

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. Tilo Kircher

**Arbeitsgedächtnisleistung und genotypische
Varianz bei remittierter Depression**

-

eine fMRT-Studie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Christine Kathrin Minichmayr
(geb. Pachur)
aus Aachen

- Marburg, 2012 -

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am
26.03.2013

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Matthias Rothmund

Vorsitzender: Prof. Dr. Andreas Mahnken

Betreuer: Prof. Dr. Carsten Konrad

1. Korreferentin: Prof. Dr. Annette Becker

Arbeitsgedächtnisleistung und genotypische Varianz bei remittierter Depression - eine fMRT-Studie

Christine Kathrin Minichmayr

Zusammenfassung

Hintergrund: Kognitive Defizite in der akuten Phase einer Depression sind hinreichend belegt, sowohl empirisch als auch durch Bildgebungsstudien (Nair et al. 1999, Harvey et al. 2004). Kaum erforscht ist, ob neuronale Auffälligkeiten nachweisbar sind, wenn die depressive Symptomatik zurückgegangen ist. Die vorliegende fMRT-Studie ist eine der wenigen, die remittierte Patienten untersucht. Besonderes Augenmerk liegt auf Gehirnarealen, die in der akuten Phase während Arbeitsgedächtnisaufgaben hyperaktiviert sind: Der präfrontale Kortex und das anteriore Cingulum (Fossati et al. 2002).

Heutzutage geht man von einer multifaktoriellen Genese depressiver Symptomatik aus. Es gibt Hinweise darauf, dass verschiedene genetische Polymorphismen Vulnerabilitätsmarker darstellen. Kandidatengene sind folgende: Der funktionelle Polymorphismus in der Promotorregion des 5HTTLPR-Gens (Hariri et al. 2002), der funktionelle Polymorphismus des Serotoninrezeptors 5HT_{1A} (Domschke et al. 2006), Allelvarianten in der Promotorregion des MAO-A-Gens (Brummett et al. 2007) und der funktionelle Einzelnukleotidpolymorphismus Val/Met im COMT-Gen (O'Hara et al. 1998).

Fragestellung: Es gilt zu überprüfen, ob neuronale Auffälligkeiten auch in Remission belegbar sind und ob ein Zusammenhang der hypothetischen „Depressionsmarker“ 5HTTLPR, 5HT_{1A}, MAO-A und COMT mit der Erkrankung aufgezeigt werden kann.

Material und Methoden: 28 remittierte Patienten mit depressivem Syndrom und 28 sorgfältig gematchte Kontrollprobanden wurden rekrutiert. Es wurde eine fMRT-Messung mit geblocktem n-zurück-Paradigma (0-, 1- und 2-zurück) durchgeführt. Anschließend wurde Blut abgenommen und die Genetikanalyse ausgeführt. Die funktionellen Daten wurden mittels SPM 5 Software ausgewertet. Die statistische Datenerhebung erfolgte mit der SPSS 18.0 Software.

Ergebnisse: Alle Probanden aktivierten während der n-zurück-Aufgabe ein für das verbale Arbeitsgedächtnis typisches fronto-parietales Netzwerk. Patienten wiesen verglichen mit den Kontrollprobanden bei vergleichbarer Leistung signifikant vermehrte Aktivierung im Cingulum auf. Träger der Risikoallele des HTTLPR-Polymorphismus zeigten gegenüber Nichtrisikoallelträgern ebenso eine Hyperaktivierung im cingulären

Kortex. Auch bei gesonderter Betrachtung der Kontrollprobandengruppe spiegelte sich der Effekt Risikoallelträger als gesteigerte cinguläre Aktivierung wider. Der funktionelle Polymorphismus 5HT_{1A} hatte keine signifikante Auswirkung auf die neuronale Aktivierung. Aufgrund ungleicher Allelverteilungen innerhalb der Stichprobe wurden die Analysen zu den Polymorphismen COMT Val/Met und MAO-A VNRT nicht weitergeführt.

Fazit: Im Vergleich zu Patienten in der akuten Phase der Erkrankung weisen remittierte Patienten im Cingulum ebenfalls eine Hyperaktivierung auf, während der PFC nicht vermehrt aktiviert ist. Diese Resultate sprechen entweder für eine langsamere Normalisierung in den limbischen Strukturen oder für eine bleibende oder für eine vorbestehende neuronale Auffälligkeit. Gesunde Kontrollprobanden mit den HTTLPR-Risikoallelen weisen ähnliche Hyperaktivierungen auf. Diese Ergebnisse legen nahe, dass der HTTLPR-Polymorphismus einen Vulnerabilitätsmarker für die Entstehung depressiver Symptomatik darstellt.

Abstract

Background: Cognitive impairments in the acute state of Major Depressive Disorder (MDD) are well documented both in behavioral as well as in fMRI studies (Nair et al. 1999, Harvey et al. 2004). Less well known is, whether cognitive abnormalities remain, when depressive symptoms improve. This study is one of only a few that examine remitted patients. Special interest lies on areas that were activated during working memory tasks in the acute state: The prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex (Fossati et al. 2002).

Today it is assumed that MDD has a multifactorial genesis. There is evidence that special genetic polymorphisms have influence on the formation of the disease. Candidate genes are the following polymorphisms: 5HTTLPR (Hariri et al. 2002), 5HT_{1A} (Domschke et al. 2006), MAO-A (Brummett et al. 2007) and COMT (O'Hara et al. 1998).

We investigated whether neuronal changes are also verifiable in remission and if there is a connection between MDD and the candidate genes 5HTTLPR, 5HT_{1A}, MAO-A and COMT.

Methods and material: 28 fully remitted unipolar MDD patients and 28 healthy control subjects were recruited. They performed a verbal working memory task (0-, 1-, 2-back paradigm) during fMRI measurement. Afterwards a blood sample was taken for genetic analysis. The functional data was analyzed by SPM 5 software. Statistics were performed with SPSS 18.0 software.

Results: All participants activated a fronto-parietal network during the n-back task and showed intensifying activation with increasing memory load. Patients compared to controls revealed stronger activation in the cingulate cortex. HTTLPR risk allele carriers also showed a hyperactivation in this area. This effect was consistent observing the control group only. The 5HT_{1A} polymorphism did not have a significant effect on the neuronal activation. Analysis of the COMT and MAO-A polymorphisms were stopped because of the dissimilar allelic distribution within our study sample.

Conclusion: Compared to patients in the acute episode remitted patients revealed as well a significantly stronger activated cingulate cortex, but no hyperactivation in the PFC. These findings indicate either a different speed of normalization in prefrontal and limbic cortices, or a preexisting neural abnormality or a persisting change. Control subjects with the HTTLPR risk alleles showed similar abnormalities. This suggests that these alleles are risk factors for MDD.

Für meinen Vater Dieter Pachur,
der sein Leben der Wissenschaft
gewidmet hat.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	III
Widmung	IV
Inhaltsverzeichnis	V
1.0 Einleitung	1
1.1 Depression	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	1
1.1.3 Pathogenese.....	1
1.1.4 Symptomatik	2
1.1.5 Diagnostik	4
1.1.6 Therapie.....	4
1.1.7 Remission.....	6
1.2 Das Gedächtnis	7
1.2.1 Grundlagen.....	7
1.2.2 Spezifische Gedächtnisforschung	8
1.3 Gedächtnis und akute Depression	12
1.4 Gedächtnis und remittierte Depression	14
1.5 Depression und Genetik	16
1.5.1 Rolle der Kandidatengene aus dem Serotoninmetabolismus	17
Biosynthese	17
Vorkommen und Funktion	18
Genetik	19
HTTLPR („Serotonin-transporter-linked-polymorphic-region“).....	19
5HT _{1A}	20
1.5.2 Rolle der Kandidatengene aus dem Dopaminmetabolismus.....	21
Biosynthese	21
Vorkommen	21
MAO-A (“Monoaminoxidase- A”)	22
COMT (Catechol-O-Methyltransferase).....	24
1.6 Hypothesen	26
1.6.1 Arbeitsgedächtnis	26
Behavioral	26

Bildgebung	27
1.6.2 Genetik	27
HTTLPR.....	27
5HT _{1A}	28
MAO	28
COMT	28
2.0 Methoden	30
2.1 Studienvoraussetzungen.....	30
2.1.1 Einschlusskriterien	30
2.1.2 Rekrutierung.....	31
2.2 Psychometrische Skalen.....	32
2.3 Studienteilnehmer.....	33
2.3.1 Patienten.....	33
2.3.2 Kontrollprobanden	34
2.4 Zeitlicher Ablauf.....	34
2.5 Funktionelle Bildgebung.....	35
2.5.1 Technik.....	35
2.5.2 Aufbau (fMRT)	35
2.5.3 Das Paradigma n-zurück	37
2.5.4 Scanvorgang	38
2.6 Laborchemische Genotypisierung	39
2.6.1 Entnahme.....	39
2.6.2 Analyse.....	39
2.6.3 Aufteilung in Risikogruppen.....	41
HTTLPR.....	41
5HT _{1A}	42
COMT	42
MAO	42
2.7 Datenanalyse.....	43
2.7.1 SPSS	43
2.7.2 Verhaltensdaten.....	43
2.7.3 SPM.....	44
2.8 Einschränkungen	46

3.0 Ergebnisse	47
3.1 Gruppendifinition	47
3.1.1 Genetikdaten	48
3.2 Soziodemografische Daten	48
3.3 Verhaltensdaten	51
3.3.1 HTTLPR- Stichprobe	52
3.3.2 5HT _{1A} - Stichprobe	52
3.4 fMRT-Daten	52
3.4.1 Patienten- und Kontrollprobandengruppe	52
3.4.2 HTTLPR	54
Patienten gegenüber Kontrollprobanden	54
Risiko gegenüber Nichtrisiko	56
Kontrollprobanden: Risiko gegenüber Nichtrisiko	57
3.4.3 HT _{1A}	59
Patienten gegenüber Kontrollprobanden	59
Risiko gegenüber Nichtrisiko	60
Patientengruppe: Risiko gegenüber Nichtrisiko	61
4.0 Diskussion	62
4.1 Fragestellung	62
4.2 Studiendesign	62
4.3 Ergebnisse	64
4.3.1 Cingulum	65
4.3.2 Genetikdaten	66
Allelverteilung und Risikogruppendefinition	66
Der Serotonintransporter	68
Der Autorezeptor	70
5.0 Schlussfolgerung und Ausblick	71
Anhang	73
Anhang A	73
A.1 Theoretische Hintergründe MRT	73
A.1.1 Physikalische Grundlagen	73
A.1.2 Messesequenzen	78
A.1.3 fMRT	80
A.2 Das Paradigma	82

Anhang B	83
Anhang C	84
C.1 BDI.....	84
C.2 HAMD (HDRS).....	87
C.3 MWT-B.....	90
C.4 Edingburgh Handness Inventory	91
Anhang D	92
D.1 Verhaltensdatenstatistik: ANOVAs.....	92
D.2 Soziodemografische Daten	96
Quellenverzeichnis	98
Abbildungsverzeichnis	109
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Verzeichnis akademischer Lehrer	110
Danksagung	111
Ehrenwörtliche Erklärung	111

1.0 Einleitung

1.1 Depression

1.1.1 Definition

Umgangssprachlich versteht man unter Depression (von lateinisch „deprimere“, niederdrücken) einen niedergeschlagenen Gemütszustand. In der Psychiatrie gehört die Krankheit Depression zu dem Gebiet der affektiven Störungen. Darunter versteht man Erkrankungen, bei denen es zu Schwankungen der Stimmung und des Antriebs kommt. Bei der unipolaren Depression sind die Hauptsymptome gedrückte Stimmung, Interessenverlust und emotionale Leere verbunden mit verringertem Antrieb. In der Klinik wird von depressiver Episode oder rezidivierender depressiver Störung gesprochen.

1.1.2 Epidemiologie

20% der Bevölkerung leiden einmal im Leben an einer depressiven Episode, 10-15% der Erkrankten begehen Selbstmord (H.-J. Möller et al. 2005). Zurzeit sind mehr als 121 Millionen Menschen weltweit an Depression erkrankt. Eine Auswertung der Weltgesundheitsorganisation (WHO, „World Health Organisation“) ergab, dass die Krankheit im Jahr 2000 den vierten Platz einer weltweiten Rangliste für verlorene Lebensjahre durch Krankheit und Behinderung (DYLA¹) einnahm. Anhand des Zahlenverlaufs 1990 lässt sich berechnen, dass 2020 die Diagnose „Depression“ den zweiten Platz auf dieser Liste einnehmen wird (WHO 2009). Diese Zahlen verdeutlichen den hohen und wachsenden Stellenwert der Erkrankung in unserer Gesellschaft.

1.1.3 Pathogenese

Man geht heutzutage davon aus, dass die Erkrankung multifaktoriell bedingt ist. Es wirken individuelle Vulnerabilitätsfaktoren mit äußeren Faktoren zusammen und bewirken die Entstehung depressiver Symptomatik. Durch Zwillingsstudien fand man heraus, dass die Veranlagung für die Erkrankung vererbbar ist (McGuffin et al. 1996). Wenn bestehende genetische Prädisposition und Umweltfaktoren wie zurückliegende persönliche Erlebnisse und aktuelle Ereignisse zusammenspielen, tritt die Symptomatik

¹ „Disability-adjusted life years“ entspricht der Anzahl Lebensjahre, in denen eine Person an einer Behinderung leidet.

auf. Es existieren mehrere psychologische Theorien zur Depressionsentstehung wie das Modell der erlernten Hilflosigkeit nach Seligman², der kognitiven Realitätsverzerrungen beim Beck Depressionsmodell³, der operanten Konditionierung nach Lewinsohn⁴ und psychoanalytische Ansätze (Hautzinger et al. 2003). Zu wenig Tageslicht steht ebenfalls in der Diskussion, für saisonal schwankende Depressionen verantwortlich zu sein. Ein Zusammenhang mit zerebralen Konzentrationsveränderungen von Neurotransmittern (vor allem Serotonin und Noradrenalin) gilt inzwischen als belegt (Coppen et al. 1967). Unklar ist jedoch, ob die Veränderungen Ursache oder Wirkung der Erkrankung sind. Eine erhöhte Konzentration von Glukokortikoiden im Urin depressiver Patienten spricht für eine Störung der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse als Ausdruck einer andauernden Stimulation durch chronischen Stress (Mitchell et al. 2007). Einige Erreger (Streptokokken, Bornaviren) werden mit der Pathogenese in Verbindung gebracht. Auch nach der Einnahme, oder dem Absetzen, spezieller Medikamente wie Antikonvulsiva, Glukokortikoide, Antibiotika, Betablocker oder Zytostatika wird von depressiver Symptomatik berichtet (Karow et al. 2007).

1.1.4 Symptomatik

Nach dem aktuell geläufigen Klassifikationssystem ICD-10⁵ fasst man affektive Störungsbilder in Untergruppen mit einheitlicher Symptomatik zusammen:

- a) Manische Episode (F 30): In der Manie kommt es zu übersteigertem Selbstwertgefühl, Bewegungsdrang und z. T. psychomotorischer Unruhe.
- b) Bipolare affektive Störung (F 31): Diese Form bezeichnet den Wechsel zwischen depressiven und manischen Episoden.
- c) Depressive Episode (F 32) und rezidivierende depressive Episode (F 33): Hauptsymptome sind gedrückte Stimmung, Interessenverlust und verringerte Freude an Aktivitäten über mindestens 2 Wochen, dazu kommen mindestens vier weitere Depres-

² Das Modell der erlernten Hilflosigkeit nach Seligman beruht auf der Annahme, dass Menschen, die in Lebenssituationen Hilflosigkeit und Mutlosigkeit erfahren haben, in neuen Situation nicht fähig sind, aktiv negative Auswirkungen abzuwenden.

³ Aaron T. Beck gilt als Begründer des Kognitivismus, der im Gegensatz zur behavioralen Psychologie mit kognitiven Abläufen des Patienten arbeitet wie Erkenntnis, Verstehen und Verhaltensänderung.

⁴ Unter operante Konditionierung versteht man die Lernstrategie, dass ursprünglich spontanes Handeln durch dessen Konsequenz später zielgerichtet benutzt wird. Lewinsohn's Theorie besagt, dass Depression durch zu wenig positive Verstärker entsteht.

