprobendeskription ist in Tabelle 7 für BDNF und Tabelle 8 für 5-HTT aufgeführt.

Tab. 7: Demographische Variablen und klinische Parameter der BDNF-Genotypen der Gesamtstichprobe.

	Val/Val (n=106)	Val/Met (n=54)	Met/Met (n=8)	Statistik (χ^2 , F; df; p)
Alter in Jahren (AM) (SD)	47,76 (10,71)	47,02 (11,39)	48,13 (17,95)	F=0,909 df/df _{err} =2/165 p= 0,405
Geschlecht (w/m) (%)	73/33 (68,9/31,1)	21/33 (38,9/61,1)	5/3 (62,5/37,5)	$\chi^2=13,329$ df=2 p=0,001
MRT-Feldstärke (1,5Tesla/3Tesla) (%)	62/44 (58,5/41,5)	26/28 (48,1/51,9)	5/3 (62,5/37,5)	$\chi^2= 1,722$ df=2 p=0,423
Ersterkrankungsalter in Jahren (AM) (n=85) (SD)	34,96 (n=53) (12,42)	38,00 (n=29) (13,33)	42,00 (n=3) (25,24)	F=0,793 df/df _{err} =2/82 p= 0,456
Anzahl der Episoden (AM) (n=81) (SD)	4,16 (n=49) (4,63)	3,17 (n=29) (3,87)	3,33 (n=3) (4,04)	F=0,488 df/df _{err} =2/78 p=0,616
HAM-D-Score (AM) (n=89) (SD)	24,54 (n=56) (5,14)	23,00 (n=30) (5,79)	21,33 (n=3) (4,04)	F=1,166 df/df _{err} =2/86 p=0,316

Anmerkung: Darstellung der Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests (χ^2) sowie der univariaten Varianzanalyse (F) mit Freiheitsgraden (df, engl.: degrees of freedom) und Signifikanz (p).

Für die BDNF-Genotypen ergab sich, wie bei dem Vergleich von Patienten und Kontrollen, ein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung ($\chi^2=13,329$; $df=2$; $p=0,001$). Es gab gleich viele männliche Val/Met- und Met/Met-Träger, während unter den Frauen mehr als dreimal so viele Val/Val-Trägerinnen wie Val/Met-Trägerinnen waren. Der heterozygote Met/Met-Genotyp war unter beiden Geschlechtern in fast ähnlich geringer Anzahl vertreten.

Tab. 8: Demographische Variablen und klinische Parameter der 5-HTT-Genotypen der Gesamtstichprobe.

	L_A/L_A (n=49)	L_A/S (n=68)	L_A/L_G (n=15)	S/S (n=22)	S/L_G (n=14)	Statistik (χ^2, F; df; p)
Alter in Jahren (AM) (SD)	45,73 (11,49)	46,01 (12,44)	43,13 (10,82)	45,23 (10,01)	46,93 (7,94)	F=0,251 df/df _{err} =4/163 p= 0,909
Geschlecht (w/m) (%)	32/17 (65,3/34,7)	39/29 (57,4/42,6)	9/6 (60,0/40,0)	11/11 (50,0/50,0)	8/6 (57,1/42,9)	$\chi^2=1,643$ df=4 p=0,801
MRT-Feldstärke (1,5Tesla/3Tesla) (%)	27/22 (55,1/44,9)	38/30 (55,9/44,1)	11/4 (73,3/26,7)	10/12 (45,5/54,5)	7/7 (50,0/50,0)	$\chi^2= 3,006$ df=4 p=0,557
Ersterkrankungsalter in Jahren (AM) (n=85) (SD)	36,36 (n=25) (14,42)	38,33 (n=36) (14,04)	30,64 (n=11) (10,11)	36,13 (n=8) (6,29)	33,20 (n=5) (14,24)	F=0,786 df/df _{err} =4/80 p= 0,538
Anzahl der Episoden (AM) (n=81) (SD)	4,50 (n=22) (5,68)	3,60 (n=35) (3,59)	2,36 (n=11) (1,63)	4,75 (n=8) (6,54)	3,40 (n=5) (1,82)	F=0,560 df/df _{err} =4/76 p= 0,693
HAM-D-Score (AM) (n=89) (SD)	23,62 (n=26) (4,78)	23,92 (n=38) (5,86)	24,73 (n=11) (5,88)	22,63 (n=8) (4,63)	25,33 (n=6) (5,54)	F=0,295 df/df _{err} =4/84 p= 0,881

Anmerkung: Der Genotyp L_G/L_G ist nicht aufgeführt, da er in der Stichprobe nicht detektiert wurde. Darstellung der Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests (χ^2) sowie der univariaten Varianzanalyse (F) mit Freiheitsgraden (df, engl.: degrees of freedom) und Signifikanz (p)

Zwischen den Genotypen des 5-HTT gab es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der demographischen Variablen sowie der klinischen Parameter innerhalb der Patientenstichprobe.

4.2 Verteilung der BDNF- und SLC6A4-Genotypen in Patienten-/Kontrollstichprobe

In der Analyse der Genotypverteilung wurden zunächst die einzelnen Genotypen des SLC6A4 respektive 5-HTT-Gens und des BDNF-Gens betrachtet. Dabei wurde aufgrund des signifikanten Unterschieds der Geschlechterverteilung zwischen Patienten und Kontrollen sowie zwischen den BDNF-Genotypen nach Geschlecht getrennt untersucht. Anschließend wurden die Risikogruppen beider Gene, gemäß der Definition nach Pezawas et al. 2008, und im letzten Schritt die gruppierten Risikogenotypen als Risikokombination untersucht. Auch diese Untersuchungen wurden

nach Geschlechtern getrennt durchgeführt. Deskriptiv ist jedoch bei allen Berechnungen die Verteilung in der Gesamtstichprobe ohne Trennung nach Geschlecht aufgeführt.

4.2.1 Genotypfrequenzen

Zunächst wurden die Genotypfrequenzen, sowohl für den 5-HTT- als auch für den BDNF-Polymorphismus zwischen Patienten- und Kontrollstichprobe verglichen. Das Ergebnis geht aus Tabelle 9 hervor.

Tab. 9: Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Genotypen innerhalb von Patienten- und Kontrollstichprobe sowie der Gesamtstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.

BDNF_rs6265		Patienten	Kontrollen	Gesamt	Statistik
Val/Val	Anzahl (%)	56 62,9	50 63,3	106 63,1	
Val/Met	Anzahl (%)	30 33,7	24 30,4	54 32,1	
Met/Met	Anzahl (%)	3 3,4	5 6,3	8 4,8	
Gesamt	Anzahl (%)	89 100,0	79 100,0	168 100,0	
5-HTT_rs25531					
L_A/L_A	Anzahl (%)	26 29,2	23 29,1	49 29,2	$\chi^2 = 5,739$ df= 4 p= 0,220
L_A/S	Anzahl (%)	38 42,7	30 38,0	68 40,5	
L_A/L_G	Anzahl (%)	11 12,4	4 5,1	15 8,9	
S/S	Anzahl (%)	8 9,0	14 17,7	22 13,1	
S/L_G	Anzahl (%)	6 6,7	8 10,1	14 8,3	
Gesamt	Anzahl (%)	89 100,0	79 100,0	168 100,0	

Anmerkung: Der Genotyp L_G/L_G ist nicht aufgeführt, da er in der Stichprobe nicht detektiert wurde.

Den häufigsten Genotyp des BDNF-Gens stellte in der Gesamtstichprobe mit Abstand der homozygote Val/Val-Genotyp dar (63,1 %). Der heterozygote Val/Met-Genotyp kam bei etwa

einem Drittel der Stichprobe vor. Nur knapp 5 % der untersuchten Personen waren homozygote Met/Met-Träger.

Die häufigsten in der Gesamtstichprobe detektierten Genotypen des 5-HTT waren L_A/S (ca. 40%) und L_A/L_A (ca. 30 %). Homozygotie des S-Allels war geringfügig häufiger (13,1 %) als die Genotypen L_A/L_G und S/L_G (beide ca. 8 %). Der Genotyp L_G/L_G wurde in der gesamten Stichprobe nicht detektiert. Für beide Gene wurde das Hardy-Weinberg-Equilibrium nicht verletzt. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse findet sich in den Abbildungen 10-13.

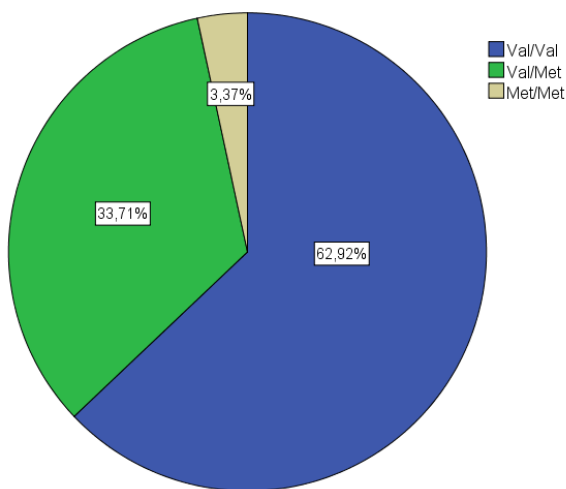


Abb. 10: Verteilung der BDNF- Genotypen innerhalb der Patientenstichprobe.

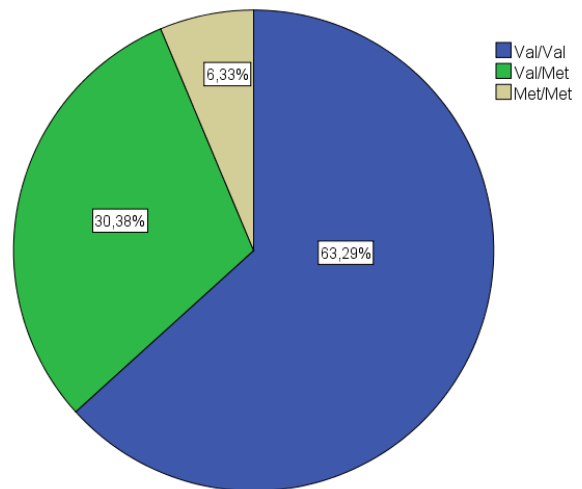


Abb. 11: Verteilung der BDNF-Genotypen innerhalb der Kontrollstichprobe.

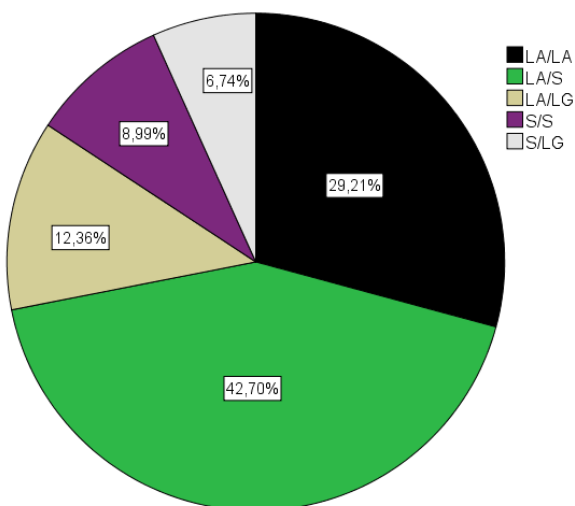


Abb. 12: Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der Patientenstichprobe.

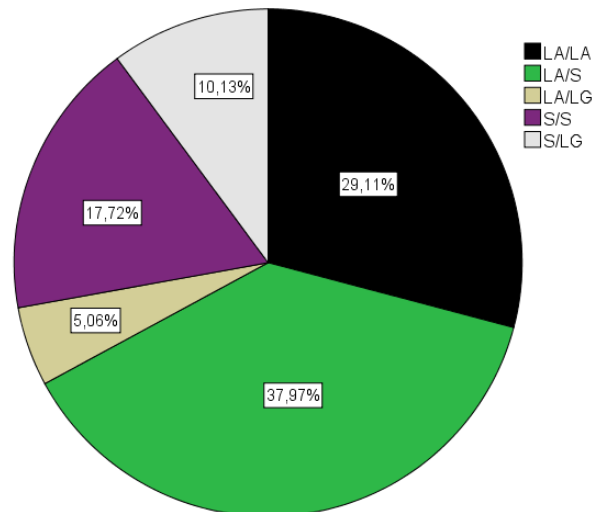


Abb. 13: Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der Kontrollstichprobe.

Beim Vergleich der männlichen Stichproben wurden der Val/Val- und der Val/Met-Genotyp bei Patienten und Kontrollen jeweils gleich häufig detektiert. Beide Genotypen machten innerhalb der Stichproben fast die Hälfte der detektierten Genotypen (48,8% bzw. 47,5%) aus und waren somit deutlich öfter vertreten als der homozygote Met-Genotyp. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($\chi^2=0,097$; $df=2$; $p=0,952$). Die Genotypfrequenz und das Ergebnis der statistischen Analyse sind für Männer in Tabelle 10 dargestellt.

Tab. 10: Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Genotypen innerhalb der männlichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.

BDNF_rs6265		Patienten	Kontrollen	Gesamt	Statistik
Val/Val	Anzahl (%)	14 48,3	19 47,5	33 47,8	
Val/Met	Anzahl (%)	14 48,3	19 47,5	33 47,8	
Met/Met	Anzahl (%)	1 3,4	2 5,0	3 4,3	
Gesamt	Anzahl (%)	29 100,0	40 100,0	69 100,0	
5-HTT_rs25531					
L_A/L_A	Anzahl (%)	6 20,7	11 27,5	17 24,6	$\chi^2 = 9,123$ $df= 4$ $p= 0,058$
L_A/S	Anzahl (%)	11 37,9	18 45,0	29 42,0	
L_A/L_G	Anzahl (%)	6 20,7	0 0	6 8,7	
S/S	Anzahl (%)	4 13,8	7 17,5	11 15,9	
S/L_G	Anzahl (%)	2 6,9	4 10,0	6 8,7	
Gesamt	Anzahl (%)	29 100,0	40 100,0	69 100,0	

Anmerkung: Der Genotyp L_G/L_G ist nicht aufgeführt, da er in der Stichprobe nicht detektiert wurde.

Für den 5-HTT zeigten sich Unterschiede in der Genotypverteilung zwischen männlichen Patienten und Kontrollen. Innerhalb der Patientenstichprobe wurde der L_A/S-Genotyp am häufigsten (37,9 %) und der S/L_G-Genotyp am seltensten (6,9 %) detektiert. Der L_A/L_A-Genotyp

kam in dieser Stichprobe genauso häufig vor wie der L_A/L_G-Genotyp (20,7 %). Bei den männlichen Kontrollen war ebenfalls L_A/S-Genotyp der häufigste (45,0 %). Der L_A/L_A-Genotyp war bei den Kontrollen allerdings der zweithäufigste (27,5 %), während der L_A/L_G-Genotyp gar nicht detektiert wurde. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant, lieferten jedoch einen Trend ($\chi^2=9,123$; $df=2$; $p=0,058$).

Die Untersuchung der weiblichen Stichproben ergab für BDNF eine ähnliche Verteilung bei Patientinnen und weiblichen Kontrollen. Der Val/Val-Genotyp wurde, anders als bei den Männern, am weitaus häufigsten (70,0 % bzw. 79,5 %) detektiert, der Met/Met-Genotyp dagegen am seltensten (3,3 % bzw. 7,7 %). Eine Übersicht über die Ergebnisse der statistischen Analyse innerhalb der weiblichen Stichprobe findet sich in Tabelle 11.

Tab. 11: Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Genotypen innerhalb der weiblichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.

BDNF_rs6265		Patientinnen	Kontrollen	Gesamt	Statistik
Val/Val	Anzahl (%)	42 70,0	31 79,5	73 73,7	
Val/Met	Anzahl (%)	16 26,7	5 12,8	21 21,2	
Met/Met	Anzahl (%)	2 3,3	3 7,7	5 5,1	
Gesamt	Anzahl (%)	60 100,0	39 100,0	99 100,0	
5-HTT_rs25531					
L_A/L_A	Anzahl (%)	20 33,3	12 30,8	32 32,3	$\chi^2 = 4,444$ $df= 4$ $p= 0,349$
L_A/S	Anzahl (%)	27 45,0	12 30,8	39 39,4	
L_A/L_G	Anzahl (%)	5 8,3	4 10,3	9 9,1	
S/S	Anzahl (%)	4 6,7	7 17,9	11 11,1	
S/L_G	Anzahl (%)	4 6,7	4 10,3	8 8,1	
Gesamt	Anzahl (%)	60 100,0	39 100,0	99 100,0	

Anmerkung: Der Genotyp L_G/L_G ist nicht aufgeführt, da er in der Stichprobe nicht detektiert wurde.

Auch die Genotypen des 5-HTT waren innerhalb der weiblichen Patienten- und Kontrollgruppe relativ ähnlich verteilt. Die Genotypen L_A/L_A (33,3 % bzw. 30,8 %) und L_A/S (45,0 % bzw. 30,8%) kamen in beiden Gruppen am häufigsten vor. Der dritthäufigste Genotyp war bei den Patientinnen L_A/L_G (8,3 %) und bei den Kontrollen S/S (17,9 %). Weder für BDNF noch für 5-HTT war ein statistisch signifikanter Unterschied der Genotypfrequenzen zwischen Patientinnen und Kontrollen feststellbar (BDNF: $\chi^2=3,314$; $df=2$; $p=0,191$, 5-HTT: $\chi^2=4,444$; $df=4$; $p=0,349$). Die Verteilung der Genotypen des BDNF und des 5-HTT in den männlichen und weiblichen Stichproben ist in den Abbildungen 14- 21 graphisch dargestellt.

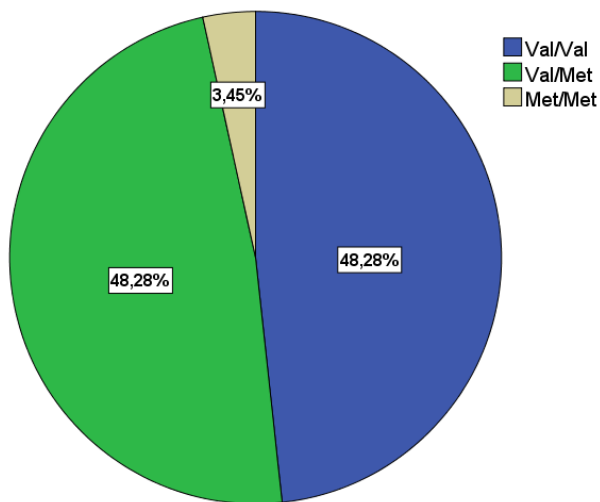


Abb. 14: Verteilung der BDNF-Genotypen innerhalb der männlichen Patientenstichprobe

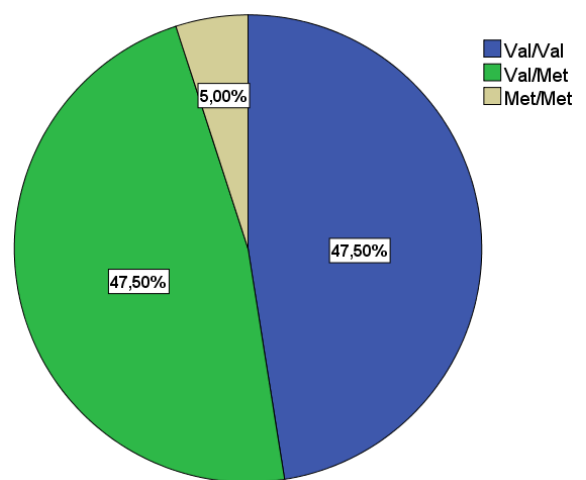


Abb. 15: Verteilung der BDNF-Genotypen innerhalb der männlichen Kontrollstichprobe.

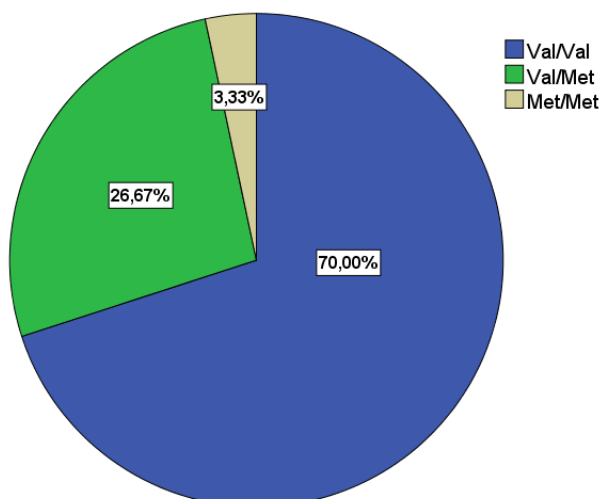


Abb. 16: Verteilung der BDNF- Genotypen innerhalb der weiblichen Patientenstichprobe.

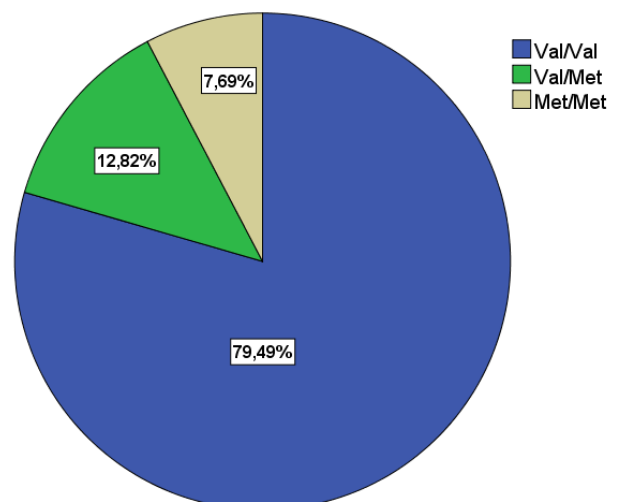


Abb. 17: Verteilung der BDNF-Genotypen innerhalb der weiblichen Kontrollstichprobe.

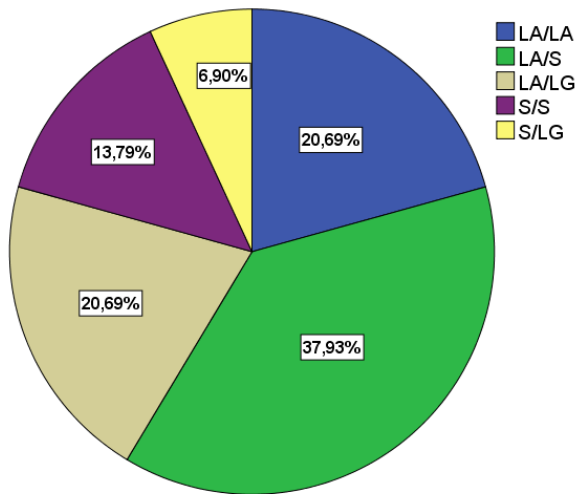


Abb. 18: Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der männlichen Patientenstichprobe.

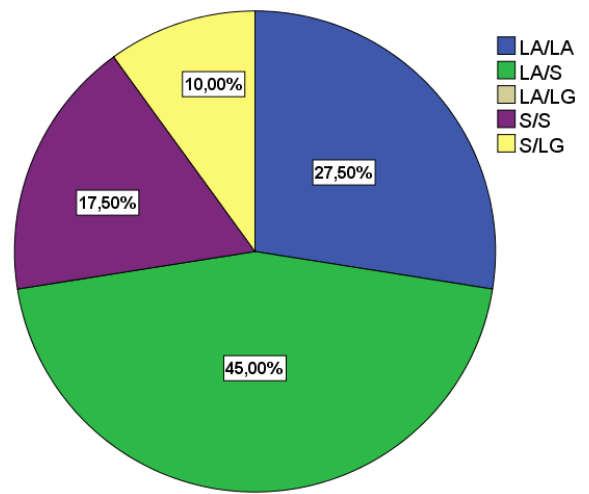


Abb. 19: Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der männlichen Kontrollstichprobe.

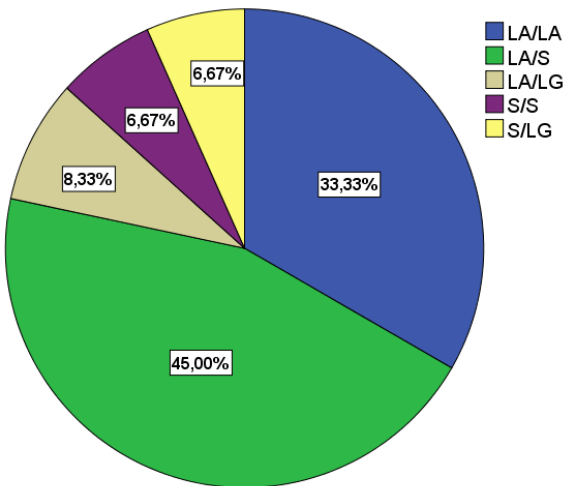


Abb. 20: Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der weiblichen Patientenstichprobe.

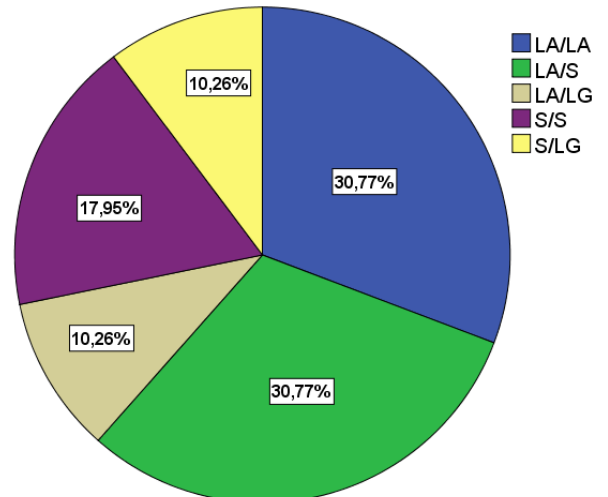


Abb. 21: Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der weiblichen Kontrollstichprobe.

4.2.2 Gruppierete Genotypen

In der weiteren Analyse der genetischen Daten wurde die Häufigkeit der potentiellen „Risikogenotypen“ beider Gene in Patienten- und Kontrollstichprobe untersucht. Für diesen Untersuchungsschritt wurden die Risikogenotypen des BDNF und 5-HTT analog zu der Studie von Pezawas et al. (2008) unter zusätzlicher Berücksichtigung des Polymorphismus rs25531 folgendermaßen definiert: Homozygotie bezüglich des Val-Allels des BDNF und Heterozygotie oder Homozygotie bezüglich des LG- oder S-Allels des 5-HTT (Pezawas et al. 2008). Die Verteilung der Risiko- respektive Schutzgenotypen in beiden Stichproben ist für die Gesamtstichprobe der Tabelle 12, die männliche Stichproben der Tabelle 13 und für die weiblichen Stichproben der Tabelle 14 zu entnehmen.

Tab. 12: Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Risikogenotypen innerhalb von Patienten- und Kontrollstichprobe sowie der Gesamtstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.

BDNF_rs6265		Patienten	Kontrollen	Gesamt	Statistik
Val/Val	Anzahl (%)	56 62,9	50 63,3	106 63,1	$\chi^2 = 0,002$ df=1
Val/Met oder Met/Met	Anzahl (%)	33 37,1	29 36,7	95 36,9	
Gesamt	Anzahl (%)	89 100,0	79 100,0	168 100,0	OR= 0,984 (0,525-1,844)

5-HTT_rs25531		Patienten	Kontrollen	Gesamt	Statistik
L_A/L_A	Anzahl (%)	26 29,2	23 29,1	49 29,2	$\chi^2 = 0,000$ df=1
L_A/S oder L_A/L_G oder S/S oder S/L_G	Anzahl (%)	63 70,8	56 70,9	119 70,8	
Gesamt	Anzahl (%)	89 100,0	79 100,0	168 100,0	OR= 1,005 (0,516-1,957)

Anmerkung: Der 5-HTT-Genotyp L_G/L_G ist nicht aufgeführt, da er in der Stichprobe nicht detektiert wurde. BDNF-Risikogenotyp (Val/Val) vs. Schutzgenotypen (Val/Met, Met/Met). 5-HTT-Risikogenotypen (L_A/S, L_A/L_G, L_G/S, S/S, L_G/L_G) vs. Schutzgenotyp (L_A/L_A). In den Klammern hinter der Odds Ratio (OR) sind die 95% igen Konfidenzintervalle angegeben.

Sowohl für BDNF als auch für 5-HTT zeigte sich jeweils eine ähnliche Verteilung innerhalb Gesamtpatienten- und Gesamtkontrollstichprobe. Je zwei Drittel der depressiven Patienten und der Kontrollen waren homozygote Val/Val-Träger. Der Chi Quadrat-Test zeigte dementsprechend kein signifikantes Ergebnis ($\chi^2=0,002$; df=1; p=0,960). Die 5-HTT-Risikogenotypen waren in beiden Stichproben wesentlich häufiger als der Schutzgenotyp L_A/L_A. Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und gesunden Probanden ($\chi^2= 0,000$; df=1; p=0,960). Der Vergleich ist in den Abbildungen 22 und 23 graphisch dargestellt.

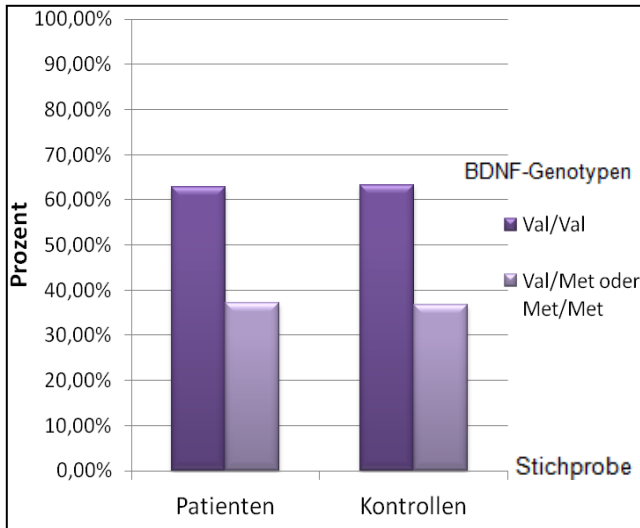


Abb. 22: Verteilung BDNF-Risikogenotyp (Val/Val) gegen Schutzgenotypen (Val/Met, Met/Met) in der Gesamtstichprobe.

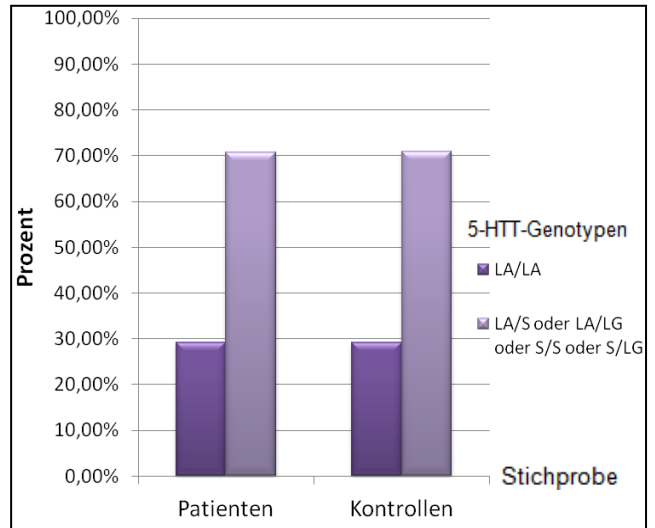


Abb. 23: Verteilung der 5-HTT-Risikogenotypen (L_A/S , L_A/L_G , L_G/S , S/S , L_G/L_G) gegen Schutzgenotyp (L_A/L_A) in der Gesamtstichprobe.

Tab. 13: Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Risikogenotypen innerhalb der männlichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.

BDNF_rs6265		Patienten	Kontrollen	Gesamt	Statistik
Val/Val	Anzahl	14	19	33	$\chi^2 = 0,004$ df=1
	(%)	48,3	47,5	47,8	
Val/Met oder Met/Met	Anzahl	15	21	36	p = 0,949 OR= 1,032 (0,396-2,686)
	(%)	51,7	52,5	52,2	
Gesamt	Anzahl	29	40	69	
	(%)	100,0	100,0	100,0	
5-HTT_rs25531					
L_A/S oder L_A/L_G oder S/S oder S/L_G	Anzahl	23	29	52	$\chi^2 = 0,420$ df=1
	(%)	79,3	72,5	75,4	
L_A/L_A	Anzahl	6	11	17	p= 0,517 OR= 0,688 (0,221-2,140)
	(%)	20,7	27,5	24,6	
Gesamt	Anzahl	29	40	69	
	(%)	100,0	100,0	100,0	

Anmerkung: Der 5-HTT-Genotyp L_G/L_G ist nicht aufgeführt, da er in der Stichprobe nicht detektiert wurde. BDNF-Risikogenotyp (Val/Val) vs. Schutzgenotypen (Val/Met, Met/Met). 5-HTT-Risikogenotypen (L_A/S , L_A/L_G , L_G/S , S/S , L_G/L_G) vs. Schutzgenotyp (L_A/L_A). In den Klammern hinter der Odds Ratio (OR) sind die 95%igen Konfidenzintervalle angegeben

Die Verteilung der BDNF-Genotypen war innerhalb der männlichen Patientenstichprobe ähnlich der Verteilung in der Kontrollstichprobe der Männer (s. Tabelle 13): Der Val/Val-Genotyp wurde geringfügig seltener detektiert (48,3 % bzw. 47,5 %) als die restlichen zusammengefassten Genotypen (51,7% bzw. 52,5 %).

Auch für 5-HTT waren die Genotyphäufigkeiten in beiden männlichen Stichproben ähnlich. Ungefähr ein Viertel der männlichen Studienteilnehmer war homozygot für den L_A/L_A -Schutzgenotyp (20,7% bzw. 27,5%).

Der Chi Quadrat-Test zeigte dementsprechend weder für BDNF noch für 5-HTT ein signifikantes Ergebnis (BDNF: $\chi^2 = 0,004$; $df=1$; $p=0,949$; 5-HTT: $\chi^2 = 0,420$; $df=1$; $p=0,517$). Auch die Odds Ratio lieferte, mit Werten knapp über 1 für BDNF und deutlich unter 1 für 5-HTT, für keines der beiden Gene einen Hinweis auf Assoziation zum Case-/Control-Status. Die graphische Darstellung der Ergebnisse findet sich in den Abbildungen 24 und 25.

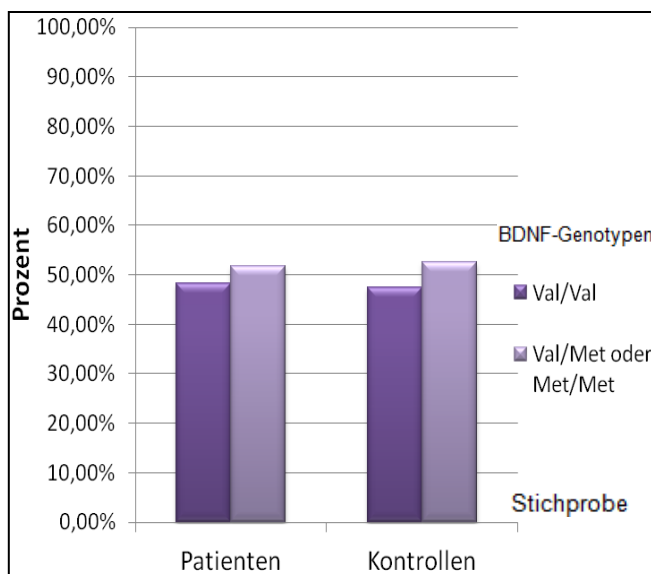


Abb. 24: Verteilung BDNF-Risikogenotyp (Val/Val) gegen Schutzgenotypen (Val/Met, Met/Met) innerhalb der männlichen Stichproben.

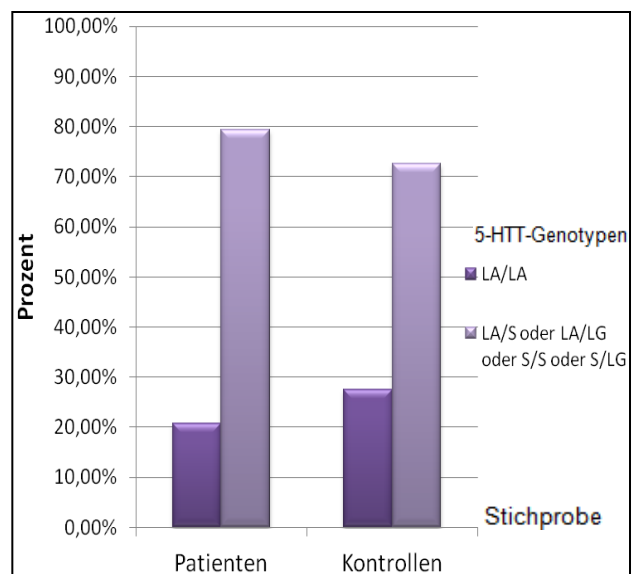


Abb. 25: Verteilung der 5-HTT-Risikogenotypen (L_A/S , L_A/L_G , L_G/S , S/S , L_G/L_G) gegen Schutzgenotyp (L_A/L_A) innerhalb der männlichen Stichproben.

Auch beim Vergleich der weiblichen Stichproben zeigte sich eine relativ ähnliche Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Genotypen bei Patientinnen und gesunden weiblichen Kontrollen (s. Tabelle 14). Anders als bei den männlichen Studienteilnehmern wurde der Val/Val-Genotyp wesentlich häufiger als die restlichen Genotypen detektiert (70,0 % vs. 20,0 bzw. 79,5 % vs. 20,5 %). Der Chi Quadrat-Test wurde nicht signifikant ($\chi^2 = 1,099$; $df=1$; $p=0,295$). Für den 5-HTT waren die Häufigkeiten innerhalb der weiblichen Patienten- und Kontrollstichprobe ebenfalls ähnlich. Etwa ein Drittel der Patientinnen und der Kontrollen waren homozygote L_A/L_A -Trägerinnen. Dementsprechend wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen und Kontrollen detektiert ($\chi^2 = 0,071$; $df=1$; $p=0,790$).

Tab. 14: Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Risikogenotypen innerhalb der weiblichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.

BDNF_rs6265		Patientinnen	Kontrollen	Gesamt	Statistik
Val/Val	Anzahl (%)	42 70,0	31 79,5	73 73,7	$\chi^2 = 1,099$ df=1
Val/Met oder Met/Met	Anzahl (%)	18 30,0	8 20,5	26 26,3	
Gesamt	Anzahl (%)	60 100,0	39 100,0	99 100,0	OR= 0,602 (0,232-1,562)

5-HTT_rs25531		Patientinnen	Kontrollen	Gesamt	Statistik
L_A/S oder L_A/L_G oder S/S oder S/L_G	Anzahl (%)	40 66,7	27 69,2	67 67,7	$\chi^2 = 0,071$ df=1
L_A/L_A	Anzahl (%)	20 33,3	12 30,8	32 32,3	
Gesamt	Anzahl (%)	60 100,0	39 100,0	99 100,0	OR= 1,125 (0,473-2,675)

Anmerkung: Der 5-HTT-Genotyp L_G/L_G ist nicht aufgeführt, da er in der Stichprobe nicht detektiert wurde. BDNF-Risikogenotyp (Val/Val) vs. Schutzgenotypen (Val/Met, Met/Met). 5-HTT-Risikogenotypen (L_A/S, L_A/L_G, L_G/S, S/S, L_G/L_G) vs. Schutzgenotyp (L_A/L_A). In den Klammern hinter der Odds Ratio (OR) sind die 95%igen Konfidenzintervalle angegeben.

Die Odds Ratio lag deutlich unter 1 für BDNF und knapp über 1 für 5-HTT und lieferte somit für keines der beiden Gene einen Hinweis auf Assoziation zur depressiven Störung. Ein graphischer Vergleich der weiblichen Stichproben ist in den Abbildungen 26 bis 27 dargestellt.

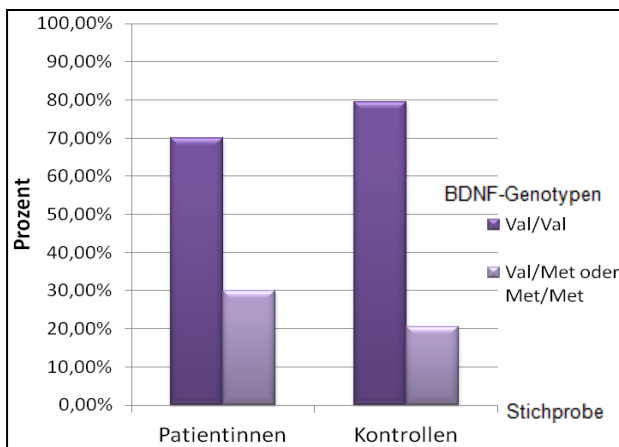


Abb. 26: Verteilung BDNF-Risikogenotyp (Val/Val) gegen Schutzgenotypen (Val/Met, Met/Met) innerhalb der weiblichen Stichproben.

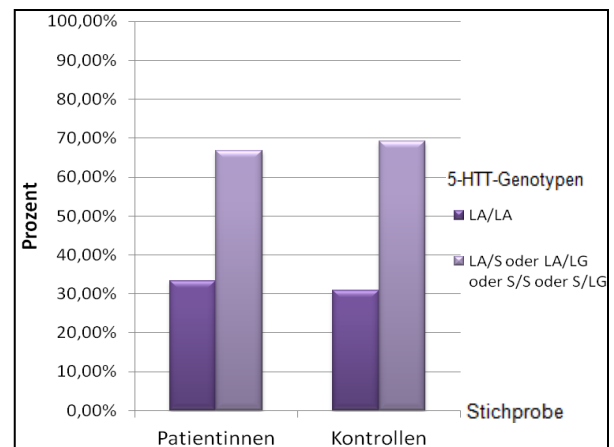


Abb. 27: Verteilung der 5-HTT-Risikogenotypen (L_A/S, L_A/L_G, L_G/S, S/S, L_G/L_G) gegen Schutzgenotyp (L_A/L_A) innerhalb der weiblichen Stichproben

4.2.3 Kombinierte Genotypen

Im letzten Analyseschritt der genetischen Daten wurden die o.g. Risikogenotypen von BDNF und 5-HTT gemeinsam zu Genotyp-Risikokombinationen für Depression zusammengefasst.

Die Genotypen, die mindestens ein Met-Allel besaßen und/oder homozygot für das L_A-Allel waren, wurden als Schutzkombinationen definiert. Die genaue Zusammensetzung der Kombinationen ist in Tabelle 15 aufgeführt.

Tab. 15: Gruppierung der Genotypen für die Analyse der Kombinationen von BDNF und 5-HTT.

Risikogenotypkombinationen						
Val/Val+L _A /S	Val/Val +L _G /S	Val/Val +S/S	Val/Val + L _G /L _G	Val/Val+L _A /L _G		
Schutzgenotypkombinationen						
Val/Val+L _A /L _A	Val/Met+	Val/Met+	Val/Met+	Val/Met+	Val/Met+	Val/Met+
	L _A /L _A	L _G /S	S/S	L _G /L _G	L _A /L _G	L _A /S
	Met/Met+	Met/Met+	Met/Met+	Met/Met+	Met/Met+	Met/Met+
	L _A /L _A	L _G /S	S/S	L _G /L _G	L _A /L _G	L _A /S

Die Verteilung von Risiko- und Schutzkombination beider Gene in der Gesamtstichprobe und die statistische Analyse sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tab. 16: Verteilung der Genotypkombination von 5-HTT und BDNF innerhalb von Patienten- und Kontrollstichprobe sowie der Gesamtstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.

		Patienten	Kontrollen	Gesamt	Statistik
Risikokombinationen	Anzahl	38	35	73	$\chi^2 = 0,44$
	(%)	42,7	44,3	43,5	
Schutzkombinationen	Anzahl	51	44	95	df=1
	(%)	57,3	55,7	56,5	
Gesamt	Anzahl	89	79	168	p= 0,834
	(%)	100,0	100,0	100,0	
					OR= 0,937 (0,508-1,726)

Anmerkung: Die Risikokombinationen umfassen die Genotypen: Val/Val + L_A/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S. Die Kombination Val/Val+ L_G/L_G war in der Stichprobe nicht vorhanden. Die Schutzkombinationen umfassen die Genotypen: Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met+L_G/S, Val/Met+S/S, Val/Met+L_A/L_G, Val/Met+L_A/S, Met/Met+L_A/L_A, Met/Met+L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S. Die Kombinationen Val/Met + L_G/L_G und Met/Met+L_G/L_G waren in der Stichprobe nicht vorhanden. In den Klammern hinter der Odds Ratio (OR) sind die 95%igen Konfidenzintervalle angegeben.

Es zeigt sich in der Gesamtstichprobe eine ähnliche Verteilung der Kombinationen von BDNF- und 5-HTT-Genotypen wie für die einzelnen Genotypen (s.4.2.1). Die Schutzkombination

(55,7% bzw. 57,3 %) wurde nicht nur bei Kontrollen, sondern auch bei Patienten etwas häufiger detektiert als die Risikokombination (44,3 % bzw. 42,7 %).

Der Chi Quadrat-Test zeigte dementsprechend auch bei der Kombination beider Genotypen keine signifikanten Frequenzunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen ($\chi^2=0,44$; $df=1$; $p=0,834$). Eine graphische Übersicht über die Verteilung findet sich in Abbildung 28.

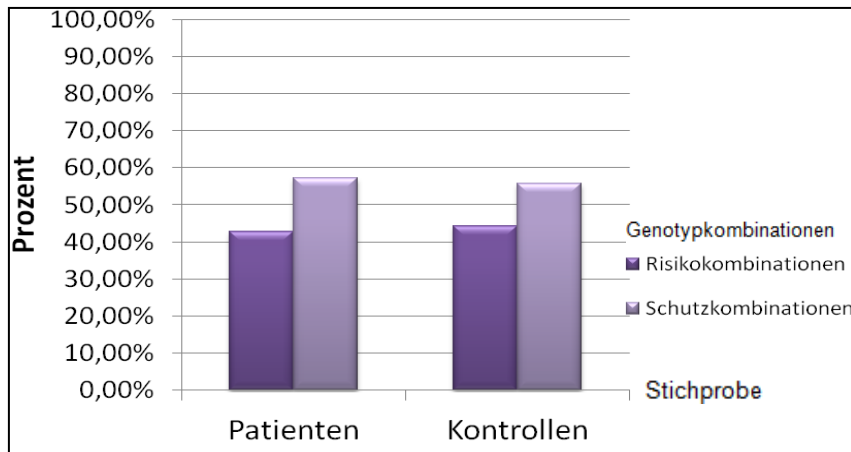


Abb. 28: Verteilung Risikogenotypkombinationen (Val/Val+ La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val+L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val+L_A/L_A, Val/Met+L_A/L_A, Val/Met+L_G/S, Val/Met+S/S, Val/Met+L_A/L_G, Val/Met+L_A/S, Met/Met+L_A/L_A, Met/Met+L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT in der Gesamtstichprobe.

Die Verteilung von Risiko- und Schutzkombination beider Gene und die statistische Analyse sind für die männlichen Stichproben in Tabelle 17 und für die weiblichen Stichproben in Tabelle 18 aufgeführt.

Tab. 17: Verteilung der Genotypkombination von 5-HTT und BDNF innerhalb der männlichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.

		Patienten	Kontrollen	Gesamt	Statistik
Risikokombinationen	Anzahl	13	13	26	$\chi^2 = 1,088$
	(%)	44,8	32,5	37,7	
Schutzkombinationen	Anzahl	16	27	43	df=1
	(%)	55,2	67,5	62,3	
Gesamt	Anzahl	29	40	69	p= 0,297
	(%)	100,0	100,0	100,0	
					OR= 1,688 (0,629-4,526)

Anmerkung: Die Risikokombinationen umfassen die Genotypen: Val/Val + L_A/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S. Die Kombination Val/Val+ L_G/L_G war in der Stichprobe nicht vorhanden. Die Schutzkombinationen umfassen die Genotypen: Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met+L_G/S, Val/Met+S/S, Val/Met+L_A/L_G, Val/Met+L_A/S, Met/Met+L_A/L_A, Met/Met+L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S. Die Kombinationen Val/Met + L_G/L_G und Met/Met+L_G/L_G waren in der Stichprobe nicht vorhanden. In den Klammern hinter der Odds Ratio (OR) sind die 95%igen Konfidenzintervalle angegeben.

Die Schutzkombination trat sowohl bei männlichen Patienten (55,2 % vs. 44,8 %), als auch bei den männlichen Kontrollen (67,5 % vs. 32,5 %) häufiger auf als die Risikokombination.

Der Chi Quadrat-Test zeigte dementsprechend auch bei der Kombination beider Genotypen keine signifikanten Unterschiede in der Frequenz zwischen Patienten und Kontrollen ($\chi^2 = 1,088$; $df=1$; $p=0,297$). Die Odds Ratio lag zwar in diesem Fall etwas deutlicher über 1, allerdings, insbesondere in Verbindung mit den nicht signifikanten Chi Quadrat-Tests, nicht in einem relevanten Bereich (OR= 1,688; KI 0,629-4,526).

Tabelle 18: Verteilung der Genotypkombination von 5-HTT und BDNF innerhalb der weiblichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests .

		Patientinnen	Kontrollen	Gesamt	Statistik
Risikokombinationen	Anzahl	25	22	47	$\chi^2 = 2,060$ $df=1$
	(%)	41,7	56,4	47,5	
Schutzkombinationen	Anzahl	35	17	52	$p= 0,151$
	(%)	58,3	43,6	52,5	
Gesamt	Anzahl	60	39	99	OR= 0,552 (0,244-1,247)
	(%)	100,0	100,0	100,0	

Anmerkung: Die Risikokombinationen umfassen die Genotypen: Val/Val + La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S. Die Kombination Val/Val+ L_G/L_G war in der Stichprobe nicht vorhanden. Die Schutzkombinationen umfassen die Genotypen: Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met+L_G/S, Val/Met+S/S, Val/Met+L_A/L_G, Val/Met+L_A/S, Met/Met+L_A/L_A, Met/Met+L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S. Die Kombinationen Val/Met + L_G/L_G und Met/Met+L_G/L_G waren in der Stichprobe nicht vorhanden. In den Klammern hinter der Odds Ratio (OR) sind die 95%igen Konfidenzintervalle angegeben.

Ähnlich wie bei beiden männlichen Stichproben, wurde die Schutzkombination bei Patientinnen häufiger detektiert (58,3 % vs. 41,7 %). Innerhalb der weiblichen Kontrollgruppe kam dagegen die Risikokombination häufiger vor (56,4 % vs. 43,6 %). Beim statistischen Vergleich der weiblichen Studienteilnehmerinnen war der Unterschied allerdings nicht signifikant ($\chi^2 = 2,060$; $df=1$; $p=0,151$). Die Odds Ratio lieferte ebenso wenig einen Hinweis auf eine Assoziation der Kombination von BDNF- und 5-HTT-Risikogenotypen mit dem Krankheitsstatus (OR= 0,552; KI 0,244-1,247). In den Abbildungen 29 und 30 ist der Vergleich der weiblichen und männlichen Stichproben untereinander graphisch dargestellt.

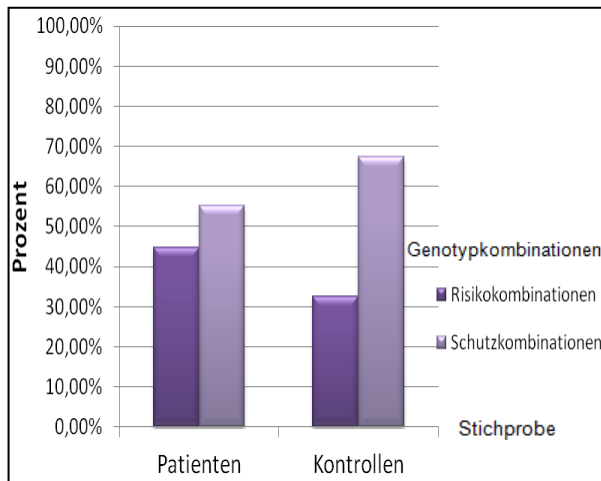


Abb. 29: Verteilung Risikogenotypkombination (Val/Val+ La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val+L_G/S) gegen Schutzgenotypkombination (Val/Val+ L_A/L_A, Val/Met+L_A/L_A, Val/Met+L_G/S, Val/Met+S/S, Val/Met+L_A/L_G, Val/Met+L_A/S, Met/Met+L_A/L_A, Met/Met+L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT innerhalb der männlichen Stichproben.

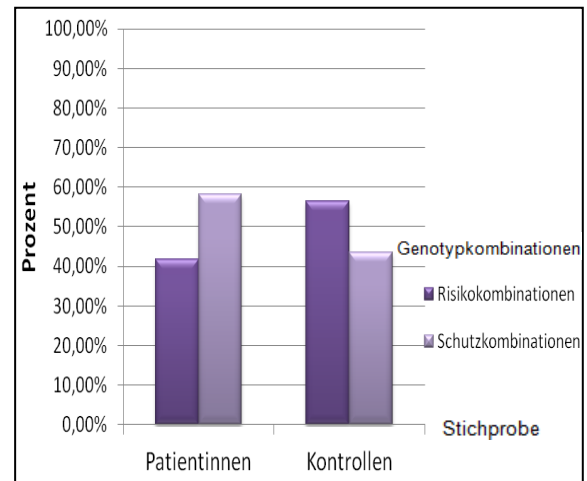


Abb. 30: Verteilung Risikogenotypkombination (Val/Val+ La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val+L_G/S) gegen Schutzgenotypkombination (Val/Val+ L_A/L_A, Val/Met+L_A/L_A, Val/Met+L_G/S, Val/Met+S/S, Val/Met+L_A/L_G, Val/Met+L_A/S, Met/Met+L_A/L_A, Met/Met+L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT innerhalb der weiblichen Stichproben.

Insgesamt zeigte die nach Geschlecht getrennte Untersuchung der Genotypverteilung weder einzeln, noch gruppiert oder in Kombination, einen der nach Hypothese 1 (s. 2.7) erwarteten Unterschiede in der Verteilung von BDNF- und 5-HTT-Risikogenotypen zwischen Patienten und gesunden Kontrollen.

4.3 Untersuchung des Amygdalavolumens

In den folgenden Analysen wurde untersucht, ob bei einem Vergleich des Amygdalavolumens zwischen Patienten und Kontrollen sowie zwischen verschiedenen Subgruppen der Patientensichprobe Unterschiede feststellbar sind.

In allen Untersuchungen wurden die Feldstärke und das Geschlecht aus den unter 3.4 genannten Gründen berücksichtigt. Zu deskriptiven Zwecken wird auch die Volumenverteilung innerhalb der Gesamtstichprobe aufgeführt.

4.3.1 Vergleich Patienten-/Kontrollstichprobe

Zunächst wurde der Vergleich des rechten (RAV = rechtes Amygdalavolumen, relativiert zum Gesamthirnvolumen) und des linken (LAV = linkes Amygdalavolumen, relativiert zum Gesamthirnvolumen) Amygdalavolumens zwischen Patienten und Kontrollpersonen durchgeführt.

Tab. 19: Vergleich von RAV und LAV zwischen Gesamtpatienten- und Gesamtkontrollstichprobe mittels univariater Varianzanalyse.

	Feldstärke	Status	Mittelwert	Standardabweichung	N
RAV	1,5 Tesla	Patienten	1,1853	0,24881	66
		Kontrollen	1,3191	0,21568	27
	3 Tesla	Patienten	1,3137	0,29670	23
		Kontrollen	1,3667	0,16065	52
LAV	1,5 Tesla	Patienten	1,2122	0,27670	66
		Kontrollen	1,3713	0,23830	27
	3 Tesla	Patienten	1,2811	0,23244	23
		Kontrollen	1,3467	0,19112	52

Anmerkung: RAV = rechtes Amygdalavolumen, LAV = linkes Amygdalavolumen (relativiert zum Gesamthirnvolumen, Angaben in 10^{-3} mm^3)

Bilateral wurden sowohl in der Messung mit dem 1,5-Tesla-MRT als auch mit dem 3-Tesla-MRT, bei Patienten kleinere Werte detektiert als bei gesunden Kontrollen (s. Tabelle 19). Die univariate Varianzanalyse der Volumendifferenz ergab sowohl für die rechte ($F_{(1/164)}=5,863$; $p=0,017$) als auch für die linke Seite ($F_{(1/164)}=7,580$; $p=0,007$) einen signifikanten Effekt des Krankheitsstatus. Die Abbildungen 31 und 32 zeigen den Volumenvergleich zwischen Patienten und Kontrollen der linken sowie der rechten Amygdala.

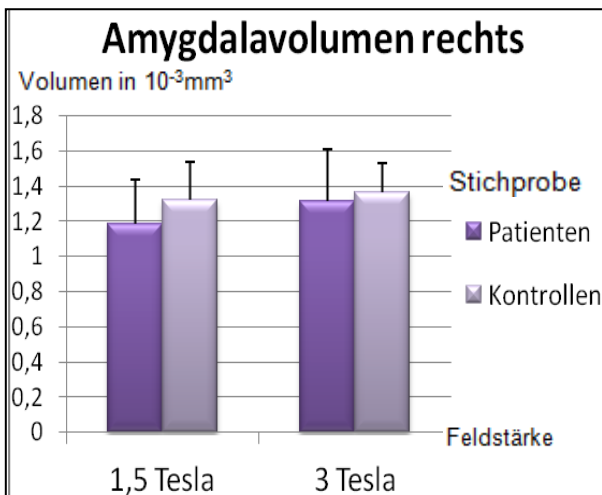


Abb.31: Vergleich des rechten Amygdalavolumens zwischen Patienten und Kontrollen. Darstellung getrennt nach Feldstärken.

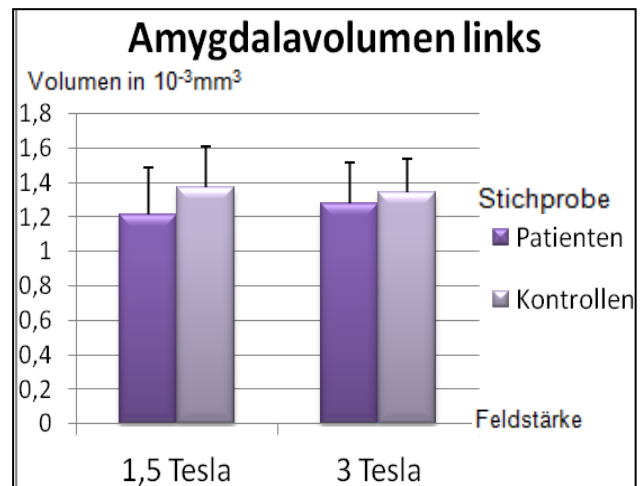


Abb.32: Vergleich des linken Amygdalavolumens zwischen Patienten und Kontrollen. Darstellung getrennt nach Feldstärken

Bei dem nach Geschlechtern getrennten Vergleich wurden ebenfalls bilateral jeweils für Männer und Frauen sowohl in der Messung mit dem 1,5-Tesla-MRT als auch mit dem 3-Tesla-MRT, bei

Patienten kleinere Volumenwerte detektiert als bei gesunden Kontrollen (s. Tabelle 20 und 21). Die einzige Ausnahme stellte die Messung des RAV mit 3 Tesla bei den weiblichen Stichproben dar.

Tab. 20: Vergleich des RAV zwischen Patienten- und Kontrollstichprobe nach Geschlecht mittels univariater Varianzanalyse.

Feldstärke	Geschlecht	Status	Mittelwert RAV	Standardabweichung	N
1,5 Tesla	Mann	Patienten	1,1924	0,20546	20
		Kontrollen	1,3354	0,21182	13
	Frau	Patientinnen	1,1822	0,26752	46
		Kontrollen	1,3039	0,22605	14
3 Tesla	Mann	Patienten	1,1959	0,28820	9
		Kontrollen	1,3545	0,16927	27
	Frau	Patientinnen	1,3894	0,28650	14
		Kontrollen	1,3798	0,15316	25

Anmerkung: RAV = rechtes Amygdalavolumen, LAV = linkes Amygdalavolumen (relativiert zum Gesamthirnvolumen, Angaben in 10^{-3} mm^3)

Tab. 21: Vergleich des LAV zwischen Patienten- und Kontrollstichprobe nach Geschlecht mittels univariater Varianzanalyse.

Feldstärke	Geschlecht	Status	Mittelwert LAV	Standardabweichung	N
1,5 Tesla	Mann	Patienten	1,2372	0,24401	20
		Kontrollen	1,4353	0,26576	13
	Frau	Patientinnen	1,2013	0,29163	46
		Kontrollen	1,3118	0,20120	14
3 Tesla	Mann	Patienten	1,2370	0,27822	9
		Kontrollen	1,3303	0,19942	27
	Frau	Patientinnen	1,3095	0,20392	14
		Kontrollen	1,3644	0,18414	25

Anmerkung: RAV = rechtes Amygdalavolumen, LAV = linkes Amygdalavolumen (relativiert zum Gesamthirnvolumen, Angaben in 10^{-3} mm^3)

Hier wurde bei den Patientinnen ein größeres Volumen gemessen (RAV Patientinnen= $1,3894 \times 10^{-3} \text{ mm}^3$; SD= $0,28650 \times 10^{-3} \text{ mm}^3$ vs. RAV Kontrollen= $1,3798 \times 10^{-3} \text{ mm}^3$; SD= $0,15316 \times 10^{-3} \text{ mm}^3$). Die univariate Varianzanalyse ergab für die rechte Amygdala einen signifikanten Effekt des Krankheitsstatus ($F_{(1/160)}=6,904$; $p=0,009$). Auch für die linke Seite wurde der Haupteffekt des Erkrankungsstatus signifikant ($F_{(1/160)}=7,453$; $p=0,007$).

Bis auf die Werte der linken Amygdala bei beiden männlichen Stichproben wurden mit der höheren Feldstärke durchgehend größere Volumina gemessen als mit der geringeren Feldstärke. Für die rechte Seite zeigte sich in der Varianzanalyse daher ein Trend für einen Effekt der Feldstärke ($F_{(1/160)}=3,771$; $p=0,054$). Für beide Seiten wurde weder ein Einfluss des Geschlechts festgestellt noch eine Interaktion der einzelnen Faktoren nachgewiesen.

Graphisch ist der Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen in den Abbildungen 33 und 34 dargestellt.

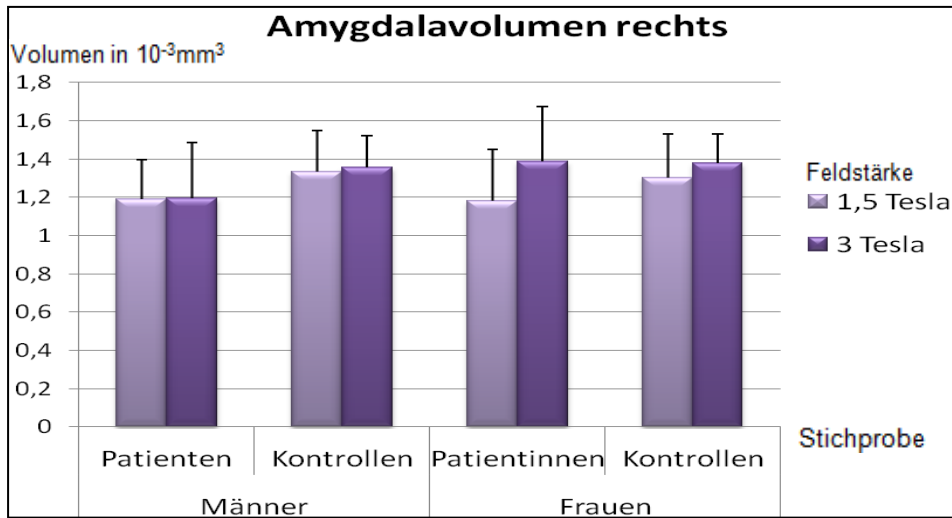


Abb. 33: Vergleich des rechten Amygdalavolumens in Patienten- und Kontrollstichprobe nach Geschlecht getrennt.

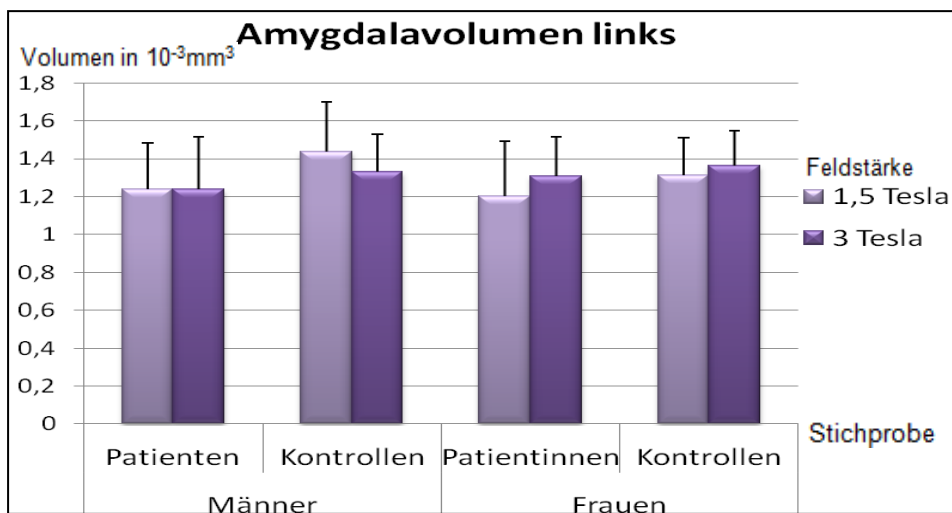


Abb. 34: Vergleich des linken Amygdalavolumens in Patienten- und Kontrollstichprobe nach Geschlecht getrennt.

Der Vergleich des Amygdalavolumens von Patienten und gesunden Kontrollen zeigte sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Studienteilnehmern den nach Hypothese 2 (s. 2.7) erwarteten Einfluss des Erkrankungsstatus.

Die Analyse der Effektgröße und der Power des Haupteffektes des Erkrankungsstatus in der nach Geschlecht getrennten Berechnung ergab sowohl für die Messung der rechten ($d=0,21$; $1-\beta=0,76$) als auch für die der linken Amygdala ($d=0,22$; $1-\beta=0,80$) einen kleinen Effekt bei mittlerer Teststärke.

4.3.2 Vergleich von Subgruppen innerhalb der Patientenstichprobe

In der Subgruppenanalyse der volumetrischen Patientendaten wurden die Einflüsse klinischer Parameter wie Erkrankungsdauer, -schwere und Medikation auf das Amygdalavolumen untersucht.

4.3.2.1 Erkrankungsdauer und Amygdalavolumen

In der Gesamtstichprobe der Patienten konnte, wie in den Abbildungen 35 und 36 dargestellt, weder für die rechte ($r=-0,017$; $p=0,883$), noch für die linke Amygdala ($r=-0,084$; $p=0,457$) eine signifikante Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und Amygdalavolumen nachgewiesen werden.

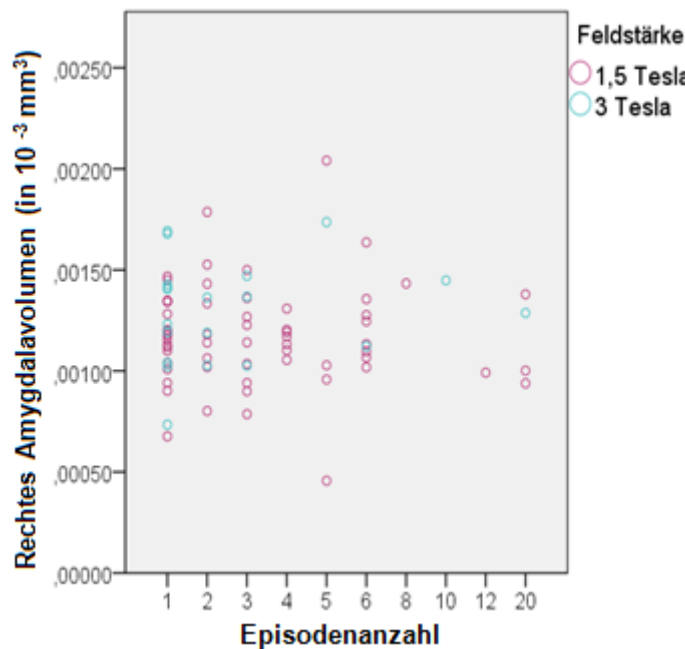


Abb. 35: Korrelation des rechten Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der Gesamtpatientenstichprobe.

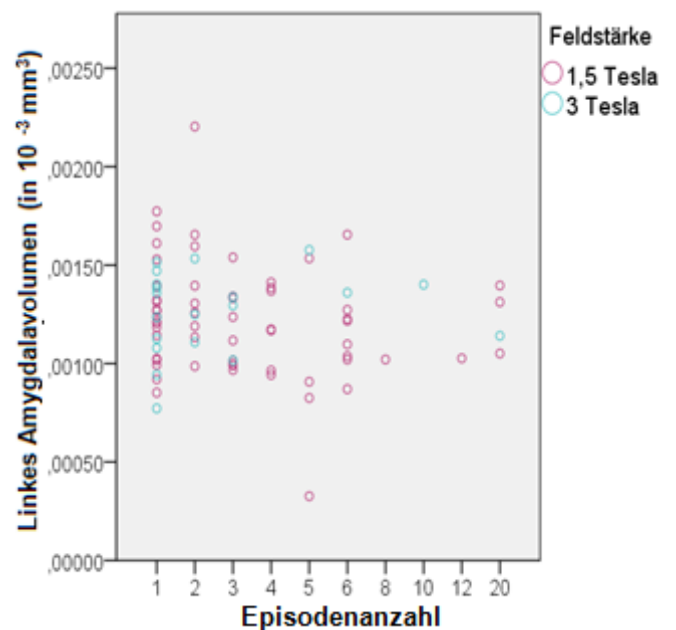


Abb. 36: Korrelation des linken Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der Gesamtpatientenstichprobe.