⁵ Die „Internationale Klassifikation der Krankheiten“ (ICD 10) dient der Verschlüsselung und Kategorisierung ambulanter und stationärer Krankheiten. Die 10 steht für die 10. Revision des Systems (www.who.com).

sionssymptome (siehe unten), die täglich oder permanent in den zwei Wochen vorhanden sein müssen. Patienten erkranken einmal im Leben oder rezidivierend an depressiven Episoden. Man unterscheidet hier noch leichte, mittelgradige und schwere depressive Episoden, mit oder ohne psychotische Symptome.

d) Anhaltend affektive Störung (F 34): Z. B. Zylothyme Störung (F 34.0): Patienten leiden an Stimmungsschwankungen, die die Bedingungen weder der depressiven Episode noch der manischen Störung komplett erfüllen, bzw. dysthyme Störung (F 34.1): Hier kommt es zu einer depressiven Verstimmung über mindesten 2 Jahre, die aber die Kriterien einer depressiven Episode (F 32 oder F 33) nicht vollständig erfüllt.

e) Andere affektive Störungen (F 38)

f) Nicht näher bezeichnete affektive Störung (F 39).

Patienten, die die genannten Kriterien in der Anamnese erfüllen, zur Zeit aber keine Symptome aufweisen, gelten als remittiert, z. B. rezidivierend depressive Störung, gegenwärtig remittiert (F 33.4).

Häufige Symptome, die eine depressive Episode prägen, sind:

- gedrückte Stimmung, die teilweise morgens oder abends stärker ausgeprägt ist
- fehlendes Interesse und Freudlosigkeit an Aktivitäten und Vergnügungen
- fehlender Antrieb
- emotionale Leere und andauerndes Elendigkeitsgefühl
- Traurigkeit, Verzweiflung und Hoffnungslosigkeit, negative Zukunftserwartung
- geringes Selbstwertgefühl, übertriebene Schuldgefühle und Verarmungswahn
- Müdigkeit und Schlafstörungen (Einschlaf-, oder Durchschlafstörungen)
- Veränderung des Appetits und des Körpergewichtes (meist Abnahme, aber zum Teil auch Zunahme)
- psychomotorische Unruhe
- gehemmtes Denken und Handeln, langsamer Gedankengang, Unentschlossenheit und Konzentrationsstörungen
- verringerte Libido
- körperliche Beschwerden
- Lichtempfindlichkeit, Verblassen des Geschmacks- und Geruchsempfinden
- wiederkehrende Todesgedanken, Suizidgedanken und Versuche.

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die an einer depressiven Episode (F 32) oder einer rezidivierenden depressiven Episode (F 33) gelitten

haben. Der Zeitpunkt der Messung schloss sich direkt an ihren stationären Aufenthalt an oder erfolgte in der letzten Woche ihrer stationären Behandlung. Die Patienten befanden sich am Messtermin in Remission (F 33.4).

1.1.5 Diagnostik

Zur Diagnosestellung einer depressiven Episode stehen zurzeit verschiedene Fremd- und Selbstbewertungsskalen zur Verfügung, die die genannten Symptome und deren Schweregrad einordnen. Dabei wird entweder der Patient interviewt und der Interviewführer trägt die Antworten in die vorgegebenen Skalen ein oder der Patient bewertet subjektiv selbst die abgefragten Symptome in Form vorformulierter Antworten oder Skalen. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Diagnoseverfahren werden im Methodenteil ausführlich erläutert.

1.1.6 Therapie

Die Behandlung einer depressiven Episode richtet sich nach ihrem Schweregrad. Viele Patienten können ambulant behandelt werden, während andere stationär aufgenommen werden müssen, bei akuter Selbstgefährdung zusätzlich auf einer geschlossenen Abteilung. Fester Bestandteil der Therapie ist die Psychotherapie. Medikamentös stehen inzwischen zahlreiche Mittel verschiedener Substanzklassen zur Verfügung. Mit einer kombinierten Therapie erreichen 60-80% der Patienten die Remission. Bei einer therapieresistenten Depression kann eine Elektrokrampftherapie⁶ (EKT) eine sinnvolle Anwendung sein, um den Status zu durchbrechen. Viele Patienten sprechen nach einer EKT wieder auf Medikamente an. Verfahren wie Lichttherapie, Schlafentzugstherapie, Selbsthilfegruppen, Ernährungsberatung, Arbeits- und Sporttherapie ergänzen die konventionellen Ansätze.

Zur Pharmakotherapie der Depression finden Medikamente verschiedener Substanzklassen Anwendung:

1) Klassische Antidepressiva: Trizyklische Antidepressiva und tetrazyklische Antidepressiva sind nicht nach ihrer Funktion, sondern nach ihrer chemischen Struktur benannt. Die große Gruppe der trizyklischen hat drei gewünschte Wirkungen: Sedierung (nach einer Woche), Antriebssteigerung (nach zwei Wochen) und als Hauptwirkung

⁶ Bei der Elektrokrampftherapie (EKT) oder Elektrokonvulsionstherapie wird durch einen elektrischen Stimulus am Kopf des narkotisierten Patienten ein epileptischer Anfall ausgelöst.

Stimmungsaufhellung (nach drei Wochen). Biochemisch bewirken sie bei kurzfristiger Einnahme eine Wiederaufnahmehemmung der Monoamine Noradrenalin, Serotonin und Dopamin aus dem synaptischen Spalt⁷, langfristig eingenommen finden Veränderungen zentraler Rezeptoren statt (alpha, beta, GABAerge). Häufige unerwünschte Wirkungen entstehen durch anticholinerge Effekte, Reduktion der zerebralen Krampfschwelle, Kardiotoxizität, allgemeine sowie allergische Reaktionen. Beispiele der häufig eingesetzten Substanzen sind Amitriptylin, Desimipramin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin und Trimipramin. Die tetrazyklischen Substanzen (wie Maprotilin, Mianserin) wirken stimmungsaufhellend und sedierend. Aufgrund ihrer engen Verwandtschaft mit den trizyklischen, werden sie oft unter einer Gruppe (TCA) zusammengefasst. MAO-Hemmer (Moclobemid, Tranylcypromin) vermindern durch selektive Blockade des Enzyms Monoaminoxidase A den Abbau der monoaminergen Transmitter und wirken so indirekt sympathomimetisch. Trotz ihrer effektiven antidepressiven Potenz, werden sie aufgrund hoher unerwünschter Wirkungen nicht als erste Medikamentenwahl eingesetzt.

2) Modernere Antidepressiva: Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) hemmen selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Ihre antidepressive Wirksamkeit ist mit der der TCA vergleichbar, jedoch sind sie besser verträglich. Daher sind sie Mittel der Wahl, gemeinsam mit den beiden nichtselektiven Serotonin und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (NSRIs) Venlafloxin und Mirtazepin. Vertreter der SSRIs sind Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertalin. Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI) wie Viloxazin setzen am Noradrenalintransporter an. NSRIs wirken vor allem anxiolytisch, über Serotonin- und Noradrenalinabbauhemmung. Nebenwirkungen sind selten. Mirtazepin hat aber bekannte sedierende und appetitsteigernde Effekte. Es besteht zusätzlich eine α_2 -Blockade.

3) Atypische Antidepressiva: Trazodon ist eigentlich ein SSRI, wirkt aber auch an α_2 - und 5HT_{2A}-Rezeptoren und kann zu kardiogenen Veränderungen führen. Johanniskraut ist ein pflanzliches Antidepressivum, das den serotonergen Effekt der SSRIs verstärkt. Ein weiteres Antidepressivum stellt das Salz Lithium dar. Der Wirkmechanismus ist nicht genau bekannt. Es wirkt antimanisch und phasenstabilisierend, sodass es zur Stabilisierung und Prophylaxe bei bipolaren Störungen eingesetzt wird. Unerwünschte Wirkungen treten meist am zentralen Nervensystem, an Niere und im Gastrointestinal-

⁷ Zu den molekularen Wirkmechanismen: siehe 1.5.1 und 1.5.2

trakt auf. Bei jeder Therapie mit Antidepressiva muss das Blutbild kontrolliert und auf bekannte unerwünschte Wirkungen, bzw. deren Manifestationen geachtet werden. Bei schweren Depressionen sind auch Kombinationen der einzelnen Medikamente effektiv im Einsatz. Die Serotonin-Vorläufersubstanzen L-Tryptophan und 5-Hydroxy-Tryptophan können die antidepressive Wirkung unterstützen. Sackheim et al. beschreibt, dass 20-40% unipolar und bipolar depressiver Patienten nicht auf ihre Ersttherapie ansprechen. Er bemängelt, dass die Therapiewahl auf Empirie beruht. Er fordert individuellere Vorgehensweise und die Installation eines genormten Medikamentencodierungssystems mit Beachtung des verwendeten Wirkstoffes, der Dosis und der Dauer der Anwendung, um lange „Probephasen“ und die Falschdiagnose „therapieresistente Depression“ zu vermeiden (Sackheim et al. 2001). Auch Sander et al. notiert familiär bedingte Risikofaktoren der Erkrankung und kritisiert die empirisch gewonnenen Therapieerkenntnisse (Sander et al. 2005). Er hält eine individuellere Anwendung der Medikamente für notwendig. Frühere Studien erstellten einen Zusammenhang zwischen genetischen Risikogenen und dem Ansprechen auf unterschiedliche Medikamente. Hier spielen vor allem Polymorphismen eine Rolle, die in den Serotoninstoffwechsel involviert sind (Baune et al. 2008). Die unterschiedliche Wirkung der Substanzen bei den Patienten lässt darauf schließen, dass die Erkrankung von individuellen molekularen Mustern bestimmt wird. Die Kenntnis der unterschiedlichen prädisponierenden Polymorphismen könnte die Therapiefindung erleichtern.

1.1.7 Remission

Ziel aller Therapieformen ist die Remission, das temporäre oder dauerhafte Nachlassen der Symptome des Patienten. Trotz wiederhergestellten körperlichen und geistigen Fähigkeiten, können Residuen wie kognitive Defizite persistieren (Austin et al. 2001, Paelecke-Habermann et al. 2005). Ein geläufiges Mittel zur Beurteilung des Symptomrückgangs ist die „Hamilton Depression Rating Scale“ (siehe 2.2).

Dauert die Remission über 6 Monate an, so spricht man von der Genesung des Patienten und bei erneuter depressiver Symptomatik von einem Krankheitsrezidiv. Früheres Wiederauftreten von Symptomen nennt man einen Rückfall. Persistieren einige Symptome, so handelt es sich um eine partielle Remission (Möller et al. 2002).

Wie hoch die Erfolgsquote ist, wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Bei der Einschätzung muss auch die Dauer der Remission beachtet werden. Denn über einen längeren Zeitraum, erleiden mehr Patienten einen Rückfall, beziehungsweise ein Re-

zidiv. Einige Patienten erreichen nie die Remission. Untersuchungen mit pharmakologischer Therapie berichten von 70-80% remittierter Patienten. Verlaufsstudien nach längeren Intervallen gehen davon aus, dass ein Drittel die komplette Remission erreicht (Tranter et al. 2002).

1.2 Das Gedächtnis

1.2.1 Grundlagen

Das menschliche Gedächtnis kann man unter zeitlichem Aspekt in 3 Teile gliedern: Das sensorische Gedächtnis, das Arbeitsgedächtnis und das Langzeitgedächtnis (siehe Abbildung 1.1). Wird Aufmerksamkeit auf einem vom sensorischen Gedächtnis aufgenommenen Reiz gelenkt, so wird er weitergeleitet in das Arbeitsgedächtnis. Ohne gewonnene Aufmerksamkeit, durch Verstreichen von Zeit und durch neue Sinnesreize gehen die Reizinformationen verloren. Das Arbeitsgedächtnis bedient sich sogenannter „Chunks“ (= Informationseinheiten), um Informationen zu strukturieren. Durch Encodieren (Lernen neuer Informationen und Einspeichern) und Konsolidieren (Bewahren durch regelmäßigen Abruf) gelangt die elaborierte Information ins Langzeitgedächtnis, von wo sie durch Reproduktion und Rekonstruktion wieder abgerufen werden kann (Erinnern). Misslingt das Erinnern, sind unangemessenes Encodieren, Interferenz oder nicht zueinander passendes Encodieren und Abrufen die Gründe.

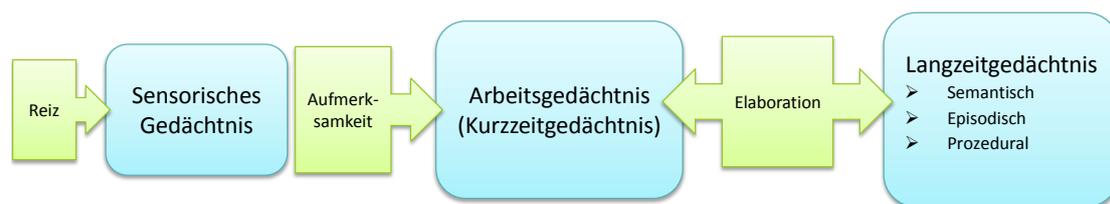


Abbildung 1.1 Schematische Darstellung des Gedächtnisses

Im Arbeitsgedächtnis werden akustische, visuelle und semantische Informationen bewusst bearbeitet, in Informationseinheiten verpackt und länger (bis 20 s) behalten. Das Arbeitsgedächtnis ist besonders wichtig für alltägliche Aufgaben, zum Beispiel dafür, eine Telefonnummer „im Kopf“ zu behalten, bis ein Stift zur Hand ist, für die Planung des nächsten Zuges im Schachspiel oder beim Kopfrechnen. Die Kapazität ist gering (normalerweise 7 ± 2 Elemente, Millersche Zahl, Miller et al. 1956) und durch Interferenz, fehlende Wiederholung und das Verstreichen von Zeit gehen Informationen dem Arbeitsgedächtnis verloren. Nach dem Mehrkomponentenmodell von Baddeley et

al. kann man das Arbeitsgedächtnis in 3 Bereiche unterteilen: 1. Die phonologische Schleife (phonological loop), 2. den visuell-räumlichen Notizblock (visuospatial sketchpad) und 3. den episodische Puffer (episodic buffer), die alle drei von der zentralen Exekutive koordiniert werden. Die phonologische Schleife beinhaltet einen passiven Speicher, der mit der Wahrnehmung der Sprachlaute verbunden ist und dem kurzen Behalten, bevor diese verblassen, und einen artikulatorischen Kontrollprozess, der mit dem „rehearsal“ in Verbindung gebracht wird, dem aktiven inneren Nachsprechen sprachlicher Informationen zum Hinauszögern des Verblassens (Baddeley et al. 2000). Die Speicherdauer beträgt hier nur 1-2 Sekunden. Zweck der Schleife ist die Manipulation und Speicherung sprachlicher Informationen, die in Lautform (Phonem) abgelegt werden. Geschriebene Informationen (Grapheme) müssen erst durch inneres Verbalisieren (Ablesen, nicht „rehearsal“) in Phoneme umgewandelt werden, damit sie in den passiven Speicher gelangen. Diese Funktionen sind assoziiert mit dem im linken Frontalhirn gelegenen Broca Areal. Im räumlich-visuellen Notizblock werden räumliche (Ort, Bewegung) und visuelle (Form, Farbe) Informationen unabhängig voneinander verarbeitet und zwischengespeichert. Hierbei ist der präfrontale Kortex von großer Bedeutung. Andere wichtige Gebiete sind der parietale Kortex, der okzipitale Kortex, der prämotorische Kortex, Temporallappen und der Frontallappen. Der episodische Puffer des Modells dient als Erklärung dafür, dass zusammenhängende Informationen besser gespeichert werden können (16 statt 5 Wörter). Baddeley et al. geht davon aus, dass in dieser Komponente des Arbeitsgedächtnisses visuelle und phonologische Informationen in Episoden gespeichert werden. Der zentralen Exekutive steht die Rolle der Aufmerksamkeitsmodulation zu, d.h. sie verteilt die Aufmerksamkeit auf die einzelnen Komponenten, verbindet sie untereinander und ruft Informationen aus dem Langzeitgedächtnis ab, um eine Aufgabe zu lösen. Diese Funktionen werden vor allem präfrontalen und einigen anderen Bereichen des Frontal- und des Parietallappen zugeordnet (siehe 1.2.2).