Innerhalb der männlichen Patientenstichprobe konnte ebenfalls weder für die rechte ($r=-0,069$; $p=0,726$), noch für die linke Amygdala ($r=-0,115$; $p=0,560$) eine signifikante Korrelation zwischen Erkrankungsdauer und Amygdalavolumen nachgewiesen werden.

Auch die Untersuchung der weiblichen Patientinnen zeigte keinen Zusammenhang zwischen beiden Parametern (rechts: $r=-0,037$; $p=0,799$, links: $r=-0,083$; $p=0,564$). Eine graphische Darstellung der Korrelationen ist den Abbildungen 37 bis 40 zu entnehmen.

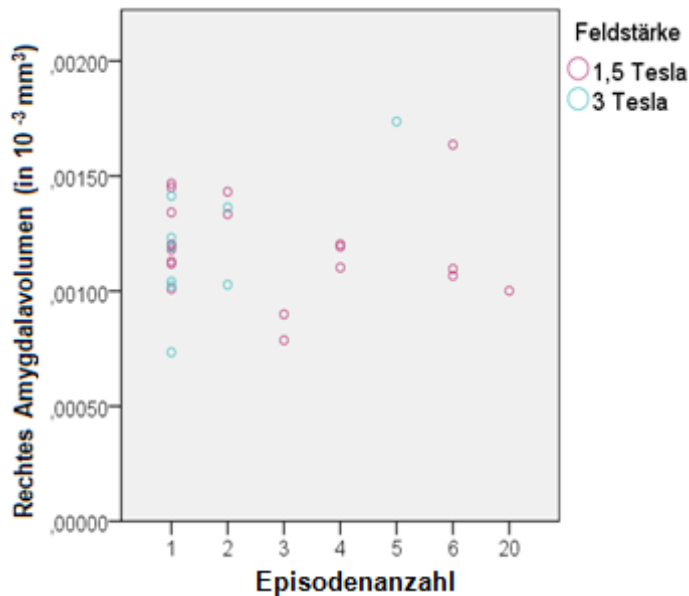


Abb. 37: Korrelation des rechten Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der männlichen Patientstichprobe.

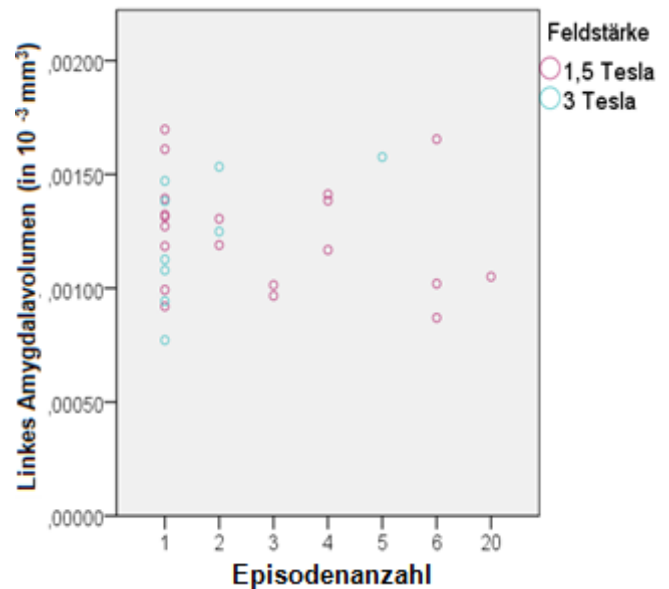


Abb. 38: Korrelation des linken Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der männlichen Patientstichprobe.

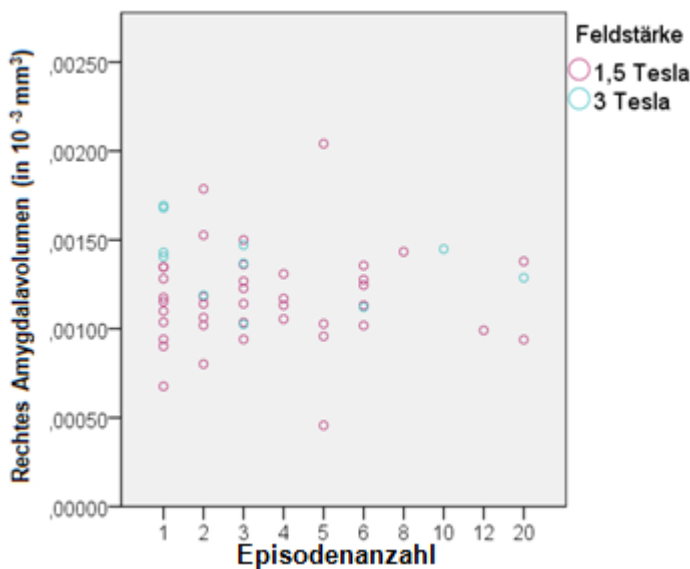


Abb. 39: Korrelation des rechten Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der weiblichen Patientstichprobe.

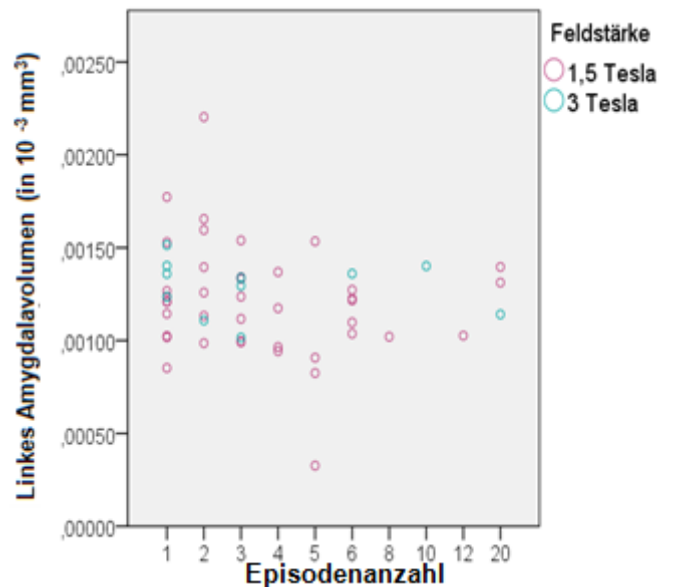


Abb. 40: Korrelation des linken Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der weiblichen Patientstichprobe.

4.3.2.2 Schwere der Erkrankung und Amygdalavolumen

In der weitergehenden Analyse wurde der Einfluss der Erkrankungsschwere auf das Amygdalavolumen untersucht. Die Schwere der depressiven Störung, angegeben in Punkten des HAM-D, korrelierte in der Gesamtpatientstichprobe signifikant negativ sowohl mit dem Volumen der rechten ($r=-0,252$; $p=0,018$), als auch der linken Amygdala ($r=-0,292$; $p=0,006$). In den Abbildungen 41 und 42 ist die Korrelation graphisch dargestellt.

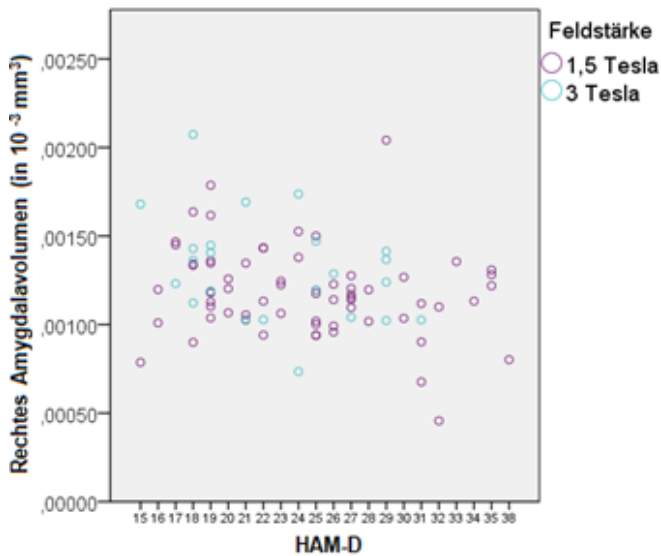


Abb. 41: Korrelation des Volumens der rechten Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D Punkten) in der Gesamtpatientenstichprobe.

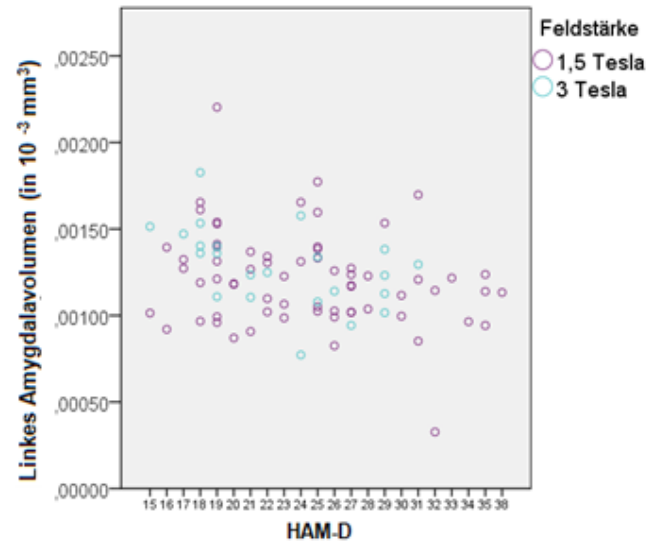


Abb. 42: Korrelation des Volumens der linken Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D-Punkten) in der Gesamtpatientenstichprobe.

Bei der Untersuchung der weiblichen Patientenstichprobe ergab sich eine signifikante negative Korrelation der Depressionsschwere sowohl mit dem Volumen der rechten ($r=-0,315$; $p=0,015$), als auch der linken Amygdala ($r=-0,391$; $p=0,002$). In der Volumetrie der männlichen Patienten war weder für die rechte ($r=-0,096$; $p=0,628$), noch für die linke Amygdala ($r=-0,029$; $p=0,884$) eine signifikante Korrelation nachweisbar. In den Abbildungen 43 bis 46 sind die Korrelationen graphisch dargestellt.

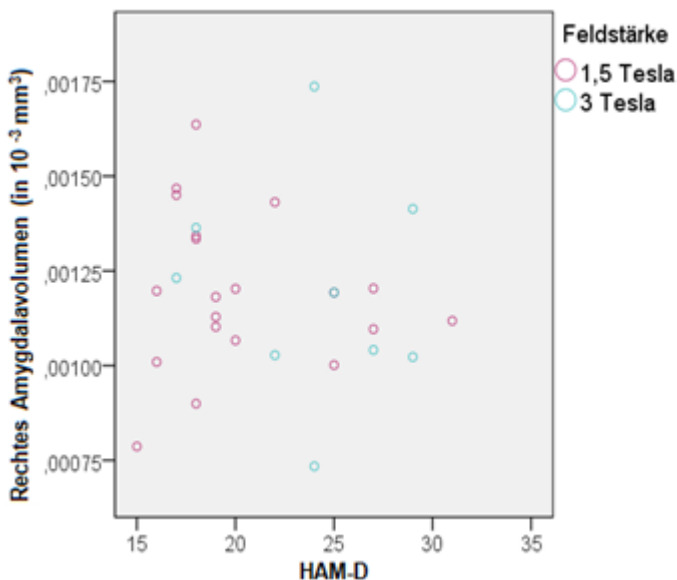


Abb. 43: Korrelation des Volumens der rechten Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D Punkten) in der männlichen Patientenstichprobe.

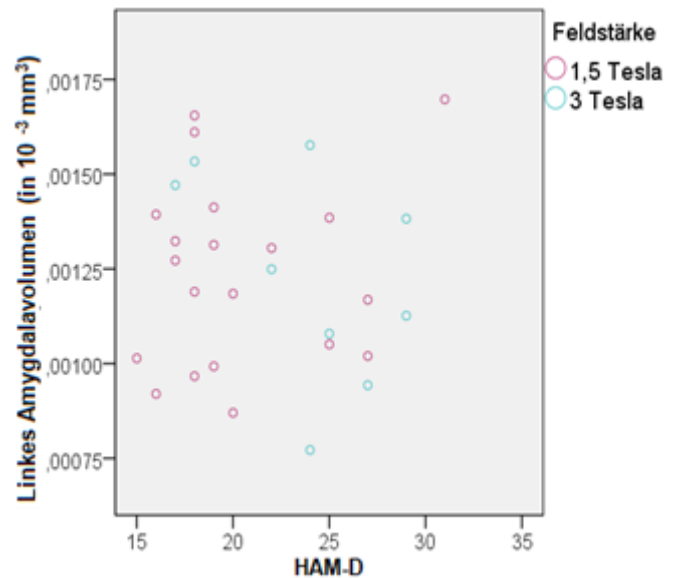


Abb. 44: Korrelation des Volumens der linken Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D-Punkten) in der männlichen Patientenstichprobe.

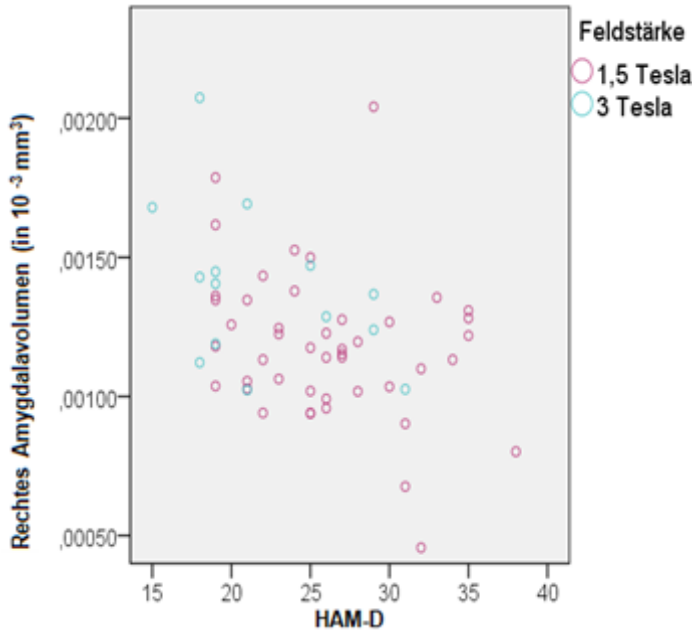


Abb. 45: Korrelation des Volumens der rechten Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D Punkten) in der weiblichen Patientenstichprobe.

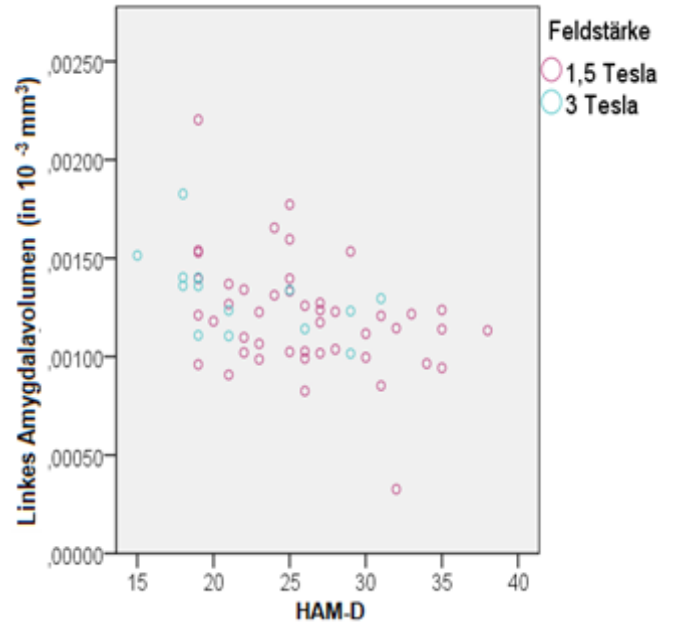


Abb. 46: Korrelation des Volumens der linken Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D-Punkten) in der weiblichen Patientenstichprobe.

4.3.2.3 Medikation und Amygdalavolumen

Innerhalb der Patientenstichprobe wurde als letzter Schritt untersucht, ob sich ein Einfluss der Medikation auf das Amygdalavolumen nachweisen lässt.

Die Volumina der rechten Amygdala zeigten im Vergleich zwischen den Medikationsgruppen innerhalb der Gesamtpatientenstichprobe unterschiedliche Trends bei beiden MRTs. So wurden mit dem 1,5-Tesla-MRT die größten Volumina in der Mirtazapinegruppe gemessen, gefolgt von der Nortryptilin- und der Citalopramgruppe. Mit 3 Tesla wurde das größte Volumen bei den Patienten gemessen, die Nortryptilin einnahmen, das kleinste bei Mirtazapin. Es fand sich dementsprechend kein signifikanter Haupteffekt der Medikationsgruppe ($F_{(1/83)}=0,215$; $p=0,807$). Auch für die Feldstärke war kein Effekt vorhanden ($F_{(2/83)}=0,651$; $p=0,422$) und eine Interaktion beider Faktoren wurde nicht nachgewiesen ($F_{(2/83)}=0,163$; $p=0,850$). Eine Übersicht der Volumenwerte findet sich in Tabelle 22. Eine graphische Darstellung des Vergleichs findet sich in den Abbildungen 47 und 48.

Tab. 22: Vergleich von RAV und LAV zwischen den drei Medikationsgruppen (Mirtazapin, Citalopram und Nortryptilin) innerhalb der Gesamtpatientenstichprobe mittels univariater Varianzanalyse.

	Feldstärke	Medikation	Mittelwert	Standardabweichung	N
RAV	1,5 Tesla	Mirtazapin	1,2520	0,20636	8
		Citalopram	1,1651	0,25798	47
		Nortryptilin	1,2231	0,24374	11
	3 Tesla	Mirtazapin	1,2313	(-)	1
		Citalopram	1,3086	0,32503	19
		Nortryptilin	1,3736	0,09231	3
LAV	1,5 Tesla	Mirtazapin	1,3866	0,25938	8
		Citalopram	1,1651	0,28377	47
		Nortryptilin	1,2869	0,19809	11
	3 Tesla	Mirtazapin	1,4712	(-)	1
		Citalopram	1,2622	0,24256	19
		Nortryptilin	1,3375	0,019641	3

Anmerkung: RAV = rechtes Amygdalavolumen, LAV = linkes Amygdalavolumen (relativiert zum Gesamthirnvolumen, Angaben in 10^{-3} mm^3)

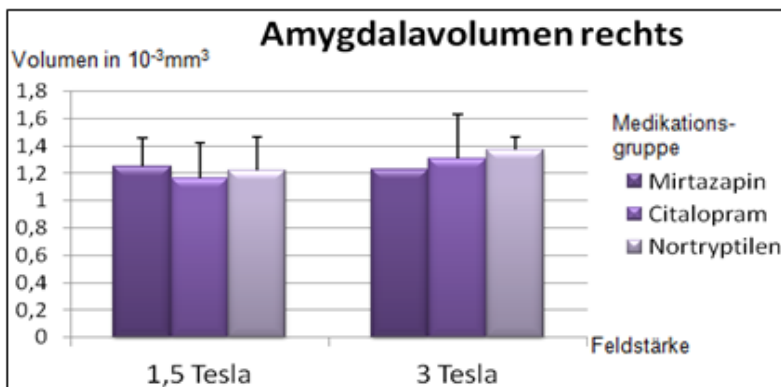


Abb. 47: Rechtes Amygdalavolumen in den drei Medikationsgruppen der Gesamtpatientenstichprobe. Darstellung getrennt nach Feldstärke.

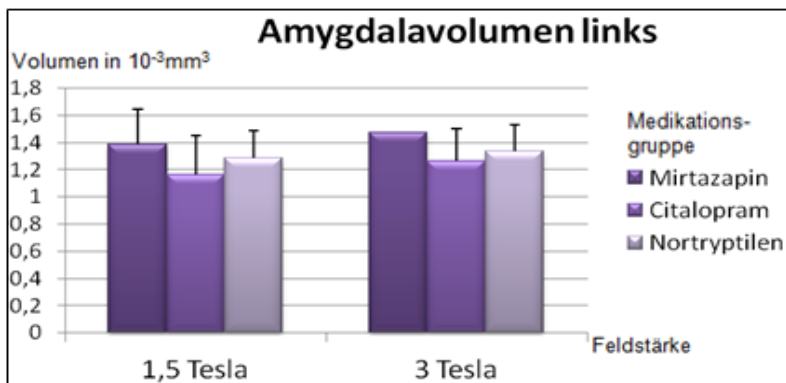


Abb. 48: Linkes Amygdalavolumen in den drei Medikationsgruppen der Gesamtpatientenstichprobe. Darstellung getrennt nach Feldstärke.

Obwohl die Medikationsgruppen gleich über die MRT-Geräte und das Geschlecht gleich über die Medikationsgruppen verteilt waren (s. 4.1) wurden aus der Mirtazapingruppe kein männlicher Patient mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und keine weibliche Patientin der Mirtazapingruppe mit einer Feldstärke von 3 Tesla gemessen. Ein Vergleich aller drei Medikationsgruppen unter Berücksichtigung des Geschlechts war also nur für Männer bei der Messung mit 3 Tesla und für Frauen bei der Messung mit 1,5 Tesla möglich. In diesen beiden Gruppen ergab sich jeweils eine gegenläufige Volumenrangfolge des RAV. Bei den Männern wurden bei dem einzelnen Patienten, der Nortryptilin einnahm, der größte Volumenwert und in der Citalopramgruppe die kleinsten Werte gemessen. Bei den Frauen wurde in der Nortryptilingruppe dagegen das kleinste und in der Mirtazapingruppe das größte Volumen detektiert (s. Tabelle 23).

Tab. 23: Vergleich des Volumens des RAV zwischen den drei Medikationsgruppen (Mirtazapin, Citalopram und Nortryptilin) innerhalb der Patientenstichprobe nach Geschlecht getrennt mittels univariater Varianzanalyse.

Feldstärke	Geschlecht	Medikation	Mittelwert RAV	Standardabweichung	N
1,5 Tesla	Mann	Mirtazapin	(-)	(-)	(-)
		Citalopram	1,1596	0,15228	15
		Nortryptilin	1,2909	0,32121	5
	Frau	Mirtazapin	1,2520	0,20636	8
		Citalopram	1,1677	0,29708	32
		Nortryptilin	1,1665	0,16683	6
3 Tesla	Mann	Mirtazapin	1,2313	(-)	1
		Citalopram	1,1669	0,32384	7
		Nortryptilin	1,3635	(-)	1
	Frau	Mirtazapin	(-)	(-)	(-)
		Citalopram	1,3912	0,30894	12
		Nortryptilin	1,3787	0,12995	2

Anmerkung: RAV = rechtes Amygdalavolumen, LAV = linkes Amygdalavolumen (relativiert zum Gesamthirnvolumen, Angaben in 10^{-3} mm^3)

Auch in der Messung mit 1,5 Tesla bei den Männern und in der Messung mit 3 Tesla bei den Frauen wurden für die Patienten unterschiedliche Rangfolgen ermittelt. Bei den männlichen Patienten unter Citaloprameinnahme wurden kleinere Werte gemessen als bei den Patienten unter Nortryptilineinnahme. Bei den weiblichen Patientinnen verhielt es sich umgekehrt. Ein signifikanter Haupteffekt der Medikation konnte dementsprechend nicht nachgewiesen werden ($F_{(2/79)}=0,395$; $p=0,675$).

Soweit vergleichbar wurden jeweils mit der höheren Feldstärke größere Volumina gemessen als mit der niedrigeren Feldstärke, dennoch wurde kein signifikanter Effekt detektiert. Desweiteren wurden weder ein Effekt des Geschlechtes noch Interaktionen der drei Faktoren nachgewiesen.

Bei der Messung des LAV waren die Messergebnisse ähnlich inhomogen wie bei der Messung des RAV. Die Rangfolge der Volumina war für männliche Patienten, die mit 3 Tesla gemessen wurden, die gleiche wie auf der rechten Seite. Bei den Frauen, die mit 1,5 Tesla gemessen wurden, war ebenfalls auf der linken Seite der Volumenmittelwert der Mirtazapin-Gruppe der größte, allerdings war der Mittelwert der Citalopram-Gruppe für die linke Seite am kleinsten. Der Vergleich von nur zwei Medikationsgruppen bei den Frauen mit 3 Tesla und den Männern mit 1,5 Tesla fiel jeweils aus wie auf der rechten Seite. Die Volumenmittelwerte sind in der Tabelle 24 aufgeführt.

Tab. 24: Vergleich des Volumens des LAV zwischen den drei Medikationsgruppen (Mirtazapin, Citalopram und Nortryptilin) innerhalb der Patientenstichprobe nach Geschlecht getrennt mittels univariater Varianzanalyse.

Feldstärke	Geschlecht	Medikation	Mittelwert LAV	Standardabweichung	N
1,5 Tesla	Mann	Mirtazapin	(-)	(-)	(-)
		Citalopram	1,2318	0,24496	15
		Nortryptilin	1,2535	0,26900	5
	Frau	Mirtazapin	1,3866	0,25938	8
		Citalopram	1,1338	0,29870	32
		Nortryptilin	1,3147	0,13619	6
3 Tesla	Mann	Mirtazapin	1,4712	(-)	1
		Citalopram	1,1612	0,26962	7
		Nortryptilin	1,5336	(-)	1
	Frau	Mirtazapin	(-)	(-)	(-)
		Citalopram	1,3212	0,21525	12
		Nortryptilin	1,2394	0,13952	2

Anmerkung: RAV = rechtes Amygdalavolumen, LAV = linkes Amygdalavolumen (relativiert zum Gesamthirnvolumen, Angaben in 10^{-3} mm^3)

Auch für die Untersuchung des LAV zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt der Medikation ($F_{(2/79)}=1,664$; $p=0,196$). Anders als für die rechte Seite konnte kein einheitlicher Größenunterschied zwischen den beiden verschiedenen Feldstärken festgestellt werden, so dass auch hier kein signifikanter Effekt nachweisbar war. Die Varianzanalyse zeigte weder einen signifikanten Einfluss des Geschlechtes noch eine Interaktion aller drei Faktoren. Eine graphische Übersicht ist in den Abbildungen 49 und 50 zu finden.

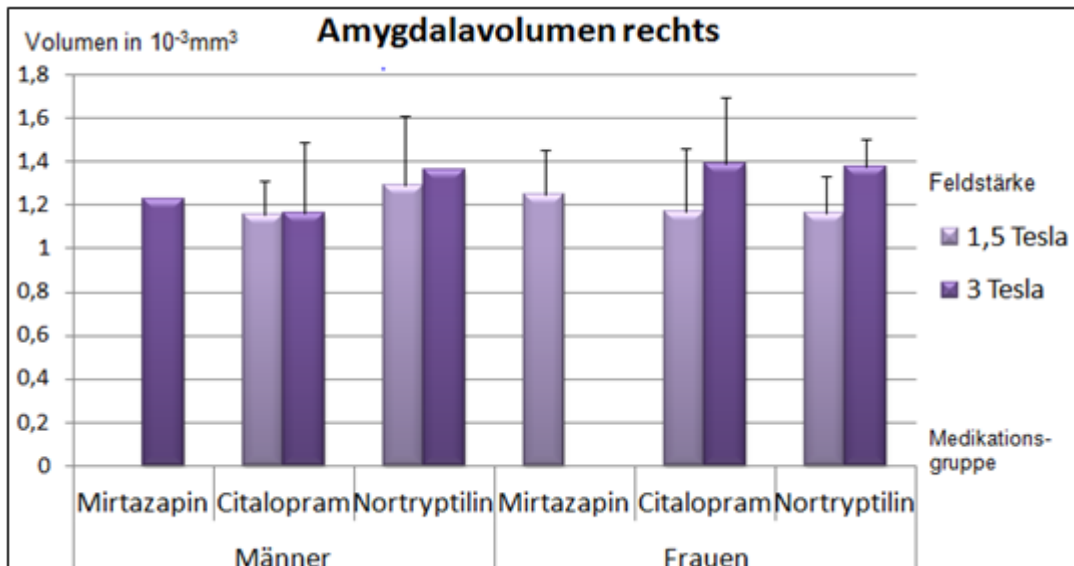


Abb. 49: Rechtes Amygdalavolumen in den drei Medikationsgruppen nach Geschlecht getrennt.

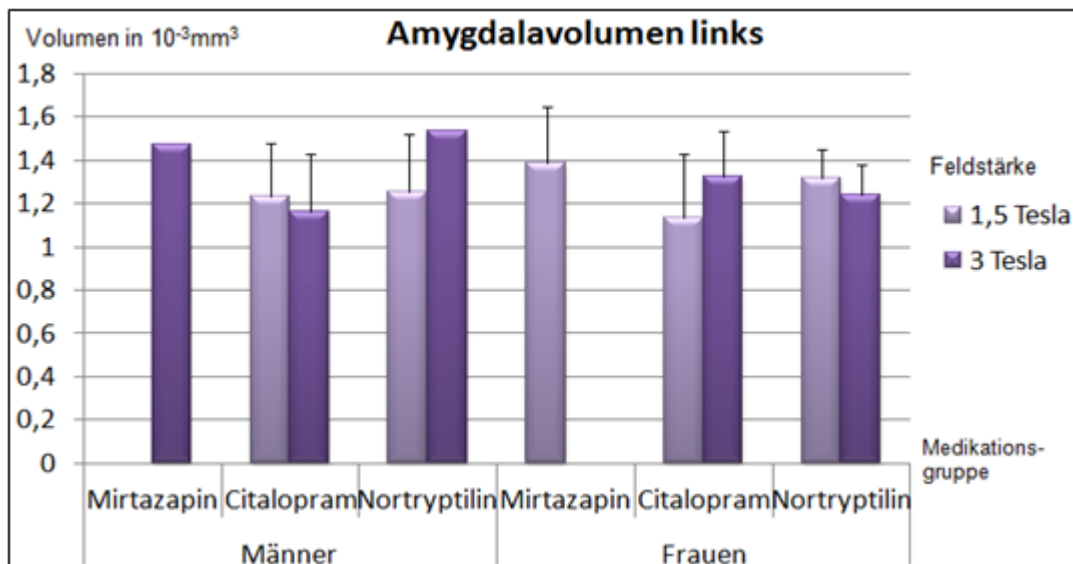


Abb. 50: Linkes Amygdalavolumen in den drei Medikationsgruppen nach Geschlecht getrennt.

Insgesamt lieferte die Subgruppenanalyse innerhalb der Patientienstichprobe keinen Hinweis auf den nach Hypothese 2.1 (s. 2.7) erwarteten Einfluss der Erkrankungsdauer oder der Medikation. Lediglich die negative Korrelation des Schweregrades der depressiven Symptomatik mit dem Amygdalavolumen wurde beim Vergleich der weiblichen Subgruppen signifikant. Für die rechte Amygdala ergab sich ein kleiner Effekt bei ausreichend hoher Teststärke ($d=0,32$; $1-\beta=0,81$). Für die linke Amygdala waren der Effekt und die Teststärke etwas höher ($d=0,40$; $1-\beta=0,95$).

4.4 Assoziation der BDNF- und SLC6A4-Genotypen mit dem Amygdalavolumen

Zur Untersuchung einer möglichen Assoziation des Amygdalavolumens mit den Genotypen des Serotonintransporters und des BDNF wurde analog zu dem unter 4.2 beschriebenen Procedere zunächst eine Analyse der ungruppierten Genotypen durchgeführt, gefolgt von der Untersuchung der gruppierten und kombinierten Genotypen. Vor der Analyse unter Berücksichtigung des Faktors Geschlecht ist jeweils zu deskriptiven Zwecken die Untersuchung der Gesamtstichprobe aufgeführt.

4.4.1 Ungruppierte Genotypen

Im ersten Schritt wurden die Amygdalavolumina der ungruppierten Genotypen des 5-HTT und des BDNF verglichen.

Sowohl für die rechte als auch für die linke Amygdala wurden mit beiden Feldstärken innerhalb der Gesamtstichprobe inkonsistente Volumenunterschiede zwischen den Genotypen gemessen. Auf der rechten Seite wurden bei Probanden mit dem BDNF-Genotyp Val/Val mit dem 1,5-Tesla-MRT im Vergleich zu den anderen Genotypen mittelgroße Amygdalae gemessen und mit dem 3-Tesla-Gerät sogar die größten Volumina. Der Effekt des BDNF war nicht signifikant, jedoch zeigte sich ein Trend in Richtung eines größeren Amygdalavolumens bei Vorliegen des Schutzgenotyps Val/Val ($F_{(2/142)} = 2,407$; $p = 0,094$).

Beim L_A/L_A -Schutzgenotyp des 5-HTT hingegen wurde auf der rechten Seite bei beiden Geräten das kleinste bzw. zweitkleinste Volumen ermittelt. Es ergab sich kein signifikanter Haupteffekt des Genotyps.

Die Messung der linken Amygdala ergab auf beiden MRT-Geräten für BDNF die jeweils gleiche Volumenrangfolge wie bei der rechten Seite. Bei 5-HTT lag der L_A/L_A -Genotyp bei der Messung mit beiden Geräten im mittleren Wertebereich. Hinsichtlich des BDNF zeigte sich in der ANOVA ein signifikanter Haupteffekt des Genotyps auf das Volumen der linken Amygdala. Für alle Genotypen wurden mit dem 3-Tesla-MRT größere Volumenwerte gemessen als mit dem 1,5-Tesla-Gerät, was sich aber nicht in einem signifikanten Effekt der Feldstärke widerspiegelte.

Der SPSS-Output mit den Volumenwerten aller Genotypen ist im Anhang beigelegt.

Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind Tabelle 25 zu entnehmen. Da keine Interaktionen der Feldstärke mit den anderen Faktoren nachgewiesen wurden, sind diese nicht aufgeführt.

Tab. 25: Ergebnisse der univariaten Analyse der Amygdalavolumenunterschiede zwischen den ungruppierten 5-HTT- und BDNF-Genotypen in der Gesamtstichprobe.

Rechte Amygdala	F	df/df _{err}	p	Gruppenunterschiede
BDNF_rs6265	2,407	2/142	0,094	1,5 Tesla: Val/Met<Val/Val<Met/Met; L _A /L _A <L _A /S<S/S<L _A /L _G <S/L _G 3Tesla: Met/Met<Val/Met<Val/Val; SS<L _A /L _A <L _A /S<L _A /L _G <S/L _G
5-HTT_rs25531	0,945	4/142	0,440	
Feldstärke	1,813	1/142	0,180	
BDNF_rs6265*5-HTT_rs25531	0,454	7/142	0,866	
Linke Amygdala				
BDNF_rs6265	4,240	2/142	0,016	1,5Tesla: Val/Met<Val/Val<Met/Met; L _A /S<S/L _G <L _A /L _A <S/S<L _A /L _G 3 Tesla: Met/Met<Val/Met<Val/Val; S/S<L _A /S<L _A /L _A <L _A /L _G <S/L _G
5-HTT_rs25531	1,555	4/142	0,190	
Feldstärke	0,629	1/142	0,429	
BDNF_rs6265*5-HTT_rs25531	1,749	7/142	0,102	

Bei der Messung des RAV der männlichen Studienteilnehmer wies bei beiden Feldstärken für BDNF der heterozygote Val/Met-Genotyp durchschnittlich das kleinste Volumen auf. Mit 1,5 Tesla war der Volumenmittelwert des Met/Met-Genotyps am größten, mit 3 Tesla allerdings der des Val/Val-Genotyps.

Bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen ergab sich bei der Untersuchung mit 1,5 Tesla für BDNF die gleiche Volumenrangfolge wie bei den Männern, allerdings wurde mit 3 Tesla beim Val/Met-Genotyp stattdessen das größte Volumen gemessen und für den Met/Met-Genotyp das kleinste. Die durchgeführte ANOVA zeigte keinen signifikanten Haupteffekt des Genotyps auf das Volumen der rechten Amygdala ($F_{(2/127)} = 1,570$; $p=0,212$).

Die Untersuchung des LAV bei männlichen Patienten und Kontrollen entsprach für BDNF mit der kleineren Feldstärke dem RAV mit gleicher Feldstärke. Mit der höheren Feldstärke wurde zwar das größte Volumen ebenfalls beim Val/Val-Genotyp, das kleinste Volumen allerdings beim Met/Met-, statt beim Val/Met-Genotyp ermittelt.

Die Volumenwerte für die linke Amygdala entsprachen für den BDNF innerhalb der weiblichen Stichprobe bei beiden Feldstärken jeweils der Rangfolge, die auch bei den Männern ermittelt wurde. Der Effekt des BDNF auf das LAV wurde in der Varianzanalyse signifikant ($F_{(2/127)} = 4,270$; $p=0,016$).

Bezüglich des 5-HTT zeigte die Messung des RAV mit 1,5 Tesla bei den Männern für den L_A/L_A -Genotyp das kleinste und für den S/S -Genotyp das größte Volumen. Mit 3 Tesla dagegen wurden bei dem S/S -Genotyp das kleinste und beim L_A/L_A -Genotyp das zweitkleinste Volumen gemessen. Das größte RAV wurde in dieser Gruppe bei dem L_A/L_G -Genotyp detektiert.

Bei den Frauen wurde mit 1,5 Tesla beim S/S -Genotyp das kleinste Volumen für die rechte Amygdala gemessen. Das durchschnittlich größte Volumen besaß unter den weiblichen Studienteilnehmerinnen, die mit der kleineren Feldstärke gemessen wurden, der S/L_G -Genotyp. Das RAV des L_A/L_A -Genotyp lag in einem mittleren Bereich. Die Volumenrangfolge, die mit der höheren Feldstärke ermittelt wurde, war ähnlich, allerdings mit entgegengesetzter Position der Genotypen L_A/S und L_A/L_G . Entsprechend der inhomogenen Volumenwerte der verschiedenen Genotypen, wurde kein signifikanter Effekt des 5-HTT nachgewiesen ($F_{(4/127)} = 0,808$; $p = 0,522$).

Für das LAV wurde innerhalb der männlichen Stichprobe mit dem 1,5 Tesla-MRT eine weitere Rangfolgenkombination der 5-HTT-Genotypen ermittelt: Bei dem Genotyp S/L_G wurde das kleinste Volumen ermittelt, für S/S das zweitkleinste und für L_A/L_G das größte. Der Volumenmittelwert des L_A/L_A -Genotyps stellte den zweitgrößten dar. Die Rangfolge, die mit 3 Tesla ermittelt wurde, entsprach der bei der RAV-Messung.

Auch bei den weiblichen Probanden ergab die Messung das LAV mit der kleineren Feldstärke eine neue Rangfolge, in der der L_A/S -Genotyp das kleinste Volumen besaß und der L_A/L_G -Genotyp das größte. Der Volumenmittelwert für Studienteilnehmerinnen mit dem L_A/L_A -Genotyp war am zweitkleinsten. Im Gegensatz dazu wurde mit der höheren Feldstärke bei dem L_A/L_A -Genotyp das zweitgrößte Volumen detektiert. Die größten respektive kleinsten Werte für das LAV wurden in dieser Messgruppe beim S/L_G - respektive S/S -Genotyp detektiert. Auch für die linke Amygdala war kein signifikanter Haupteffekt des 5-HTT nachweisbar ($F_{(4/127)} = 1,520$; $p = 0,200$). Es zeigte sich jedoch ein Trend für die Interaktion des 5-HTT mit BDNF ($F_{(6/127)} = 2,165$; $p = 0,051$).

Für beide Amygdalae wurde ein signifikanter Effekt des Faktors Feldstärke detektiert (rechts: $F_{(1/127)} = 7,085$; $p = 0,009$; links: $F_{(1/127)} = 4,290$; $p = 0,040$). Des Weiteren wurde für die linke Seite bezüglich des Einflusses des Faktors Geschlecht ein Trend festgestellt ($F_{(1/127)} = 3,898$; $p = 0,051$). Der SPSS-Output mit den Volumenwerten aller Genotypen ist im Anhang beigelegt. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind Tabelle 26 zu entnehmen. Da keine Interaktionen der

Genotypen mit den anderen Faktoren oder der anderen Faktoren miteinander nachgewiesen wurden, sind diese nicht aufgeführt.

Tab. 26: Ergebnisse der univariaten Analyse der Amygdalavolumenunterschiede zwischen den ungruppierten 5-HTT- und BDNF-Genotypen nach Geschlecht getrennt.

Rechte Amygdala	F	df/df _{err}	p	Gruppenunterschiede
BDNF_rs6265	1,570	2/127	0,212	1,5 Tesla Männer: Val/Met<Val/Val<Met/Met; L _A /L _A < L _A /L _G <S/L _G <L _A /S<S/S 1,5 Tesla Frauen: Val/Met<Val/Val<Met/Met; SS<L _A /S<L _A /L _A <L _A /L _G <S/L _G 3Tesla Männer: Val/Met<Met/Met<Val/Val; SS<L _A /L _A <L _A /S<S/L _G <L _A /L _G 3Tesla Frauen: Met/Met<Val/Val<Val/Met; SS<L _A /L _G <L _A /L _A <L _A /S<S/L _G
5-HTT_rs25531	0,808	4/127	0,522	
Geschlecht	0,300	1/127	0,585	
Feldstärke	7,085	1/127	0,009	
BDNF_rs6265*5-HTT_rs25531	0,474	6/127	0,826	
Linke Amygdala				
BDNF_rs6265	4,270	2/127	0,016	1,5 Tesla Männer: Val/Met<Val/Val<Met/Met; S/L _G <S/S<L _A /S<L _A /L _A <L _A /L _G 1,5 Tesla Frauen: Val/Met<Val/Val<Met/Met; L _A /S<L _A /L _A <S/S<S/L _G <L _A /L _G 3Tesla Männer: Met/Met<Val/Met<Val/Val; S/S<L _A /L _A <L _A /S<S/L _G <L _A /L _G 3Tesla Frauen: Met/Met<Val/Met<Val/Val; S/S<L _A /S<L _A /L _G <L _A /L _A <S/L _G
5-HTT_rs25531	1,520	4/127	0,200	
Geschlecht	3,898	1/127	0,051	
Feldstärke	4,290	1/127	0,040	
BDNF_rs6265*5-HTT_rs25531	2,165	6/127	0,051	

4.4.2 Gruppierte Genotypen

Die Analyse der gruppierten Genotypen von BDNF und 5-HTT ergab konsistentere Ergebnisse als die Einzelanalyse. Sowohl für die rechte, als auch für die linke Amygdala wurden in der Gesamtstichprobe jeweils auf beiden MRT-Geräten für den BDNF-Risikogenotyp Val/Val größere Volumina gemessen als für die gruppierten Schutzgenotypen. Für den 5-HTT wurden auf der rechten Seite mit beiden Geräten bei dem L_A/L_A-Schutzgenotyp kleinere Volumina als bei den gruppierten Risikogenotypen gemessen. Die Volumetrie der linken Amygdala ergab bei beiden Feldstärken ein genau entgegengesetztes Resultat.

Für alle Gruppen wurden jeweils mit der höheren Feldstärke größere Volumina gemessen als mit der geringeren.

Die tabellarische Übersicht der Amygdalavolumina der gruppierten Genotypanalyse ist im Anhang beigefügt. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tab. 27: Ergebnisse der univariaten Analyse der Amygdalavolumenunterschiede zwischen den gruppierten 5-HTT- und BDNF-Risikogenotypen in der Gesamtstichprobe.

Rechte Amygdala	F	df/df _{err}	p	Gruppenunterschiede
BDNF_rs6265	1,340	1/160	0,249	1,5 Tesla: Rest < Val/Val; L _A /L _A < Rest
5-HTT_rs25531	1,223	1/160	0,270	
Feldstärke	10,646	1/160	0,001	3 Tesla: Rest < Val/Val; L _A /L _A < Rest
BDNF_rs6265*5-HTT_rs25531	0,328	1/160	0,568	
Linke Amygdala				
BDNF_rs6265	1,072	1/160	0,302	1,5 Tesla: Rest < Val/Val; Rest < L _A /L _A
5-HTT_rs25531	0,299	1/160	0,585	
Feldstärke	2,588	1/160	0,110	3 Tesla: Rest < Val/Val; Rest < L _A /L _A
BDNF_rs6265*5-HTT_rs25531	0,173	1/160	0,678	

Anmerkung: Als „Rest“ sind für BDNF die Schutzgenotypen Val/Met und Met/Met definiert. Für 5-HTT sind unter Rest die Risikogenotypen L_A/S, S/L_G, S/S und L_A/L_G zusammengefasst.

Es wurden keine signifikanten Haupteffekte der gruppierten Genotypen nachgewiesen. Für die rechte Amygdala zeigte sich lediglich ein signifikanter Effekt der Feldstärke ($F_{(1/160)}=10,646$; $p=0,001$). Wie bei der Analyse der ungruppierten Genotypen wird auf eine Darstellung der nicht signifikanten Interaktionen mit dem Faktor Feldstärke verzichtet.

Bei der nach Geschlecht getrennten Analyse des RAV und der gruppierten BDNF-Genotypen wiesen in allen Untersuchungsgruppen die Schutzgenotypen im Vergleich zum Val/Val-Risikogenotyp das kleinere Volumen auf, abgesehen von der Gruppe der mit 3 Tesla gemessenen Frauen.

Auf der linken Seite wurde ebenfalls in allen Gruppen mit beiden Feldstärken und bei beiden Geschlechtern für die Schutzgenotypen das kleinere Volumen gemessen. Für BDNF zeigte sich allerdings weder für die rechte noch für die linke Seite ein signifikanter Haupteffekt (rechts: $F_{(1/152)}=1,527$; $p=0,219$; links: $F_{(1/152)}=1,735$; $p=0,190$).

Für den 5-HTT zeigte die Messung des RAV ebenfalls in allen bis auf einer Gruppe ein kleineres Volumen für Probanden mit dem Schutzgenotyp L_A/L_A im Vergleich zu Probanden mit den Risikogenotypen. Die Gruppe, auf die dies nicht zutraf, war in diesem Fall die Gruppe der mit 3 Tesla untersuchten Männer. Es wurde kein Effekt des 5-HTT-Genotyps nachgewiesen ($F_{(1/152)}=0,940$; $p=0,334$).

Für die linke Seite wurden genau umgekehrte Verhältnisse detektiert. Bei drei der vier untersuchten Gruppen wiesen die Probanden mit den Risikogenotypen das kleinere LAV auf. Anders als bei der rechten Seite zeigte sich diesmal bei den mit der höheren Feldstärke untersuchten Männern für den L_A/L_A -Schutzgenotyp das kleinere Volumen. Ein signifikanter Effekt des 5-HTT war varianzanalytisch nicht nachweisbar ($F_{(1/152)} = 0,346$; $p = 0,557$).

Für alle Gruppen wurden auf der rechten Seite durchgehend mit der höheren Feldstärke größere Volumina gemessen als mit der geringeren. Dies spiegelt sich in einem signifikantem Haupteffekt der Feldstärke für die rechte Seite wider ($F_{(1/152)} = 9,326$; $p = 0,003$). Für die Feldstärke wurde auf der linken Seite und für den Faktor Geschlecht wurde auf beiden Seiten kein Effekt nachgewiesen.

Die tabellarische Übersicht der Amygdalavolumina der gruppierten Genotypanalyse ist als SPSS-Output im Anhang beigelegt. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 4.23 dargestellt. Wie bei der Analyse der ungruppierten Genotypen wurden keine Interaktionen der Feldstärke oder des Geschlechts miteinander oder mit den Genotypen nachgewiesen, daher wird auf eine Darstellung in Tabelle 28 verzichtet.

Tab. 28: Ergebnisse der univariaten Analyse der Amygdalavolumenunterschiede zwischen den gruppierten 5-HTT- und BDNF-Risikogenotypen nach Geschlecht getrennt.

Rechte Amgdala	F	df/df _{err}	p	Gruppenunterschiede
BDNF_rs6265	1,527	1/152	0,219	1,5 Tesla Männer: Schutz<Val/Val; L_A/L_A <Risiko 1,5 Tesla Frauen: Schutz<Val/Val; L_A/L_A <Risiko 3Tesla Männer: Schutz<Val/Val; Risiko< L_A/L_A 3Tesla Frauen: Val/Val<Schutz; L_A/L_A <Risiko
5-HTT_rs25531	0,940	1/152	0,334	
Geschlecht	0,012	1/152	0,911	
Feldstärke	9,326	1/152	0,003	
BDNF_rs6265*5-HTT_rs25531	0,621	1/152	0,432	
Linke Amygdala				
BDNF_rs6265	1,735	1/152	0,190	1,5 Tesla Männer: Schutz<Val/Val; Risiko< L_A/L_A 1,5 Tesla Frauen: Schutz<Val/Val; Risiko< L_A/L_A 3Tesla Männer: Schutz<Val/Val; L_A/L_A <Risiko 3Tesla Frauen: Schutz<Val/Val; Risiko< L_A/L_A
5-HTT_rs25531	0,346	1/152	0,557	
Geschlecht	0,433	1/152	0,512	
Feldstärke	1,101	1/152	0,296	
BDNF_rs6265*5-HTT_rs25531	0,278	1/152	0,599	

Anmerkung: Als „Schutz“ sind für BDNF die Schutzgenotypen Val/Met und Met/Met definiert. Für 5-HTT sind unter „Risiko“ die Risikogenotypen L_A/S , S/L_G , S/S und L_A/L_G zusammengefasst.

4.4.3 Kombierter Genotyp

Zuletzt wurde die Verteilung des Amygdalavolumens zwischen Risiko- und Schutzkombination der 5-HTT- und BDNF-Genotypen betrachtet.

In der Volumetrie der rechten Amygdala (s. Tabelle 29) wurden sowohl mit 1,5 Tesla, als auch mit 3 Tesla in der Gesamtstichprobe bei der Risikokombination größere Volumina gemessen als bei der Schutzkombination. In der Varianzanalyse resultierte ein signifikanter Haupteffekt der Feldstärke ($F_{(1/164)}=12,537$; $p=0,001$). Ein Effekt des Genotyps wurde hingegen nicht nachgewiesen ($F_{(1/164)}=0,996$; $p=0,320$). Ebenso wenig zeigte sich eine Interaktion beider Faktoren ($F_{(1/164)}=0,000$; $p=1,000$).

Tab. 29: Vergleich des Volumens der rechten und der linken Amygdala zwischen der Risiko- und Schutzgenotypkombination von 5-HTT und BDNF in der Gesamtstichprobe.

	Feldstärke	Genotyp	Mittelwert	Standardabweichung	N
RAV	1,5 Tesla	Risikokombination	1,2434	0,25285	44
		Schutzkombination	1,2068	0,24135	49
	3 Tesla	Risikokombination	1,3727	0,26664	29
		Schutzkombination	1,3364	0,16888	46
LAV	1,5 Tesla	Risikokombination	1,2592	0,21985	44
		Schutzkombination	1,2577	0,31818	49
	3 Tesla	Risikokombination	1,3291	0,23165	29
		Schutzkombination	1,3250	0,18958	46

Anmerkung: Die Risikokombinationen umfassen folgende Genotypen: Val/Val + L_A/S , Val/Val + L_A/L_G , Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S . Die Risikokombination Val/Val + L_G/L_G war in der Stichprobe nicht vorhanden. Die Schutzkombinationen umfassen folgende Genotypen: Val/Val + L_A/L_A , Val/Met + L_A/L_A , Val/Met + L_G/S , Val/Met + S/S , Val/Met + L_A/L_G , Val/Met + L_A/S , Met/Met + L_A/L_A , Met/Met + L_G/S , Met/Met + S/S , Met/Met + L_A/L_G , Met/Met + L_A/S . Die Schutzkombinationen Val/Met + L_G/L_G und Met/Met + L_G/L_G waren in der Stichprobe nicht vorhanden.

RAV= rechtes Amygdalavolumen, LAV= linkes Amygdalavolumen (relativiert zum Gesamthirnvolumen; Angaben in 10^{-3} mm^3)

Bezüglich der linken Amygdala resultierte ein ähnliches Bild, allerdings waren hier die gemessenen Volumenunterschiede geringer ausgeprägt als bei der rechten Seite. Mit der höheren Feldstärke wurden für alle Gruppen größere Volumina detektiert als mit der niedrigeren Feldstärke. Die ANOVA ergab zwar keinen signifikanten Effekt der Feldstärke, zeigte jedoch einen Trend ($F_{(1/164)}=3,093$; $p=0,081$).

Es wurde weder ein Effekt des Genotyps ($F_{(1/164)}=0,005$; $p=0,944$), noch eine Interaktion beider Faktoren ($F_{(1/164)}=0,001$; $p=0,974$), nachgewiesen.

Die Ergebnisse der Kombinationsanalyse sind in den Abbildungen 51 und 52 dargestellt.

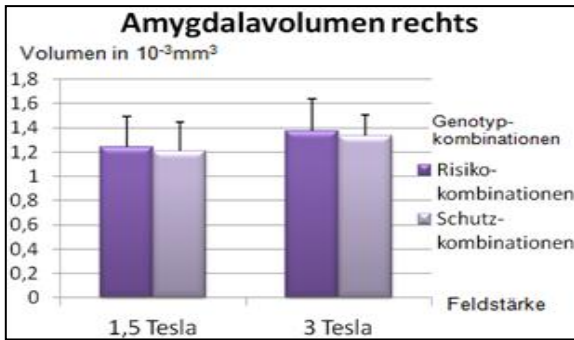


Abb 51: Vergleich rechtes Amygdalavolumen zwischen Risikogenotypkombinationen (Val/Val + La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met + L_G/S, Val/Met + S/S, Val/Met + L_A/L_G, Val/Met + L_A/S, Met/Met + L_A/L_A, Met/Met + L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT in der Gesamtstichprobe.

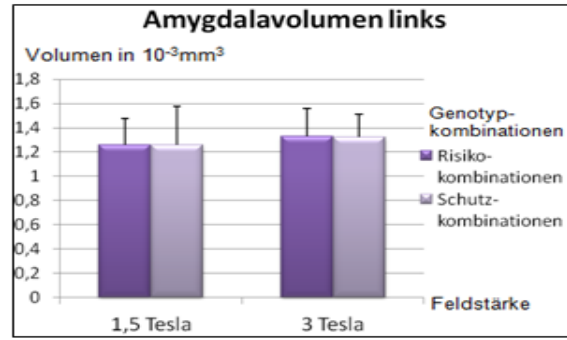


Abb 52: Vergleich linkes Amygdalavolumen zwischen Risikogenotypkombinationen (Val/Val + La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met + L_G/S, Val/Met + S/S, Val/Met + L_A/L_G, Val/Met + L_A/S, Met/Met + L_A/L_A, Met/Met + L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT in der Gesamtstichprobe.

In der nach Geschlecht getrennten Volumetrie der rechten Amygdala wurden innerhalb der männlichen und der weiblichen Stichprobe jeweils sowohl mit 1,5 Tesla, als auch mit 3 Tesla, bei der Risikokombination größere Volumina gemessen als bei der Schutzkombination. Ein signifikanter Effekt des Genotyps wurde dennoch nicht nachgewiesen ($F_{(1/160)}=0,889$; $p=0,347$).

Mit der kleineren Feldstärke wurden durchgehend die kleineren Volumina gemessen. In der Varianzanalyse resultierte ein signifikanter Haupteffekt der Feldstärke ($F_{(1/160)}=10,285$; $p=0,002$). Es wurde weder ein Effekt des Geschlechts, noch eine Interaktion der drei Faktoren miteinander nachgewiesen. Die Volumenmittelwerte der Messung sind in der Tabelle 30 aufgeführt. Eine graphische Darstellung findet sich in Abbildung 53.

Tab. 30: Vergleich des RAV zwischen der Risiko- und Schutzgenotypkombination von 5-HTT und BDNF nach Geschlecht getrennt.

Feldstärke	Geschlecht	Genotyp	Mittelwert RAV	Standardabweichung	N
1,5 Tesla	Mann	Risikokombination	1,2691	0,24137	13
		Schutzkombination	1,2355	0,20438	20
	Frau	Risikokombination	1,2327	0,26063	31
		Schutzkombination	1,1870	0,26555	29
3 Tesla	Mann	Risikokombination	1,3222	0,28540	13
		Schutzkombination	1,3107	0,16523	23
	Frau	Risikokombination	1,4138	0,25208	16
		Schutzkombination	1,3620	0,17221	23

Anmerkung: Risikokombinationen: Val/Val + L_A/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S. Die Kombination Val/Val + L_G/L_G war nicht vorhanden. Schutzkombinationen: Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met + L_G/S, Val/Met + S/S, Val/Met + L_A/L_G, Val/Met + L_A/S, Met/Met + L_A/L_A, Met/Met + L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S. Die Kombinationen Val/Met + L_G/L_G und Met/Met + L_G/L_G waren nicht vorhanden. RAV= rechtes Amygdalavolumen, LAV= linkes Amygdalavolumen (relativiert zum Gesamthirnvolumen; Angaben in 10^{-3} mm^3)

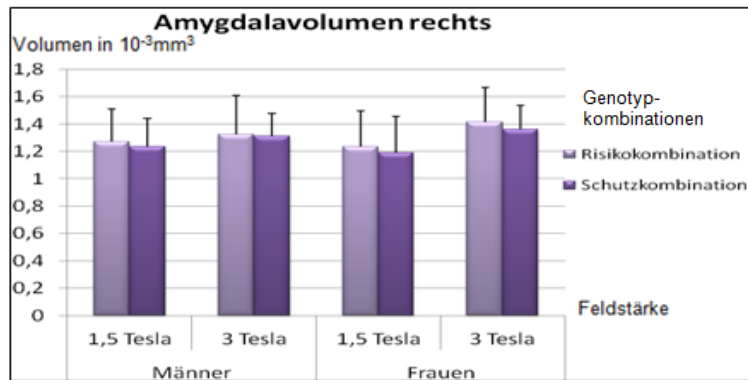


Abb. 53: Vergleich rechtes Amygdalavolumen zwischen Risikogenotypkombinationen (Val/Val + La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val+L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val+L_A/L_A, Val/Met+L_A/L_A, Val/Met+L_G/S, Val/Met+S/S, Val/Met+L_A/L_G, Val/Met+L_A/S, Met/Met+L_A/L_A, Met/Met+L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT nach Geschlecht getrennt.

Bezüglich des LAV resultierte ein ähnliches Bild: Abgesehen von der Gruppe der mit 3 Tesla untersuchten Frauen wurden auch auf der linken Seite für die Risikokombination größere Volumina detektiert als für die Schutzkombination. Auch hier wurde der Effekt des Genotyps nicht signifikant ($F_{(1/160)}=0,075$; $p=0,784$).

Die männlichen Träger der Schutzkombination waren die Einzigen, bei denen mit 3 Tesla ein kleineres Volumen gemessen wurde als mit 1,5 Tesla. Für die linke Amygdala wurde kein Effekt der Feldstärke oder des Geschlechts nachgewiesen. Des Weiteren wurden keine Faktorinteraktionen festgestellt. Die Ergebnisse der Kombinationsanalyse sind in der Tabelle 31 sowie der Abbildung 54 dargestellt.

Tab. 31: Vergleich des LAV zwischen der Risiko- und Schutzgenotypkombination von 5-HTT und BDNF nach Geschlecht getrennt.

Feldstärke	Geschlecht	Genotyp	Mittelwert LAV	Standardabweichung	N
1,5 Tesla	Mann	Risikokombination	1,3352	0,24925	13
		Schutzkombination	1,3023	0,28414	20
	Frau	Risikokombination	1,2273	0,20218	31
		Schutzkombination	1,2270	0,34113	29
3 Tesla	Mann	Risikokombination	1,3435	0,27459	13
		Schutzkombination	1,2863	0,18830	23
	Frau	Risikokombination	1,3173	0,19880	16
		Schutzkombination	1,3638	0,18687	23

Anmerkung: Die Risikokombinationen umfassen folgende Genotypen: Val/Val + L_A/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S. Die Risikokombination Val/Val + L_G/L_G war in der Stichprobe nicht vorhanden. Die Schutzkombinationen umfassen folgende Genotypen: Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met + L_G/S, Val/Met + S/S, Val/Met + L_A/L_G, Val/Met + L_A/S, Met/Met + L_A/L_A, Met/Met + L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S. Die Schutzkombinationen Val/Met + L_G/L_G und Met/Met + L_G/L_G waren in der Stichprobe nicht vorhanden. RAV= rechtes Amygdalavolumen, LAV= linkes Amygdalavolumen (relativiert zum Gesamthirnvolumen; Angaben in 10^{-3} mm^3)

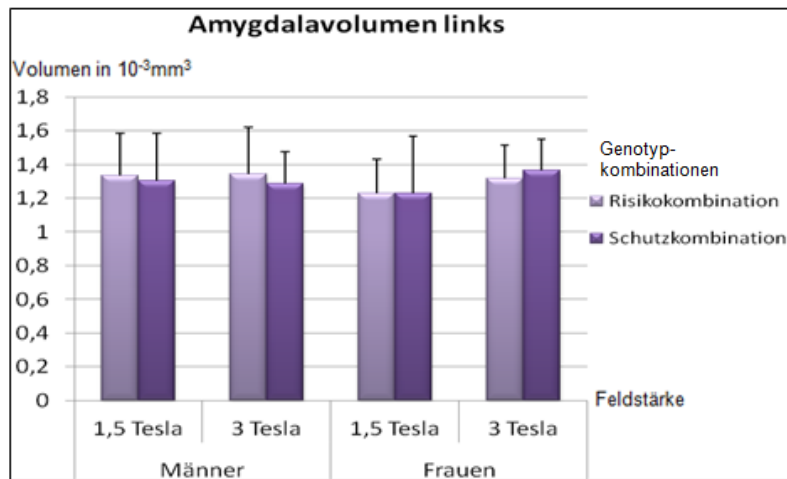


Abb. 54: Vergleich linkes Amygdalavolumen zwischen Risikogenotypkombinationen (Val/Val + La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val+L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val+L_A/L_A, Val/Met+L_A/L_A, Val/Met+L_G/S, Val/Met+S/S, Val/Met+L_A/L_G, Val/Met+L_A/S, Met/Met+L_A/L_A, Met/Met+L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT nach Geschlecht getrennt.

Insgesamt lieferte die Untersuchung des Amygdalavolumens in Abhängigkeit vom Genotyp keinen konsistenten Beleg für den nach Hypothese 3 (s.2.7) erwarteten Volumenunterschied zwischen den Genotypgruppen. Die Richtung des Volumenunterschieds variierte stark und verhielt sich oft entgegengesetzt zur Hypothese. Ein signifikanter Genotyp-Effekt fand sich lediglich für BDNF bei der linken Amygdala in der Analyse der ungruppierten Genotypen. Die Stärke dieses Effektes war bei hoher Power lediglich gering ausgeprägt ($d=0,26$; $1-\beta=0,85$). Es fielen in allen drei Schritten der Genotypanalyse jedoch signifikante Effekte der Feldstärke auf. Hinsichtlich dieses Effektes wurde bei der ungruppierten Analyse der rechten Amygdala eine geringe Effektgröße bei hoher Teststärke ($d=0,24$; $1-\beta=0,86$) festgestellt. Für die linke Amygdala fand sich dagegen bei der ungruppierten Analyse eine schlechtere Power ($1-\beta=0,66$) und eine sehr geringe Effektstärke ($d=0,18$). Der für die rechte Amygdala signifikante Effekt der Feldstärke bei der gruppierten Untersuchung war bei guter Teststärke gering ausgeprägt ($d=0,25$; $1-\beta=0,89$). Auch bei der Kombinationsanalyse lagen die Stärke des Feldstärkeeffektes bei Analyse des RAV im niedrigen und die Power im hohen Bereich ($d=0,25$; $1-\beta=0,90$).

5. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die erweiterte Analyse der Interaktion des SLC6A4- und des BDNF-Gens anhand des Amygdalavolumens im Rahmen der Untersuchung von komplexen Wechselwirkungen möglicher ätiopathogenetischer Faktoren der Depression. Die Erweiterung im Vergleich zu Voruntersuchungen beinhaltet neben dem Einschluss des rs25531-Polymorphismus sowohl den Vergleich von depressiven Patienten mit gesunden Kontrollen als auch eine Subgruppenanalyse innerhalb der Patientenstichprobe unter Berücksichtigung von Krankheitsdauer, -schwere und medikamentöser Therapie. Die Ergebnisse sollen im Folgenden hypothesenbezogen im Hinblick auf den gegenwärtigen Stand der Forschung diskutiert werden.

5.1 Verteilung der BDNF- und SLC6A4-Genotypen

In der vorliegenden Studie wurden zwei Gene sowohl einzeln als auch in Kombination miteinander auf ihre Assoziation mit der Erkrankung Depression untersucht. Die Patientenstichprobe wurde getrennt nach Frauen und Männern analysiert. Die jeweiligen Genotypfrequenzen wurden mit je einer männlichen respektive weiblichen Kontrollstichprobe verglichen. Das erste Kandidatengen ist das Serotonintransportergen SLC6A4. Dieses Gen besitzt zwei potentiell pathogenetisch relevante Polymorphismen, den Insertions-Deletions-Polymorphismus 5-HTTLPR und den SNP rs25531, die beide in der Analyse berücksichtigt wurden. Das zweite Gen ist das BDNF-Gen, dessen SNP rs6265 untersucht wurde.

Es fand sich weder für die einzelnen noch für die gruppierten oder kombinierten Genotypen eine Assoziation zu Depression. Bei der Untersuchung der einzelnen Genotypen lag die Verteilung für beide Gene jeweils innerhalb des Hardy-Weinberg-Equilibriums.

Die Genprodukte des BDNF und des SLC6A4 stellen beide depressionsrelevante biochemische Strukturen dar. Der von SLC6A4 kodierte Serotonintransporter ist von großer Bedeutung für die Modulation der serotonergen Neurotransmission und dient daher als wichtige Zielstruktur in der pharmakologischen antidepressiven Therapie (Smith et al., 2004; Heils et al., 1996). BDNF spielt als Wachstumsfaktor eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Neuroplastizität und ist somit für höhere zerebrale Funktionen von außerordentlicher Bedeutung (aan het Rot et al., 2009; Egan et al., 2003). Bei depressiven Patienten zeigen sich Defizite der BDNF-Konzentrationen in Serum und Hippokampus (Hashimoto, 2004; Brunoni, 2008; Pizarro et al., 2004).

Die Studienlage für die Assoziation von BDNF oder 5-HTTLPR und Depression ist inkonsistent. Die in der vorliegenden Studie untersuchte Stichprobe war Teil der Stichprobe, die von Hoefgen et al. (2005) für ihre Assoziationsstudie verwendet wurde. In der Studie wurde eine erhöhte Frequenz des S-Allels bei Patienten nachgewiesen. Die Autoren betonten allerdings, dass die Detektion mit großer Wahrscheinlichkeit nur durch die Verwendung der großen Stichprobe mit 466 Patienten und 836 Kontrollen möglich gewesen sei (Hoefgen, 2005). Eine weitere Studie ergab eine signifikant höhere Frequenz des potentiellen Schutzgenotyps L_A/L_A im Verhältnis zum S oder L_G -Allel bei gesunden Kontrollen als bei Depressiven (Bonvincini, 2010). In zwei Metaanalysen gelang es nicht, eine Assoziation des 5-HTTLPR-Polymorphismus mit der Erkrankung Depression festzustellen (Risch et al., 2009; Lasky-Su et al., 2005). Die Metaanalyse von Risch et al. (2009) unterliegt allerdings methodischen Einschränkungen, da nur Interaktionsstudien mit kritischen Life Events berücksichtigt wurden. In beiden Meta-Analysen wird der rs25531-Polymorphismus nicht berücksichtigt. Aufgrund der ähnlichen Translationseffizienz von L_G - und S-Allel könnte dies zur Inkonsistenzproblematik beitragen (Frodl, 2008 b).

Wie in der Literatur für kaukasische Stichproben beschrieben (Hu et al., 2007), war auch in der vorliegenden Studie der L_A/L_A -Genotyp in den beiden männlichen und den beiden weiblichen Stichproben jeweils ähnlich verteilt. Die Angaben über den häufigsten 5-HTT-Genotyp variieren zwischen dem L_A/L_A - und dem L_A/S -Genotyp (Hu, 2006; Bonvincini, 2010; Molteni, 2010). Allerdings wurde in den meisten Studien der L_A/S -Genotyp am häufigsten detektiert, so wie es auch in der vorliegenden Studie in beiden männlichen und der weiblichen Patientenstichprobe der Fall war. Bei den weiblichen Kontrollen wurden der L_A/L_A - und der L_A/S -Genotyp gleich häufig detektiert. Die Risikogenotypen L_G/S und S/S waren, anders als erwartet, jeweils seltener in der Patienten- als in der Kontrollstichprobe vertreten. Bei der Analyse der Verteilung des 5-HTT in den männlichen Stichproben ergab der Chi Quadrat-Test lediglich einen Trend.

Zwei kürzlich erschienene Metaanalysen fanden, zumindest für kaukasische Stichproben, einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem S-Allel und dem Risiko an einer Depression zu erkranken (Clarke, 2010; Kiyohara, 2010). Allerdings war der von Clarke et al. (2010) gefundene Effekt so gering, dass die Autoren nicht ausschlossen, dass es sich dabei eher um ein statistisches Artefakt als um einen biologischen Effekt handelte.