1.2.2 Spezifische Gedächtnisforschung

Um das Arbeitsgedächtnis anzusprechen, bedient man sich in der Wissenschaft verschiedener Experimente. Eine typische Arbeitsgedächtnisaufgabe ist das n-zurück-Paradigma, bei der vor allem ständige Überwachung und Aufmerksamkeit, Updating und Manipulation der Informationen gebraucht werden (Matsuo et al. 2007). Als verbale Stimuli dienen Buchstaben, womit unter anderem die phonologische Schleife akti-

viert wird. Es gibt die Möglichkeit, unterschiedliche Schwierigkeitsgrade zu wählen (0-, 1-, 2-, 3-, ... zurück). Mit ansteigender Schwierigkeitsstufe nimmt die Anzahl richtiger Antworten ab und die Reaktionszeit der Probanden verlängert sich (Walsh et al. 2007). Ab der Stufe „3-zurück“ ist eine erfolgreiche Ausführung der Aufgabe nicht mehr zuverlässig möglich, so dass bei diesem Niveau keine Validität erreicht werden kann (Owen et al. 2005). Mit Hilfe von Bildgebungsstudien lassen sich dem menschlichen Arbeitsgedächtnis spezifische Aktivierungsmuster in einem fronto-parietalen Netzwerk zuordnen, worüber in der Literatur einheitlich berichtet wird (e.g. Barch et al. 1997, Johnston et al. 2012, Kim et al. 2012, Ranganath et al. 2003). Entsprechend dem Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley (siehe 1.2.1) schreibt Smith et al. die Komponenten spezifischen Arealen zu: Neurologische Korrelate der phonologischen Schleife befinden sich in linksseitigen, sprachassoziierten Arealen (Broca, Wernicke) im Frontallappen und im Parietallappen, der visuell-räumliche Notizblock- rechtsseitig lokalisiert- in anterioren okzipitalen Regionen und im posterioren Parietalkortex, und im präfrontalen und prämotorischen Kortex, Teilen des Temporallappens und des Frontallappens. Zusätzlich zu Baddeleys phonologischer Schleife und räumlich-visuellem Notizblock geht der Autor von einem objektbezogenen Anteil des Arbeitsgedächtnisses aus, das mehr linksseitig posteroparietal, prämotorisch und inferiotemporal ermittelt wurde (Smith et al. 1997). Der PFC (siehe Abbildung 1.2) als wichtige Komponente des Arbeitsgedächtnisses (vor allem für kurzzeitiges Informationsbehalten und Planen motorischer und kognitiver Prozesse) ist zunehmend in den Fokus aktueller Studien gerückt. Entgegen einer Stimulustyp-abhängigen Theorie, die davon ausgeht, dass verbale Prozesse ventrolateral und räumliche dorsolateral einzuordnen sind, steht die

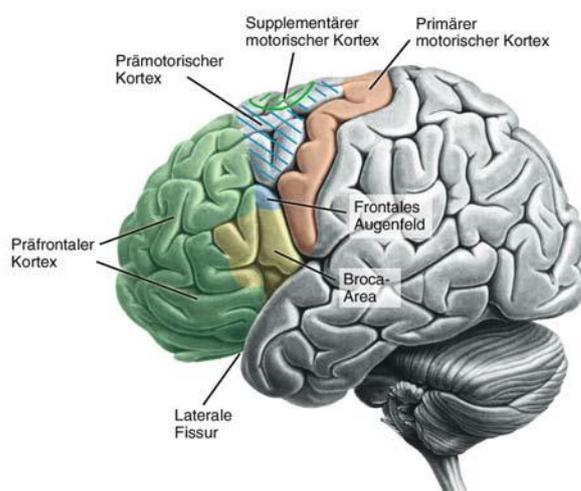


Abbildung 1.2 Gliederung des menschlichen Frontallappens
aus Karnath et al. (2006), Neuropsychologie, S. 471

These, dass das Arbeitsgedächtnis in prozessbezogenen Netzwerken lokalisiert ist (Curtis et al. 2000, Owen et al. 1999).

Die zentrale Exekutive als übergeordnete kognitive Kontrolle wird konstant dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) zugeordnet (Smith et al. 1997, Braver et al. 2001, Kim et al. 2012). Niendam et al. ordnet exekutive Funktionen in

ein fronto-cingulo-parietales Netz-werk ein (Niendam et al. 2012). Dabei nimmt mit längerem Beibehalten der Aufmerksamkeit die Aktivität der dorsolateralen und links inferioren Regionen des PFC zu, während mit ansteigender Schwierigkeit das anteriore Cingulum zunehmend aktiviert wird (Barch et al. 1997).

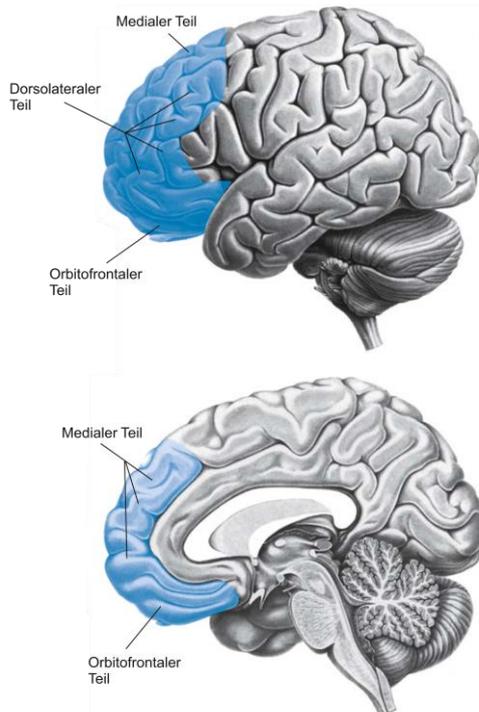


Abbildung 1.3 Der präfrontale Kortex (PFC)
Karnath et al. (2006), Neuropsychologie, S.
491

In der Abbildung 1.3 ist das menschliche Gehirn in seitlicher Aufsicht und ein mediales Schnittbild dargestellt. Der PFC ist blau unterlegt und die einzelnen Anteile sind gekennzeichnet.

Owen et al. teilt die zentrale Exekutive in Subprozesse auf und schreibt ihnen funktionell-anatomische Strukturen zu. Er beschreibt sechs Schlüsselareale, die in drei unterschiedlichen n-zurück-Aufgaben konstant aktiviert werden: Der dorsolaterale präfrontale Kortex („dorso lateral prefrontal cortex“, DLPFC) reflektiert die strategische Reorganisation und Kontrolle über das Arbeitsgedächtnis. Der frontolaterale Kortex zeigt vor allem bei strukturierten Sequenzen erhöhte Aktivität

und regelt strategische Reorganisation und Kontrolle über die Aufgaben. Das ist vor allem wichtig bei komplexeren Aufgaben. Im ventrolateralen Kortex laufen kognitive Aufgaben (Selektion, Vergleich, Beurteilung von Stimuli im Kurz und Langzeitgedächtnis) bei räumlichen und nicht-räumlichen Aufgaben, Aufgabenveränderung, Umkehrlernen, Stimulusselektion, Abfragespezifizierung und Encodieren von episodischen Gedächtnisinformationen ab. Hier scheint der Plan zu entstehen, sich zu erinnern und wiederzuerkennen, da das Areal kurz vor dem Erkennen und beabsichtigten Handeln aktiviert ist. Der rostrale präfrontale Kortex fungiert bei Koordination von informativen Prozessen und Informationstransfer zwischen vielen Handlungen. Der bilaterale und mediale prämotorische Kortex ist bei der Erhaltung visuell-räumlicher Aufmerksamkeit aktiv (gebraucht bei Wiederholung eines identischen Stimulus). Es wird angenommen, dass bilateral und medial im posterioren Parietalkortex das verbale Kurzzeitgedächtnis lokalisiert ist, das der räumlichen Anordnung und dem Gedächtnis dient, wenn größere Aufmerksamkeit gefordert ist. Weiter ventral (posterioparietal) laufen verbale Funktio-

nen (phonologisches Encoding, Recoding, Basis-Sprachprozesse) bei verbalen, räumlichen und visuellen Arbeitsgedächtnisaufgaben ab (Owen et al. 2005).

Wager et al. unterstützt die Ansicht, dass Exekutivfunktionen im DLPFC ablaufen (Dorsal-Exekutiv-Hypothese), während die Speicherung ventrofrontal passiert. Durch drei Aufgaben unterschiedlicher Arbeitsgedächtnismodalitäten (räumlich, verbal, objektbezogen) konnte eine konstante Aktivierung der Exekutive gefiltert und mit Hilfe der zeitlichen Aufgliederung lokalisiert werden. Bezogen auf Brodmann Areale⁸ verteilen sich die Unterprozesse wie folgt: BA 6, 7, 8, 9 bilateral: Updating; BA 6 rechts: kontinuierliches Updaten, Anweisungsgedächtnis; BA 47 rechts: Manipulation; BA 44, 45: temporäres Anweisungsgedächtnis; und BA 10 rechts: Manipulation, kontinuierliches Updaten (Wager et al. 2003).

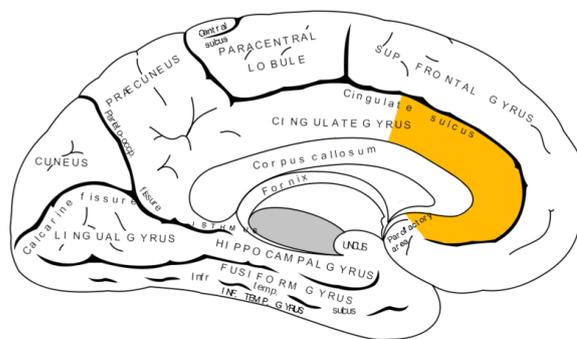


Abbildung 1.4 Das anteriore Cingulum
Schematische Darstellung, sagittales Schnittbild mit
Bezeichnung der Gyri
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray727_anterior_cingulate_cortex.png

Matsuo et al. fand exekutive Unterfunktionen wie Aufmerksamkeit, Lösen kognitiver Konflikte im exekutiven Prozess, emotionalen Ausdruck, Affektregulation und kognitive Prozesse lokalisiert im anterioren Cingulum („anterior cingulate Cortex“, ACC, siehe Abbildung 1.4). Das anteriore Cingulum ist Teil des limbisch-thalamisch-kortikalen Netzes, das durch höhere exekutive

Kontrolle und vermehrte Aufmerksamkeit gefordert wurde (Matsuo et al. 2007). Harvey et al. postuliert, dass im dorsalen anterioren Cingulum Kontrollprozesse und ein Zusammenspiel mit dem präfrontalen Kortex ablaufen (Harvey et al. 2005). Neurotransmitter und ihre Konzentrationen scheinen erhebliche Auswirkungen auf Gedächtnisleistung zu haben. Geringe Fluktuationen können einen signifikanten Einfluss auf neuronale Aktivierungen und Kognition haben. Veränderte Serotoninmengeverhältnisse beeinträchtigen die Leistungen zum Negativen und eine Fehlfunktion im dopaminergen System bedingt Hyperfrontalität bei Arbeitsgedächtnisaufgaben (Gruber et al. 2007, Matsuo et al. 2007, Mitchell et al. 2007).

⁸ Korbinian Brodmann (1868-1918) war ein deutscher Neuroanatom und Psychiater. Er teilte die Großhirnrinde des Menschen nach Zytoarchitektur in 52 Felder, die Brodmann-Areale (BA).

1.3 Gedächtnis und akute Depression

Aus klinischer Erfahrung heraus weiß man, dass Patienten in der depressiven Episode an Denk- und Konzentrationsschwierigkeiten leiden (vgl. DSM-Klassifikation). Patienten berichten vor allem über Traurigkeit, Schlafstörungen, Selbstmordgedanken, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen (in dieser Reihenfolge) als Symptome ihrer Erkrankung (Nair et al. 1999). Dadurch werden die Diagnosekriterien der DSM-Definition untermauert. In gängigen psychiatrischen Testverfahren - wie der 1996 veröffentlichten Version des Beck-Depressions-Inventar (BDI-II) - dient die Kategorie „Konzentrationsstörungen“ zur Diagnosestellung einer Depression. In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, die die mnestischen Defizite während einer depressiven Episode belegen (Ravenkilde et al. 2002, Harvey et al. 2011, Airaksinen et al. 2004, Lee et al. 2011). Eine große Metaanalyse über veröffentlichte Studien zwischen 1975 und 1997 bestätigt Depressiven eine global-diffuse Gehirnaktivitätsstörung mit Betonung frontaler Areale (Veiel et al. 1997). Burt et al. belegt, dass Gedächtnisstörungen typisch für eine Depression sind, aber auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen vorkommen. Er vertritt die These, dass vor allem Teilaspekte des Gedächtnisses betroffen sind (Burt et al. 1995). Austin et al. misst dem Zusammenspiel von Motivation, Stimmungslage und kognitiver Leistung eine große Rolle bei. Er sieht die exekutive Dysfunktion als Kernpunkt der Störungen an (Austin et al. 2001). Auch Harvey et al. bestätigt, dass die Leistungsmotivation der Patienten, die mit zunehmender Schwere der Erkrankung abnimmt, ein wichtiger Faktor ist (Harvey et al. 2011). Eine weitere metaanalytische Studie beschreibt signifikante kognitive Defizite bei insgesamt 644 Patienten, die zum ersten Mal an einer depressiven Episode leiden. Psychomotorische Geschwindigkeit und Gedächtnisfunktion sind abhängig vom Stadium der Erkrankung. Die kognitiven Defizite gelten als charakteristisch und als frühe Indikatoren für eine depressive Episode. Vor allem psychomotorische Geschwindigkeit, Aufmerksamkeit, visuelles Lernen und Gedächtnis sowie alle Formen exekutiver Funktionen sind gestört (Lee et al. 2011).

In weiteren Studien wurde bewiesen, dass verschiedene Teilfunktionen des Gedächtnisses durch die Erkrankung gestört sind: Arbeitsgedächtnis, verbales Langzeitgedächtnis, verbale Flüssigkeit, psychomotorische Geschwindigkeit, selektive Aufmerksamkeit und das Aufrechterhalten derselben (Landrø et al. 2001, Zakzanis et al., 1998, Paelecke-Habermann et al., 2005). Die festgestellten (verbalen) Langzeitgedächtnisstörungen

werden als Resultate von Arbeitsgedächtnisfehleistungen angesehen (Landrø et al. 2001).

In einer groß angelegten Metaanalyse mit 726 Patienten, die an einer depressiven Episode litten, zeigten sich deutliche Defizite beim Encodieren und Abrufen der schlecht codierten Informationen aus dem episodischen Gedächtnis (Zakzanis et al. 1998). Die gestörten organisatorischen Strategien beim Encodieren der Informationen münden in Arbeitsgedächtnisdefiziten. Denn Lern- und Gedächtnisfähigkeiten hängen maßgeblich von der Fähigkeit ab, Informationen während des Lernens zu organisieren (Behnken et al. 2010).

Weitere Studien untersuchten, welche Teilaspekte des Arbeitsgedächtnisses betroffen sind. Obwohl widersprüchliche Literatur existiert (Christopher et al. 2005), vertreten die meisten Autoren die These, dass vor allem die zentrale Exekutive des Arbeitsgedächtnisses beeinträchtigt ist, während die phonologische Schleife und der visuell-räumliche Notizblock nicht gestört sind (Channon et al. 1993, Castaneda et al. 2008, Lee et al. 2011, Smith et al. 2006, Paradiso et al. 1997).

Harvey et al. beschreibt bei Arbeitsgedächtnisaufgaben (n-zurück) Defizite in Teilfunktionen der zentralen Exekutive: Vor allem beim Updating neuer Informationen, sowie auch beim Umschalten zwischen und Unterdrücken unterschiedlicher Informationen (Harvey et al. 2004).

Neben der zentralen Exekutive als Regulator des Arbeitsgedächtnisses haben auch emotionale Stimuli Einfluss auf die Leistung bei Arbeitsgedächtnisaufgaben. Während einer neuropsychologischen Testung zeigte sich, dass Patienten übersensibel auf negatives Feedback reagieren: Nach einer falschen Antwort machten sie bei der folgenden Aufgabe häufiger wieder einen Fehler (Elliott et al. 1996).

Laut einer Review von Fossati et al. kämpfen depressive Patienten mit Störungen in drei Aspekten der zentralen Exekutive: Kognitives Unterdrücken, Problemlösungsschwierigkeiten und Planungsschwierigkeiten (Fossati et al. 2002). Das Unvermögen, bestimmte Informationen zu unterdrücken, kann dazu führen, dass irrelevante Informationen verarbeitet werden und die Patienten ihre Fähigkeit verlieren, Stimmungsschwankungen zu kontrollieren. Das Unvermögen, Hypothesen zu testen, und der Verlust spontaner und reaktiver Flexibilität mündet in der Unfähigkeit, Ereignisse zu bewältigen, und so in einer andauernden Stresssituation durch Aufrechterhaltung negativer Stimmung. Durch verminderte kognitive Flexibilität schaffen es Patienten nicht, negatives Feedback als Motivationshilfe zu nutzen. Dieser Umstand ist assoziiert

mit Rückfällen und rezidivierenden depressiven Episoden. Entsprechend dieser Erkenntnisse sind die exekutiven Dysfunktionen ein zentraler Aspekt der Erkrankung und tragen bedeutend zu ihrem Verlauf bei.