Die Untersuchung des Val66Met-Polymorphismus des BDNF-Gens zeigte zunächst vor allem eine Assoziation mit Störungen der Gedächtnisleistung und Ängstlichkeit (Egan et al., 2003;

Hariri, 2003; Montag, 2010). Obwohl das Met-Allel das polymorph veränderte Allel ist, zeigte sich im Zusammenhang mit affektiven Störungen in einigen Studien eine Assoziation des Val-Allels mit pathologischen Veränderungen. In der Studie von Duncan et al. (2009) wurde ein Zusammenhang des Val-Allels mit höheren Werten auf dem Beck-Depressionsinventar festgestellt (Duncan, 2009). Überdies wurde eine Assoziation des Val-Allels mit in der Kindheit beginnender Depression beschrieben (Strauss, 2005). In einer weiteren Studie gelang es, eine Assoziation zwischen dem Val-Allel und der bipolaren Störung zu demonstrieren (Neves-Pereira, 2002). Die Zahl der untersuchten Teilnehmer respektive Patienten lag in diesen drei Studien zwischen 217 und 283. Wie bei 5-HTT gibt es auch für den BDNF-Polymorphismus Studien, die keine Assoziation mit Depression feststellen konnten (Kato, 2007).

In der vorliegenden Studie lag die Häufigkeit der ungruppierten BDNF-Genotypen in der Gesamtstichprobe bei etwa einem Drittel Heterozygoten und knapp über 4% Homozygoten für das Met-Allel. Diese Verteilung des BDNF entsprach damit relativ genau der in früheren Studien berichteten Genotypverteilung in kaukasischen Stichproben (Chen et al., 2004; Grabe, 2012). In der Meta-Analyse von Verhagen et. al fand sich diese Verteilung nicht nur in den Bevölkerungsstichproben, sondern auch in Patientenstichproben kaukasischen Ursprungs (Verhagen, 2010). Innerhalb asiatischer Stichproben lag die Verteilung etwas anders: Dort wurde der heterozygote Genotyp sowohl bei Patienten (47,2 %) als auch bei Kontrollen (53,0 %) am häufigsten detektiert. Die homozygoten Genotypen waren in beiden Stichproben etwa gleich häufig (ca. 20-26 %) (Verhagen, 2010). In der vorliegenden Studie unterschied sich die Verteilung des BDNF-Genotyps zwischen weiblichen und männlichen Stichproben signifikant, war allerdings beim Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen gleichen Geschlechts relativ ähnlich: Die Genotypfrequenzen in den weiblichen Stichproben entsprachen annähernd denen der Gesamtstichprobe. Bei beiden männlichen Stichproben wurden der Val/Val- und der Val/Met- Genotyp etwa gleich häufig (ca. 48 %) und der Met/Met-Genotyp gleich selten detektiert (ca. 4 %). Diese Verteilung entspricht weder der vorbeschriebenen Verteilung in kaukasischen, noch der in asiatischen Stichproben.

Für BDNF ist ein Unterschied in den Assoziationsbefunden zwischen den Geschlechtern bereits vorbeschrieben. Verhagen et al. (2010) haben in ihrer Meta-Analyse nur unter geschlechtsspezifischer Analyse eine signifikante Assoziation zwischen dem BDNF-Polymorphismus und Depression detektieren können: Nur bei den männlichen Patienten zeigte sich eine Assoziation von Erkrankung und Met-Allel. Eine geschlechtsspezifische Assoziation von Genpoly-

morphismen mit Depression im Rahmen von Unterschieden in Stressverarbeitung und symptomatischer Expression wurde vermutet (Verhagen, 2010). Deskriptiv fand sich in der vorliegenden Studie für den Val66Met-Polymorphismus der vorgenannte signifikante Unterschied der Genotypverteilung zwischen den Geschlechtern ($p=0,001$). Für den 5-HTT fand sich keine solche Abweichung, dennoch wurde die Analyse der Genotypfrequenzen nach Geschlechtern getrennt, um eine eventuell vorhandene geschlechtsspezifische Assoziation aufdecken zu können. Wie oben und unter 4.2 beschrieben, wurde dennoch kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Genotypen zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt.

Ausgehend von den dargestellten biochemischen Interaktionsbefunden (s.2.3.2.2.2) ist auch die genetische Interaktion des BDNF-Gens und des 5-HTT untersucht worden. Die Befunde sind allerdings auch hier inkonsistent. Grabe et al. (2012) berichteten, dass das S-Allel in Interaktion mit dem Val-Allel mit Depression nach sexuellem Missbrauch assoziiert sei. Ein polymorph verändertes Met-Allel, welches in vielen Studien als pathogen angesehen wird, wirkt also möglicherweise protektiv gegen die durch das S-Allel vermittelte Vulnerabilität für eine depressive Störung (Grabe, 2012; Pezawas et al., 2008). Zwei weitere Studien dokumentierten dagegen übereinstimmend, dass das S-Allel des 5-HTT und das Met-Allel des BDNF mit Depression nach Traumata assoziiert sei (Kaufman et al., 2006; Wichers et al., 2008). Es gibt dagegen Studien, in denen diese Dreifachinteraktion nicht nachgewiesen werden konnte (z. B. Aguilera et al., 2009).

In der vorliegenden Studie sollte die Interaktion anhand der Gruppierung und Kombination der potentiellen Risiko- und Schutzgenotypen beider Gene miteinander untersucht werden. Die Gruppierung und die darauf basierende Kombination der Genotypen des BDNF und 5-HTT-Gens in dieser Studie orientierten sich, wie in 4.2.2 erläutert, an der von Pezawas et al. (2008) vorgenommenen Gruppierung unter zusätzlicher Berücksichtigung des L_G - bzw. L_A -Allels (Pezawas et al., 2008). Trotz Verwendung der triallelischen Einteilung und der damit schärferen Trennung der verschiedenen L-Allele nach unterschiedlicher Translationseffizienz, konnte in der vorliegenden Studie weder in der Gruppierung, noch in der Kombination von potentiellen Risikogenotypen eine Assoziation detektiert werden. Im Gegenteil: Die Kombination der Schutzgenotypen kam bei den Patienten, ebenso wie bei den Kontrollen, häufiger vor als die Risikogenotypen. Einzige Ausnahme stellte die Gruppe der weiblichen Kontrollen dar, bei denen die Risikokombination häufiger nachgewiesen wurde. Diese Befunde sprechen gegen die unter

2.7 formulierte Hypothese 1, dass die Risikogenotypen bzw. deren Kombination in der Patientenstichprobe häufiger vorkommt.

Die Definition der Risikogenotypen wäre, ausgehend von der Annahme, dass sich die Allele jeweils kodominant verhalten, auch anders möglich gewesen. Ein L_A -Allel des 5-HTT beeinflusst möglicherweise bereits die Erkrankungsdisposition, ebenso, wie ein Met-Allel des BDNF als Schutz vor Depression ausreichend sein könnte. Eine Gen-Gen-Interaktion konnte bisher lediglich im Rahmen einer Dreifachinteraktion mit kritischen Lebensereignissen nachgewiesen werden (Grabe, 2012; Kaufman et al., 2006; Wichers et al., 2008). Die Einzelanalyse, die durchgeführt wurde, um Effekte einzelner Genotypen ohne Gruppierung detektieren zu können, blieb ebenfalls ohne eindeutigen Hinweis auf die Assoziation eines Genotyps zur Depression (s.o.). Bei dem Trend, der für 5-HTT beim Vergleich von männlicher Patienten- und Kontrollstichprobe gefunden wurde, könnte es sich aufgrund der mangelnden Konsistenz der weiteren Befunde lediglich um ein statistisches Phänomen handeln.

Die untersuchte Stichprobe der vorliegenden Studie war, ebenso wie die Gesamtstichprobe bei Hoefgen et al. (2005), ethnisch homogen zusammengesetzt. Dies war laut Hoefgen et al. eine der Voraussetzungen, unter denen die Detektion der Assoziation überhaupt erst möglich sei. Die Genotypverteilung innerhalb kaukasischer Stichproben entspricht weder für BDNF noch für 5-HTT der Verteilung in asiatischen Stichproben (s.o. bzw. 2.5.3) (Verhagen, 2010; Goldman, 2010; Hu, 2006). Daher wurden bei der Zusammenstellung der Stichprobe von Beginn an nur Probanden respektive Patienten kaukasischen Ursprungs eingeschlossen. In der vorliegenden Studie konnte trotz dieser ethnischen Homogenität und der Anwendung homogener diagnostischer Kriterien kein Zusammenhang zwischen den Risikogenotypen des SLC6A4 und des BDNF detektiert werden.

Eine wahrscheinlichere Ursache für den mangelnden Assoziationsnachweis ist die für eine Assoziationsstudie geringe Stichprobengröße. Nach dem polygenen Krankheitskonzept der Depression spielen für die Krankheitsentwicklung mehrere Genpolymorphismen eine Rolle, deren einzelne Effektstärken jedoch gering sind. Auch wenn das statistische Vermögen von Assoziationsstudien, kleine Geneffekte zu detektieren, größer ist als z. B. bei der Kopplungsanalyse, hätte die Stichprobe in diesem Fall für BDNF 241 Personen und für 5-HTT 299 Personen umfassen müssen, um einen geringen Effekt ($d=0,2$) mit einer Power von 80 % nachweisen zu können.

Neben der geringen Stichprobengröße ist möglicherweise das Konzept der einfachen Assoziationsanalyse nicht ausreichend, um Geneffekte dieser Größenordnung zu detektieren. Es bedarf weiterer Studien mit ausreichend großer Stichprobengröße und diagnostisch bzw. endophänotypisch homogen zusammengesetzten Patientengruppen, um zu belegen, dass die 5-HTT respektive BDNF-Polymorphismen an der Entstehung der Depression beteiligt sind.

5.2 Untersuchung des Amygdalavolumens

Es wurde das jeweils zum Gesamthirnvolumen relativierte Volumen der linken und der rechten Amygdala nach Geschlechtern getrennt bzw. unter Berücksichtigung des Geschlechts zwischen Patienten und Kontrollen sowie zwischen einzelnen Subgruppen der Patientenstichprobe verglichen.

5.2.1 Vergleich Patienten-/Kontrollstichprobe

Der Volumenunterschied zwischen depressiven Patienten und gesunden Kontrollen war bei Männern und Frauen bilateral signifikant. Wie erwartet wurden bei den Patienten fast immer kleinere Volumina gemessen als bei den Kontrollpersonen. Einzige Ausnahme stellte die Messung des RAV bei den Frauen mit einer Feldstärke von 3 Tesla dar. Für die rechte Seite ergab sich allerdings auch ein Trend für einen Effekt der Feldstärke. Bis auf eine Ausnahme bei der Untersuchung des LAV wurden mit dem 3-Tesla-MRT größere Volumina gemessen als mit dem 1,5-Tesla-MRT.

Bildgebende Verfahren haben in den letzten Jahren in der Suche nach biologischen Korrelaten der Depression immer mehr an Bedeutung gewonnen (Drevets, 2000). Die Amygdala wurde als Teil des limbischen Systems mit einer Schlüsselfunktion bei der Verarbeitung emotionaler Reize in diesem Zusammenhang vielfach untersucht (Martin, 2003; Bear et al., 2009). Die Befundlage zum Amygdalavolumen bei Patienten mit Depression ist allerdings inkonsistent (Vollmert et al., 2004). Wie bereits unter 2.6.2.3 erörtert, werden sowohl Volumenminderung als auch Volumenzunahme berichtet, während in manchen Studien beim Vergleich von Patienten und Kontrollen gar kein Volumenunterschied festgestellt werden konnte (MacMaster et al., 2008; Tamburo, 2009; Hamilton, 2008).

Lee et al. (2011) untersuchten in ihrer Studie mit 47 Patienten und 51 Kontrollen Unterschiede im Volumen der grauen Substanz und fanden unter anderem eine bilaterale Verringerung des Amygdalavolumens bei den depressiven Patienten (Lee et al., 2011). Bei der Untersuchung von Burke et al. (2011) konnte mit einer Stichprobengröße von 91 älteren Patienten und 31 gesunden Kontrollen gleichen Alters ebenfalls eine signifikante Volumenreduktion bei Patienten detektiert werden (Burke, 2011). In einer Studie aus dem Jahr 2004 wurde ein nicht signifikanter Trend zur Volumenreduktion der linken Amygdala um etwa 10% bei Patienten detektiert (Caetano, 2004). Allerdings wurden bei dieser Studie gleichzeitig remittierte und akut erkrankte Patienten und somit eine sehr inhomogene Stichprobe untersucht. Die Meta-Analyse von Sacher et al. (2011), die sechs Morphometriestudien einschloss, belegte eine auf die linke Seite beschränkte Volumenreduktion der Amygdala (Sacher, 2011). In der Studie von Rosso et al. (2005) mit im Kindesalter beginnender Depression wurden kleinere Amygdalavolumina bei erkrankten Kindern gemessen. Die Autoren folgerten daraus, dass eine kleinere Amygdala einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression darstellt, da sie mit Veränderungen der Amygdalafunktion und daraus resultierender abnormer Stressreaktionen einhergeht (Rosso et al., 2005). Auf der anderen Seite könnte die Volumenverringering auch eine Folge der Erkrankung sein, die im Rahmen stressinduzierter Störungen von Transmitter- und Neurotrophinstoffwechsel auftritt. Für diese Theorie sprechen die Befunde der longitudinalen Studie von Frodl et al. (2008) in der drei Jahre nach einer ersten Messung eine weitere Messung bei Patienten und Kontrollen durchgeführt wurde. Diese zeigte, dass die linke Amygdala neben Hippokampus und anteriorem Gyrus cinguli über die Zeit eine signifikant stärkere Volumenregression bei Patienten aufwies (Frodl, 2008 a). Einen Trend zur kleineren linken Amygdala und eine signifikant kleinere rechte Amygdala fanden Hastings et al. (2004) lediglich beim Vergleich von Patientinnen mit weiblichen Kontrollpersonen. Bei Männern war bilateral kein Volumenunterschied der Amygdala feststellbar (Hastings, 2004). In der Studie von Tang et al. wurde mit 14 unbehandelten erstmalig erkrankten Patientinnen und 13 Kontrollprobandinnen lediglich Frauen untersucht. Hierbei konnte ebenfalls nur ein Volumenunterschied auf der rechten Seite festgestellt werden (Tang, 2007). In der vorliegenden Studie wurde das Geschlecht beim Vergleich von Patienten und Kontrollen als Faktor in der Varianzanalyse berücksichtigt. Beim Vergleich der männlichen Stichproben zeigten sich sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite kleinere Amygdalavolumina bei den Patienten. Bei den Frauen war dieser Unterschied nur für die linke Seite nachweisbar.

Beim Vergleich des Amygdalavolumens zwischen Patienten und Kontrollen werden in der Literatur jedoch nicht nur Verkleinerungen berichtet. In einer Studie wurden akut erkrankte Patienten, remittierte Patienten sowie gesunde Kontrollen untersucht. Im Vergleich der akut erkrankten Patienten mit den Kontrollen zeigte sich, dass die Patienten bilateral signifikant größere Volumina aufwiesen (van Eijndhoven et al., 2009). Auch im Vergleich mit den remittierten Patienten waren die Amygdalavolumina der akut Depressiven signifikant größer. Deskriptiv zeigten die remittierten Patienten in beiden Studien allerdings nicht nur kleinere Volumina als die akut Erkrankten, sondern auch als die gesunden Kontrollen. In einer methodisch ähnlichen Studie waren die Volumenverhältnisse zwischen den Patientengruppen umgekehrt: Hier zeigten die remittierten Patienten ein größeres Volumen der linken Amygdala im Vergleich sowohl mit Kontrollen als auch mit den akut Erkrankten (Lorenzetti et al., 2009). Eine andere Studie verglich die Amygdalavolumina von akut erkrankten Patienten mit gesunden Kontrollen und rezidivierend erkrankten Patienten. Bei Patienten mit einer akuten Depression wurden die größten Volumina gemessen (Frodl, 2003). Zwischen den Patienten mit rezidivierenden Episoden und den gesunden Probanden konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auch bei der Vergrößerung des Amygdalavolumens wird diskutiert, ob es sich um Ursache respektive Risikofaktor für die Erkrankung handelt oder ob sie eine Folge dieser darstellt. Die Amygdalahypertrophie könnte einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Depression darstellen (Lorenzetti et al., 2009). Andererseits könnte die in funktionellen Bildgebungsstudien als mit der Erkrankung einhergehend beschriebene Hyperaktivität der Amygdala möglicherweise im Verlauf der Depression neurotrophe Vorgänge induzieren. Diese könnten zu einer Hypertrophie des initial durchschnittlich großen oder sogar eher kleineren Mandelkerns führen (van Eijndhoven et al., 2009; Frodl, 2003).

Wie die einzelnen Studien und auch der Vergleich der Studien nahelegen, ist das Volumen der Amygdala möglicherweise im Krankheitsverlauf respektive mit der Schwere der Erkrankung variabel. Entsprechend der inkonsistenten Studienlage wäre allerdings sowohl eine Vergrößerung als auch eine Verkleinerung der Amygdala mit zunehmender Krankheitsdauer/bzw. -schwere möglich. Die Vergleichbarkeit der Studien ist wegen der inhomogenen Patientenstichproben eingeschränkt (Kronenberg, 2009). Im Hinblick auf die inkonsistenten Befunde wurde in der vorliegenden Studie die Patientenstichprobe auf Volumenunterschiede im Zusammenhang mit Krankheitsdauer und -schwere sowie Medikation untersucht. Durch die Untersuchung der Sub-

gruppen sollte eruiert werden, ob bestimmte Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zur heterogenen Befundlage beitragen.

5.2.2 Vergleich von Subgruppen innerhalb der Patientenstichprobe

Die Untersuchung des Amygdalavolumens von Patienten in Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer offenbarte weder für die weibliche noch für die männliche Stichprobe einen signifikanten Volumenunterschied.

Die Volumenanalyse unter Berücksichtigung der Schwere der depressiven Störung (gemessen in Punkten auf der Hamiltonskala) ergab eine negative Korrelation zwischen Erkrankungsschwere und Amygdalavolumen innerhalb der weiblichen Patientenstichprobe. Ein hoher HAM-D Score (d.h. eine schwere Depression) war demnach mit einem geringeren Volumen assoziiert als eine leichtere Depression. Bei männlichen Patienten war diese Korrelation nicht nachweisbar.

Beim Vergleich der drei Medikationsgruppen zeigten sich in keiner der beiden Stichproben signifikante Unterschiede des Amygdalavolumens. Die Untersuchung auf systematische Größenunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen war allerdings nur eingeschränkt möglich, da zwei Messgruppen fehlten. Desweiteren wurden zwei Medikationsgruppen durch nur jeweils einen Probanden repräsentiert (Mirtazapin- und Nortryptilingruppe der Männer bei 3 Tesla) und eine weitere Gruppe nur durch zwei Probanden (Nortryptilingruppe der Frauen mit 3 Tesla).

Auch in diesem Schritt der Subgruppenanalyse fielen, wie beim Vergleich von Patienten und Kontrollen, für die rechte Seite Messunterschiede zwischen beiden Kernspintomographen auf. Beim Vergleich der Medikationsgruppen wurden bei fast allen Messungen des RAV mit der höheren Feldstärke (3 Tesla) größere Volumina ermittelt als mit der geringeren Feldstärke (1,5 Tesla). Dieser Messunterschied wurde allerdings nicht signifikant und lieferte keinen Trend.

Die Berücksichtigung der klinischen Faktoren innerhalb der Patientenstichprobe gehört nicht zum Standard volumetrischer Analysen. Zwar werden diese Variablen häufig dokumentiert, aber nicht immer fließen diese Faktoren in die Analyse mit ein. Beispielsweise ist in der Studie von Lee et al (2011) die Medikation deskriptiv aufgeführt, stellt jedoch keinen Analysefaktor dar (Lee et al., 2011). Lorenzetti et al. (2009) berücksichtigten die Medikation der untersuchten Patienten einschließlich der letzten sechs Monate vor Beginn der Studie in ihrer Analyse, aber fanden keinen signifikanten Einfluss beim Vergleich der Amygdalavolumina zwischen medikamentös therapierten und nicht therapierten Patienten (Lorenzetti et al., 2009). Um einen Einfluss der

Medikation auf die Ergebnisse auszuschließen, wurden in einigen Studien nur Patienten ohne Medikation zum Zeitpunkt der Bildgebung in die Untersuchung eingeschlossen (van Eijndhoven et al., 2009; Tang, 2007; Kronenberg, 2009; Caetano, 2004).

Die Erkrankungsschwere ist eine im Zusammenhang mit Volumenveränderungen bei depressiven Patienten häufig untersuchte klinische Variable. Es gibt zwei Methoden der Berücksichtigung dieses Faktors: Zum einen den direkten Vergleich der Volumina von akut erkrankten Patienten mit remittierten Patienten und zum anderen die Korrelation der Depressionsschwere (angegeben als Punktwert von Depressionsskalen) mit Volumenwerten. Kronenberg et al. (2009) verwendeten die zweite Methode und erfassten die Depressionsschwere wie in der vorliegenden Studie mithilfe der HAM-D-Skala, konnten aber keine signifikante Korrelation dieses Faktors mit dem Amygdalavolumen nachweisen (Kronenberg, 2009). Bei der Anwendung ersterer Methode erfassten van Eijndhoven et al (2009) ebenfalls den HAM-D-Score beider Patientengruppen. Die akut erkrankten Patienten wiesen einen durchschnittlichen HAM-D-Score von 21,08 (SD=4,03) auf, während die remittierten Patienten nur noch einen durchschnittlichen HAM-D-Wert von 3,40 (SD=2,04) erreichten (van Eijndhoven et al., 2009). Im Vergleich der beiden Gruppen mit dieser unterschiedlichen Depressionsschwere zeigten die akut Erkrankten die größeren Amygdalavolumina. Innerhalb der akut Erkrankten gab es außerdem bilateral eine signifikante Korrelation des Amygdalavolumens mit dem HAM-D-Score. In einer Studie, die umgekehrt ein größeres Volumen der linken Amygdala bei den remittierten Patienten im Vergleich zu den akut Erkrankten feststellte, wurde zur Erfassung der Depressionsschwere das Beck Depressionsinventar angewandt. Darin unterschieden sich die akut Depressiven deutlich von den Remittierten (akut: 36,83; SD=8,93 vs. remittiert: 13,04; SD=7,2) (Lorenzetti et al., 2009). In der Studie von Frodl et al., die neben akut erstmalig erkrankten auch rezidivierend erkrankte Patienten mit gesunden Kontrollen verglich, unterschieden sich die Patientenstichproben nicht so deutlich im HAM-D-Wert. Die erstmalig erkrankten Patienten wiesen einen Wert von 24,8 (SD=5,2) auf, die rezidivierend erkrankten Patienten einen Wert von 21,3 (SD=7,1) (Frodl, 2003).

Beim Vergleich verschiedener Patientengruppen nach Erkrankungsschwere spielt der Faktor der Erkrankungsdauer ebenfalls eine Rolle. In zwei der oben genannten Studien wurde die akute Erkrankung mit der erstmaligen Erkrankung gleichgesetzt (van Eijndhoven et al., 2009; Frodl, 2003). Die Erkrankungsdauer respektive die Anzahl der Episoden gehört jedoch auch unabhängig von der Erkrankungsschwere zu den häufiger in volumetrische Analysen einbezogenen klinischen Variablen, allerdings meist ohne Nachweis eines signifikanten Einflusses auf das Amygdala-

volumen, wie auch in der vorliegenden Studie (Hastings, 2004; Kronenberg, 2009; Lee et al., 2011). Manche Studien verwenden in Bezug auf die Krankheitsdauer homogene Stichproben um einen Einfluss der Krankheitsdauer auszuschließen, wie Tang et al. (2007), die ausschließlich erstmalig erkrankte Patienten untersuchten (Tang, 2007).

Studien, in denen die genannten drei klinischen Faktoren in homogener Weise und damit vergleichbar in die Analyse einbezogen sind, gibt es bisher nicht. Werden diese Variablen in der Untersuchung berücksichtigt, werden keine standardisierten Methoden verwandt. Für weitere Faktoren wie Komorbidität und familiäre Belastung in Hinsicht auf Depression gilt das Gleiche.

Zusammenfassend ist die Studienlage zwar inkonsistent bezüglich der Richtung der Volumenänderung, jedoch berichten die meisten Studien von einem veränderten Volumen bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. In der vorliegenden Studie wurde, entsprechend der Hypothese 2 (s. 2.7), in fast allen Gruppen eine signifikante bilaterale Volumenreduktion der Amygdala zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt. Allerdings wurde im Gegensatz zu den meisten anderen Studien, die Unterschiede detektiert haben und einheitlich mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla vermessen haben (Lee et al., 2011; Tang, 2007, Hastings, 2004; Rosso et al., 2005), mit 1,5 und mit 3 Tesla gemessen. Bei fast allen Messungen wurden mit der höheren Feldstärke größere Volumina detektiert. In der Varianzanalyse zeigte dieser Effekt für die rechte Seite einen Trend. Da für die linke Amygdala bei den Männern mit 3 Tesla kein größeres Volumen gemessen wurde, wurde dort kein signifikanter Effekt der Feldstärke detektiert. Natürlich besitzt die Feldstärke keinen Einfluss auf das Amygdalavolumen, jedoch kann ein systematisch unterschiedlicher Einfluss auf das Messergebnis zwischen beiden Geräten fälschlich auf einen solchen Effekt hindeuten.

Es gibt Studien, die belegen, dass die höhere Feldstärke bei hirnmorphologischen Untersuchungen in der Bildqualität und bei der Detektion von Strukturen gegenüber der geringeren Feldstärke überlegen ist (Phal, 2008; Campbell et al., 2004). Daher könnte man argumentieren, dass mit dem 3-Tesla-MRT durch bessere Bildqualität und bessere Abgrenzbarkeit der Amygdala gegenüber umliegenden Strukturen generell größere Volumina gemessen werden. Eine mögliche Erklärung wäre eine in der vorliegenden Studie überzufällig häufige Messung von Personen mit großen Amygdalavolumina mit der höheren Feldstärke. Der Unterschied zwischen linker und rechter Seite innerhalb der männlichen Stichproben widerspricht dem allerdings. Auch in der Subgruppenanalyse der Patientenchprobe fand sich ein Größenunterschied zwischen beiden

Feldstärken. In der Untersuchung der Medikationsgruppen zeigte sich dieser Größenunterschied auf der rechten Seite. Auf der linken Seite stellte sich dieser Effekt allerdings nicht so deutlich dar.

Deskriptiv fiel beim Vergleich von Patienten und Kontrollen auf, dass in den meisten Messungen mit 1,5 Tesla das Volumen der linken Amygdala größer war, in der Messung mit 3 Tesla dagegen das Volumen der rechten. In der Medikationsgruppenanalyse ist eine ähnliche Tendenz erkennbar, allerdings nicht ganz so deutlich. Es lässt sich jedoch kein systematischer Größenunterschied zwischen dem Volumen der rechten oder der linken Amygdala feststellen. Die von manchen Autoren angenommene Lateralisation der Volumenänderung aufgrund von hemisphärischen Dominanzunterschieden bei der Reizverarbeitung (Lorenzetti et al., 2009) kann anhand der vorliegenden Studie nicht nachvollzogen werden, da die Hemisphärendominanz nicht in die Untersuchung eingeschlossen wurde.

Die Frage nach der Ursache des Messunterschieds zwischen den Feldstärken kann nicht abschließend beantwortet werden. Die Verteilung der Probanden über die MRT-Geräte war zwar nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen, dennoch lagen deutliche Unterschiede in der pro Gerät untersuchten Gruppengröße vor. Es wurden beispielsweise dreimal so viele Patientinnen mit 1,5 Tesla gemessen wie weibliche Kontrollen mit der gleichen Feldstärke und dreimal so viele männliche Kontrollen mit 3 Tesla wie Patienten mit der gleichen Feldstärke. Diese Verteilung schränkt, wie auch deutlich beim Vergleich der Medikationsgruppen sichtbar (s.o.), die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ein. Des Weiteren ist bei der manuellen Messung von Volumina im ROI-Ansatz im Gegensatz zum automatisierten voxel-basierten Ansatz auch gerade bei schwer abgrenzbaren Strukturen wie der Amygdala mit Messfehlern zu rechnen (Drevets, 2000). In der vorliegenden Studie war jedoch die Intra- und Inter-rater-Reliabilität hoch und damit ist der ROI-Ansatz als Fehlerquelle unwahrscheinlich. Möglicherweise liegt der Einfluss einer weiteren unbekanntem Moderatorvariable, wie beispielsweise einem genetischen Effekt, vor.

Neben dem Faktor Feldstärke hat auch der Faktor Geschlecht bei einem Teil der Untersuchung eine Rolle gespielt. So wurde die Korrelation der Depressionsschwere mit einer Verkleinerung des Amygdalavolumens nur bei den weiblichen, nicht aber bei den männlichen Patienten festgestellt. Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Volumenunterschied ist vorbeschrieben. Auch in der Studie von Hastings et al. (2004) fand sich nur bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen ein Volumenunterschied zwischen Patientinnen und Kontrollen (Hastings,

2004). Ähnlich der Annahmen bezüglich geschlechtsspezifischer Assoziation von Genpolymorphismen mit Depression (s. 5.1) gingen Autoren davon aus, dass in der Entstehung der Erkrankung je nach Geschlecht unterschiedliche Pathomechanismen eine Rolle spielen, die sich u.a. in den hirnstrukturellen Volumenunterschieden widerspiegeln. In der vorliegenden Studie ist die Korrelation allerdings der einzige Hinweis auf einen Einfluss des Geschlechts. Die weiteren Untersuchungen wie der Vergleich von Patienten und Kontrollen sowie die restlichen Subgruppenanalysen lieferten keinen Anhaltspunkt für geschlechtsspezifische Volumenunterschiede. Beim Vergleich beider Geschlechter miteinander zeigte sich deskriptiv kein systematischer Größenunterschied zwischen Männern und Frauen, was durch die Korrektur des Amygdalavolumens am Gesamthirnvolumen erfolgreich verhindert wurde. Eine mögliche Erklärung für die beobachtete geschlechtsspezifische Korrelation von HAM-D und Volumen wäre, dass die Pathomechanismen bei beiden Geschlechtern zwar ähnlich sind, aber die Verarbeitung der Erkrankungsfolgen über geschlechtsspezifische Anpassungsmechanismen zu unterschiedlichen hirnstrukturellen oder auch biochemischen Erkrankungskorrelaten führt.

Die Größe der untersuchten Stichprobe war beim Vergleich von Patienten und Kontrollen verglichen mit anderen morphometrischen Studien im Durchschnitt. Die Stichprobengröße lag in vielen Studien bei etwa 20 Probanden pro Gruppe, häufig sogar darunter (Tang, 2007; Hastings, 2004; Rosso et al., 2005; van Eijndhoven et al., 2009). Allerdings war in der vorliegenden Studie der detektierte Effekt des Erkrankungsstatus klein und die Power nur im mittleren Bereich. Um Effekte des Krankheitsstatus in dieser Größenordnung ausreichend statistisch zu sichern wäre eine Stichprobengröße von 306 (rechts) bzw. 278 (links) Personen notwendig gewesen.

Für die Detektion des kleinen Effekts der Erkrankungsschwere auf das Amygdalavolumen bei den weiblichen Patientinnen war die Power ausreichend. Wie bereits erwähnt war die Verteilung der Gruppengrößen auf die beiden Kernspintomographen sehr ungleich und hat insbesondere bei der Untersuchung der Medikationsgruppen zu teilweise sehr kleinen Subgruppen geführt. Eine gleichmäßigere Verteilung hätte die Vergleichbarkeit der Ergebnisse optimiert und womöglich auch die statistische Absicherung kleinerer Effekte ermöglicht.

Insgesamt kann aufgrund des Feldstärketrends kein abschließendes Fazit zum Amygdalavolumen bei Depression gezogen werden. Die Befunde der vorliegenden Arbeit sprechen, gemäß der Hypothese 2 (s. 2.7) für eine Reduktion des Amygdalavolumens im Rahmen der Depression. Ob es sich dabei um eine Folge neurotoxischer stress-assoziiierter Effekte im Erkrankungsverlauf

oder einen echten Risikofaktor für die Entstehung, im Sinne eines Endophänotypen handelt, muss in weiteren Studien, z.B. durch die Suche nach zur Volumenreduktion assoziierten Genen geklärt werden. Der Befund der vorliegenden Studie, dass bei weiblichen Patientinnen zwischen Amygdalavolumen und Depressionsschwere eine negative Korrelation besteht, spricht dafür, dass die Volumenminderung der Amygdala, zumindest bei Frauen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Depression spielt. Möglicherweise stellt sie einen Prädiktor für einen schweren Verlauf der Erkrankung dar, während bei Menschen mit normalem oder sogar überdurchschnittlich großem Volumen des Mandelkerns andere Pathomechanismen zur Entstehung einer manifesten Depression beitragen könnten.

Im Gegensatz zu einigen vorherigen Studien konnte in der vorliegenden Studie kein Effekt der Erkrankungsdauer oder der Medikation detektiert werden. Zukünftige Studien sollten eine einheitliche Feldstärke verwenden um fragliche Messunterschiede zu vermeiden. Außerdem sollte auf die Auswahl hinreichend großer Stichproben geachtet werden, um auch kleine Effekte ausreichend statistisch abzusichern. Für die weitere Untersuchung, ob Erkrankungsdauer oder -stärke das Amygdalavolumen beeinflussen, bietet sich ein longitudinales Studiendesign an. Der Einbezug möglicher moderierender Variablen wie Komorbidität, Familienanamnese oder Genpolymorphismen erscheint dabei sinnvoll.

5.3 Assoziation der BDNF- und SLC6A4-Genotypen mit dem Amygdalavolumen

Das Amygdalavolumen war entgegen der unter 2.7 formulierten Hypothese nicht eindeutig mit dem BDNF- oder dem 5-HTT-Genotyp assoziiert. In der ungruppierten Analyse zeigten sich lediglich ein Effekt des BDNF-Genotyps auf die linke Amygdala und ein Trend für eine Interaktion des BDNF mit 5-HTT. Weder in der gruppierten noch in der kombinierten Untersuchung war ein Effekt des Genotyps auf das Amygdalavolumen nachweisbar. Bei vielen Messungen wurden mit dem 3-Tesla-MRT größere Volumina gemessen als mit dem 1,5 Tesla-MRT. Für die Einzelanalyse wurde auf beiden Seiten, in der gruppierten und der kombinierten Analyse jeweils für die rechte Seite ein signifikanter Haupteffekt der Feldstärke nachgewiesen. In der Einzelanalyse fand sich außerdem bei der Messung des LAV ein Trend für einen Effekt des Geschlechts.

Genetische Bildgebungsstudien, die endophänotypische Korrelate der Depression wie Aktivitäts- und Volumenveränderungen von Hirnstrukturen auf ihren genetischen Hintergrund untersuchen, nehmen an Bedeutung in der Depressionsforschung zu (Dannlowski et al., 2010).

Der Val66Met-Polymorphismus des BDNF und seinen Einfluss auf das Amygdalavolumen sind bisher in einer relativ geringen Anzahl von Studien untersucht worden. Deren Ergebnisse weisen konsistent darauf hin, dass das Met-Allel mit einem kleineren Amygdalavolumen assoziiert ist (Sublette, 2008; Montag, 2009; Gatt, 2009). Sublette et al. (2008) fanden in ihrer Stichprobe primär keinen Volumenunterschied zwischen den Genotypen, allerdings fand sich bei Trägern des Met-Allels eine negative Korrelation zwischen Alter und Amygdalavolumen. Die Stichprobengröße war mit 55 gesunden Probanden allerdings gering und innerhalb der Met-Allel Träger waren die Probanden relativ jung (Sublette, 2008). Etwas größer war die Stichprobe von Montag et al. (2009), die bei der Voxel-basierten Morphometrie von 87 gesunden Testpersonen bei Trägern des Val66Met-Polymorphismus eine kleinere rechte Amygdala gemessen haben (Montag, 2009). Eine weitere Studie konnte eine Verkleinerung des Amygdalavolumens bei Met-Allel Trägern lediglich im Rahmen einer Gen-Umwelt-Interaktion detektieren. In der gleichen Studie wurde zudem bei homozygoten Val-Allel Trägern in Interaktion mit der Anzahl der erlebten KLEs ein größeres Amygdalavolumen und eine erhöhte Neigung zu Ängstlichkeit festgestellt (Gatt, 2009). In allen genannten Studien wurden lediglich Probanden ohne psychiatrische Erkrankung untersucht.

Für den 5-HTTLPR bzw. den rs25531-Polymorphismus ist die Befundlage im Hinblick auf eine mögliche Assoziation zu Volumenänderungen der Amygdala nicht so eindeutig. Die erste Studie zu dieser Fragestellung zeigte eine Assoziation des S-Allels mit kleineren Amygdalavolumina. In der automatisierten Voxel-basierten Morphometrie zeigten gesunde Probanden mit S/S- oder S/L-Genotyp kleinere Volumina, jedoch wurde der Volumenunterschied nur für die rechte Amygdala signifikant (Pezawas et al., 2005). In der Studie von Hickie et al. (2007) wurden erstmalig nicht nur gesunde Probanden, sondern auch Patienten untersucht. Dabei war kein Zusammenhang zwischen 5-HTTLPR und der bei Patienten gemessenen Verringerung des Amygdalavolumens feststellbar (Hickie, 2007). Allerdings war die Stichprobe in dieser Studie mit 45 Patienten und 16 gesunden Kontrollen verhältnismäßig klein und das Durchschnittsalter der Stichprobe mit 52.0 respektive 55.8 Jahren relativ hoch. Beim Vergleich von Patienten mit bipolarer Störung und

gesunden Kontrollen fanden Scherk et al. (2009) unabhängig vom Erkrankungsstatus ein größeres Volumen der rechten Amygdala bei Trägern des kurzen Allels (Scherk, 2009).

Die Befunde zum 5-HTT-Gen und dem Amygdalavolumen sind im Gegensatz zu den Befunden zum BDNF-Gen nicht eindeutig. In der Studie von Pezawas et al. (2008), an der sich die vorliegende Studie orientierte, gelang es einen Zusammenhang zwischen beiden Genen und ihrem Einfluss auf das Amygdalavolumen festzustellen. Anders als in den bereits erwähnten Studien zu BDNF zeigte sich in dieser Studie der Val/Val-Genotyp in Verbindung mit dem S-Allel des 5-HTT als Risikoallel: Bei gesunden Probanden dieses Genotyps wurden kleinere Amygdalavolumina gemessen als bei den Probanden mit Met-Allel oder L/L-Genotyp (Pezawas et al., 2008). Dieser Befund wurde als in-vivo Nachweis der Epistase des SLC6A4- und des BDNF-Gens gewertet.

Der Versuch, den Befund von Pezawas et al. (2008) zu replizieren, ist in der vorliegenden Studie nicht gelungen. Wie unter 5.1 erläutert, wurde auch bei Überprüfung der dritten Hypothese (s.4.7) eine Analyse mit den ungruppierten Genotypen durchgeführt, um zu vermeiden, dass durch ausschließliche Untersuchung in Gruppierung, möglicherweise doch vorhandene Einzeleffekte nicht detektiert werden. Die Volumenrangfolgen variierten in der Einzelanalyse zwischen den Geschlechtern und den Feldstärken, so dass keine eindeutige Assoziation zwischen einem Genotyp des 5-HTT oder BDNF und einem kleinen Amygdalavolumen festgestellt werden konnte. Auch für die linke Amygdala, bei der ein signifikanter Einfluss des BDNF feststellbar war, unterschieden sich die Rangfolgen zwischen den Feldstärken deutlich, so dass die Richtung des genetischen Einflusses nicht identifizierbar war. Neben dem fehlenden Hinweis auf eine Richtung des Effektes, spricht auch die seitengebundene Detektion dieses Effektes eher gegen einen echten genetischen Effekt. Möglicherweise handelt es sich bei diesem Ergebnis eher um ein statistisches Artefakt. Ähnlich ist in diesem Zusammenhang wahrscheinlich der Trend der Interaktion beider Gene, der sich für die linke Seite zeigte, zu interpretieren. Ein weiterer Trend, der für diese Seite in der Einzelanalyse detektiert wurde, wies auf einen Einfluss des Geschlechts hin. Zwar werden geschlechtsspezifische Veränderungen des Amygdalavolumens im Rahmen der Depression diskutiert (s. 5.2.2), allerdings spricht auch in diesem Fall die seitengebundene Detektion in diesem einzigen Analyseschritt eher für einen statistischen als einen echten Effekt.

Die Untersuchung der gruppierten Genotypen bot deskriptiv etwas deutlichere Ergebnisse. Für BDNF wurde in sieben der acht Messgruppen (rechte und linke Amygdala bei Frauen und Männern jeweils mit 1,5 und 3 Tesla gemessen) für die potentiellen Schutzgruppierungen

entgegen der Hypothese 3 (s.2.7) ein kleineres Volumen gemessen als für den Val/Val-Genotyp. Die Untersuchung der gruppierten 5-HTT-Genotypen lieferte für die rechte und die linke Seite unterschiedliche Ergebnisse: Rechts wurde bei allen Messungen bis auf eine Ausnahme ebenfalls entgegengesetzt der Hypothese beim Schutzgenotyp L_A/L_A das kleinere Volumen gemessen. Auf der linken Seite resultierte ein genau entgegengesetztes Bild: Hier wurden in allen Gruppen bis auf eine Ausnahme für die Gruppe der Risikogenotypen die kleineren Volumina gemessen. Auf beiden Seiten stellte die Gruppe der mit 3 Tesla gemessenen Männer jeweils die Ausnahme dar. Bei den kombinierten Genotypen war nicht nur kein Effekt der Risikogenotypen detektierbar, die Volumina verhielten sich in fast allen Gruppen sogar entgegengesetzt zur Hypothese. Sowohl für die rechte als auch für die linke Amygdala waren die nach der Hypothese bestimmten Risikokombinationen mit größeren Amygdalavolumina assoziiert als die sogenannten Schutzkombinationen. Lediglich in der Gruppe der mit 3 Tesla gemessenen Frauen wurden beim LAV für die Risikokombination kleinere Volumina detektiert als für die Schutzkombination.

Eine Möglichkeit der weitergehenden Untersuchung wäre die nach Erkrankungsstatus getrennte Analyse des Amygdalavolumens der Genotypen, wie sie bei Frodl et al. (2008) durchgeführt wurde. In deren Bildgebungsstudie fand man im Vergleich von 77 Patienten und 77 Kontrollen primär keinen Unterschied zwischen den Amygdalavolumina. Bei Berücksichtigung des Genotyps hatten jedoch Patienten mit einem L_A -Allel ein signifikant kleineres Volumen der linken Amygdala im Vergleich zu gesunden Kontrollen mit dem gleichen Genotyp. Gleichzeitig war innerhalb der Kontrollstichprobe das L_A -Allel mit einem größeren Volumen der linken Amygdala assoziiert (Frodl, 2008 b). Die Autoren folgerten aus diesem widersprüchlichen Befund, dass Patienten mit einem L_A -Allel sensitiver für durch weitere Faktoren bedingte morphologische Veränderungen seien. Auch in dieser Studie wurde, anders als bei der vorliegenden Studie, einheitlich mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla gemessen.

In der vorliegenden Studie ergab die Varianzanalyse bei allen Untersuchungsschritten für mindestens eine Seite einen signifikanten Effekt der Feldstärke. Wie unter 5.2.2 erläutert, resultierten aus der Verwendung von zwei Feldstärken Unterschiede in den Messergebnissen, die eine eindeutige Interpretation erschweren. Betrachtet man nur die Ergebnisse, bei denen mit beiden Feldstärken gleiche Volumenrangfolgen ermittelt wurden (wie beispielsweise bei den Frauen in der gruppierten Analyse) zeigt sich dennoch im Seitenvergleich, dass, im Gegensatz

zur Studie von Pezawas et al., keine eindeutige Assoziation von Genotyp mit dem Amygdalavolumen nachweisbar ist.

Die vorliegende Studie weist jedoch einige methodische Unterschiede zur erwähnten Studie auf: Die Stichprobe war insgesamt größer (N=168 vs. 111), jedoch wurden sowohl gesunde Probanden als auch depressive Patienten untersucht. Für die Detektion eines kleinen Effektes mit einer Power von 80% wäre diese Stichprobengröße bei der Kombinationsanalyse ausreichend groß. Bei der Einzelanalyse wäre allerdings eine größere Stichprobe (ca. 196 Teilnehmer) nötig gewesen. Insbesondere bei der Einzelanalyse ist zudem nicht nur die Größe der Gesamtstichprobe entscheidend, sondern auch die Verteilung über die einzelnen Messgruppen. In der vorliegenden Studie sind aufgrund der zufälligen Verteilung der Probanden und Patienten über die MRT-Geräte sehr kleine Genotypgruppen entstanden. Das gleiche Problem trat bereits bei der Untersuchung der Medikationsgruppen auf (s. 5.2.2).

Neben der veränderten Stichprobengröße gab es weitere Unterschiede zwischen der vorliegenden Studie und der von Pezawas et al. (2008): Es wurde zusätzlich mit dem rs25531-Polymorphismus gearbeitet und nicht nur mit einem 1,5-Tesla-MRT, sondern auch mit einem 3-Tesla-MRT gemessen. Durch die methodischen Veränderungen zur Erweiterung des Studiendesigns (Einschluss Patienten und Kontrollen, Verwendung der triallelicen Einteilung des 5-HTTLPR) sowie organisatorisch bedingte Abweichungen (Messung mit verschiedenen MRTs) ist die Vergleichbarkeit der vorliegenden Studie zur Originalstudie eingeschränkt. Gerade bei dem noch relativ neuen Verfahren der genetischen Bildgebung spielen Faktoren wie Stichprobengröße etc. eine große Rolle für die Vergleichbarkeit der Studien (de Geus, 2008).

Weitere Studien sind nötig, um zu untersuchen, ob und wenn ja, in welcher Form die Gene des 5-HTT und des BDNF interagieren und ob die Interaktion einen nützlichen Marker zur diagnostischen Vulnerabilitätsprüfung darstellt, dessen Berücksichtigung sich auch in medikamentös-therapeutischer Hinsicht lohnt. Zukünftige Studien sollten ausreichend große Stichprobengrößen verwenden, v.a. wenn in der Genotypanalyse Patienten und Kontrollen getrennt untersucht werden sollen. Die Feldstärke sollte für weitere Studien einheitlich gewählt werden, um Interpretationsschwierigkeiten durch Messunterschiede zu vermeiden.

6. Zusammenfassung

Die Depression ist eine psychische Erkrankung, für die mit hoher Wahrscheinlichkeit ein genetisch determiniertes Risiko besteht. Die vorliegende Arbeit untersuchte potentiell relevante genetische Grundlagen der Depression, die möglicherweise Einfluss auf einen biologischen Endophänotyp der Erkrankung haben. Das Ziel der Arbeit bestand darin, zur Identifikation genetisch determinierter hirnmorphologischer Korrelate der depressiven Störung beizutragen und genetische Effekte durch Untersuchungen biologisch respektive klinisch determinierter Subgruppen herauszuarbeiten. Schwerpunkt der Untersuchung war die von Pezawas et al. (2008) anhand einer Volumenreduktion der Amygdala dargestellte Epistase des für den Serotonin-Transporter (5-HTT) kodierenden SLC6A4- und des BDNF-Gens. Die beiden Gene bzw. ihre Genprodukte sind vielfach im Zusammenhang mit Depression untersucht worden und gelten als vielversprechende Kandidatengene. Die Verminderung des Amygdalavolumens bei depressiven Patienten ist, wenn auch nicht einheitlich, in der Literatur vorbeschrieben und gilt als möglicher Endophänotyp der depressiven Störung. In der vorliegenden Arbeit sollte nicht nur die Interaktion der beiden Gene und ihr Einfluss auf das Amygdalavolumen untersucht werden, sondern auch der direkte Zusammenhang zwischen genetischer Disposition und Depression sowie einer Reduktion des Amygdalavolumens und Depression hergestellt werden. Daher wurde zunächst untersucht, ob eine Assoziation zwischen 5-HTT-Gen, BDNF-Gen und Depression besteht. Im nächsten Analyseschritt wurden die Amygdalavolumina zwischen Patienten- und Kontrollstichprobe verglichen. Der letzte Untersuchungsschritt umfasste die Verknüpfung der genetischen mit der volumetrischen Analyse, unabhängig vom Erkrankungsstatus.

Es wurden insgesamt 89 depressive Patienten und 79 gesunde Kontrollpersonen untersucht. Aufgrund der Ausschlusskriterien wurden nur Teilnehmer kaukasischen Ursprungs zugelassen, so dass die Stichprobe ethnisch homogen war. Durch die Anwendung standardisierter Diagnosekriterien und die zusätzliche fachärztliche Beurteilung der Patienten, wurde eine klinisch möglichst homogene Patientengruppe zusammengestellt. Allerdings beruhen die diagnostischen Kriterien nicht auf biologischen Parametern, so dass, wie in allen Depressionsstudien, Einschränkungen bezüglich der biologischen Homogenität in Bezug auf die Erkrankung bestehen. In die Kontrollstichprobe wurden nur Teilnehmer eingeschlossen, die weder in der Vorgeschichte, noch aktuell eine psychische Vorerkrankung hatten.

Entgegen der Hypothese 1 konnte im ersten Teil der Untersuchung keine Assoziation der von Pezawas et al. (2008) definierten Risikogenotypkombination aus 5-HTTLPR und BDNF mit Depression nachgewiesen werden. Auch in der Untersuchung der gruppierten und ungruppierten Genotypen beider Gene zeigte sich keine Assoziation der entsprechend definierten Risikogenotypen mit Depression. Anders als in der Studie von Hoefgen et al. (2005), deren Stichprobe die Stichprobe der vorliegenden Studie beinhaltet und in der das S-Allel bei Patienten häufiger als bei gesunden Kontrollen detektiert wurde, wurden in der vorliegenden Studie Genotypen mit einem S- bzw. L_G-Allel jeweils etwa gleich häufig bei weiblichen und männlichen Patienten respektive Kontrollpersonen detektiert. Die homozygoten Risikogenotypen wurden jeweils in der Kontrollstichprobe sogar etwas häufiger detektiert, allerdings wurde dieser Unterschied nicht signifikant. In der Kombination des 5-HTT-Gens mit BDNF war die Verteilung von Risiko- und Schutzkombination beim Vergleich zwischen männlichen Patienten und Kontrollen ähnlich: In beiden Gruppen wurde die Schutzkombination häufiger detektiert als die Risikokombination. Bei den weiblichen Patientinnen war die Verteilung die gleiche, lediglich bei den weiblichen Kontrollen war entgegen der Hypothese die Risikokombination häufiger.

Der Vergleich des Amygdalavolumens zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen ergab erwartungsgemäß bilateral eine signifikante Reduktion bei weiblichen und männlichen depressiven Patienten. Allerdings zeigte sich auf der rechten Seite für den Faktor Feldstärke ein Trend. Vor diesem Hintergrund ist das Ergebnis dieser Untersuchung nicht ohne Einschränkung beurteilbar. Zur eindeutigen Detektion einer Volumenreduktion bei Patienten sollte in zukünftigen Studien eine einheitliche Messmethode mit nur einer Feldstärke angewendet werden. In der Subgruppenanalyse innerhalb der Patientenstichprobe war kein Einfluss der Erkrankungsdauer auf das Amygdalavolumen nachweisbar. Es konnte jedoch ein Effekt der Erkrankungsschwere auf das Volumen der Amygdala innerhalb der weiblichen Patientenstichprobe belegt werden. Zwischen den Werten des HAM-D-Scores und dem Amygdalavolumen bestand in dieser Gruppe eine inverse Korrelation. Bei zukünftigen Studien ist die Berücksichtigung dieses Faktors, entweder in Form von diesbezüglich homogenen Stichproben oder Einbezug in die statistische Analyse, mit Sicherheit sinnvoll. In der letzten Subgruppenuntersuchung fand sich im Vergleich der drei Medikationsgruppen Mirtazapin, Nortryptilin und Citalopram kein einheitlicher Volumenunterschied zwischen den drei Gruppen. Die Größe der

Medikationsgruppen und deren Verteilung auf die beiden MRT-Geräte variierten jedoch sehr stark und schränken die Vergleichbarkeit der Gruppen daher ein.

Beim Vergleich der Amygdalavolumina zwischen den Genotypen wurde keine Assoziation zwischen der Risikogenotypkombination mit einem S-oder L_G-Allel des 5-HTT und dem Val/Val-Genotyp des BDNF und einem reduzierten Amygdalavolumen festgestellt. Auch in der Gruppierung fand sich keine Assoziation eines Genotyps mit einem verringerten Amygdalavolumen. Lediglich in der Einzelanalyse fanden sich für die linke Seite ein signifikanter Effekt des BDNF und ein Trend für die Interaktion des BDNF mit 5-HTT. Diese seitengebundenen Effekte wurden eher als statistische Phänomene als echte genetische Effekte gedeutet.

Auch bei diesem Untersuchungsschritt spielte die Verwendung der unterschiedlichen Feldstärken eine Rolle bei der Interpretation der Ergebnisse, insbesondere, da bei vier Messungen ein signifikanter Effekt der Feldstärke detektiert wurde.

Insgesamt konnten die Befunde zur Interaktion des SLC6A4 mit BDNF und deren Einfluss auf das Amygdalavolumen nicht repliziert werden. Auch eine Assoziation der Risikokombination beider Gene zu Depression fand sich nicht. Es zeigte sich aber, unter Vorbehalt der Messung mit unterschiedlichen Feldstärken, ein Zusammenhang zwischen der depressiven Störung und einer Verringerung des Amygdalavolumens. Desweiteren konnte zumindest beim weiblichen Anteil der Patientenstichprobe eine negative Korrelation der Depressionsschwere mit dem Amygdalavolumen detektiert werden. Ein Einfluss der Medikation oder der Erkrankungsdauer auf das Amygdalavolumen fand sich, dem Modell des Endophänotyps entsprechend, nicht.

Die Befunde der vorliegenden Studie schließen nicht aus, dass es sich bei der Verringerung des Amygdalavolumens um einen Endophänotyp der Depression handelt. Es wurde lediglich keine Assoziation zwischen dieser hirnmorphologischen Veränderung bei depressiven Patienten und den untersuchten Kandidatengen gefunden. Es ist jedoch durchaus möglich, dass andere Gene, z.B. weitere Gene des Monoaminstoffwechsels wie 5-HTR2A oder TPH, die genetische Grundlage dieses Endophänotyps bilden. Die Berücksichtigung von Gen-Umwelt-Interaktionen in Form von KLEs stellt eine weitere Option in der Suche nach ätiologischen Faktoren dar. Das Gleiche gilt für den mangelnden Nachweis einer Assoziation der Kandidatengene mit Depression. Auch wenn die Berücksichtigung einer Gen-Gen-Interaktion bereits ein komplexes Untersuchungsverfahren ist, wird sie der Komplexität der Ätiologie der Depression wahrscheinlich

noch nicht gerecht, insbesondere wenn nur zwei Gene berücksichtigt werden. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie handelt es sich bei einem kleinen Amygdalavolumen um ein hirnmorphologisches Korrelat der Depression. Die Frage, ob es sich dabei um einen genetisch determinierten Endophänotyp der Erkrankung handelt, muss in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie ist aufgrund der für genetische Studien geringen Stichprobengröße eingeschränkt. Außerdem erschwerte die Verwendung verschiedener MRT-Feldstärken die Interpretation der Ergebnisse der Volumetrie. Die Berücksichtigung zusätzlicher Faktoren, wie beispielsweise der Hemisphärendominanz zur Untersuchung möglicher Laterlisationseffekte, wäre wünschenswert gewesen. Die Rolle der aufgrund ihrer Neurobiologie vielversprechenden Kandidatengene SLC6A4 und BDNF muss zukünftig in zusätzlichen Studien mit größeren Stichproben und einheitlichen Messmethoden weiter analysiert werden. Die Berücksichtigung genetischer Profile bei der Auswahl der antidepressiven Therapie im Rahmen personalisierter Medizin scheint aufgrund der nicht eindeutigen Befundlage noch nicht in naher Zukunft realisierbar.

Anhang

A1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Diagnosekriterien für die Depression nach ICD-10 und DSM-IV (Möller et al., 2009).	S. 11
Abb. 2 Ätiologiemodell der Depression (Wittchen und Hoyer, 2006).	S. 14
Abb. 3 Schematische Darstellung der Rückkopplungsmechanismen der Hypothalamus Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN)-Achse (aan het Rot et al., 2009).	S. 16
Abb. 4 Gegenüberstellung des diagnoseorientierten Ansatzes und der neueren Endophänotypstrategie in der Forschung nach genetischen Grundlagen psychiatrischer Erkrankungen (Zobel und Maier, 2004).	S. 28
Abb. 5 Serotonerge Synapse und Stoffwechselkreislauf des Neurotransmitters Serotonin (aan het Rot et al., 2009). Darstellung der Serotoninwiederaufnahme durch den Serotonintransporter (5-HTT) unter Schritt 3	S. 29
Abb. 6 Kerne des limbischen Systems (Birbaumer et al., 2003).	S. 40
Abb. 7 Assay für rs6265 gemäß TaqMan® SNP Genotyping Assays Protocol.	S. 52
Abb. 8 Beispielbild eines Probanden der vorliegenden Studie für die Messung der Amygdala in koronarer Ebene.	S. 55
Abb. 9 Beispielbild eines Probanden der vorliegenden Studie für die Messung der Amygdala in sagittaler Ebene.	S. 55
Abb. 10 Verteilung der BDNF-Genotypen innerhalb der Patientenstichprobe.	S. 63
Abb. 11 Verteilung der BDNF-Genotypen innerhalb der Kontrollstichprobe.	S. 63
Abb. 12 Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der Patientenstichprobe.	S. 63
Abb. 13 Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der Kontrollstichprobe.	S. 63
Abb. 14 Verteilung der BDNF-Genotypen innerhalb der männlichen Patientenstichprobe.	S. 66
Abb. 15 Verteilung der BDNF-Genotypen innerhalb der männlichen Kontrollstichprobe.	S. 66
Abb. 16 Verteilung der BDNF-Genotypen innerhalb der weiblichen Patientenstichprobe.	S. 66

- Abb. 17** Verteilung der BDNF-Genotypen innerhalb der weiblichen Kontrollstichprobe. S. 66
- Abb. 18** Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der männlichen Patientenstichprobe. S. 67
- Abb. 19** Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der männlichen Kontrollstichprobe. S. 67
- Abb. 20** Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der weiblichen Patientenstichprobe. S. 67
- Abb. 21** Verteilung der 5-HTT-Genotypen innerhalb der weiblichen Kontrollstichprobe. S. 67
- Abb. 22** Verteilung BDNF-Risikogenotyp (Val/Val) gegen Schutzgenotypen (Val/Met oder Met/Met) innerhalb der Gesamtstichprobe. S. 69
- Abb. 23** Verteilung der 5-HTT-Risikogenotypen (L_A/S , L_A/L_G , L_G/S , S/S , L_G/L_G) gegen Schutzgenotyp (L_A/L_A) innerhalb der Gesamtstichprobe. S. 69
- Abb. 24** Verteilung BDNF-Risikogenotyp (Val/Val) gegen Schutzgenotypen (Val/Met, Met/Met) innerhalb der männlichen Stichproben. S. 70
- Abb. 25** Verteilung der 5-HTT-Risikogenotypen (L_A/S , L_A/L_G , L_G/S , S/S , L_G/L_G) gegen Schutzgenotyp (L_A/L_A) innerhalb der männlichen Stichproben. S. 70
- Abb. 26** Verteilung BDNF-Risikogenotyp (Val/Val) gegen Schutzgenotypen (Val/Met, Met/Met) innerhalb der weiblichen Stichproben. S. 71
- Abb. 27** Verteilung der 5-HTT-Risikogenotypen (L_A/S , L_A/L_G , L_G/S , S/S , L_G/L_G) gegen Schutzgenotyp (L_A/L_A) innerhalb der weiblichen Stichproben. S. 71
- Abb. 28** Verteilung Risikogenotypkombinationen (Val/Val+ L_A/S , Val/Val + L_A/L_G , Val/Val + S/S und Val/Val+ L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val+ L_A/L_A , Val/Met+ L_A/L_A , Val/Met+ L_G/S , Val/Met+ S/S , Val/Met+ L_A/L_G , Val/Met+ L_A/S , Met/Met+ L_A/L_A , Met/Met+ L_G/S , Met/Met + S/S , Met/Met + L_A/L_G , Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT in der Gesamtstichprobe. S. 73
- Abb. 29** Verteilung Risikogenotypkombinationen (Val/Val+ L_A/S , Val/Val + L_A/L_G , Val/Val + S/S und Val/Val+ L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val+ L_A/L_A , Val/Met+ L_A/L_A , Val/Met+ L_G/S , Val/Met+ S/S , Val/Met+ L_A/L_G , Val/Met+ L_A/S , Met/Met+ L_A/L_A , Met/Met+ L_G/S , Met/Met + S/S , Met/Met + L_A/L_G , Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT innerhalb der männlichen Stichproben S. 75
- Abb. 30** Verteilung Risikogenotypkombinationen (Val/Val+ L_A/S , Val/Val + L_A/L_G , Val/Val + S/S und Val/Val+ L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val+

L_A/L_A, Val/Met+L_A/L_A, Val/Met+L_G/S, Val/Met+S/S, Val/Met+L_A/L_G, Val/Met+L_A/S, Met/Met+L_A/L_A, Met/Met+L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT innerhalb der weiblichen Stichproben S. 75

- Abb. 31:** Vergleich des rechten Amygdalavolumens zwischen Patienten und Kontrollen. Darstellung getrennt nach Feldstärken. S. 76
- Abb. 32** Vergleich des linken Amygdalavolumens zwischen Patienten und Kontrollen. Darstellung getrennt nach Feldstärken. S. 76
- Abb. 33** Vergleich des rechten Amygdalavolumens in Patienten- und Kontrollstichprobe nach Geschlecht getrennt. S. 78
- Abb. 34** Vergleich des linken Amygdalavolumens in Patienten- und Kontrollstichprobe nach Geschlecht getrennt. S. 78
- Abb. 35** Korrelation des rechten Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der Gesamtpatientenstichprobe. S. 79
- Abb. 36** Korrelation des linken Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der Gesamtpatientenstichprobe. S. 79
- Abb. 37** Korrelation des rechten Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der männlichen Patientenstichprobe. S. 80
- Abb. 38** Korrelation des linken Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der männlichen Patientenstichprobe. S. 80
- Abb. 39** Korrelation des rechten Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der weiblichen Patientenstichprobe. S. 80
- Abb. 40** Korrelation des linken Amygdalavolumens mit der Anzahl depressiver Episoden innerhalb der weiblichen Patientenstichprobe. S. 80
- Abb. 41** Korrelation des Volumens der rechten Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D Punkten) in der Gesamtpatientenstichprobe. S. 81
- Abb. 42** Korrelation des Volumens der linken Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D Punkten) in der Gesamtpatientenstichprobe. S. 81
- Abb. 43** Korrelation des Volumens der rechten Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D Punkten) in der männlichen Patientenstichprobe. S. 81
- Abb. 44** Korrelation des Volumens der linken Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D Punkten) in der männlichen Patientenstichprobe. S. 81
- Abb. 45** Korrelation des Volumens der rechten Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D Punkten) in der weiblichen Patientenstichprobe. S. 82

- Abb. 46** Korrelation des Volumens der linken Amygdala mit der Depressionsschwere (angegeben in HAM-D Punkten) in der weiblichen Patientenstichprobe. S. 82
- Abb. 47** Rechtes Amygdalavolumen in den drei Medikationsgruppen der Gesamtpatientenstichprobe. Darstellung getrennt nach Feldstärke. S. 83
- Abb. 48** Linkes Amygdalavolumen in den drei Medikationsgruppen der Gesamtpatientenstichprobe. Darstellung getrennt nach Feldstärke. S. 83
- Abb. 49** Rechtes Amygdalavolumen in den drei Medikationsgruppen nach Geschlecht getrennt. S. 86
- Abb. 50** Linkes Amygdalavolumen in den drei Medikationsgruppen nach Geschlecht getrennt. S. 86
- Abb. 51** Vergleich rechtes Amygdalavolumen zwischen Risikogenotypkombinationen (Val/Val + La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met + L_G/S, Val/Met + S/S, Val/Met + L_A/L_G, Val/Met + L_A/S, Met/Met + L_A/L_A, Met/Met + L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT in der Gesamtstichprobe. S. 94
- Abb. 52** Vergleich linkes Amygdalavolumen zwischen Risikogenotypkombinationen (Val/Val + La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met + L_G/S, Val/Met + S/S, Val/Met + L_A/L_G, Val/Met + L_A/S, Met/Met + L_A/L_A, Met/Met + L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT in der Gesamtstichprobe. S. 94
- Abb. 53** Vergleich rechtes Amygdalavolumen zwischen Risikogenotypkombinationen (Val/Val + La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met + L_G/S, Val/Met + S/S, Val/Met + L_A/L_G, Val/Met + L_A/S, Met/Met + L_A/L_A, Met/Met + L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT nach Geschlecht getrennt. S. 95
- Abb. 54** Vergleich linkes Amygdalavolumen zwischen Risikogenotypkombinationen (Val/Val + La/S, Val/Val + L_A/L_G, Val/Val + S/S und Val/Val + L_G/S) vs. Schutzgenotypkombinationen (Val/Val + L_A/L_A, Val/Met + L_A/L_A, Val/Met + L_G/S, Val/Met + S/S, Val/Met + L_A/L_G, Val/Met + L_A/S, Met/Met + L_A/L_A, Met/Met + L_G/S, Met/Met + S/S, Met/Met + L_A/L_G, Met/Met + L_A/S) von BDNF und 5-HTT nach Geschlecht getrennt. S. 96

A2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Zusammensetzung des PCR-Ansatzes für den Insertions-Deletions-Polymorphismus 5- HTTLPR und den Single-Nucleotid- Polymorphismus rs25531 des Serotonintransportergens SLC6A4.	S. 50
Tab. 2	Zusammensetzung des Ansatzes zur Restriktionsanalyse des Single-Nucleotid- Polymorphismus rs25531 des Serotonintransportergens SLC6A4.	S. 51
Tab. 3	Bezeichnung der 5-HTT-Genotypen unter Berücksichtigung des 5-HTTLPR und rs2553.	S. 51
Tab. 4	Zuordnung Fluoreszenzsignal/BDNF-Allel.	S. 53
Tab. 5	Bezeichnung der BDNF-Genotypen.	S. 53
Tab. 6	Demographische Variablen von Patienten und Kontrollen sowie klinische Charakteristika der Patientenstichprobe.	S. 59
Tab. 7	Demographische Variablen und klinische Parameter der BDNF-Genotypen der Gesamtstichprobe.	S. 60
Tab. 8	Demographische Variablen und klinische Parameter der 5-HTT-Genotypen der Gesamtstichprobe.	S. 61
Tab. 9	Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Genotypen innerhalb von Patienten- und Kontrollstichprobe sowie der Gesamtstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.	S.62
Tab. 10	Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Genotypen innerhalb der männlichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests	S.64
Tab. 11	Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Genotypen innerhalb der weiblichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.	S. 65
Tab. 12	Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Risikogenotypen innerhalb der Patienten- und Kontrollstichprobe sowie der Gesamtstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.	S. 68
Tab. 13	Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Risikogenotypen innerhalb der männlichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des des Chi-Quadrat-Tests.	S. 69
Tab. 14	Verteilung der BDNF- und 5-HTT-Risikogenotypen innerhalb der weiblichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des des Chi-Quadrat-Tests.	S. 71

Tab. 15	Gruppierung der Genotypen für die Analyse der Kombinationen von BDNF und 5-HTT.	S. 72
Tab. 16	Verteilung der Genotypkombination von 5-HTT und BDNF innerhalb der Patienten- und Kontrollstichprobe sowie der Gesamtstichprobe und Ergebnis des Chi-Quadrat-Tests.	S. 72
Tab. 17	Verteilung der Genotypkombination von 5-HTT und BDNF innerhalb der männlichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des des Chi-Quadrat-Tests.	S. 73
Tab. 18	Verteilung der Genotypkombination von 5-HTT und BDNF innerhalb der weiblichen Patienten- und Kontrollstichprobe und Ergebnis des des Chi-Quadrat-Tests.	S. 74
Tab. 19	Vergleich von RAV und LAV zwischen Gesamtpatienten- und Gesamtkontrollstichprobe mittels univariater Varianzanalyse.	S. 76
Tab. 20	Vergleich des RAV zwischen Patienten- und Kontrollstichprobe nach Geschlecht mittels univariater Varianzanalyse.	S.77
Tab. 21	Vergleich des LAV zwischen Patienten- und Kontrollstichprobe nach Geschlecht mittels univariater Varianzanalyse.	S. 77
Tab. 22	Vergleich von RAV und LAV zwischen den drei Medikationsgruppen (Mirtazapin, Citalopram und Nortryptilin) innerhalb der Gesamtpatientenstichprobe mittels univariater Varianzanalyse.	S. 83
Tab. 23	Vergleich des Volumens des RAV zwischen den drei Medikationsgruppen (Mirtazapin, Citalopram und Nortryptilin) innerhalb der Patientenstichprobe nach Geschlecht getrennt mittels univariater Varianzanalyse.	S. 84
Tab. 24	Vergleich des Volumens des LAV zwischen den drei Medikationsgruppen (Mirtazapin, Citalopram und Nortryptilin) innerhalb der Patientenstichprobe nach Geschlecht getrennt mittels univariater Varianzanalyse.	S. 85
Tab. 25	Ergebnisse der univariaten Analyse der Amygdalavolumenunterschiede zwischen den ungruppierten 5-HTT- und BDNF-Genotypen in der Gesamtstichprobe.	S. 88
Tab. 26	Ergebnisse der univariaten Analyse der Amygdalavolumenunterschiede zwischen den ungruppierten 5-HTT- und BDNF-Genotypen nach Geschlecht getrennt.	S. 90
Tab. 27	Ergebnisse der univariaten Analyse der Amygdalavolumenunterschiede zwischen den gruppierten 5-HTT- und BDNF-Risikogenotypen in der Gesamtstichprobe.	S. 91