In bildgebende Studien weist ein erhöhter Blutfluss im medialen präfrontalen Kortex und im dorsalen anterioren Cingulum auf eine Störung der zentralen Exekutive hin. Nach einem neuronalen Depressionsschema ereignen sich Veränderungen in kortico- limbischen Netzen. Neokortikale (PFC und parietale Regionen) und superiore limbische Elemente (dorsales anteriores Cingulum) übermitteln gestörte Aufmerksamkeit und gestörte Exekutivfunktionen, während ventrale limbische Regionen (ventrales anteriores Cingulum, subkortikale Strukturen) zirkadiane und vegetative Aspekte einer Depression übermitteln (Fossati et al. 2002). fMRT-Studien ermöglichen die Darstellung neuronaler Hyperaktivierung. Bei Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis ansprechen (z. B. beim n-zurück-Paradigma), lassen sich bei depressiven Patienten Mehraktivierungen in den typischen Arbeitsgedächtnisarealen feststellen. Unnormale frontolimbische Aktivierung berichtet Matuso et al. im links dorsolateralen Kortex und anterioren Cingulum (Matuso et al. 2006). Harvey et al. stellte im lateral präfrontalen Kortex und im anterioren Cingulum Hyperaktivierungen fest (Harvey et al. 2005). Diese Mehraktivierungen gelten als Ausdruck für die Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Ressourcen, um ein gewisses Leistungslevel aufrecht zu erhalten.

Gruber et al. misst der Erforschung neuronaler Netzwerke in der Psychiatrie eine besondere, grundlegende Bedeutung bei (Gruber et al. 2007). Mit dem Verständnis der zugrunde liegenden neurobiologischen Mechanismen soll ein wesentlicher Wissensfortschritt der Pathogenese einhergehen. Auf diese Weise ist es möglich, Risikofaktoren besser zu erkennen und spezifischere Therapiekonzepte zu entwickeln (siehe oben).

1.4 Gedächtnis und remittierte Depression

Die Leistung bei neuropsychologischen Tests ist abhängig von der Dauer und Schwere der Erkrankung (Kessing et al. 1998, Paelecke-Habermann et al. 2005). Klinisch verbessern sich die Dysfunktionen in Laufe der Remission wieder. Es gibt Hinweise darauf, dass einige Defizite über die Remission hinaus erhalten bleiben. Behaviorale Untersuchungen zeigten persistierende Störungen der selektiven Aufmerksamkeit und der Aufmerksamkeitsbeibehaltung (Trichard et al. 1995, Weiland-Fiedler et al. 2004). Paradiso et al. und Marcos et al. untersuchten remittierte Patienten und gematchte

Kontrollen mittels Verhaltenstests (Paradiso et al. 1997, Marcos et al. 1994). Paradiso et al. beschreibt neurokognitive Störungen bei „set-shifting“ Aufgaben bei remittiert unipolar Depressiven, während Marcos et al. remittierte Melancholie-Patienten rekrutierte und Störungen in Arbeitsgedächtnis sowie Verspätung beim Abruf von verbalem und visuellen Material fand. Andere Studien sind nur eingeschränkt bewertbar, da nicht auf ein adäquates Remissionsstadium, medikamentöse Einflüsse, frühere EKT-Behandlungen, etc. geachtet wurde (Austin et al. 2001).

Es existieren kaum fMRT-Studien mit remittiert depressiven Patienten. Die wenigen publizierten Bildgebungsuntersuchungen konzentrieren sich zumeist auf neuronale Volumina und die wenigen funktionellen Messungen auf die Verarbeitung emotionaler Stimuli. In einer veröffentlichten fMRT-Studie wurde depressiven Patienten während der Messung eine Aufgabe gestellt, die das Arbeitsgedächtnis anspricht. Messzeitpunkte wurden im Verlauf zuerst ohne, dann nach 2 und nach 8 Wochen unter medikamentöser Therapie gewählt. Alle Probanden wiesen mit ansteigender Schwierigkeit Hyperaktivierungen in Gebieten auf, die dem Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden. Bei den Patienten ließ sich eine belastungsabhängige Mehraktivierung in frontalen und posterioren Kortexarealen des verbalen Arbeitsgedächtnisnetzwerkes feststellen. Der Effekt Zeit-Gruppe spiegelte sich in geringerer Mehraktivierung im Thalamus und Caudatus wider. Unter der Therapie war ein verminderter belastungsabhängiger Anstieg im dorsalen ACC, linken mittleren frontalen und lateral temporalen Kortex assoziiert mit der klinischen Besserung der Patienten (Walsh et al. 2007). Folglich sind die neuronalen Veränderungen nicht nur in der akuten Phase vorhanden und wandeln sich während der klinischen Besserung. Auch diese Studie arbeitet nicht mit einheitlich Remittierten. Die Therapiedauer steht im Mittelpunkt des Designs, nicht das Ausmaß der Remission.

In der IZKF 4-Forschungsgruppe wurde beobachtet, dass Unterschiede der neuronalen Aktivität auch über die Remission der nmestischen Symptomatik erhalten bleiben (Schöning et al. 2009).

Interessant ist die Frage, ob der Faktor Zeit als Remissionsdauer und die Anzahl der durchgemachten depressiven Episoden, das heißt die Erkrankungshäufigkeit, eine Rolle spielen.

1.5 Depression und Genetik

In zahlreichen Familien- und Zwillingsstudien konnte ein Zusammenhang zwischen genetischen Prädispositionen und der Entwicklung affektiver Störungen gezeigt werden. Sullivan et al. macht Vererbung zu 37 % verantwortlich für die Genese von Depressionen, im Zusammenspiel mit Umweltfaktoren (Sullivan et al. 2000). In vielen Studien wird der Zusammenhang verschiedener Polymorphismen⁹ mit der Genese depressiver Symptomatik diskutiert (Gallinat et al. 2008). Hier stehen vor allem Gene im Mittelpunkt der Betrachtung, deren Produkte neuronale Transmitterkonzentrationen beeinflussen, wie Serotonin oder Dopamin (Mitchell et al. 2007). Inzwischen sind einige spezifische funktionelle Polymorphismen in der Literatur beschrieben. Es bestehen aber zumeist keine einheitlichen Erkenntnisse über ihre genauen Auswirkungen auf den Phänotyp, bzw. dessen Entwicklung. Die unterschiedlichen Ergebnisse verschiedener Studien weisen auf die große Komplexität und den vergleichbar kleinen Effekt eines Allels auf das Gesamtverhalten hin, sowie auf Interaktionen mit nicht berücksichtigten Faktoren. Des Weiteren existieren zumeist mehrere Allel¹⁰-Varianten und die Zuteilung zu Risiko- oder Nichtrisikoallelträgern divergiert zwischen den einzelnen Studien (Meyer-Lindenberg et al. 2006). Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) wird in dieser Arbeit als Goldstandard angesehen, um genetisch vorgegebene Unterschiede in Bezug zu Aktivierungen spezifischer Gehirnregionen zu erfassen.

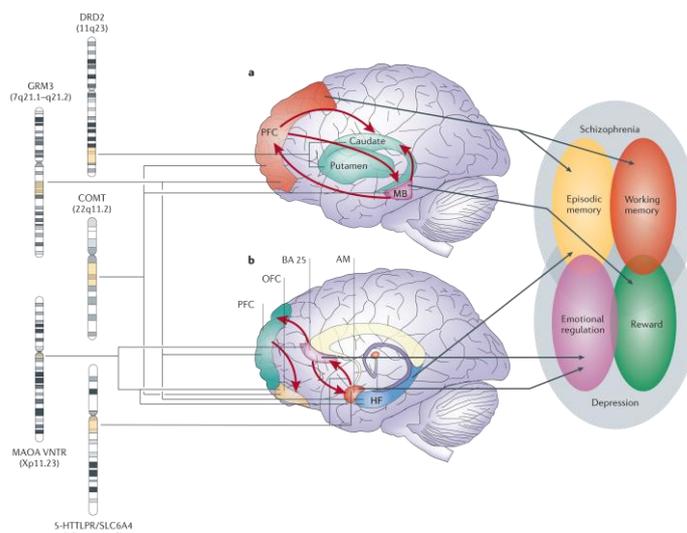


Abbildung 1.5 Zerebrale Areale, abhängige Funktionen und modulierende Polymorphismen aus Weinberger et al. (2006), Nature vol 7

Dieses Messverfahren bietet höhere Sensitivität für die Untersuchung einer bestimmten Fragestellung, da hier Abweichungen in der Aktivierung sensitiv in Erscheinung treten. Die zerebrale Aktivierung nach Präsentation spezifischer Stimuli kann präzise registriert werden und eine Zuordnung der Aktivierungen zu be-

⁹ Als Polymorphismus bezeichnet man die Zustandsformen eines Gens, das in mehreren Varianten vorliegen kann.

¹⁰ Ein Allel ist ein Abschnitt DNA auf zwei homologen Chromosomen, das für ein Gen codiert.

stimmten Hirnarealen ist zuverlässig möglich (Callicott et al. 1998, Hariri et al. 2003). Die Präsentation verschiedener Paradigmen während der fMRT ermöglicht es, eine spezielle zerebrale Leistung zu fordern. Um einer spezifischen Fragestellung nachzugehen, müssen so Hirnbereiche angesprochen werden, die einen empirischen Bezug zu den spezifischen Erkrankungen oder den zu untersuchenden Polymorphismen haben. So besteht in der Literatur z. B. der Zusammenhang zwischen dem COMT Val158Met Polymorphismus und Auswirkungen bei Arbeitsgedächtnisaufgaben. Um die Aktivierung des typischen Arbeitsgedächtnisnetzwerkes zu provozieren, kommt das n-zurück-Paradigma in Frage (Meyer-Lindenberg et al. 2006). Die schematischen Bilder (vgl. Abbildung 1.5) veranschaulichen das Zusammenspiel spezifischer Strukturen, ihre zugeordneten Funktionen und Ergebnisse aus Studien, die verschiedene Polymorphismen mit spezifischen Wirkungsorten in Verbindung bringen.

In der vorliegenden Studie wird untersucht, ob Auswirkungen der Risikoallele der funktionellen Polymorphismen 5HTTLPR, 5HT_{1A}, COMT und MAO-A auf die zerebrale Aktivierung nachweisbar sind und ob eine Verbindung zu depressiver Symptomatik hergestellt werden kann.

1.5.1 Rolle der Kandidatengene aus dem Serotoninmetabolismus

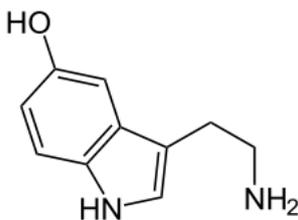


Abbildung 1.6 Strukturformel Serotonin
<http://de.wikipedia.org/wiki/Serotonin>

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5HT, C₁₀H₁₂N₂O, Abbildung 1.6) stellt einen wichtigen neuronalen Transmitter aus der Gruppe der Monoamine dar, der im peripheren Blut sowie im zentralen Nervensystem (ZNS) vorkommt.

Biosynthese

Das biogene Amin wird aus der Aminosäure Tryptophan hergestellt. Dabei entstehen die Zwischenprodukte L-Tryptophan und 5-Hydroxytryptophan (5HT). 5-Hydroxyindolelessigsäure ist das Abbauprodukt und wird durch das Enzym Monoaminoxidase (MAO) erzeugt. Es existieren zwei Unterenzyme: MAO-A im ZNS und MAO-B in der Peripherie. Serotonin selbst ist nicht liquorgängig, nur seine Vorstufen und sein Abbauprodukt (vgl. Abbildung 1.7).

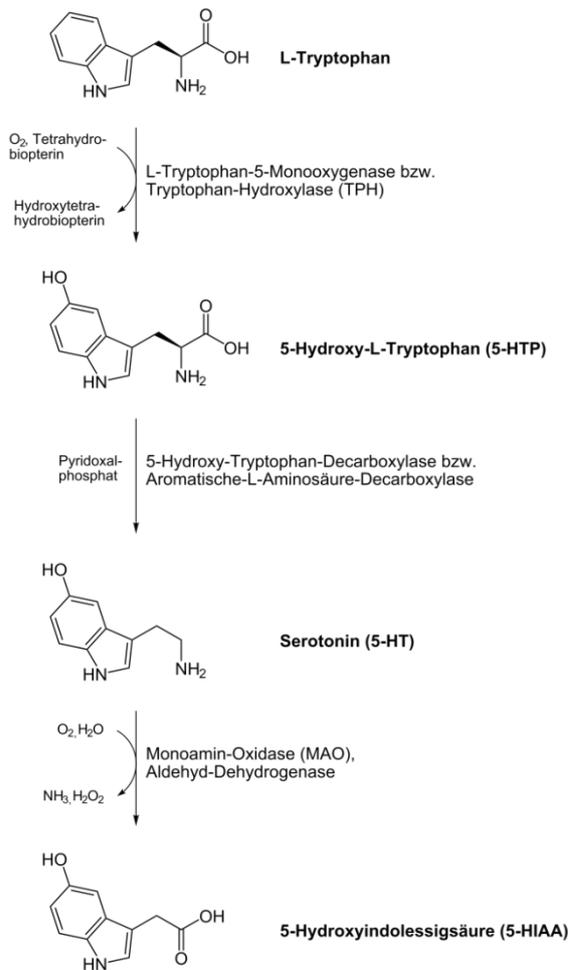


Abbildung 1.7 Syntheseweg von Serotonin
NEUROtiker,
<http://de.wikipedia.org/wiki/Serotonin>

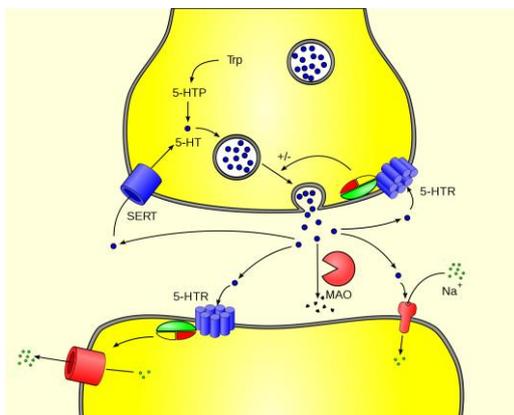


Abbildung 1.8 Molekulare Wirkung, Biosynthese und Abbau von Serotonin im synaptischen Spalt
Jähnichen S <http://de.wikipedia.org/wiki/Serotonin>
SERT = HTT = Serotonintransporter
HTR = 5HT_{1A} = Autorezeptor

Vorkommen und Funktion

1) Herz-Kreislauf-System: 5-HT wirkt in Lunge und Niere gefäßverengend, in der Muskulatur hingegen erweiternd. Systemisch führt Serotonin zu einer anhaltenden Hypotonie. Diese unterschiedlichen Effekte sind durch das Vorliegen unterschiedlicher Rezeptoren (5HT₁-5HT₇) zu erklären.

2) Magen-Darm-Trakt: Im Magen und Darm wirkt Serotonin motilitätssteigernd. Hemmstoffe finden Anwendung bei Durchfall und Erbrechen.

3) Zentrales Nervensystem: Serotonerge Raphekerne projizieren in das gesamte Gehirn (z. B. in das limbische System, die Amygdala und den Hypothalamus) und beeinflussen das globale Erregungsmuster. Wird im Tierversuch die Rapheregion zwischen Medulla oblongata und Mesencephalon zerstört, so ist völlige Schlaflosigkeit des Lebewesens die Folge. In Stresszuständen wird Serotonin im Kortex vermehrt freigesetzt, wohingegen die Konzentration im Stamm- und Zwischenhirn abnimmt. So wird eine schnellere Reaktion in Gefahrensituationen ermöglicht. Bei der neuronalen Übertragung existiert ein negatives Feedback der Serotoninproduktion, vermittelt durch somatodendritische 5HT-Autorezeptoren 5HT_{1A} (Lemondé et al. 2003). Liegt also viel 5HT in der Zelle vor, so wird weniger

neues produziert (vgl. Abbildung 1.8). Durch Desensibilisieren der präsynaptischen Autorezeptoren $5HT_{1A}$ kann medikamentös die verminderte 5HT-Produktion wieder erhöht werden. Partielle $5HT_{1A}$ Agonisten bewirken auf diese Weise eine Anxiolyse und werden durch SSRIs augmentiert (Müller et al. 2005). Der Serotonintransporter (5HTT) vereinfacht die Wiederaufnahme des Transmitters in die Nervenzelle (Hariri et al. 2003). Er trägt entscheidend zum Serotoningehalt im synaptischen Spalt bei. An dieser Stelle setzen viele geläufige Antidepressiva an, z. B. SSRIs (McMahon et al. 2006).