- Tab. 28** Ergebnisse der univariaten Analyse der Amygdalavolumenunterschiede zwischen den gruppierten 5-HTT- und BDNF-Risikogenotypen nach Geschlecht getrennt. S. 92
- Tab. 29** Vergleich des Volumens der rechten und der linken Amygdala zwischen der Risiko- und Schutzgenotypkombination von 5-HTT und BDNF innerhalb der Gesamtstichprobe. S. 93
- Tab. 30** Vergleich des Volumens der rechten Amygdala zwischen der Risiko- und Schutzgenotypkombination von 5-HTT und BDNF nach Geschlecht getrennt. S. 94
- Tab. 31** Vergleich des Volumens linken Amygdala zwischen der Risiko- und Schutzgenotypkombination von 5-HTT und BDNF nach Geschlecht getrennt. S. 95

A3 SPSS-Output mit Deskriptiver Statistik zu 4.4.1

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: Amygdala rechts relativiert am Gesamthirn

Tesla_Num	BDNF_rs6265	5-HTT	Mittelwert	Standardabweichung	N	
1,5 Tesla	CC	LA/LA	,0012251	,00022770	18	
		LA/S	,0012084	,00022953	25	
		LA/LG	,0013768	,00039982	5	
		S/S	,0012022	,00023400	8	
		S/LG	,0013332	,00023684	6	
		Gesamt	,0012381	,00024411	62	
	CT	LA/LA	,0010906	,00024488	8	
		LA/S	,0011997	,00031896	11	
		LA/LG	,0011745	,00006852	5	
		S/S	,0010666	.	1	
		S/LG	,0011814	.	1	
		Gesamt	,0011555	,00024670	26	
	TT	LA/LA	,0013412	.	1	
		LA/S	,0013043	,00018242	2	
		LA/LG	,0016413	.	1	
		S/S	,0014502	.	1	
		Gesamt	,0014083	,00016991	5	
	Gesamt	LA/LA	,0011895	,00023414	27	
		LA/S	,0012110	,00025116	38	
		LA/LG	,0013089	,00029701	11	
		S/S	,0012134	,00022656	10	
		S/LG	,0013115	,00022369	7	
		Gesamt	,0012242	,00024619	93	
	3 Tesla	CC	LA/LA	,0013461	,00019442	15
			LA/S	,0013634	,00021161	16
			LA/LG	,0014535	,00025047	3
			S/S	,0012425	,00032634	5
S/LG			,0014843	,00038714	5	
Gesamt			,0013637	,00024241	44	
CT		LA/LA	,0013071	,00014807	7	
		LA/S	,0013963	,00016754	13	
		LA/LG	,0014053	.	1	
		S/S	,0011797	,00010275	5	
		S/LG	,0013445	,00022695	2	
		Gesamt	,0013319	,00016575	28	
TT		LA/S	,0013193	.	1	
		S/S	,0013338	,00010085	2	
		Gesamt	,0013290	,00007180	3	
Gesamt		LA/LA	,0013337	,00017835	22	
		LA/S	,0013762	,00018751	30	
		LA/LG	,0014414	,00020593	4	
		S/S	,0012316	,00021603	12	
		S/LG	,0014444	,00033638	7	
		Gesamt	,0013504	,00021110	75	
Gesamt		CC	LA/LA	,0012801	,00021869	33
			LA/S	,0012689	,00023294	41
			LA/LG	,0014056	,00033293	8
			S/S	,0012177	,00026050	13
			S/LG	,0014019	,00030696	11
			Gesamt	,0012902	,00025009	106
	CT	LA/LA	,0011916	,00022778	15	
		LA/S	,0013062	,00026246	24	

	LA/LG	,0012129	,00011242	6
	S/S	,0011609	,00010286	6
	S/LG	,0012901	,00018609	3
	Gesamt	,0012470	,00022500	54
TT	LA/LA	,0013412	.	1
	LA/S	,0013093	,00012928	3
	LA/LG	,0016413	.	1
	S/S	,0013726	,00009800	3
	Gesamt	,0013785	,00014019	8
Gesamt	LA/LA	,0012543	,00022104	49
	LA/S	,0012838	,00023851	68
	LA/LG	,0013442	,00027528	15
	S/S	,0012233	,00021571	22
	S/LG	,0013779	,00028297	14
	Gesamt	,0012805	,00023896	168

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: Amygdala links relativiert am Gesamthirn

Tesla_Num	BDNF_rs6265	5-HTT	Mittelwert	Standardabweichung	N
1,5 Tesla	CC	LA/LA	,0012918	,00032696	18
		LA/S	,0011992	,00019353	25
		LA/LG	,0013973	,00021426	5
		S/S	,0013327	,00023837	8
		S/LG	,0012957	,00026894	6
		Gesamt	,0012686	,00025315	62
	CT	LA/LA	,0011585	,00020745	8
		LA/S	,0012426	,00039638	11
		LA/LG	,0012078	,00008618	5
		S/S	,0008701	.	1
		S/LG	,0009927	.	1
		Gesamt	,0011861	,00028865	26
	TT	LA/LA	,0018499	.	1
		LA/S	,0013967	,00053187	2
		LA/LG	,0016214	.	1
		S/S	,0012723	.	1
		Gesamt	,0015074	,00035105	5
	Gesamt	LA/LA	,0012729	,00031395	27
		LA/S	,0012222	,00027664	38
		LA/LG	,0013316	,00019888	11
S/S		,0012804	,00025561	10	
S/LG		,0012524	,00027091	7	
Gesamt		,0012584	,00027461	93	
3 Tesla		CC	LA/LA	,0013830	,00023434
	LA/S		,0012514	,00014711	16
	LA/LG		,0014676	,00015298	3
	S/S		,0013046	,00037037	5
	S/LG		,0015190	,00024751	5
	Gesamt		,0013475	,00023128	44
	CT	LA/LA	,0013090	,00015545	7
		LA/S	,0013574	,00015718	13
		LA/LG	,0013592	.	1
		S/S	,0011850	,00019043	5
		S/LG	,0012869	,00005327	2
		Gesamt	,0013095	,00016105	28
	TT	LA/S	,0010463	.	1
		S/S	,0012469	,00003490	2
		Gesamt	,0011800	,00011844	3
	Gesamt	LA/LA	,0013595	,00021156	22
		LA/S	,0012905	,00016225	30
		LA/LG	,0014405	,00013615	4

		S/S	,0012451	,00025775	12
		S/LG	,0014527	,00023268	7
		Gesamt	,0013266	,00020534	75
Gesamt	CC	LA/LA	,0013332	,00028800	33
		LA/S	,0012196	,00017678	41
		LA/LG	,0014237	,00018505	8
		S/S	,0013219	,00028120	13
		S/LG	,0013972	,00027252	11
		Gesamt	,0013014	,00024629	106
	CT	LA/LA	,0012287	,00019472	15
		LA/S	,0013048	,00029090	24
		LA/LG	,0012331	,00009880	6
		S/S	,0011325	,00021338	6
		S/LG	,0011888	,00017399	3
		Gesamt	,0012501	,00023747	54
	TT	LA/LA	,0018499	.	1
		LA/S	,0012799	,00042706	3
		LA/LG	,0016214	.	1
		S/S	,0012554	,00002870	3
		Gesamt	,0013846	,00032115	8
	Gesamt	LA/LA	,0013118	,00027361	49
		LA/S	,0012523	,00023415	68
		LA/LG	,0013606	,00018630	15
		S/S	,0012612	,00025124	22
		S/LG	,0013525	,00026393	14
		Gesamt	,0012888	,00024776	168

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: Amygdala rechts relativiert am Gesamthirn

BDNF_rs6265	5-HTT	Tesla_Num	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung	N
Val/Val	LA/LA	1,5 Tesla	Mann	,0012772	,00025113	3
			Frau	,0012147	,00023076	15
			Gesamt	,0012251	,00022770	18
		3 Tesla	Mann	,0013776	,00013157	4
			Frau	,0013347	,00021722	11
			Gesamt	,0013461	,00019442	15
	Gesamt	Mann	,0013346	,00018042	7	
		Frau	,0012655	,00022880	26	
		Gesamt	,0012801	,00021869	33	
	LA/S	1,5 Tesla	Mann	,0012283	,00026156	8
			Frau	,0011991	,00022092	17
			Gesamt	,0012084	,00022953	25
		3 Tesla	Mann	,0013036	,00023933	7
			Frau	,0014099	,00018823	9
			Gesamt	,0013634	,00021161	16
	Gesamt	Mann	,0012634	,00024549	15	
		Frau	,0012721	,00023031	26	
		Gesamt	,0012689	,00023294	41	
	LA/LG	1,5 Tesla	Mann	,0012928	,00024683	2
			Frau	,0014328	,00052678	3
Gesamt			,0013768	,00039982	5	
3 Tesla		Mann	,0015500	,00026379	2	
		Frau	,0012605	.	1	
		Gesamt	,0014535	,00025047	3	
Gesamt	Mann	,0014214	,00025602	4		

		Frau	,0013897	,00043866	4	
		Gesamt	,0014056	,00033293	8	
S/S	1,5 Tesla	Mann	,0015756	.	1	
		Frau	,0011488	,00019317	7	
		Gesamt	,0012022	,00023400	8	
	3 Tesla	Mann	,0012028	,00045499	3	
		Frau	,0013021	,00001085	2	
		Gesamt	,0012425	,00032634	5	
	Gesamt	Mann	,0012960	,00041566	4	
		Frau	,0011829	,00018048	9	
		Gesamt	,0012177	,00026050	13	
	S/LG	1,5 Tesla	Mann	,0012551	,00022477	2
Frau			,0013722	,00026562	4	
Gesamt			,0013332	,00023684	6	
3 Tesla		Mann	,0013557	.	1	
		Frau	,0015165	,00043925	4	
		Gesamt	,0014843	,00038714	5	
Gesamt		Mann	,0012886	,00016922	3	
		Frau	,0014443	,00034478	8	
		Gesamt	,0014019	,00030696	11	
Gesamt		1,5 Tesla	Mann	,0012706	,00023458	16
	Frau		,0012268	,00024885	46	
	Gesamt		,0012381	,00024411	62	
	3 Tesla	Mann	,0013352	,00025480	17	
		Frau	,0013815	,00023744	27	
		Gesamt	,0013637	,00024241	44	
	Gesamt	Mann	,0013039	,00024358	33	
		Frau	,0012840	,00025440	73	
		Gesamt	,0012902	,00025009	106	
	Val/Met	LA/LA	1,5 Tesla	Mann	,0011175	,00020696
Frau				,0010456	,00034549	3
Gesamt				,0010906	,00024488	8
3 Tesla			Mann	,0012586	,00018913	4
			Frau	,0013718	,00003364	3
			Gesamt	,0013071	,00014807	7
Gesamt		Mann	,0011802	,00020089	9	
		Frau	,0012087	,00028305	6	
		Gesamt	,0011916	,00022778	15	
LA/S		1,5 Tesla	Mann	,0013200	,00023550	6
			Frau	,0010554	,00037054	5
			Gesamt	,0011997	,00031896	11
		3 Tesla	Mann	,0013849	,00017899	7
			Frau	,0014095	,00016891	6
			Gesamt	,0013963	,00016754	13
Gesamt		Mann	,0013549	,00020065	13	
		Frau	,0012486	,00032153	11	
		Gesamt	,0013062	,00026246	24	
LA/LG		1,5 Tesla	Mann	,0011661	,00005303	2
			Frau	,0011800	,00008870	3
			Gesamt	,0011745	,00006852	5
		3 Tesla	Frau	,0014053	.	1
			Gesamt	,0014053	.	1
			Mann	,0011661	,00005303	2
Gesamt		Frau	,0012364	,00013391	4	
		Gesamt	,0012129	,00011242	6	
		Mann	,0010666	.	1	
S/S		1,5 Tesla	Gesamt	,0010666	.	1
			Mann	,0011797	,00010275	5
		3 Tesla	Gesamt	,0011797	,00010275	5
	Mann		,0011609	,00010286	6	
	Gesamt	Gesamt	,0011609	,00010286	6	
		Mann	,0011814	.	1	
S/LG	1,5 Tesla	Gesamt	,0011814	.	1	
		3 Tesla	Mann	,0013445	,00022695	2

		Gesamt		,0013445	,00022695	2
		Gesamt	Mann	,0012901	,00018609	3
		Gesamt	Gesamt	,0012901	,00018609	3
			Mann	,0012058	,00020560	15
	1,5 Tesla		Frau	,0010867	,00028979	11
			Gesamt	,0011555	,00024670	26
		Gesamt	Mann	,0012953	,00017598	18
	3 Tesla		Frau	,0013978	,00012817	10
			Gesamt	,0013319	,00016575	28
		Gesamt	Mann	,0012547	,00019234	33
			Frau	,0012348	,00027335	21
			Gesamt	,0012470	,00022500	54
Met/Met		1,5 Tesla	Mann	,0013412	.	1
			Gesamt	,0013412	.	1
	LA/LA		Mann	,0013412	.	1
			Gesamt	,0013412	.	1
		1,5 Tesla	Frau	,0013043	,00018242	2
			Gesamt	,0013043	,00018242	2
		3 Tesla	Mann	,0013193	.	1
			Gesamt	,0013193	.	1
	LA/S		Mann	,0013193	.	1
		Gesamt	Frau	,0013043	,00018242	2
			Gesamt	,0013093	,00012928	3
		1,5 Tesla	Frau	,0016413	.	1
			Gesamt	,0016413	.	1
	LA/LG		Frau	,0016413	.	1
			Gesamt	,0016413	.	1
		1,5 Tesla	Mann	,0014502	.	1
			Gesamt	,0014502	.	1
		3 Tesla	Frau	,0013338	,00010085	2
			Gesamt	,0013338	,00010085	2
	S/S		Mann	,0014502	.	1
		Gesamt	Frau	,0013338	,00010085	2
			Gesamt	,0013726	,00009800	3
		1,5 Tesla	Mann	,0013957	,00007709	2
			Frau	,0014166	,00023346	3
		Gesamt	,0014083	,00016991	5	
	3 Tesla	Mann	,0013193	.	1	
		Frau	,0013338	,00010085	2	
		Gesamt	,0013290	,00007180	3	
Gesamt		Mann	,0013703	,00007013	3	
	Gesamt	Frau	,0013835	,00017847	5	
		Gesamt	,0013785	,00014019	8	
Gesamt		1,5 Tesla	Mann	,0011956	,00021481	9
			Frau	,0011865	,00024920	18
			Gesamt	,0011895	,00023414	27
		3 Tesla	Mann	,0013181	,00016370	8
			Frau	,0013426	,00019163	14
			Gesamt	,0013337	,00017835	22
		Gesamt	Mann	,0012532	,00019688	17
			Frau	,0012548	,00023590	32
			Gesamt	,0012543	,00022104	49
		1,5 Tesla	Mann	,0012676	,00024574	14
			Frau	,0011779	,00025349	24
			Gesamt	,0012110	,00025116	38
		3 Tesla	Mann	,0013426	,00019993	15
			Frau	,0014098	,00017446	15
			Gesamt	,0013762	,00018751	30
		Gesamt	Mann	,0013064	,00022243	29
			Frau	,0012671	,00025133	39
			Gesamt	,0012838	,00023851	68
		1,5 Tesla	Mann	,0012295	,00016310	4
			Frau	,0013543	,00035653	7
			Gesamt	,0013089	,00029701	11
		3 Tesla	Mann	,0015500	,00026379	2
			Frau	,0013329	,00010242	2

		Gesamt	,0014414	,00020593	4
		Mann	,0013363	,00023932	6
	Gesamt	Frau	,0013495	,00031103	9
		Gesamt	,0013442	,00027528	15
	1,5 Tesla	Mann	,0013641	,00026523	3
		Frau	,0011488	,00019317	7
		Gesamt	,0012134	,00022656	10
S/S	3 Tesla	Mann	,0011884	,00025559	8
		Frau	,0013180	,00006135	4
		Gesamt	,0012316	,00021603	12
	Gesamt	Mann	,0012363	,00025795	11
		Frau	,0012103	,00017551	11
		Gesamt	,0012233	,00021571	22
	1,5 Tesla	Mann	,0012305	,00016454	3
		Frau	,0013722	,00026562	4
		Gesamt	,0013115	,00022369	7
S/LG	3 Tesla	Mann	,0013483	,00016061	3
		Frau	,0015165	,00043925	4
		Gesamt	,0014444	,00033638	7
	Gesamt	Mann	,0012894	,00015908	6
		Frau	,0014443	,00034478	8
		Gesamt	,0013779	,00028297	14
Gesamt	1,5 Tesla	Mann	,0012488	,00021662	33
		Frau	,0012106	,00026179	60
		Gesamt	,0012242	,00024619	93
	3 Tesla	Mann	,0013148	,00021241	36
		Frau	,0013833	,00020717	39
		Gesamt	,0013504	,00021110	75
	Gesamt	Mann	,0012832	,00021543	69
		Frau	,0012786	,00025513	99
		Gesamt	,0012805	,00023896	168

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: Amygdala links relativiert am Gesamthirn

BDNF_rs6265	5-HTT	Feldstärke	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung	N
			Mann	,0014607	,00035680	3
		1,5 Tesla	Frau	,0012580	,00032293	15
			Gesamt	,0012918	,00032696	18
	LA/LA	3 Tesla	Mann	,0013163	,00025226	4
			Frau	,0014073	,00023529	11
			Gesamt	,0013830	,00023434	15
	Gesamt	3 Tesla	Mann	,0013782	,00028323	7
			Frau	,0013211	,00029360	26
			Gesamt	,0013332	,00028800	33
Val/Val		1,5 Tesla	Mann	,0012412	,00015747	8
			Frau	,0011795	,00020985	17
			Gesamt	,0011992	,00019353	25
	LA/S	3 Tesla	Mann	,0012422	,00014527	7
			Frau	,0012586	,00015690	9
			Gesamt	,0012514	,00014711	16
	Gesamt	3 Tesla	Mann	,0012417	,00014643	15
			Frau	,0012069	,00019374	26
			Gesamt	,0012196	,00017678	41
	LA/LG	1,5 Tesla	Mann	,0015103	,00026467	2
			Frau	,0013220	,00018849	3

		Gesamt	,0013973	,00021426	5
		Mann	,0015550	,00003033	2
	3 Tesla	Frau	,0012927	.	1
		Gesamt	,0014676	,00015298	3
		Mann	,0015326	,00015597	4
	Gesamt	Frau	,0013147	,00015460	4
		Gesamt	,0014237	,00018505	8
		Mann	,0017766	.	1
	1,5 Tesla	Frau	,0012692	,00016955	7
		Gesamt	,0013327	,00023837	8
S/S		Mann	,0013355	,00050940	3
	3 Tesla	Frau	,0012583	,00015022	2
		Gesamt	,0013046	,00037037	5
		Mann	,0014458	,00047078	4
	Gesamt	Frau	,0012668	,00015622	9
		Gesamt	,0013219	,00028120	13
		Mann	,0013151	,00041745	2
	1,5 Tesla	Frau	,0012860	,00024916	4
		Gesamt	,0012957	,00026894	6
		Mann	,0016544	.	1
	3 Tesla	Frau	,0014851	,00027209	4
		Gesamt	,0015190	,00024751	5
		Mann	,0014282	,00035427	3
	Gesamt	Frau	,0013855	,00026394	8
		Gesamt	,0013972	,00027252	11
		Mann	,0013587	,00026313	16
	1,5 Tesla	Frau	,0012373	,00024476	46
		Gesamt	,0012686	,00025315	62
		Mann	,0013371	,00026196	17
	3 Tesla	Frau	,0013540	,00021476	27
		Gesamt	,0013475	,00023128	44
		Mann	,0013476	,00025862	33
	Gesamt	Frau	,0012804	,00023940	73
		Gesamt	,0013014	,00024629	106
		Mann	,0011464	,00012389	5
	1,5 Tesla	Frau	,0011785	,00034491	3
		Gesamt	,0011585	,00020745	8
		Mann	,0012483	,00017035	4
	3 Tesla	Frau	,0013899	,00010851	3
		Gesamt	,0013090	,00015545	7
		Mann	,0011917	,00014642	9
	Gesamt	Frau	,0012842	,00025633	6
		Gesamt	,0012287	,00019472	15
		Mann	,0014107	,00026428	6
	1,5 Tesla	Frau	,0010408	,00046068	5
		Gesamt	,0012426	,00039638	11
		Mann	,0013974	,00015778	7
	3 Tesla	Frau	,0013107	,00015672	6
		Gesamt	,0013574	,00015718	13
		Mann	,0014036	,00020395	13
	Gesamt	Frau	,0011880	,00034211	11
		Gesamt	,0013048	,00029090	24
		Mann	,0012409	,00010261	2
	1,5 Tesla	Frau	,0011858	,00008814	3
		Gesamt	,0012078	,00008618	5
		Frau	,0013592	.	1
	3 Tesla	Gesamt	,0013592	.	1
		Mann	,0012409	,00010261	2
	Gesamt	Frau	,0012292	,00011268	4
		Gesamt	,0012331	,00009880	6
		Mann	,0008701	.	1
	1,5 Tesla	Gesamt	,0008701	.	1
		Mann	,0011850	,00019043	5
	3 Tesla				

Val/Met

		Gesamt		,0011850	,00019043	5
		Gesamt	Mann	,0011325	,00021338	6
		Gesamt	Gesamt	,0011325	,00021338	6
	S/LG	1,5 Tesla	Mann	,0009927	.	1
			Gesamt	,0009927	.	1
		3 Tesla	Mann	,0012869	,00005327	2
			Gesamt	,0012869	,00005327	2
	Gesamt	Mann	,0011888	,00017399	3	
		Gesamt	,0011888	,00017399	3	
	Gesamt	1,5 Tesla	Mann	,0012361	,00024458	15
			Frau	,0011179	,00034013	11
			Gesamt	,0011861	,00028865	26
		3 Tesla	Mann	,0012930	,00017609	18
			Frau	,0013393	,00013306	10
			Gesamt	,0013095	,00016105	28
	Gesamt	Mann	,0012671	,00020850	33	
		Frau	,0012234	,00028045	21	
		Gesamt	,0012501	,00023747	54	
Met/Met	LA/LA	1,5 Tesla	Mann	,0018499	.	1
			Gesamt	,0018499	.	1
		Gesamt	Mann	,0018499	.	1
		Gesamt	,0018499	.	1	
	LA/S	1,5 Tesla	Frau	,0013967	,00053187	2
			Gesamt	,0013967	,00053187	2
		3 Tesla	Mann	,0010463	.	1
			Gesamt	,0010463	.	1
		Gesamt	Mann	,0010463	.	1
			Frau	,0013967	,00053187	2
		Gesamt	,0012799	,00042706	3	
	LA/LG	1,5 Tesla	Frau	,0016214	.	1
			Gesamt	,0016214	.	1
		Gesamt	Frau	,0016214	.	1
		Gesamt	,0016214	.	1	
	S/S	1,5 Tesla	Mann	,0012723	.	1
			Gesamt	,0012723	.	1
		3 Tesla	Frau	,0012469	,00003490	2
			Gesamt	,0012469	,00003490	2
		Gesamt	Mann	,0012723	.	1
Frau			,0012469	,00003490	2	
	Gesamt	,0012554	,00002870	3		
Gesamt	1,5 Tesla	Mann	,0015611	,00040842	2	
		Frau	,0014716	,00039784	3	
		Gesamt	,0015074	,00035105	5	
	3 Tesla	Mann	,0010463	.	1	
		Frau	,0012469	,00003490	2	
		Gesamt	,0011800	,00011844	3	
	Gesamt	Mann	,0013895	,00041442	3	
		Frau	,0013817	,00030755	5	
		Gesamt	,0013846	,00032115	8	
	Gesamt	1,5 Tesla	Mann	,0013294	,00031742	9
			Frau	,0012447	,00031750	18
			Gesamt	,0012729	,00031395	27
LA/LA		3 Tesla	Mann	,0012823	,00020256	8
			Frau	,0014036	,00021084	14
			Gesamt	,0013595	,00021156	22
Gesamt		Gesamt	Mann	,0013072	,00026251	17
			Frau	,0013142	,00028342	32
			Gesamt	,0013118	,00027361	49
LA/S		1,5 Tesla	Mann	,0013139	,00021860	14
			Frau	,0011687	,00029665	24
			Gesamt	,0012222	,00027664	38
		3 Tesla	Mann	,0013016	,00017530	15
			Frau	,0012795	,00015342	15
			Gesamt	,0012905	,00016225	30

		Mann	,0013075	,00019388	29
	Gesamt	Frau	,0012113	,00025479	39
		Gesamt	,0012523	,00023415	68
LA/LG	1,5 Tesla	Mann	,0013756	,00022593	4
		Frau	,0013064	,00019587	7
		Gesamt	,0013316	,00019888	11
	3 Tesla	Mann	,0015550	,00003033	2
		Frau	,0013259	,00004705	2
		Gesamt	,0014405	,00013615	4
	Gesamt	Mann	,0014354	,00019849	6
		Frau	,0013108	,00017066	9
		Gesamt	,0013606	,00018630	15
S/S	1,5 Tesla	Mann	,0013063	,00045422	3
		Frau	,0012692	,00016955	7
		Gesamt	,0012804	,00025561	10
	3 Tesla	Mann	,0012414	,00031770	8
		Frau	,0012526	,00008928	4
		Gesamt	,0012451	,00025775	12
	Gesamt	Mann	,0012591	,00033591	11
		Frau	,0012632	,00014040	11
		Gesamt	,0012612	,00025124	22
S/LG	1,5 Tesla	Mann	,0012076	,00034900	3
		Frau	,0012860	,00024916	4
		Gesamt	,0012524	,00027091	7
	3 Tesla	Mann	,0014094	,00021554	3
		Frau	,0014851	,00027209	4
		Gesamt	,0014527	,00023268	7
	Gesamt	Mann	,0013085	,00028198	6
		Frau	,0013855	,00026394	8
		Gesamt	,0013525	,00026393	14
Gesamt	1,5 Tesla	Mann	,0013152	,00026739	33
		Frau	,0012271	,00027570	60
		Gesamt	,0012584	,00027461	93
	3 Tesla	Mann	,0013070	,00022117	36
		Frau	,0013447	,00019067	39
		Gesamt	,0013266	,00020534	75
	Gesamt	Mann	,0013109	,00024257	69
		Frau	,0012735	,00025138	99
		Gesamt	,0012888	,00024776	168

A4 SPSS-Output mit Deskriptiver Statistik zu 4.4.2

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: Amygdala rechts relativiert am Gesamthirn

Tesla_Num	Val/Val vs. Rest	LA/LA vs. Rest	Mittelwert	Standardabweichung	N
1,5 Tesla	Val/Val	LA/LA	,0012251	,00022770	18
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012434	,00025285	44
		Gesamt	,0012381	,00024411	62
	Val/Met oder Met/Met	LA/LA	,0011184	,00024383	9
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012281	,00025380	22
		Gesamt	,0011962	,00025200	31
	Gesamt	LA/LA	,0011895	,00023414	27
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012383	,00025131	66
		Gesamt	,0012242	,00024619	93
3 Tesla	Val/Val	LA/LA	,0013461	,00019442	15
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0013727	,00026664	29
		Gesamt	,0013637	,00024241	44
	Val/Met oder Met/Met	LA/LA	,0013071	,00014807	7
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0013388	,00016354	24
		Gesamt	,0013316	,00015834	31
	Gesamt	LA/LA	,0013337	,00017835	22
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0013574	,00022451	53
		Gesamt	,0013504	,00021110	75
Gesamt	CC	LA/LA	,0012801	,00021869	33
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012948	,00026437	73
		Gesamt	,0012902	,00025009	106
	Val/Met oder Met/Met	LA/LA	,0012009	,00022321	16
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012858	,00021646	46
		Gesamt	,0012639	,00021959	62
	Gesamt	LA/LA	,0012543	,00022104	49
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012913	,00024603	119
		Gesamt	,0012805	,00023896	168

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: Amygdala links relativiert am Gesamthirn

Tesla_Num	Val/Val vs. Rest	LA/LA vs. Rest	Mittelwert	Standardabweichung	N
1,5 Tesla	Val/Val	LA/LA	,0012918	,00032696	18
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012592	,00021985	44
		Gesamt	,0012686	,00025315	62
	Val/Met oder Met/Met	LA/LA	,0012353	,00030129	9
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012390	,00032969	22
		Gesamt	,0012379	,00031670	31
	Gesamt	LA/LA	,0012729	,00031395	27
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012524	,00025920	66
		Gesamt	,0012584	,00027461	93

3 Tesla	CC	LA/LA	,0013830	,00023434	15	
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0013291	,00023165	29	
		Gesamt	,0013475	,00023128	44	
	Val/Met oder Met/Met	LA/LA	,0013090	,00015545	7	
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012935	,00016517	24	
		Gesamt	,0012970	,00016060	31	
	Gesamt	LA/LA	,0013595	,00021156	22	
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0013130	,00020318	53	
		Gesamt	,0013266	,00020534	75	
	Gesamt	Val/Val	LA/LA	,0013332	,00028800	33
			LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012869	,00022566	73
			Gesamt	,0013014	,00024629	106
Val/Met oder Met/Met		LA/LA	,0012675	,00024394	16	
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012674	,00025579	46	
		Gesamt	,0012675	,00025080	62	
Gesamt		LA/LA	,0013118	,00027361	49	
		LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	,0012794	,00023688	119	
		Gesamt	,0012888	,00024776	168	

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: Amygdala rechts relativiert am Gesamthirn

Val/Val vs. Rest	LA/LA vs. Rest	Feldstärke	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung	N
Val/Val	LA/LA	1,5 Tesla	Mann	,0012772	,00025113	3
			Frau	,0012147	,00023076	15
			Gesamt	,0012251	,00022770	18
		3 Tesla	Mann	,0013776	,00013157	4
			Frau	,0013347	,00021722	11
			Gesamt	,0013461	,00019442	15
	Gesamt	Mann	,0013346	,00018042	7	
		Frau	,0012655	,00022880	26	
		Gesamt	,0012801	,00021869	33	
	LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	1,5 Tesla	Mann	,0012691	,00024137	13
			Frau	,0012327	,00026063	31
			Gesamt	,0012434	,00025285	44
		3 Tesla	Mann	,0013222	,00028540	13
			Frau	,0014138	,00025208	16
			Gesamt	,0013727	,00026664	29
	Gesamt	Mann	,0012957	,00026038	26	
		Frau	,0012943	,00026934	47	
		Gesamt	,0012948	,00026437	73	
Gesamt	1,5 Tesla	Mann	,0012706	,00023458	16	
		Frau	,0012268	,00024885	46	
		Gesamt	,0012381	,00024411	62	
	3 Tesla	Mann	,0013352	,00025480	17	
		Frau	,0013815	,00023744	27	
		Gesamt	,0013637	,00024241	44	
Gesamt	Mann	,0013039	,00024358	33		
	Frau	,0012840	,00025440	73		
	Gesamt	,0012902	,00025009	106		

Val/Met oder Met/Met	LA/LA	1,5 Tesla	Mann	,0011548	,00020641	6
			Frau	,0010456	,00034549	3
			Gesamt	,0011184	,00024383	9
		3 Tesla	Mann	,0012586	,00018913	4
			Frau	,0013718	,00003364	3
			Gesamt	,0013071	,00014807	7
		Gesamt	Mann	,0011963	,00019612	10
			Frau	,0012087	,00028305	6
			Gesamt	,0012009	,00022321	16
	LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	1,5 Tesla	Mann	,0012682	,00019960	11
			Frau	,0011879	,00030312	11
			Gesamt	,0012281	,00025380	22
		3 Tesla	Mann	,0013067	,00017163	15
			Frau	,0013922	,00014214	9
			Gesamt	,0013388	,00016354	24
		Gesamt	Mann	,0012904	,00018113	26
			Frau	,0012799	,00026027	20
			Gesamt	,0012858	,00021646	46
	Gesamt	1,5 Tesla	Mann	,0012282	,00020331	17
			Frau	,0011574	,00030449	14
			Gesamt	,0011962	,00025200	31
3 Tesla		Mann	,0012966	,00017111	19	
		Frau	,0013871	,00012241	12	
		Gesamt	,0013316	,00015834	31	
Gesamt		Mann	,0012643	,00018749	36	
		Frau	,0012634	,00026161	26	
		Gesamt	,0012639	,00021959	62	
Gesamt	LA/LA	1,5 Tesla	Mann	,0011956	,00021481	9
			Frau	,0011865	,00024920	18
			Gesamt	,0011895	,00023414	27
		3 Tesla	Mann	,0013181	,00016370	8
			Frau	,0013426	,00019163	14
			Gesamt	,0013337	,00017835	22
		Gesamt	Mann	,0012532	,00019688	17
			Frau	,0012548	,00023590	32
			Gesamt	,0012543	,00022104	49
	LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	1,5 Tesla	Mann	,0012687	,00021845	24
			Frau	,0012210	,00026928	42
			Gesamt	,0012383	,00025131	66
		3 Tesla	Mann	,0013139	,00022702	28
			Frau	,0014060	,00021578	25
			Gesamt	,0013574	,00022451	53
		Gesamt	Mann	,0012930	,00022209	52
			Frau	,0012900	,00026478	67
			Gesamt	,0012913	,00024603	119
	Gesamt	1,5 Tesla	Mann	,0012488	,00021662	33
			Frau	,0012106	,00026179	60
			Gesamt	,0012242	,00024619	93
3 Tesla		Mann	,0013148	,00021241	36	
		Frau	,0013833	,00020717	39	
		Gesamt	,0013504	,00021110	75	
Gesamt		Mann	,0012832	,00021543	69	
		Frau	,0012786	,00025513	99	
		Gesamt	,0012805	,00023896	168	