Genetik

HTTLPR („Serotonin-transporter-linked-polymorphic-region“)

Im 5HTTLPR-Gen auf Chromosom 17q11.1-12 ist der funktionelle Polymorphismus SLC6A4 bekannt: Die Promotorregion des Gens weist 2 Allele auf: S (short: 14 Kopien von einer Sequenz aus 22 bp) und L (long: 16 Kopien der 22 bp), mit den jeweiligen Untergruppen A und G. Das S-Allel ist mit einer Prävalenz von 0.40 in Europa vertreten und wird zumeist mit dem Auftreten depressiver Erkrankungen in Verbindung gebracht. L-Allelträger weisen geringere zelluläre 5HT-Level auf und sind weniger anfällig für Angst und Furcht. S-Allelträger hingegen verzeichnen eine Hyperreaktivität der Amygdala auf Umweltstimulationen. Die Amygdala interagiert mit dem PFC und stellt eine zentrale Gehirnstruktur bei der Genese normaler und pathologischer Angst dar (Hariri et al. 2003, Hariri et al. 2006). Zahlreiche fMRT-Studien berichten über eine Hyperreaktivität der Amygdala bei S-Allelträger und veränderte Konnektivität zu Zirkeln emotionaler Verarbeitung, sowie morphologischen Veränderungen in Cingulum und Amygdala (Heinz et al. 2005, Pezawas et al. 2005, Domschke et al. 2006, Dannlowski et al. 2007). Caspi et al. fand in einer Kohortenstudie heraus, dass Träger mit einem oder zwei S-Allelen mehr depressive Symptomatik, diagnostizierte Depression und Selbstmord nach stressbehafteten Lebensereignissen entwickeln als L/L Genotyp Träger (Caspi et al. 2003). Des Weiteren zeigten sich Probanden mit dem Risikoallel stressanfälliger in psychischen Belastungstests (Hariri et al. 2002, O'Hara et al. 2007, Surguladze et al. 2008). Als Folgerung daraus wird die These unterstützt, dass das S-Allel des 5HTTLPR-Polymorphismus Vulnerabilitätsmarker für Angst-, Stimmungsstörungen ist und damit ein Risikoallel für depressive Erkrankungen darstellt.

5HT_{1A}

Es ist ein funktioneller -1019c/g Polymorphismus –rs6295 des Serotoninrezeptors 5HT_{1A} bekannt, der sich auf Chromosom 5q11.2-13 befindet und aus den Allelen C oder G besteht. Das G-Allel prädispositioniert für Depression und Selbstmord durch vermehrte 5HT_{1A}-Dichte und dadurch verminderte serotonerge Neurotransmission aus den Raphekernen. Der häufigste Genotyp besteht aus einem C- und einem G-Allel (Lemondé et al. 2003). Auch bei diesem Polymorphismus belegen fMRT-Studien einen Zusammenhang des Risikoallels G mit vermehrter Amygdalareaktion auf negativ emotionale Stimuli (Domschke et al. 2006, Dannlowski et al. 2007).

Aber auch bei Arbeitsgedächtnisaufgaben scheinen die G- oder C-Allele die Ergebnisse zu modulieren (Isayama et al. 2001, Wingen et al. 2007).

Inwieweit die beiden funktionellen Polymorphismen Auswirkungen auf Arbeitsgedächtnisfunktionalität bei Gesunden und remittiert depressiven Patienten haben, wird in der vorliegenden Studie untersucht.

Serotonin und Depression

Antidepressive Medikamente entfalten ihre Wirkung, indem sie die Transmitterkonzentration am postsynaptischen Rezeptor erhöhen. Neben diesem indirekten Einfluss besagen viele Studien, dass Serotonin ein kritischer Neurotransmitter bezüglich Generierung und Regulation emotionalen Verhaltens ist. Reduzierte 5HT-Verfügbarkeit führt zu Stimmungsstörungen, inklusive Depression (Hariri et al. 2003, Lemondé et al. 2003). Bei der Ursachenforschung für diese Konzentrationsminderung rückten Funktion und Verteilung des Serotonintransporters und des Autorezeptors 5HT_{1A} in den Fokus wissenschaftlicher Studien. Geringe Transporterdichte im DLPFC stellt einen signifikanten Depressionsmarker dar. Trendartig liegen bei Probanden mit positiver Familienanamnese für depressive Erkrankungen auch weniger HTT-Bindung im anterioren Cingulum vor (Frokjaer et al. 2009). Die Verteilung der Serotoninrezeptoren ist wichtig für den Therapieerfolg der antidepressiven Substanzen (McMahon et al. 2006). Lemondé et al. belegt, dass postmortale Gehirne depressiver Patienten eine erhöhte Dichte an 5HT_{1A} aufwiesen, was die serotonerge Aktivität in den Neuronen der Patienten zu Lebzeiten vermindert hat (Lemondé et al. 2003). Die Amygdala besitzt eine hohe Dichte an serotonergen Neuronen und 5HT_{1A}-Rezeptoren. Dynamische Interaktionen der Amygdala und des PFC sind an der Regulation emotionalen Verhaltens beteiligt. Der Zeitraum bis zur Runterregulation der überexprimierten 5HT_{1A} wird für den

verzögerten Wirkungseintritt der SSRIs verantwortlich gemacht (aus Müller 2005). Die Ergebnisse lassen zugrunde liegende genetische Variationen vermuten, die die Funktion und die Dichte des Transporters sowie des Rezeptors 1A modulieren. Diese Genvarianten kommen als mögliche biologische Grundlage für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko in Betracht und somit als potenzielle Risikomarker für depressive Symptomatik.

1.5.2 Rolle der Kandidatengene aus dem Dopaminmetabolismus

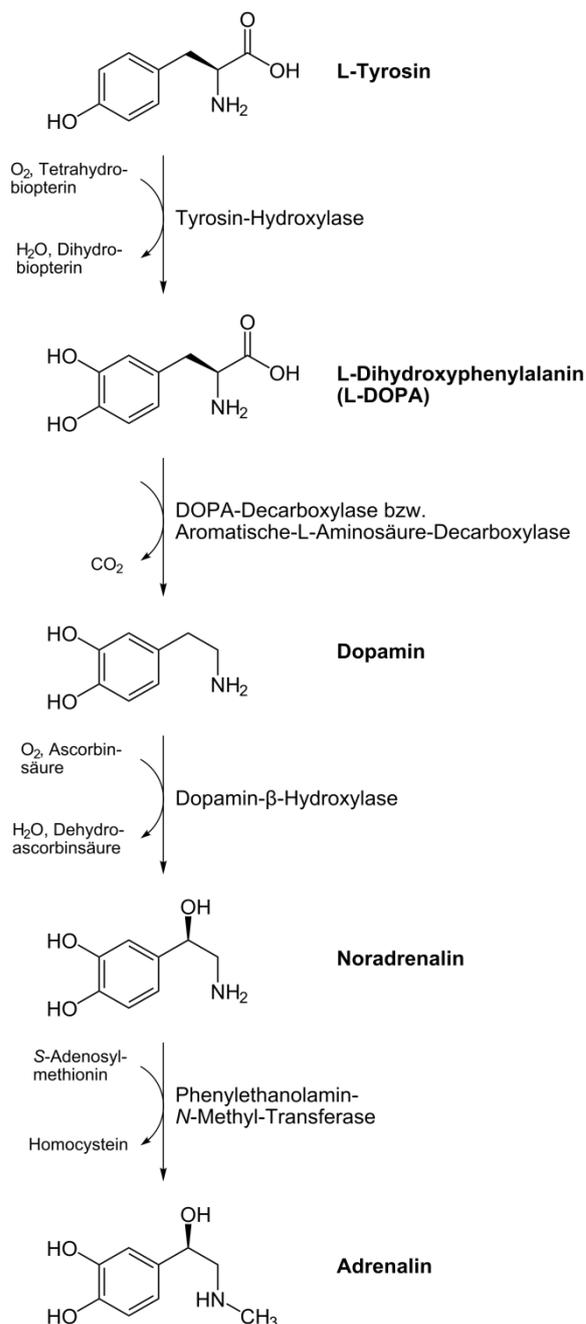


Abbildung 1.9 Syntheseweg der Katecholamine
NEUROtiker, <http://de.wikipedia.org/wiki/Serotonin>

Biosynthese

Bei diesen Neurotransmittern handelt es sich um Katecholamine, biogene Amine. Im menschlichen Körper kann Dopamin aus den Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin hergestellt werden. Hieran sind eine Hydroxylase und die DOPA-Decarboxylase beteiligt. Das Enzym Dopamin-Hydroxylase stellt aus Dopamin Noradrenalin her, woraus mithilfe einer Methyltransferase Adrenalin entsteht. Der Abbau zu Vanillinmandelsäure erfolgt wie bei Dopamin durch die Enzyme Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO, vgl. Abbildung 1.9).

Vorkommen

Dopamin kommt im ZNS sowie peripher vor und ist selbst nicht liquorgängig. Zurzeit sind fünf zerebrale Dopaminrezeptoren bekannt. Sie sind in vier verschiedenen Neuronenkreisen lokalisiert: 1) Das nigrostriatalen

System spielt eine große Rolle bei Bewegungsabläufen. 2) Das mesolimbische System stellt ein Belohnungssystem dar, dessen Ausfall Patienten lust- und antriebslos werden lässt (Anhedonie). 3) Das mesokortikale System projiziert zum Frontalkortex und wird mit exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht. 4) Das tuberoinfundibuläre System zieht zum Hypophysenvorderlappen, wo es die Prolaktinfreisetzung hemmt. Neben dem Vorkommen im ZNS steuert Dopamin wichtige Funktionen im vegetativen Nervensystem, z. B. die Durchblutung innerer Organe. Die Monoamine Adrenalin und Noradrenalin sind peripher für die Bereitstellung von Energiereserven verantwortlich. Noradrenalin hat über Rezeptoren der Gefäßwände vor allem blutdrucksteigernde Wirkung. Über α - und β -Adrenorezeptoren wirkt Adrenalin insbesondere auf Herz-Kreislauf-System, Atmung, glatte Muskulatur, Fettzellen und Leber. Neuronal stellt Noradrenalin den Hauptübertragungsstoff des Sympathikus und einen wichtigen zentralen Neurotransmitter dar, der das globale Aktivitätsniveau beeinflusst und Aufmerksamkeit, Interesse und Motivation zu regeln scheint. Adrenalin hingegen wird zentralneuronal in Bezug auf den Baroreflex¹¹ und die zentrale Blutdruckregulation diskutiert, spielt dabei aber eine untergeordnete Rolle.

MAO-A ("Monoaminoxidase-A")

Vorkommen und Funktion

Die Monoaminoxidase ist ein Enzym der mitochondrialen Außenmembran, das in zwei Unterformen bekannt ist: MAO-A und MAO-B. Je nach Gewebe herrscht die eine oder andere Form vor. Im menschlichen Gehirn kommt vor allem MAO-A vor und baut biogene Monoamine ab, vor allem den Neurotransmitter Serotonin und in geringerem Maße Noradrenalin und Dopamin. Dass dieser Subtyp Angriffsort verschiedener wirksamer Antidepressiva wie Moclobemid und Tranylcypromin ist, macht das Gen zu einem theoretischen Kandidaten als Risikogen für Depression (Youdim et al. 2006, Kersting et al. 2007).

¹¹ Als Baroreflex bezeichnet man eine Negativ-Feedback-Schleife aus Rezeptoren im Aortenbogen und Carotissinus und dem Hirnstamm. Bei Hohem Blutdruck wird die Herzfrequenz reflektorisch gesenkt. Bei niedrigem Blutdruck wird der Baroreflex unterdrückt.

Genetik

Die MAO-A Allele umfassen ungefähr 60 kb mit 15 Exons¹² und befinden sich auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Chromosom X p11.4- p11.3). In der Promotorregion des Gens wurden 12 bp oberhalb der codierenden Sequenz so genannte „Tandem-Wiederholungen“ (VNTR) identifiziert, eine 30 bp lange Sequenz, die in 2, 3, 3.5, 4, 5 oder 6 Kopien vorliegen kann. Abhängig davon, wie viele Wiederholungen dieser Sequenz vorliegen, wird die Transkriptionsrate und somit die Aktivität der MAO beeinflusst. Die am häufigsten vorkommenden Allele sind 3 und 4, die zusammen >97% ausmachen (Deckert et al. 1999). Varianten, die 3.5 oder 4 Kopien enthalten, bewirken eine 2-10 Mal häufigere Transkription des MAO-A-Gens (Sabol et al. 1998). Nach diesem Prinzip kann man die Allelträger nach dem Merkmal „hoch aktive MAO-A“ (3.5 und 4) und „gering aktive MAO-A“ (2, 3, 5 und 6) unterteilen (Jacob et al. 2005, Brummett et al. 2007). Da gesunde Männer nur ein X Chromosom besitzen, sind sie hemizygot für das MAO-A-Gen, wohingegen die Frauen dizygot¹³ sind. Dieser Tatsache trägt die Aufteilung Rechnung, indem bei Frauen mit heterozygot „mehr aktiv - weniger aktiv“ das Merkmal „mehr aktiv“ dominiert, bei „mehr aktiv - mehr aktiv“ fallen die Trägerinnen automatisch in die Gruppe mit der höher aktiven MAO-A, bei „weniger aktiv - weniger aktiv“ in die Gruppe mit niedriger Aktivität. Frauen und Männer müssen getrennt analysiert und ausgewertet werden.

MAO-A und Depression

Der Zusammenhang der unterschiedlichen Genotypen mit psychiatrischen Krankheitsbildern wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die These, dass ein Einfluss auf das menschliche Verhalten besteht, wird hingegen in mehreren Studien unterstützt. So führt zum Beispiel das Fehlen einer funktionellen MAO-A zu aggressivem Verhalten bei Männern, mit erhöhten neuronalen Leveln von 5HT, Noradrenalin und Dopamin (Shih et al. 1999). Beim Auftreten der geringer aktiven MAO-A fanden Brummett et al. bei männlichen Probanden einen Effekt veräußert in schlechter Schlafqualität und höherer Anfälligkeit für depressive Symptome (Brummett et al. 2007). Die gering aktiven Genvarianten treten in Verbindung mit geringerer Aggressivität und Impulsivität der

¹² Exons sind die Abschnitte der DNA, die tatsächlich genetische Information enthalten und- im Gegensatz zu den Introns- zur weiteren Umsetzung in RNA überschrieben werden.

¹³ Hemizygot bedeutet, dass ein Individuum nur ein Allel in seiner DNA hat, das für ein bestimmtes Merkmal codiert. Dagegen liegen bei dizygoten Trägern die Allele immer doppelt, aber nicht immer identisch vor. Sind sie nicht identisch, so ist der Träger heterozygot für das Gen, sind sie identisch, bzw. liegt die Information nicht doppelt vor, ist der Träger homozygot.

Träger wie auch verbesserter Antwort auf Fenfluramin auf (Manuck et al. 2000). Mittels fMRT-Studien konnte ein Einfluss der gering aktiven Genotypen mit funktionellen (Mehraktivierung der Amygdala bei emotionaler Aufgabe) und strukturellen Veränderungen (geringeres Amygdala- und Cingulumvolumen) aufgezeigt werden. Man schließt daraus auf eine Dysfunktion im emotionalen Netzwerk aus limbischen Strukturen und PFC, die sich als impulsive Gewaltausbrüche bei Männern manifestieren (Dressing et al. 2008). Kersting et al. untersuchte geschlechtsspezifische Unterschiede bei Trägern der geringer aktiven MAO-A in Zusammenhang mit erhöhter Anfälligkeit für depressive Symptomatik (Kersting et al. 2007). Bei den weiblichen Probanden konnte ein Effekt des aktiveren Allels 4 in Zusammenhang mit Trauerreaktionen belegt werden. Bei Patienten mit posttraumatischen Reaktionen beider Geschlechter wurde derselbe Effekt beobachtet. Es wurde kein signifikanter Einfluss auf depressive Symptome, Angst oder andere psychiatrische Pathologien der Teilnehmer berichtet. Dahingegen stellte Schulze et al. bei Frauen mit depressiver Störung eine signifikante Korrelation mit Vorliegen des langen Allels, also des aktiveren Genotyps, fest (Schulze et al. 2000).