Deskriptive Statistiken

Abhängige Variable: Amygdala links relativiert am Gesamthirn

Val/Val vs. Rest	LA/LA vs. Rest	Feldstärke	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung	N
Val/Val	LA/LA	1,5 Tesla	Mann	,0014607	,00035680	3
			Frau	,0012580	,00032293	15
			Gesamt	,0012918	,00032696	18
		3 Tesla	Mann	,0013163	,00025226	4
			Frau	,0014073	,00023529	11
			Gesamt	,0013830	,00023434	15
	Gesamt	Mann	,0013782	,00028323	7	
		Frau	,0013211	,00029360	26	
		Gesamt	,0013332	,00028800	33	
	LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	1,5 Tesla	Mann	,0013352	,00024925	13
			Frau	,0012273	,00020218	31
			Gesamt	,0012592	,00021985	44
		3 Tesla	Mann	,0013435	,00027459	13
			Frau	,0013173	,00019880	16
			Gesamt	,0013291	,00023165	29
	Gesamt	Mann	,0013394	,00025696	26	
		Frau	,0012579	,00020348	47	
		Gesamt	,0012869	,00022566	73	
	Gesamt	1,5 Tesla	Mann	,0013587	,00026313	16
			Frau	,0012373	,00024476	46
			Gesamt	,0012686	,00025315	62
3 Tesla		Mann	,0013371	,00026196	17	
		Frau	,0013540	,00021476	27	
		Gesamt	,0013475	,00023128	44	
Gesamt	Mann	,0013476	,00025862	33		
	Frau	,0012804	,00023940	73		
	Gesamt	,0013014	,00024629	106		
Val/Met oder Met/Met	LA/LA	1,5 Tesla	Mann	,0012637	,00030781	6
			Frau	,0011785	,00034491	3
			Gesamt	,0012353	,00030129	9
		3 Tesla	Mann	,0012483	,00017035	4
			Frau	,0013899	,00010851	3
			Gesamt	,0013090	,00015545	7
	Gesamt	Mann	,0012575	,00024975	10	
		Frau	,0012842	,00025633	6	
		Gesamt	,0012675	,00024394	16	
	LA/S oder LA/LG oder LG/S oder S/S oder LG/LG	1,5 Tesla	Mann	,0012801	,00026757	11
			Frau	,0011979	,00039110	11
			Gesamt	,0012390	,00032969	22
		3 Tesla	Mann	,0012885	,00018758	15
			Frau	,0013019	,00012934	9
			Gesamt	,0012935	,00016517	24
	Gesamt	Mann	,0012849	,00021991	26	
		Frau	,0012447	,00030061	20	
		Gesamt	,0012674	,00025579	46	
	Gesamt	1,5 Tesla	Mann	,0012743	,00027280	17
			Frau	,0011937	,00036882	14
			Gesamt	,0012379	,00031670	31
3 Tesla		Mann	,0012800	,00018024	19	
		Frau	,0013239	,00012606	12	
		Gesamt	,0012970	,00016060	31	
Gesamt	Mann	,0012773	,00022525	36		
	Frau	,0012538	,00028655	26		
	Gesamt	,0012675	,00025080	62		
Gesamt	LA/LA	1,5 Tesla	Mann	,0013294	,00031742	9
			Frau	,0012447	,00031750	18
			Gesamt	,0012729	,00031395	27
		3 Tesla	Mann	,0012823	,00020256	8

		Frau	,0014036	,00021084	14
		Gesamt	,0013595	,00021156	22
		Mann	,0013072	,00026251	17
	Gesamt	Frau	,0013142	,00028342	32
		Gesamt	,0013118	,00027361	49
		Mann	,0013099	,00025362	24
	1,5 Tesla	Frau	,0012196	,00025959	42
		Gesamt	,0012524	,00025920	66
		Mann	,0013140	,00022921	28
	3 Tesla	Frau	,0013118	,00017417	25
		Gesamt	,0013130	,00020318	53
		Mann	,0013121	,00023839	52
	Gesamt	Frau	,0012540	,00023433	67
		Gesamt	,0012794	,00023688	119
		Mann	,0013152	,00026739	33
	1,5 Tesla	Frau	,0012271	,00027570	60
		Gesamt	,0012584	,00027461	93
		Mann	,0013070	,00022117	36
	3 Tesla	Frau	,0013447	,00019067	39
		Gesamt	,0013266	,00020534	75
		Mann	,0013109	,00024257	69
	Gesamt	Frau	,0012735	,00025138	99
		Gesamt	,0012888	,00024776	168

Literaturverzeichnis

aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *Can Med Assoc J* 2009; 180: 305–313

Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, Inoue H, Takei K, Suga M, Matsuo K, Kato T, Masutani Y, Ohtomo K. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Res* 2010; 181: 64–70

Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, Plenk AM, Lowry MR, Richards RL, Carter C, Frech GC, Stone S. Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1271–1281

Aguilera M, Arias B, Wichers M, Barrantes-Vidal N, Moya, J, Villa H, van Os J, Ibanez MI, Ruiperez MA, Ortet G, Fananas L. Early adversity and 5-HTT/BDNF genes: new evidence of gene-environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychol Med* 2009; 39: 1425–1432

Aldenhoff JB. Überlegungen zur Psychobiologie der Depression. *Der Nervenarzt* 1997; 68: 379–389

Arias B, Catalan R, Gasto C, Gutierrez B, Fananas L. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 563–567

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805–821

Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261–265

Baare WF, Hulshoff PH E, Boomsma DI, Posthuma D, de Geus EJ, Schnack HG, van, Haren NE, van Oel CJ, Kahn RS. Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cereb cortex* 2001; 11: 816–824

Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J* 1982; 1: 549–553

Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 185–193

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA, Engel AK, Held A. *Neurowissenschaften: Ein grundlegendes Lehrbuch für Biologie, Medizin und Psychologie*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2009

Beauregard M, Leroux JM, Bergman S, Arzoumanian Y, Beaudoin G, Bourgouin P, Stip E. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 1998; 9: 3253–3258

- Beesdo K, Lau JY, Guyer AE, McClure-Tone EB, Monk CS, Nelson EE, Fromm SJ, Goldwin MA, Wittchen HU, Leibenluft E, Ernst M, Pine DS. Common and distinct amygdala-function perturbations in depressed vs anxious adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 275-285
- Bennett AJ, Lesch KP, Heils A, Long JC, Lorenz JG, Shoaf SE, Champoux M, Suomi SJ, Linnoila MV, Higley JD. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 118-122
- Bhagwagar Z, Cowen PJ. 'It's not over when it's over': persistent neurobiological abnormalities in recovered depressed patients. *Psychol Med* 2008; 38: 307-313
- Birbaumer N, Schmidt RF, Birbaumer-Schmidt. *Biologische Psychologie (Springer-Lehrbuch)*. Berlin: Springer, 2003
- Blokland GA, McMahon KL, Hoffman J, Zhu G, Meredith M, Martin NG, Thompson PM, de Zubicaray GI, Wright MJ. Quantifying the heritability of task-related brain activation and performance during the N-back working memory task: a twin fMRI study. *Biol Psychol* 2008; 79: 70-79
- Blugeot A, Rivat C, Bouvier E, Molet J, Mouchard A, Zeau B, Bernard C, Benoliel JJ, Becker C. Vulnerability to depression: from brain neuroplasticity to identification of. *J Neurosci* 2011; 31: 12889-12899
- Bonvicini C, Minelli A, Scassellati C, Bortolomasi M, Segala M, Sartori R, Giacopuzzi M, Gennarelli M. Serotonin transporter gene polymorphisms and treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 934-939
- Bortz J. *Statistik für Sozialwissenschaftler (Springer-Lehrbuch)*. Berlin: Springer, 1999
- Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 342-344
- Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 404-412
- Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008, 11: 1169-1180
- Bühl A, Zöfel P. *SPSS Version 10: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows (Scientific computing)*. München: Addison-Wesley, 2001
- Bühner M, Ziegler M. *Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. München: Pearson Studium, 2010
- Bukh JD, Bock C, Vinberg M, Werge T, Gether U, Vedel KL. Interaction between genetic polymorphisms and stressful life events in first episode depression. *J Affect Disord* 2009; 119: 107-115

- Burke J, McQuoid DR, Payne ME, Steffens DC, Krishnan RR, Taylor WD. Amygdala volume in late-life depression: relationship with age of onset. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 771–776
- Cadoret RJ. Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees. *Am J Psych* 1978; 135: 463–466
- Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and. *Psychiatry Res* 2004, 132: 141–147
- Calabrese F, Molteni R, Cattaneo A, Macchi F, Racagni G, Gennarelli M, Ellenbroek BA, Riva MA. Long-Term duloxetine treatment normalizes altered brain-derived neurotrophic. *Mol Pharmacol* 2010; 77: 846–853
- Camp NJ, Lowry MR, Richards RL, Plenk AM, Carter C, Hensel, CH, Abkevich V, Skolnick MH, Shattuck D, Rowe KG, Hughes DC, Cannon-Albright LA. Genome-wide linkage analyses of extended Utah pedigrees identifies loci that influence recurrent, early-onset major depression and anxiety disorders. *Am J Med Genet* 2005, 135B:85–93
- Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen, GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 598–607
- Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 509–527
- Caspi A, Sugden K, Moffitt T E, 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: 386-389
- Cassano P, Fava M. Depression and public health: an overview. *J Psychosom Res.* 2002; 53: 849-857
- Chang KJ, Kamel IR, Macura KJ, Bluemke DA. 3.0-T MR imaging of the abdomen: comparison with 1.5 T. *Radiographics* 2008; 28: 1983–1998
- Chen CH, Suckling J, Ooi C, Fu CH, Williams SC, Walsh ND, Mitterschiffthaler MT, Pich EM, Bullmore E. Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1909–1918
- Chen ZY, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao CJ, Herrera DG, Toth M, Yang C, McEwen, BS, Hempstead BL, Lee, FS (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* 2006; 314: 140–143
- Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci* 2004; 24: 4401-4011

- Clarke H, Flint J, Attwood AS, Munafo, MR. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010; 40:1767-1778
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 1237–1264
- Cuijpers P, Dekker J, Hollon SD, Andersson G. Adding psychotherapy to pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders in adults: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1219–1229
- Dannlowski U, Konrad C, Arolt V, Suslow T. Neurogenetics of emotional processes. Neuroimaging findings as endophenotypes for depression. *Nervenarzt* 2010; 81: 24–3
- Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Deckert J, Hohoff C, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting, A, Baune, BT, Suslow T. 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 418–424
- Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T. Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. *J Psychiatry Neurosci* 2007 a; 32: 423–429
- Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Baune BT, Hohoff C, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Suslow T. Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. *Genes Brain Behav* 2007 b; 6: 672-676
- Davison GC, Neale JM, Hautzinger M, Davison-Neale-Hautzinger. *Klinische Psychologie: Ein Lehrbuch*. Weinheim: Beltz PVU, 2002
- de Geus E, Goldberg T, Boomsma DI, Posthuma D. Imaging the genetics of brain structure and function. *Biol Psychol* 2008; 79: 1–8
- de Jonghe F, Kool S, van Aalst G, Dekker J, Peen J. Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2001; 64: 217–229
- Derntl B, Habel U, Schneider F. Functional magnetic resonance imaging in psychiatry and psychotherapy. *Nervenarzt* 2010; 81: 16-23
- DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL, Gallop R. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 409–416
- Dougherty LR, Klein DN, Congdon E, Canli T, Hayden EP. Interaction between 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms on HPA axis reactivity in preschoolers. *Biol Psychol* 2010; 83: 93–100
- Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48:813-829
- Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008; 213: 93–118

- Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1116–1127
- Duncan LE, Hutchison KE, Carey G, Craighead WE. Variation in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene is associated with symptoms of depression. *J Affect Disord* 2009; 115: 215–219
- Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 433–449
- Edvardsen J, Torgersen S, Roysamb, E, Lygren S, Skre I, Onstad S, Oien PA. Unipolar depressive disorders have a common genotype. *J Affect Disord* 2009; 117: 30–41
- Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257-269
- El Hage W, Powell JF, Surguladze SA. Vulnerability to depression: what is the role of stress genes in gene x environment interaction? *Psychol Med* 2009, 39: 1407–1411
- ETH Zürich, 2008: Einführung in die Populations- und Evolutionsbiologie: Kapitel 3. http://www.eco.ethz.ch/education/lectures/701-0245-00/hs09/701-0245-00_03.pdf. (Zugriffsdatum: 02.07.2012)
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996, 19: 179–200
- Flint J, Shifman S, Munafò M, Mott R. Genetic variants in major depression. *Novartis Found Symp* 2008, 289, 23-32; discussion 33-42, 87-93
- Frank W. *Psychiatrie*. München: Elsevier Urban & Fischer, 2007
- Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jager M, Scupin I, Reiser M, Moller HJ, Meisenzahl EM. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008 a; 65: 1156–1165
- Frodl T, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jager M, Morgenthaler M, Scheuerecker J, Zill P, Baghai T, Schule C, Rupprecht R, Bondy B, Reiser M, Moller HJ, Meisenzahl EM. Reduced gray matter brain volumes are associated with variants of the serotonin transporter. *Mol Psychiatry* 2008 b; 13: 1093–1101
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Jager M, Groll C, Bottlender R, Leinsinger G, Moller HJ. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 338–344
- Frustaci A, Pozzi G, Gianfagna F, Manzoli L, Boccia S. Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology* 2008; 58: 163-170

- Fryers T, Melzer D, Jenkins R. Social inequalities and the common mental disorders: a systematic review of the evidence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003; 38: 229–237
- Galynker II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Sersen D. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 1998; 39: 608–612
- Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, Paul RH, Bryant RA, Schofield PR, Gordon E, Kemp AH, Williams LM. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 681–695
- Goldman N, Gleib DA, Lin YH, Weinstein M. The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR): allelic variation and links. *Depress Anxiety* 2010, 27: 260–269
- Gotlib IH, Joormann J, Minor KL, Hallmayer J. HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR. *J Psychiatr Res* 2008; 63: 847–851
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psych* 2003; 160: 636–645
- Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 1973; 122: 15–30
- Grabe HJ, Schwahn C, Mahler J, Appel K, Schulz A, Spitzer C, Fenske K, Barnow S, Freyberger HJ, Teumer A, Petersmann A, Biffar R, Roskopf D, John U, Volzke H. Genetic epistasis between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and the 5-HTT promoter polymorphism moderates the susceptibility to depressive disorders after childhood abuse. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 36: 264–270
- Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 993–1000
- Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, Weinberger DR. A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 146–152
- Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003; 23: 6690–6694
- Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297: 400–403
- Hashimoto K. BDNF variant linked to anxiety-related behaviors. *Bioessays* 2007, 29: 116–119
- Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain research* 2004, 45: 104–114
- Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29: 1765–1781

- Hastings RS, Parsey RV, Oquendo MA, Arango V, Mann JJ. Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29: 952–959
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66: 2621–2624
- Hickie IB, Naismith SL, Ward PB, Scott EM, Mitchell PB, Schofield PR, Scimone A, Wilhelm K, Parker G. Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or. *J Affect Disord* 2007; 98: 137–142
- Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 326–335
- Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, von Widdern O, Hofels S, Gross, M., Heidmann V, Kovalenko S, Eckermann A, Kölsch H, Metten M, Zobel A, Becker T, Nöthen MM, Propping P, Heun R, Maier W, Rietschel M. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 247–251
- Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M, Rush AJ. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 455–468
- Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, DePaulo JR jr, Scheftner WA, Weissman MM, Zubenko WN, Boutelle S, Murphy-Eberenz K, MacKinnon D, McInnis MG, Marta DH, Adams P, Knowles JA, Gladis M, Thomas J, Chellis J, Miller E, Levinson DF. Genomewide significant linkage to recurrent, early-onset major depressive disorder on chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1154–1167
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacol* 2000; 23: 477–501
- Horstmann S, Binder EB. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther* 2009; 124: 57–73
- Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, Xu K, Arnold PD, Richter MA, Kennedy JL, Murphy DL, Goldman D. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am Journal Hum Genet* 2006; 78: 815–826
- Hu XZ, Rush AJ, Charney D, Wilson AF, Sorant AJ, Papanicolaou GJ, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Laje G, Paddock S, McMahon FJ, Manji H, Lipsky RH. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 783–792
- Huezo-Diaz P, Uher R, Smith R, Rietschel M, Henigsberg N, Marusic A, Mors O, Maier W, Hauser J, Souery D, Placentino A, Zobel A, Larsen ER, Czerski PM, Gupta B, Hoda F, Perroud N, Farmer A, Craig I, Aitchison KJ, McGuffin P. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 30–38

Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Posthuma D, Mandl RC, Baare WF, van Oel C, van Haren NE, Collins DL, Evans AC, Amunts K, Burgel U, Zilles K, de Geus E, Boomsma DI, Kahn RS. Genetic contributions to human brain morphology and intelligence. *J Neurosci* 2006; 26: 10235–10242

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

Jedema HP, Gianaros PJ, Greer PJ, Kerr DD, Liu S, Higley JD, Suomi SJ, Olsen AS, Porter JN, Lopresti BJ, Hariri AR, Bradberry CW. Cognitive impact of genetic variation of the serotonin transporter in primates is. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 512-522

Kandel ER, Schwartz J Harris, Jessell TM. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill Health Professions Division, 2000

Kanner AM. Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms? *Epilepsy Behav* 2004; 5: 636–644

Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 444–454

Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007, 61: 3-19

Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, Krystal JH, Gelernter J. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 673–680

Kendler KS. Anna-Monika-Prize paper. Major depression and the environment: a psychiatric genetic perspective. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 5-9

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: 899–905

Kiyohara C, Yoshimasu K. Association between major depressive disorder and a functional polymorphism of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter gene: a meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2010; 20: 49–58

Klerman GL. The current age of youthful melancholia. Evidence for increase in depression among adolescents and young adults. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 4-14

Koshimizu H, Hazama S, Hara T, Ogura A, Kojima M. Distinct signaling pathways of precursor BDNF and mature BDNF in cultured cerebellar granule neurons. *Neurosci Lett* 2010; 473: 229–232

Kraft JB, Slager SL, McGrath PJ, Hamilton SP. Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2005, 58: 374–381

- Kronenberg G, Tebartz van Elst L, Regen F, Deuschle M, Heuser I, Colla M. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 1112–1117
- Kumar A, Bilker W, Jin Z, Udupa J. Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacol* 2000; 22: 264–274
- Kupfer DJ, Frank E, Carpenter LL, Neiswanger K. Family history in recurrent depression. *J Affect Disord* 1989, 17: 113–119
- Lanfumey L, Mongeau R, Cohen-Salmon C, Hamon M. Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1174–1184
- Lange C, Irle E. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. *Psychol Med* 2004; 34: 1059–1064
- Lasky-Su JA, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133B: 110-115
- Lau JY, Goldman D, Buzas B, Hodgkinson C, Leibenluft E, Nelson E, Sankin L, Pine DS, Ernst M. BDNF gene polymorphism (Val66Met) predicts amygdala and anterior hippocampus. *NeuroImage* 2010; 53: 952–961
- Lavori PW, Warshaw M, Klerman G, Mueller TI, Leon A, Rice J, Akiskal H. Secular trends in lifetime onset of MDD stratified by selected sociodemographic risk factors. *J Psychiatr Res* 1993; 27: 95-109
- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neuroscience* 2000; 23: 155–184
- Lee HY, Kim YK. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action. *Neuropsychobiology* 2008; 57: 194–199
- Lee HY, Tae WS, Yoon HK, Lee BT, Paik JW, Son KR, Oh YW, Lee MS, Ham BJ. Demonstration of decreased gray matter concentration in the midbrain encompassing disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 2011; 133: 128–136
- Lerer B, Macciardi F. Pharmacogenetics of antidepressant and mood-stabilizing drugs: a review of candidate-gene studies and future research directions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 255–275
- Lesch KP. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 174-184
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527–1531

- Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 84-92
- Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yucel, M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review. *J Affect Disord* 2009; 117: 1–17
- Lorenzetti V, Allen NB, Whittle S, Yucel M. (2009). Amygdala volumes in a sample of current depressed and remitted depressed patients and healthy controls. *J Affect Disord* 2009; 120: 112-119
- MacMaster FP, Mirza Y, Szeszko PR, Kmiecik LE, Easter PC, Taormina SP, Lynch M, Rose M, Moore GJ, Rosenberg DR. Amygdala and hippocampal volumes in familial early onset major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 385-390
- Mamounas LA, Altar CA, Blue ME, Kaplan DR, Tessarollo L, Lyons WE. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain. *J Neurosci* 2000; 20: 771–782
- Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001; 7: 541-547
- Maron E, Tammiste A, Kallassalu K, Eller T, Vasar V, Nutt DJ, Metspalu A. Serotonin transporter promoter region polymorphisms do not influence treatment response to escitalopram in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 451–456
- Martin JH. *Neuroanatomy: Text and atlas*. New York: McGraw-Hill, 2009
- Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 73-83
- Martinowich, K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007, 10: 1089-1093
- Mathers C, Fat DM, Boerma JT. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008
- Matrisciano F, Bonaccorso S, Ricciardi A, Scaccianoce S, Panaccione I, Wang L, Ruberto A, Tatarelli R, Nicoletti F, Girardi P, Shelton RC. Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 247–254
- Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 471–481
- 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: 830–843
- McGuffin P, Katz R, Aldrich J, Bebbington P. The Camberwell Collaborative Depression Study. II. Investigation of family members. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 766–774

- McGuffin P, Knight J, Breen G, Brewster S, Boyd PR, Craddock N, Gill M, Korszun A, Maier W, Middleton L, Mors O, Owen MJ, Perry J, Preisig M, Reich T, Rice J, Rietschel M, Jones L, Sham P, Farmer AE. Whole genome linkage scan of recurrent depressive disorder from the depression network study. *Hum Mol Genet* 2005; 14, 3337–3345
- Milak MS, Parsey RV, Keilp J, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62: 397–408
- Möller HJ, Laux G, Deister A, Braun-Scharm H. *Psychiatrie und Psychotherapie: Duale Reihe*. Stuttgart: Thieme, 2009
- Molteni R, Cattaneo A, Calabrese F, Macchi F, Olivier JD, Racagni G, Ellenbroek BA, Gennarelli M, Riva MA. Reduced function of the serotonin transporter is associated with decreased. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 747–755
- Montag C, Basten U, Stelzel C, Fiebach CJ, Reuter M. The BDNF Val66Met polymorphism and anxiety: Support for animal knock-in-studies from a genetic association study in humans. *Psychiatry Res* 2010; 79: 86-90
- Montag C, Reuter M, Newport B, Elger C, Weber B. The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage* 2008; 42: 1554–1559
- Montag C, Weber B, Fliessbach K, Elger C, Reuter M. The BDNF Val66Met polymorphism impacts parahippocampal and amygdala volume in healthy humans: incremental support for a genetic risk factor for depression. *Psychol Med* 2009; 39: 1831–1839
- Morris JS, Friston KJ, Buchel C, Frith CD, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ. A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain* 1998; 121: 47–57
- Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 1998; 393: 467–470
- Moser U, Pezawas L, Kasper S. *Die Neurobiologie der Depression – im Fokus: Imaging Genetics*. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2007; 8: 35–44
- Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 852–857
- Munafò MR, Durrant C, Lewis G, Flint J. Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 211–219
- Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 2004; 4: 109–123
- Murphy DL, Li Q, Engel S, Wichems C, Andrews A, Lesch KP, Uhl G. Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull* 2001; 56: 487–494

- Murphy DL, Uhl GR, Holmes A, Ren-Patterson R, Hall FS, Sora I, Detera-Wadleigh S, Lesch K. Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders. *Genes Brain Behav* 2003; 2: 350–364
- Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 32–38
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226: 1342–1344
- Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 651–655
- Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H. BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol* 2010; 25: 237–258
- Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*. 2004; 40: 288-295
- Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 714–719
- Parashos IA, Tupler LA, Blitchington T, Krishnan KR. Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res* 1998; 84: 7–15
- Paykel ES. Depression in women. *Br J Psychiatry Suppl* 1991; 10: 22–29
- Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 411-423
- Perico CA, Skaf CR, Yamada A, Duran F, Buchpiguel CA, Castro CC, Soares JC, Busatto GF. Relationship between regional cerebral blood flow and separate symptom clusters of major depression: a single photon emission computed tomography study using statistical parametric mapping. *Neurosci Lett* 2005; 384: 265–270
- Perrez M, Baumann U. *Lehrbuch klinische Psychologie – Psychotherapie*. Bern: Huber, 2005
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8: 828-834
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Goldman AZ, Verchinski BA, Chen G, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri A,R, Weinberger DR. Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 709-716

- Phal PM, Usmanov A, Nesbit GM, Anderson JC, Spencer D, Wang, P, Helwig JA, Roberts C, Hamilton BE. Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 890–895
- Pizarro JM, Lumley LA, Medina W, Robison CL, Chang WE, Alagappan A, Bah MJ, Dawood MY, Shah JD, Mark B, Kendall N, Smith MA, Saviolakis GA, Meyerhoff JL Acute social defeat reduces neurotrophin expression in brain cortical and subcortical areas in mice. *Brain research* 2004; 1025: 10–20
- Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 24–32
- Porter RJ, Gallagher P, Watson S, Young AH. Corticosteroid-serotonin interactions in depression: a review of the human evidence. *Psychopharmacology* 2004; 173: 1–17
- Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, Lupien S, Evans AC. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 2000; 10: 433–442
- Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, Palm K, Timmusk T. Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics* 2007; 90: 397–406
- Ren-Patterson RF, Cochran LW, Holmes A, Sherrill S, Huang SJ, Tolliver T, Lesch KP, Lu, B, Murphy DL. Loss of brain-derived neurotrophic factor gene allele exacerbates brain monoamine deficiencies and increases stress abnormalities of serotonin transporter knockout mice. *J Neurosci Res* 2005; 79:756–771
- Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996; 273: 1516–1517
- Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *Jama* 2009; 301: 2462-2471
- Rogers MA, Kasai K, Koji M, Fukuda R, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, Kato N Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res* 2004; 50: 1–11
- Roiser JP, de Martino B, Tan GC, Kumaran D, Seymour B, Wood NW, Dolan RJ (2009). A genetically mediated bias in decision making driven by failure of amygdala control. *J Neurosci* 2009; 29: 5985–5991
- Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 21-26
- Ruhe HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 331–359

Rumajogee P, Madeira A, Verge D, Hamon M, Miquel MC. Up-regulation of the neuronal serotonergic phenotype in vitro: BDNF and cAMP share Trk B-dependent mechanisms. *J Neurochem* 2002; 83: 1525–1528

Rupprecht R, Hampel H, Rupprecht-Hampel. *Lehrbuch der Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges, 2006

Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Response to lithium prophylaxis: interaction between serotonin transporter and BDNF genes. *Am J Med Genet* 2007; 144B: 820–823

Sacher J, Neumann J, Funfstuck T, Soliman A, Villringer A, Schroeter ML. Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional. *J Affect Disord* 2012; 140:142-148

Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Herrero R, Arango C, Corcoran P, Morales B, Bascaran MT, Alvarez V, Coto E, Paredes B, Fernandez JM, Bobes J. Interactions between functional serotonergic polymorphisms and demographic. *Psychiatr Genet* 2010; 20: 171–178

Salokangas RK, Cannon T, Van ET, Ilonen T, Taiminen T, Karlsson H, Lauerma H, Leinonen KM, Wallenius E, Kaljonen A, Syvalahti E, Vilkmann H, Alanen A, Hietala J Structural magnetic resonance imaging in patients with first-episode schizophrenia, psychotic and severe non-psychotic depression and healthy controls. Results of the schizophrenia and affective psychoses (SAP) project. *Br J Psychiatry* 2002; 43: 58-65

Savitz JB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 2009; 164: 300-330

Scherk H, Gruber O, Menzel P, Schneider-Axmann T, Kemmer C, Usher J, Reith W, Meyer J, Falkai P. 5-HTTLPR genotype influences amygdala volume. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 212–217

Sen S, Burmeister M, Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 127B: 85–89

Sen S, Nesse RM, Stoltenberg SF, Li S, Gleiberman L, Chakravarti A, Weder AB, Burmeister M. A BDNF coding variant is associated with the NEO personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 397–401

Sheikh HI, Hayden EP, Singh SM, Dougherty LR, Olino TM, Durbin CE, Klein DN. An examination of the association between the 5-HTT promoter region polymorphism and depressogenic attributional styles in childhood. *Pers Individ Dif* 2008; 45: 425–428

Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 651–658

Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22: 3251–3261

- Slagboom PE, Meulenbelt I. Organisation of the human genome and our tools for identifying disease genes. *Biol Psychol* 2002; 61: 11–31
- Smeraldi E, Serretti A, Artioli P, Lorenzi C, Catalano M. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: possible pharmacogenetic implications of rare variants. *Psychiatr Genet* 2006; 16: 153–158
- Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di BD, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 508–511
- Smith GS, Lotrich FE, Malhotra AK, Lee AT, Ma Y, Kramer E, Gregersen PK, Eidelberg D, Pollock BG. Effects of serotonin transporter promoter polymorphisms on serotonin function. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2226–2234
- Strachan T, Read AP. *Molekulare Humangenetik*. Heidelberg: Elsevier Spektrum Akad. Verl., 2005
- Strauss J, Barr CL, George CJ, Devlin B, Vetro A, Kiss E, Baji I, King N, Shaikh S, Lanktree M, Kovacs M, Kennedy JL. Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood-onset mood disorder: confirmation in a Hungarian sample. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 861–867
- Sublette ME, Baca-Garcia E, Parsey RV, Oquendo MA, Rodrigues SM, Galfalvy H, Huang YY, Arango V, Mann JJ. Effect of BDNF val66met polymorphism on age-related amygdala volume changes in. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1652–1655
- Suchanek R, Owczarek A, Kowalczyk M, Kucia K, Kowalski J. Association between C-281A and val66met functional polymorphisms of BDNF gene and. *J Mol Neurosci* 2011; 43: 524–530
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1552–1562
- Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005; 4: 141–194
- Tamburo RJ, Siegle GJ, Stetten GD, Cois CA, Butters MA, Reynolds C3rdF, Aizenstein HJ. Amygdalae morphometry in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 837–846
- Tang Y, Wang F, Xie G, Liu J, Li L, Su L, Liu Y, Hu X, He Z, Blumberg HP. Reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naive females with major depressive disorder: A voxel-based morphometric magnetic. *Psychiatry Res* 2007; 156: 83–86
- Telner JJ, Singhal RL. Psychiatric progress. The learned helplessness model of depression. *J Psychiatr Res* 1984; 18: 207–215
- Teng HK, Teng KK, Lee R, Wright S, Tevar S, Almeida RD, Kermani P, Torkin R, Chen ZY, Lee FS, Kraemer RT, Nykjaer A, Hempstead BL. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75NTR and sortilin. *J Neurosci* 2005; 25: 5455–5463

Thapar A, McGuffin P. A twin study of depressive symptoms in childhood. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 259–265

Trepel, M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München: Urban & Fischer, 2005

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

Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the aetiology of mental illness: review and methodological analysis. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 131–146

Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 18–22

van Eijndhoven, P, van Wingen G, van Oijen K, Rijpkema M, Goraj B, Jan Verkes R, Oude Voshaar R, Fernandez G, Buitelaar J, Tendolkar I. Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 812-818

Verhagen M, van der Meij A, van Deurzen PA, Janzing JG, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, Franke B. Meta-analysis of the BDNF Val66Met polymorphism in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 260–271

Vollmert C, Tost H, Brassens S, Jatzko A, Braus DF. Depression and modern neuroimaging. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2004; 72: 435–445

Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 923–929

Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, Lesch KP, Murphy DL. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 224–226

Wichers M, Kenis G, Jacobs N, Mengelers R, Derom C, Vlietinck R, van Os J. The BDNF Val(66)Met x 5-HTTLPR x child adversity interaction and depressive symptoms: An attempt at replication. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 120-123

Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 357-376

Wittchen HU, Hoyer J. *Klinische Psychologie & Psychotherapie Heidelberg*: Springer-Medizin-Verl., 2006

Yang J, Siao CJ, Nagappan G, Marinic T, Jing D, McGrath K, Chen ZY, Mark W, Tessarollo L, Lee FS, Lu B, Hempstead BL. Neuronal release of proBDNF. *Nat Neurosci* 2009; 12: 113–115

- Yasoshima Y, Yamamoto T, Kobayashi K. Amygdala-dependent mechanisms underlying memory retrieval of conditioned taste. *Chem Senses* 2005; 30 : i158-159
- Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Dev Neurobiol* 2010; 70: 304–322
- Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, Lin CH, Hong CJ. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 1115–1119
- Zobel A, Nickel T, Sonntag A, Uhr M, Holsboer F, Ising M. Cortisol response in the combined dexamethasone/CRH test as predictor of relapse. *J Psychiatr Res* 2001; 35: 83–94
- Zobel A, Maier W. Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders. *Der Nervenarzt* 2004; 75: 205–214
- Zobel A, Jessen F, von Widdern O, Schuhmacher A, Hofels S, Metten M, Rietschel M, Scheef L, Block W, Becker T, Schild HH, Maier W, Schwab SG. Unipolar depression and hippocampal volume: impact of DNA sequence variants of the glucocorticoid receptor gene. *Am J Med Genet* 2008; 147B: 836-843
- Zou YF, Ye DQ, Feng XL, Su H, Pan FM, Liao FF. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacology* 2010; 20: 535-544
- Zubenko GS, Maher B, Hughes H3rdB, Zubenko WN, Stiffler JS, Kaplan BB, Marazita ML. Genome-wide linkage survey for genetic loci that influence the development of depressive disorders in families with recurrent, early-onset, major depression. *Am J Med Genet* 2003; 123B: 1–18

Danksagung

Besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Zobel für die gute Zusammenarbeit, die hilfreichen Anregungen und die stets zuverlässige Betreuung. Ganz herzlich danken möchte ich auch Frau Dr. Anna Aller geb. Schuhmacher, die durch ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft und äußerst kompetente Unterstützung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Für die Beratung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Herrn Dr. Rolf Fimmers. Danken möchte ich außerdem allen Kollegen, die an der Datensammlung und -eingabe sowie der Auswertung beteiligt waren. Auch bei den Patienten und Kontrollpersonen, die bereit waren, an dieser Studie teilzunehmen, bedanke ich mich sehr herzlich.

Meiner Familie bin ich sehr dankbar dafür, dass sie mir das Studium ermöglicht und mich zur Promotion ermutigt hat. Besonders meiner Mutter möchte ich dafür danken, dass sie immer an mich geglaubt und mich stets zum Weitermachen motiviert hat.

Ein herzlicher Dank gebührt außerdem meiner Schwester Stephanie und meinem Mann David für ihren ausdauernden Einsatz beim Korrekturlesen dieser Arbeit. Ihre hilfreichen Tipps und Anregungen haben die Korrektur dieser Arbeit wesentlich erleichtert.