MAO-A und Arbeitsgedächtnis

Eine fMRT-Studie mit n-zurück-Aufgaben kam zu dem Resultat, dass die MAO-A-Aktivität die motorische Inhibition des PFC beeinflusst und die Arbeitsgedächtnisfunktion beeinträchtigt, insbesondere dessen Unterprozesse. Die Region BA 47 zeigte eine deutliche Mehraktivierung im Vergleich zu Genotypen mit der geringer aktiven MAO-A. Auch die Impulskontrolle war negativ verändert. Varianten im MAO-A-Gen scheinen folglich durch Beeinflussung der VLPFC-Antwort die kognitive und motorische Inhibition zu verändern (Cerasa et al. 2008).

COMT (Catechol-O-Methyltransferase)

Vorkommen und Funktion

Das Enzym COMT ist durch Einfügen einer Methylgruppe an der Inaktivierung der Neurotransmitter Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin maßgeblich beteiligt. Dies geschieht intrazellulär im postsynaptischen Neuron.

Genetik

Die COMT-Allele befinden sich auf Chromosom 22q11.2. Es wurde ein funktioneller 472G/A Einzelnukleotid-Polymorphismus (rs4680) erkannt, der einen Aminosäurewechsel von Valin zu Methionin im Codon 158 der gebundenen COMT-Form und im Codon 108 der gelösten Form verursacht (Baune et al. 2008). Das Val-Allel (472G) ruft 3-4 Mal höhere COMT Aktivität hervor als das Met Allel (472A), sodass ein aktiverer Abbau zu geringeren Konzentrationen der Neurotransmitter führt (Lachman et al. 1996, Chen et al. 2004).

COMT und Depression

Da einige Antidepressiva ihre Wirksamkeit durch Konzentrationsveränderungen dieser Botenstoffe erzielen, gelangte COMT in das Interesse wissenschaftlicher Studien. Baune et al. stellte fest, dass Val-Träger schlechter auf serotonerge und noradrenerge Medikamente (NSRIs) in den ersten 6 Therapiewochen ansprechen und der Polymorphismus für 30-40% der Nonresponder zu Therapiebeginn verantwortlich ist (laut Sackeim et al. 2001, Baune et al. 2008). Einen Zusammenhang mit der Pathogenese depressiver Erkrankungen fand Baune et al. nicht. Auch andere Studien kamen zu abweichenden Resultaten bezüglich der Verteilung des funktionellen Polymorphismus Val158Met innerhalb verschiedener Patientengruppen. Es wurden Hinweise gefunden, dass Met-Allel-Träger vermehrt depressive Episoden aufweisen, dass vor allem Val-Allele bei Patienten mit depressiver Störung vorkommen, und dass der Polymorphismus nicht mit depressiven Störungen assoziiert werden kann (Ohara et al. 1998, Serretti et al. 2003, Massat et al. 2005). Bei der Präsentation negativer Stimuli in Form von unfreundlichen Gesichtern ergab sich erhöhte limbische und präfrontale Aktivierung bei Patienten als Hinweis auf erhöhte emotionale Anfälligkeit gegenüber negativen Stimuli. Bei Met/ Met-Trägern lag eine gesteigerte Antwort auf negative emotionale Reize in der Amygdala und in limbischen, sowie paralimbischen Arealen vor (Smolka et al. 2005). Dies impliziert wiederum eine erhöhte Vulnerabilität auf negativ emotionale Reize. Bei Patienten mit Panikstörung wurde eine erhöhte Prävalenz an Val-Allelträgern festgestellt. fMRT-Studien belegen die These, dass Patientinnen mit Panikstörung und Val-Allel negativ emotionale Stimuli vermehrt verarbeiten (Domschke et al. 2004 und 2008).

COMT und Arbeitsgedächtnis

Der Zusammenhang zwischen COMT-Genotypen und Ergebnissen bei Arbeitsgedächtnistests wurde erforscht: Bei Experimenten mit transgenen Mäusen korrelierte das Vorliegen des Val-Allels mit zerebralen Defiziten (Störung der Fähigkeit der Aufmerksamkeitsanpassung an neue Situationen, gestörte Arbeitsgedächtnisfunktionen und vermindertes Erinnerungsvermögen), aber auch mit einer herabgesetzten Stressreaktion und Schmerzsensitivität. Bei COMT-Val-Knock-Out¹⁴-Tieren hingegen lagen verbesserte Arbeitsgedächtnisfunktionen, aber erhöhte Stressreaktion und Schmerzempfinden vor (Papaleo et al. 2008). Gesteigerte Dopaminlevel beim Met/Met Genotyp schienen bessere präfrontale Exekutivfunktionen bei Gesunden zu erzeugen (Sheldrick et al. 2008). Auch Heinz et al. bestätigt beim Met/Met Genotyp mehr fokussierte und insgesamt verringerte Aktivität im PFC bei Arbeitsgedächtnisleistungen sowie geringere Aktivierungen im Cingulum und PFC bei Aufmerksamkeits- und Kontrollaufgaben (Heinz et al. 2006).

Zusammenfassend kann man sagen, dass Met-Allel-Träger mit der inaktiveren COMT und somit höheren Dopaminleveln meist verbesserte Arbeitsgedächtnisleistungen zeigen, aber negativ emotionale Stimuli verstärkte neuronale Aktivierungen auslösen (de Frias et al. 2005, Aguilera et al. 2008).

1.6 Hypothesen

Im Kontext der zuvor erläuterten Studienlage lassen sich Hypothesen für die Ergebnisse der vorliegenden Studie ableiten.

1.6.1 *Arbeitsgedächtnis*

Behavioral

Es wurde das n-zurück-Paradigma als etablierte Aufgabe ausgewählt, um das Arbeitsgedächtnis anzusprechen. Die durchgeführten Schwierigkeitsniveaus (0-, 1- und 2-zurück) sind erfüllbar und verzerren nicht durch zu hohe Schwierigkeit die Ergebnisse.

¹⁴ Versuchstiere, bei denen ein bestimmtes Gen zerstört, bzw. unbrauchbar gemacht wurde, nennt man Knock-Out-Tiere.

Mit ansteigendem Schwierigkeitslevel sollte die Anzahl der richtigen Antworten abnehmen und die Reaktionszeit zunehmen.

Da bei Studien mit remittierten Patienten persistierende Störungen in Unterprozessen des Arbeitsgedächtnisses beschrieben wurden, bleibt abzuwarten, ob Patienten- und Kontrollprobandengruppe die gleiche Leistung erbringen.

Bildgebung

a) Bei der funktionellen Bildgebung wird eine Aktivierung in einem frontoparietalen Netzwerk erwartet, wie in anderen Studien mit Arbeitsgedächtnisaufgaben berichtet.

b) Mit ansteigendem Schwierigkeitsniveau sollte auch das Aktivierungsniveau insgesamt ansteigen und es sollte sich verglichen mit den Kontrollprobanden eine Mehraktivierung bei den remittierten Patienten finden. Diese Hyperaktivierung wird mit ansteigendem Schwierigkeitsniveau deutlicher werden.

c) Es ist zu erwarten, dass bestimmte Regionen, die vor allem bei komplexen Aufgaben, Fehlerkorrektur, Aufmerksamkeit und Konzentration benötigt werden, im Patientenkollektiv verstärkt aktiviert werden.

d) Besonderes Augenmerk liegt auf dem PFC und ACC, die bei depressiven Patienten in der akuten Phase hyperaktiviert waren. Es wird angenommen, dass diese Regionen auch bei remittierten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden veränderte neuronale Aktivität aufweisen.

1.6.2 Genetik

In der vorliegenden Studie wurde allen Teilnehmern Blut abgenommen, um die Verteilung verschiedener Polymorphismen aus dem Serotonin- und Dopaminmetabolismus innerhalb der Gruppen und in Korrelation mit der funktionellen Bildgebung zu betrachten.

HTTLPR

Das S-Allel des 5HTTLPR-Polymorphismus gilt als Risikogen für Depression. Bei Arbeitsgedächtnisaufgaben wiesen Risikoallelträger im Vergleich zu Nichtrisikoallelträgern erhöhte Aktivierungen auf. Kongruent zu den Studienergebnissen wird bei Probanden mit dem Risikogen eine Hyperaktivierung erwartet, vor allem bei depressiven Teilnehmern.

5HT_{1A}

Studien belegen einen Zusammenhang des Auftretens depressiver Symptomatik mit dem Vorliegen des Risikoallels G. In fMRT-Messungen mit emotionalen Aufgaben aktivierten Träger des Risikoallels G die Amygdala vermehrt. In der vorliegenden Studie wird die neuronale Aktivierung bei Arbeitsgedächtnisaufgaben untersucht. Zu erwarten ist eine Mehraktivierung bei depressiven Risikoallelträgern.

MAO

Aufgrund der verschiedenen Studiendesigns ist es schwierig, die Ergebnisse zu vergleichen. Der Polymorphismus ist auf dem X-Chromosom lokalisiert, sodass die genetischen Varianten sich bei Männern und Frauen unterschiedlich auswirken können. Sicher ist jedoch, dass eine veränderte Aktivität der MAO-A durch Varianten im VNTR Polymorphismus zu modifizierten Serotoninleveln im ZNS führen kann. Die Wirksamkeit der MOA-A-Inhibitoren bei depressiver Symptomatik verweist auf einen Zusammenhang mit der Erkrankung.

In der vorliegenden Studie wird erwartet, dass Träger der aktiveren Variante neuronale Hyperaktivierungen bei Arbeitsgedächtnisleistung aufweisen. Unterteilt man die Probanden nach Geschlecht, so ist von abweichenden Ergebnissen auszugehen. Männliche Probanden mit einer gering aktiven MAO-A zeigen Defizite im limbischen System und PFC. In dieser Probandengruppe wird eine vermehrte neuronale Aktivität in diesen Arealen erwartet. In anderen Studien mit weiblichen und männlichen Probanden wurde kein Allel mit einem Depressionsrisiko assoziiert, sodass die Aufteilung der Probanden in diese Untergruppen keinen signifikanten Effekt aufweisen wird. In einer reinen Frauenstichprobe hingegen wurde ein Zusammenhang des aktiveren Allels mit depressiver Symptomatik belegt. In Folge dessen wird in der Untergruppe der depressiven weiblichen Probanden mit aktiverem Allel mit einer Mehraktivierung gerechnet.

COMT

Die bisher publizierten Untersuchungen sind wegen Verschiedenartigkeit der Designs, unterschiedlicher Fragestellungen, meist kleinen Stichproben und der Verwendung unterschiedlicher Testverfahren nicht eindeutig aussagekräftig. Als sicher anzusehen ist bei der aktuellen Studienlage, dass COMT eine Rolle bei Arbeitsgedächtnisprozessen spielt. So ist zu erwarten, dass Val-Allelträger auch in der vorliegenden Studie mehr neuronale Kapazitäten (vor allem im PFC, ACC) aktivieren müssen, um dieselbe

kognitive Leistung zu erbringen wie Met-Allelträger. Der mögliche Effekt des Polymorphismus im Zusammenhang mit der remittierten Erkrankung bleibt abzuwarten.

2.0 Methoden

2.1 Studienvoraussetzungen

2.1.1 *Einschlusskriterien*

Voraussetzung für die Aufnahme der Patienten in die Studie war die klinische Remission nach einer schweren, depressiven Episode (ICD-10: F 32) oder rezidivierenden depressiven Störung (ICD-10: F 33).

Alle Teilnehmer erfüllten folgende Einschlusskriterien: Sie waren zwischen 18 und 55 Jahre alt, wodurch neurobiologische Veränderungen auf Grund des Lebensalters ausgeschlossen wurden. Ihre Muttersprache war deutsch. Sie waren Rechtshänder, um einen Bias durch den Einfluss der Händigkeit auf die Hemisphärenlateralität zu vermeiden. Bei keinem fanden sich Elektrokrampftherapieanwendungen in der Vorgeschichte oder die Einnahme von Benzodiazepinen¹⁵ in den letzten drei Tagen vor der Messung.

An den Untersuchungen nahmen nur Personen teil, bei denen eine Magnetresonanztomographie durchgeführt werden durfte. Ferromagnetische Implantate (z.B. Herzschrittmacher, OP-Schrauben, Prothesen), großflächige, bunte Tattoos, Permanent-Make-up, Tätigkeit in metallverarbeitenden Betrieben und Klaustrophobie stellten Ausschlusskriterien dar. Auch wenn diese Attribute bei medizinisch indizierten MRT-Messungen keine absoluten Kontraindikationen sind, wurden die Probanden mit diesen relativen Risikofaktoren zu der rein wissenschaftlichen Messung nicht zugelassen.

Bei keinem der Teilnehmer bestanden signifikante internistische Komorbiditäten wie Herzerkrankungen, Hypertonie, Diabetes oder andere Stoffwechselstörungen. Es lagen bei keinem neurologische Auffälligkeiten wie Schädelhirntraumata, längerer Bewusstseinsverlust, Koma, Epilepsie und vorausgegangene Schlaganfälle vor. Personen mit Alkohol-, Drogen- und Nikotinabusus, Suizidtendenzen oder dauerhafter Medikation mit möglichen zentralnervösen Nebenwirkungen nahmen nicht an der Studie teil.

Als gesunde Kontrollprobanden wurden auch diejenigen nicht aufgenommen, bei denen oder bei deren Angehörigen ersten Grades psychiatrische Erkrankungen wie Depression, Manie, Psychosen, Zwänge, Panik- oder Angststörungen, etc. bekannt waren. Damit wurde eine Bias durch psychiatrische (Ko-) Morbidität verringert.

¹⁵ Benzodiazepine sind gängige Anxiolytika mit sedierender, hypnotischer und zentral muskelrelaxierender Wirkung.

2.1.2 Rekrutierung

Geeignete Patienten wurden auf den Stationen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und in der Poliklinik am Uniklinikum Münster (UKM) rekrutiert. Im Verlauf der Studie entstand zudem eine Kooperation mit der Landschaftsverband-Westfalen-Lippe-Klinik für Psychiatrie in Münster (LWL-Klinik), die es ermöglichte, auch dort Patienten zu rekrutieren. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten wurden zuvor von zwei Psychiatern beurteilt. Zusätzlich wurde ihre Diagnose mit Hilfe des standardisierten SCID-I Interviews¹⁶ (deutsche Fassung) verifiziert. Patienten mit psychotischer Depression oder Achse-II-Störungen nahmen nicht an der Studie teil. Von den 26 Patienten mit unipolarer Depression wiesen 23 keine psychiatrischen Komorbiditäten auf, drei litten zusätzlich an Dysthymia („doppelte Depression“). Weitere Achse-I-Diagnosen stellten Ausschlusskriterien dar, falls die Symptome aktuell eine Behandlung erforderten. Ein Patient litt zusätzlich an sozialer Phobie und ein anderer an einer Panikstörung mit Agoraphobie. Diese Erkrankungen waren nicht relevant für den aktuellen Klinikaufenthalt. Der Zeitpunkt des Screenings wurde kurz vor der stationären Entlassung gewählt oder direkt nach dem stationären Aufenthalt. Die Patienten erhielten eine stabile Therapie und wiesen eine euthyme Stoffwechsellage auf.

Die gesunden Kontrollprobanden wurden über Zeitungsannoncen, Aushänge und Mundpropaganda gesucht. Schon bei der Gestaltung der Informationsblätter wurde darauf geachtet, dass die Einschlusskriterien (Alter, Händigkeit, psychische und physische Gesundheit) sowie die Art der Messung (mit Hilfe eines Magnetfeldes) und die Verantwortlichkeit klar beschrieben wurden. Alle potentiellen Probanden, die sich daraufhin meldeten, wurden ausführlich telefonisch gescreent. Wenn sie alle Voraussetzungen für die Studie erfüllten, wurden ihre Daten in eine Kontrollprobandenliste aufgenommen.

Alle Standards der Deklaration von Helsinki¹⁷ wurden eingehalten. Jeder Teilnehmer willigte nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die Teilnahme an der Studie und die Gewinnung des Blutes für die Genetikanalyse ein.

¹⁶ Das strukturierte klinische Interview (structured clinical Interview for DSM-Diagnosis) ist ein Leitfaden für Patientenbefragungen, mit dessen Hilfe man psychiatrische Erkrankungen diagnostizieren kann.

¹⁷ Die Deklaration von Helsinki wurde 1964 vom Weltärztebund in Helsinki verabschiedet und enthält ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Die aktuelle Version wurde im Oktober 2008 überarbeitet.

2.2 Psychometrische Skalen

Die Händigkeit wurde mit Hilfe des Edinburgh Inventory (Oldfield 1971, siehe Anhang C.4) bestimmt. Hierbei beantworteten die Probanden 10 Fragen zu Alltagssituationen, wodurch ein Lateralitätsquotient gebildet werden kann. Dieser umfasst das Intervall – 100 (stark links betont) bis + 100 (stark rechts betont).

Die Intensität der depressiven Symptomatik lässt sich mithilfe der Hamilton-Depressions-Skala („HAMD“, Hamilton 1960, siehe Anhang C.2) ermitteln. Bei diesem Fremdbeurteilungsverfahren werden bestimmte Symptome wie Schuldgefühle, Schlafstörungen, Hypochondrie, etc. durch einen Untersucher abgefragt. Hierfür sind in jeder Kategorie 4 bzw. 2 Situationsbeschreibungen vorformuliert, die typisch für unterschiedlich schwere Ausprägungsstufen der Symptomatik und mit 0-4 Punkten belegt sind. Der Patient soll dem passenden Sachverhalt zustimmen. Aus der Summe der Zahlenwerte lässt sich die Schwere der Depression ermitteln.

Alle Teilnehmer füllten selbstständig am Tag der Messung zunächst das Beck-Depressionsinventar („BDI“, Beck 1987, deutsche Fassung Hautzinger 1994, siehe Anhang C.1) aus. Bei diesem Fragebogen werden 21 Items beschrieben, in denen 21 typische Symptome wie traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Entschlussunfähigkeit, Schlafstörungen, Appetitverlust u. a. komprimiert abgefragt werden. Zu jedem gibt es fünf mögliche, vorformulierte Antworten, die auf die Stimmungslage des Probanden in alltäglichen Situationen abzielen und die Punktwerte 0-4 vertreten. Die Summe der angekreuzten Punkte (0-84) stellt ein Maß für die aktuelle, subjektive Stimmung des Probanden dar.

Zur Ermittlung des prämorbidem verbalen Leistungsniveaus wurde der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) durchgeführt (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, MWT-B, Lehrl 2005, siehe Anhang C.3). Der MWT-B besteht aus einer Liste von 37 Wortreihen. In jeder Reihe muss ein tatsächlich existierendes Wort neben vier fiktiven Wörtern identifiziert bzw. markiert werden. Die erreichten Rohwerte können über Prozentränge als verbaler IQ-Quotient ausgewertet werden. Dieser Test gibt Auskunft über die kristalline Intelligenz (in IQ-Punkten) und sein Ergebnis wird von leichten bis mittelschweren psychischen Störungen kaum beeinflusst.

Zur Abklärung eventueller psychiatrischer Nebendiagnosen wurde sowohl mit den Patienten, als auch den Kontrollen ein strukturiertes klinisches Interview (SKID-I-

Interview, Wittchen 1997) geführt. Auf diese Weise wurde verifiziert, dass bei den Kontrollen keine psychischen Störungen im Sinne der DSM-IV¹⁸-Kriterien vorlagen.

2.3 Studienteilnehmer

2.3.1 Patienten

Insgesamt wurden 28 stationäre Patienten in die Studie aufgenommen, die Kriterien für eine unipolar depressive Episode erfüllten und sich zum Zeitpunkt der Messung in Remission befanden. Bei 9 Patienten wurde die Diagnose „depressive Episode“ zum ersten Mal gestellt (ICD-10: F32), während 19 an rezidivierenden Episoden litten (F33). Die Gruppe bestand aus 16 Frauen und 12 Männern. Das mittlere Alter betrug 34,18 Jahre ($\pm 10,62$). Die eingeschlossenen Patienten erreichten einen mittleren HAMD von 3,64 ($\pm 2,63$) und einen durchschnittlichen BDI-Wert von 8,92 ($\pm 6,24$). Im Schnitt litten die Patienten an 2,54 depressiven Episoden ($\pm 1,75$) und wurden 1,54 Mal stationär aufgenommen ($\pm 0,70$), wobei sie sich durchschnittlich 75,61 Tage ($\pm 34,60$) in stationärer Behandlung befanden. Anhand der Behandlungsdauer wird deutlich, dass sie an schweren depressiven Episoden gelitten haben.

Tabelle 2.1: Medikamentenerhebung	Kontrollen (n = 28)	Patienten (n = 28)
Keine Medikation	28	1
Antidepressive Monotherapie	0	13
Kombinierte antidepressive Therapie	0	3
Antidepressiva und Antipsychotika	0	10
Antidepressiva, Antipsychotika, und Stimmungsstabilisator	0	1

Alle erhielten gegen Ende ihres Klinikaufenthaltes eine standardisierte, konstante antidepressive Therapie. 27 Patienten nahmen Antidepressiva, entweder als Mono- (13) oder kombinierte Therapie (3) oder in Kombination mit Antipsychotika (11). Es kamen folgende Antidepressiva zum Einsatz: Citalopram (2), Escitalopram (8), Mirtazepin

¹⁸ Das DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ist ein amerikanisches Klassifikationssystem, das der Erfassung und Kategorisierung psychiatrischer Krankheiten dient. 1996 erschien eine deutsche Fassung.

(11), Venlafloxin (11), Reboxetin (1), Duloxetin (1) und Trancylpromin (1). Zur Behandlung von Agitation und Nervosität nahmen elf von ihnen zusätzlich die Antipsychotika Quetiapin (9), Risperidon (2) oder Pipamperon (1) ein. Einer der elf erhielt zusätzlich einen Stimmungsstabilisator. Ein Patient wurde nicht medikamentös therapiert (siehe Tabelle 2.1).

2.3.2 Kontrollprobanden

Nachdem geeignete Patienten in die Studie aufgenommen worden waren, wurden 28 gesunde Rechtshänder passend zu den Patienten ausgewählt. Die Kontrollprobanden mussten bezogen auf Alter (± 2 Jahre), Geschlecht und Bildungsstand vergleichbar sein. Bei gutem Matching mit einem Patienten wurde der geeignete Proband aus der Kontrollgruppenliste kontaktiert und ein Messtermin vereinbart. So ergab sich eine Kontrollgruppe aus 16 Frauen und 12 Männern. Das mittlere Alter betrug 33,42 Jahre ($\pm 9,62$ Jahre). Auch die Kontrollprobanden mussten am Tag der Messung die Selbstbewertungsskalen ausfüllen. Ihre Ergebnisse waren mit denen der Patienten vergleichbar: Der durchschnittliche MWT-B-Wert lag bei 32,14 ($\pm 2,27$) und der mittlere BDI-Wert bei 2,54 ($\pm 3,12$). Daten zu stationären Aufenthalten und Medikamentenanamnese entfielen auf Grund der Studienvoraussetzungen. Es entfiel der Fremdbeurteilungstest, der HAMD, da die Kontrollprobanden psychisch gesund waren und bereits das SCID-I-Interview mit unauffälligem Ergebnis abgehalten worden war.

2.4 Zeitlicher Ablauf

Die Untersuchungen fanden in den Räumen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und im Haus Rosenbach des Uniklinikums Münster statt (Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster). Geeignete Patienten wurden entweder von den Stationen des UKM abgeholt oder durch einen Taxi-Transfer aus der LWL-Klinik in die Uniklinik gebracht. Kontrollprobanden kamen an einem vereinbarten Termin in die Uniklinik. Dort wurde der jeweilige Proband noch einmal über den Ablauf der Messung aufgeklärt und unterzeichnete die Einverständniserklärung für die Teilnahme an der Studie und für die Entnahme einer Blutprobe für die Genetikanalyse. Er beantwortete die selbst auszufüllenden Fragebögen (BDI, Edinburgh Inventory) und es wurde das SKID-I-Interview geführt. Anschließend wurde die fMRT-Messung durchgeführt. Da diese Studie Teil eines größeren Gesamtprojektes war, bestand der fMRT-Part aus zwei Anteilen: 1.) Die

Arbeitsgedächtnisaufgabe und 2.) ein Paradigma für das Langzeitgedächtnis. Im Anschluss erfolgten die Blutentnahme und die Post-Testung der Langzeitgedächtnisaufgabe in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie. Die Gesamtdauer des Messtermins betrug im Schnitt 3-4 Stunden.

Für die neuropsychologische Testung (inkl. MWT-B) wurden alle Probanden einige Tage später erneut in die Uniklinik einbestellt.

2.5 Funktionelle Bildgebung

2.5.1 Technik

Bei dem verwendeten Tomographen im Haus Rosenbach handelt es sich um einen Ganzkörper -3Tesla-Magnetresonanztomograph (Gyrosan Intra 3,0 T, Philips, Best, NL), mit Gradientenstärke nominal 30 mT/m und einer maximalen Anstiegsrate von 150mT/m. Zur Spin-Erregung und Signalerfassung wurde eine zirkulär polarisierte Kopfspule verwendet. Diese wurde über den Kopf des Probanden geschoben und diente dem Einbringen des Hochfrequenzsignals, mit dem die Wasserstoffkerne zur Präzession¹⁹ gebracht wurden (siehe Anhang A.1).

2.5.2 Aufbau (fMRT)

Die Abbildung 2.1 gibt schematisch eine vereinfachte Übersicht über den Aufbau im MRT-Bereich.

Vor dem Betreten des Messraumes wurden die Probanden nochmals aufgefordert, alle ferromagnetischen Gegenstände abzulegen und sich dafür ggf. gesondert umzuziehen. Die entsprechende Kleidung (Sporthose ohne Reißverschlüsse) wurde von den Teilnehmern mitgebracht. Danach durften sie den Messraum betreten und wurden auf eine gepolsterte Liege gebettet.. Die richtige Position des Kopfes im Tomographen wurde mithilfe einer Lasermarkierung an der Kopfspule ermittelt und die Liege daraufhin bis zu einem bestimmten Punkt in das Gerät gefahren, sodass die Probanden waagrecht bis zur Brust im Tomographen lagen (3). Ihr Kopf war von der Spule umgeben, an der in Augenhöhe ein kleiner Spiegel (6) befestigt war. Über diesen konnten die Probanden die Mattscheibe (7) am Kopf des Tomographen sehen, auf die

¹⁹ Präzession meint die Rotationsachsenänderung eines Protonenspins um die Achse des äußeren magnetischen Feldes.

mit Hilfe eines Beamers (9) und eines zweiten Spiegels (8) das Bild des Computers (2) projiziert wurde. Mithilfe eines Computers und der darauf laufenden Presentation Software ® (Version 0.81, 2004, Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA, USA) war es möglich, das Paradigma (n-zurück) ablaufen zu lassen und so dem Probanden das Experiment im Scanner zu präsentieren. Dieser konnte den Anweisungen folgen, seine Antworten wurden mittels einer MRT-tauglichen „Antwort-Box“ (4) am gleichen Computer (2) registriert und gespeichert. Diese Antwort-Box ähnelt einer PC-Maus, sie enthält jedoch keine metallische Bestandteile. Sie wurde auf den rechten Oberschenkel des Probanden gelegt und dort so befestigt, dass er mit dem Zeige- und Mittelfinger der rechten Hand über die Antwort-Box den Arbeitsanweisungen folgen konnte. Dabei sollte er immer mit dem Zeigefinger die linke Taste und mit dem Mittelfinger die rechte Taste betätigen. Lange Kabel verbanden diese mit dem im Kontrollraum stehenden Computer (2).

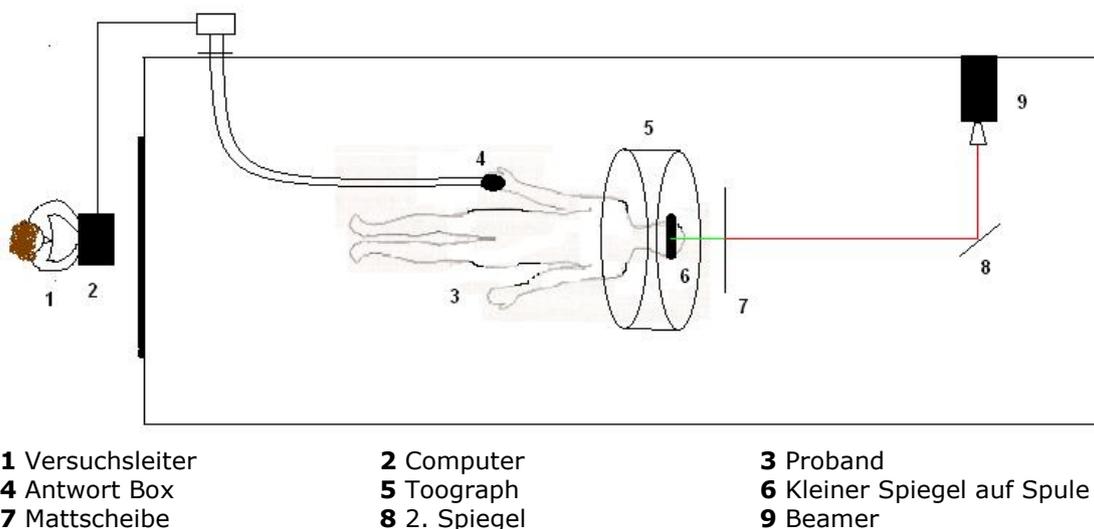


Abbildung 2.1 Schematischer Aufbau im MRT

Zum Schutz gegen die lauten Geräusche im MRT erhielten die Probanden Kopfhörer. So konnten sie auch über die Lautsprecheranlage die Ansagen des Versuchsleiters aus dem Kontrollraum hören. Fragen wurden so gestellt, dass mit „Ja“ oder „Nein“ geantwortet werden konnte. Die Antworten wurden durch Betätigen eines Alarmknopfes gegeben (1 Mal = ja, 2 Mal = nein), der auf der Brust des Probanden fixiert wurde und im Kontrollraum zu hören war. So konnten Bewegungen der Sprechmuskulatur vermieden und Artefakte minimiert werden. Um unbeabsichtigten Kopfbewegungen entgegenzuwirken, wurde dieser mit speziellen Schaumstoffkeilen gepolstert.

Vor der Messung wurden die Probanden darauf hingewiesen, dass sie im Notfall, bei Unwohlsein, das Experiment mit Hilfe des Alarmknopfes abbrechen konnten. Daraufhin wäre die Messung sofort gestoppt und der Proband aus dem Scanner geholt worden. Diese Situation trat jedoch in der Messreihe nicht auf.

2.5.3 Das Paradigma *n*-zurück

Im Scanner erhielt der Proband eine typische Arbeitsgedächtnisaufgabe, das „*n*-zurück“-Paradigma („*n*-back“). Hierbei wurde vor der Messung die Aufgabe sorgfältig erklärt, am Computer geübt und im MRT wiederholt, damit keine Unklarheiten bezüglich der Arbeitsanweisung entstanden. Das Paradigma wurde in Form eines Block-Designs mit 6 Blöcken á 12 Stimuli präsentiert. Vor jedem Block wurde die Instruktion („0-zurück“, „1-zurück“ oder „2-zurück“) gezeigt, die für 3s auf dem Bildschirm erschien. Pro Block war anschließend eine Abfolge von 12 orthographisch eindeutigen Konsonanten (B, C, D, F, G, H, J, K, M, Q, R, S, T, V, X oder Z) in weißen Großbuchstaben auf schwarzen Hintergrund zu sehen, die je nach Instruktion unterschiedlich bearbeitet werden sollte. Jeder Buchstabe wurde 0,5s lang präsentiert, dann jeweils eine Pause von 2,5s (schwarzer Bildschirm). Zwischen den Blöcken war jeweils eine Pause von 21 Sekunden vorgegeben, während der ein kleines weißes Kreuz in der Mitte des schwarzen Bildschirms zu sehen war (siehe auch Anhang A.2). Es ergab sich aus der Instruktion von 3s, dem Block mit 36s und der Pause von 21s für 6 Blöcke eine Gesamtmesszeit von 6 Minuten für das Paradigma.

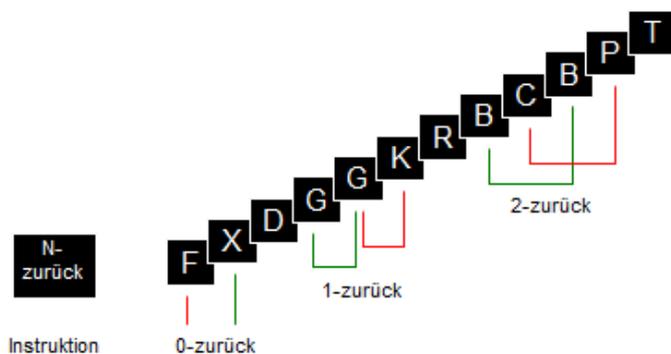


Abbildung 2.2 Das *n*-zurück-Paradigma

Die Abbildung 2.2 zeigt schematisch die verschiedenen Aufgabenstellungen und wie die Buchstaben jeweils verglichen werden mussten: Wurde einer Buchstabenreihe ein „0-zurück“ gezeigt, so sollte der Proband entscheiden, ob der aktuell präsentierte Buchstabe ein „X“ war, oder nicht. Bei der Anweisung „1-zurück“ bewertete er die Übereinstimmung des aktuellen und des zuvor gezeigten Buchstaben und bei der Instruktion „2-zurück“ beurteilte der Proband, ob der aktuelle Buchstabe und der vorletzte Buchstabe übereinstimmten. Antworten und Reaktionszeiten wurden mithilfe

Die Abbildung 2.2 zeigt schematisch die verschiedenen Aufgabenstellungen und wie die Buchstaben jeweils verglichen werden mussten: Wurde einer Buchstabenreihe ein „0-zurück“ gezeigt, so sollte der Proband entscheiden, ob der aktuell präsentierte Buchstabe ein „X“ war, oder nicht. Bei der Anweisung „1-zurück“ bewertete er die Übereinstimmung des aktuellen und des zuvor gezeigten Buchstaben und bei der Instruktion „2-zurück“ beurteilte der Proband, ob der aktuelle Buchstabe und der vorletzte Buchstabe übereinstimmten. Antworten und Reaktionszeiten wurden mithilfe

der Antwort-Box aufgezeichnet. Betätigen der linken Taste bedeutete „Ja = Übereinstimmung“ und Drücken der rechten Taste hieß „Nein = keine Übereinstimmung“. Es bestand eine feste Reihenfolge der Blöcke (1-zurück, 0-zurück, 2-zurück, 0-zurück, 1-zurück, 2-zurück). Auch die zeitliche Abfolge der Stimuli innerhalb der Blöcke war konstant: Instruktion („n-zurück“, 3s), Buchstabe (500ms), Pause/ Antwort (2500ms), Buchstabe (500ms), Pause/ Antwort (2500ms), etc. für insgesamt 39s (siehe Abbildung 2.3).



Abbildung 2.3 Zeitliche Abfolge der Paradigmapräsentation

Die Antworten der Probanden, sowie ihre Reaktionszeiten wurden mit Hilfe der Presentation-Software ® (Version 0.81, 2004, Neurobehavioral Systems, Inc., Albany, CA, USA) erfasst und abgespeichert.

2.5.4 Scanvorgang

Die funktionelle Bildgebung bestand aus drei Teilen: Einer EPI-Sequenz („Echo Planar Imaging“) zur Planung der Messung, der funktionellen EPI-Messung und einer Sequenz zur Darstellung der Anatomie.

1) Übersichtssequenz

In einer ersten kurzen Sequenz (30 Sekunden) von geringer Auflösung wurde die Lageposition des Kopfes im Tomographen festgestellt. Dieser Prescan diente dazu, die weitere Schnitfführung für den funktionellen Scan festzusetzen.

2) Funktioneller Scan

Zur Erfassung der funktionellen Daten der aktiven Aufgaben wurde eine T2 gewichtete single shot echo planar (EPI)–Sequenz des gesamten Gehirns erstellt. Die Echozeit (TE) betrug 38ms, die Repetitionszeit (TR) 3000ms, der Flipwinkel („flip angle“) lag bei 90°. Es entstanden Schichten der Dicke von 3,6 mm. Die Matrix wurde auf 64 x 64 festgelegt. Das Sichtfeld (FOV „field of view“) betrug 230 mm, die Auflösung in der Ebene lag bei 3,6 mm x 3,6 mm. Auf diese Weise konnten 36 transversale Schnitte in antero-kranialer/ posterior-kranialer (AC-PC) Ausrichtung rekonstruiert werden. Dieser Teil dauerte 6 Minuten.

3) Anatomische Übersicht

Für den hochauflösenden Anatomiescan wurde ein T1-gewichteter Datensatz des gesamten Kopfes erstellt. Er diente dazu, die genaue Lage und zerebrale Anatomie des Kopfes zu erfassen. Hierfür wurden die Probanden vor der Sequenz aufgefordert, ihre Augen nach Belieben offen oder geschlossen zu halten und ruhig liegen zu bleiben. Im multi-shot mode wurden linear in sagittaler Schnittrichtung 320 Schnitte mit isotropen Voxeln der Länge 0,5 mm produziert. Das Sichtfeld („Field of View“, FOV) betrug dabei $256 \times 205 \times 160 \text{ mm}^3$, mit einer Auflösung von $0,5 \times 0,5 \times 0,5 \text{ mm}^3$. Der Flipwinkel lag bei 9° , die Echozeit (TE) bei 3,4 ms, die Repetitionszeit (TR) bei 7,4 ms. Die Erfassungszeit der anatomischen Übersicht betrug 11:01 Minuten.

2.6 Laborchemische Genotypisierung

Die Stichprobe bestand ursprünglich aus 28 Patienten und 28 gematchten Kontrollprobanden. Da die Genehmigung für die Blutabnahme und anschließende genetische Analytik erst im Verlauf der Studie erworben wurde, konnten jedoch einige Teilnehmer (2 Patienten und 3 Kontrollprobanden) nicht für einen erneuten Termin zur Blutentnahme rekrutiert werden. So verkleinerte sich die Stichprobe auf 26 Patienten und 25 Probanden.

2.6.1 Entnahme

Allen Teilnehmern wurde nach der Messung, bzw. bei einem Folgetermin venöses Blut abgenommen: 2 mal 10 ml in EDTA- und 2 mal 10 ml in Serum-Monovetten. Die Entnahme wurde immer nachmittags zwischen 14h und 17h durchgeführt, um tageszeitliche Schwankungen zu minimieren. Das Serum wurde umgehend zentrifugiert. Daraufhin wurde der Überstand abgenommen und in Eppendorf-Röhrchen bei -80°C bis zur weiteren Analyse verwahrt.

2.6.2 Analyse

Die antikoagulierten EDTA-Blutproben²⁰ wurden im Labor auf die Längenspolymorphismen 5HTTLPR/5HTT/COMT/MAO hin untersucht:

²⁰ Die Röhrchen für die Blutentnahme sind mit EDTA versetzt, damit das Blut nicht gerinnt.

5-HTTLPR und 5-HTT rs25531 Varianten wurden gemäß der veröffentlichten Protokollen (Deckert et al. 1997, Wendland et al. 2006) mit geringen Veränderungen genotypisiert. Es wurden 2 Primer²¹ verwendet: 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC und 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC (jeder 10 pM) für 20 µl PCRs mit 60 ng DNA, 200 µM dNTPs, 0,5 U HotStar Taq Polymerase mit 1,5 mM MgCl₂ und 1 x Q-Lösung in 1 x Buffer (Qiagen, Hilden, Germany) und H₂O. Zuerst wurde eine Denaturation²² erwirkt durch 15 Minuten bei 95°C, dann folgten 35 Zyklen PCR²³: 94°C (60s), 64°C (60 s) and 72°C (120 s) und für die letzte Verlängerung 10 min bei 72°C. Die Produkte wurden über Nacht mit HpaII bei 37°C verdaut, dann über 3,5h auf einem 15%igen Polyacrylamidgel (1 x TBE, 230 V/cm) getrennt und durch Silberfärbung sichtbar gemacht. Auf Basis der Fragmentergebnisse zwischen 62 und 340 bp Länge wurden folgende 5-HTTLPR und 5-HTT rs25531 Genotypen unterschieden: L_AL_A: 340, 127 und 62; L_AL_G: 340, 174, 166, 127 und 62; L_GL_G: 174, 166, 127 und 62; S_AS_A: 297, 127 und 62; S_AS_G: 297, 166, 131, 127 und 62; S_GS_G: 166, 131, 127 und 62; L_AS_A: 340, 297, 127 und 62; L_AS_G: 340, 166, 131, 127 und 62; L_GS_A: 297, 174, 166, 127 und 62; L_GS_G: 174, 166, 131, 127 und 62.

Entsprechend veröffentlichter Protokolle (Domschke et al. 2004) wurden DNA-Fragmente mit dem Polymorphismus COMT val158met mit Hilfe der Primer COMT-F: 5'-TCACCATCGAGATCAACCCC und COMT-R: 5'-ACAACGGGTCAGGCATGCA vervielfältigt. Eine Standard-PCR wurde mit einem Volumen von 20ml durchgeführt, bestehend aus folgenden Einzelanteilen: 60 ng DNA, 10 pmol jedes Primers, 200 mM dNTPs, 0,4U Taq-Polymerase (Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland), 50mM KCl, 2,5mM MgCl₂, und 10mM Tris-HCl (pH 8.4). Nach einer ersten Denaturation von 5 min bei 94°C wurden 35 Zyklen PCR durchgeführt bestehend aus 30s bei 94°C, 30s bei der Anlagerungstemperatur von 64°C und 60 s bei 72°C, gefolgt von einer letzten Verlängerungszeit 10 min bei 72°C in einem T-Gradient PCR System (Biometra, Goettingen, Germany). Die Genotypisierung wurde analog einer Restriktionslängenpolymorphismus (RFLP)-Anleitung mit dem Restriktionsenzym NlaIII (3 U) durchgeführt, wie bei dem Hersteller (New England Biolabs, Frankfurt, Germany) gefordert. Die Ergebnisse lieferten Banden aus 64, 18 und 13 bp für das A-Allel (158met) und 82 und

²¹ Als Primer werden kurze RNA-Stücke bezeichnet, die den Startpunkt der zu vermehrenden DNA kennzeichnen.

²² Denaturierung bezeichnet die Entzweigung der Doppelstrang-DNA durch Erhitzen.

²³ Die Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) ist eine Verfahren, um DNA in vitro zu vervielfältigen.

13 bp für das G-Allel (158val). Eine Portion von 6.7 ml dieses Produktes wurde mit 10ml Denaturierungslösung gemischt und über 2h auf einem 15%igen Polyacrylamidgel (Acrylamid: Bisacrylamid¹/₄ 37.5: 1; Multigel-Long/ Biometra, Goettingen, Deutschland; beinhaltend 1 TBE bei 230 V/cm) aufgetrennt. Die Banden wurden durch Silbermarkierung sichtbar gemacht. [Die Präparation der PCR Mixturen wurde von der Genesis Workstation RSP 150 (Tecan, Crailsheim, Deutschland) durchgeführt und das ABI Prism 7900HT Sequence Detektion System und die SDS Software, Version 2.1 (Applied Biosystems), wurde zur Vermehrung und Allelerkennung benutzt.]

Der Polymorphismus MAO-A VNTR wurde analog den veröffentlichten Protokollen bearbeitet (Deckert et al. 1999). Hier wurde mit Hilfe der Oligonukleotidprimer For2: 5' CCCAGGCTGCTCCAGAAAC und Rev2: 5' –GGACCTGGGCAGTTGTGC die PCR (40s bei 94°C, 40s bei 59°C, 60s bei 72°C für 35 Zyklen) mit einem Volumen von 25µl beinhaltend 60 ng DNA, 10 pmol jedes Primers, 200 µM jedes dNTP, 1,5 mM MgCl₂, 75 mM Tris-HCl (ph 9.0 bei 25°C), 20 mM (NH₄)₂SO₄, 0.001% Tween 20 und 0.5U der Taq-Polymerase (Gibco BRL, Eggenstein, Deutschland). Die PCR Produkte wurden auf einem 3%igem Agarosegel aufgetrennt und die DNA-Fragmente durch Ethidiumbromidmarkierung sichtbar gemacht. Je nach Kopienanzahl der 30 bp Sequenz lassen sich folgende Genotypen unterscheiden: Allele mit 2, 3, 3.5, 4, 5 oder 6 Kopien.

Um das Risiko von Genotypisierungsfehlern zu minimieren, wurden zusätzlich randomisierte²⁴ Probanden automatisiert für alle Polymorphismen sequenziert, was eine Übereinstimmung von 100% ergab. Die Genotypisierung wurde verblindet für klinische Diagnosen und durch zwei unabhängige Forscher durchgeführt.

2.6.3 Aufteilung in Risikogruppen

Die Laboranalyse des EDTA Blutes ergab nach Verwendung der zuvor beschriebenen Protokolle eine Aufspaltung in verschiedene Längenpolymorphismen (vgl. Tabelle 3.1). Für jeden Polymorphismus wurde je eine Risikoallelträgergruppe 1 und eine Nicht-risikoallelträgergruppe 0 definiert.

HTTLPR

Die Allele der Promotorregion des Serotonintransportergens (HTTLPR) liegen auf Chromosom 17q11.1-12 und unterscheiden einen kurzen Polymorphismus S („Short“)

²⁴ Randomisiert meint zufällig ausgewählt.

mit den Unterformen Sa und Sg und einen langen L („Long“) mit den Unterformen La und Lg. Als Risikoallele gelten Sg und Sa sowie Lg. Damit ergibt sich für die Zuordnung zu den Risikogruppen: Nichtrisikogruppe 0 = LaLa und Risikogruppe 1 = Sa/g Sa/g, Sa/g La/g und LgLa/g. Das heißt, dass mindestens ein Risikoallel den Träger in die Risikogruppe 1 einordnet (Gallinat et al. 2008).

5HT_{1A}

Der Polymorphismus im Serotoninrezeptor (5HT_{1A} -1019c/q -rs6295) liegt auf dem Chromosom 5q11.2-13 codiert und unterscheidet die Allele C und G. Hier sind zwei Möglichkeiten beschrieben, die Risikogruppe zu definieren: Variante Risiko 1: Nichtrisikogruppe 0 = CC und Risikogruppe 1 = CG oder GG; Variante Risiko 2: Nichtrisikogruppe 0 = CC oder CG und Risikogruppe 1 = GG.

COMT

Im Gen der Catechyl-O-Methyltransferase (COMT), das sich auf den Chromosom 22q11.2 befindet, existiert der Polymorphismus Val108/158Met, der in folgender Ausprägung vorliegen kann: GG = Val/Val = hohe COMT-Aktivität, GA = Val/Met = mittlere COMT-Aktivität und AA = Met/Met = niedrige COMT-Aktivität. Auch hier gibt es zwei Möglichkeiten zu codieren, je nachdem, ob man die mittlere COMT-Aktivität als Risiko definiert oder nicht: Risiko 1: Kontrollgruppe 0 = GG oder GA und Risikogruppe 1 = AA; Variante Risiko 2: Kontrollgruppe = 0 = GG und Risikogruppe 1 = GA oder AA.

MAO

Die Allele der Monoaminoxidase A (MAO-A) liegen auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms und können in verschiedenen Formen vorliegen: 2, 3, 3a (= 3,5), 4 und 5. Das bedeutet für den Polymorphismus „kurz“ = „MAO-A gering aktiv“ = 2 oder 3 und „lang“ = „MAO-A mehr aktiv“ = 3a, 4 oder 5. Da Männer nur ein X-Chromosom besitzen und Frauen hingegen 2 ergibt sich eine geschlechtsspezifische Risikocodierung. Bei Männern: Nichtrisikogruppe 0 = 2 oder 3 und Risikogruppe 1 = 3a, 4 oder 5 und bei Frauen: Nichtrisikogruppe 0 = 22, 23 oder 33 (MAO Aktivität beide Male gering) und Risikogruppe 1 = 23a, 24, 25, 33a, 34, 35 (geringe und hohe Aktivität codiert), 3a3a, 3a4, 3a5, 44, 45 oder 55 (beide Male geringe MAO-Aktivität).

Nachdem die genetischen Daten anhand dieses Schemas zugeteilt wurden, konnte folgende Verteilung der Risikoallele in der Stichprobe festgestellt werden: HTTLPR: 30 Risikoallelträger zu 21 Nichtrisikoallelträger, 5HT_{1A} Risiko 1: 44 zu 7, Risiko 2: 19 zu 32, COMT Risiko 1: 13 zu 38, Risiko 2: 43 zu 8 und MAO: 39 zu 12 (vgl. Abbildung 2.4). Es ist ersichtlich, dass bei den Allelverteilungen der Polymorphismen HTTLPR

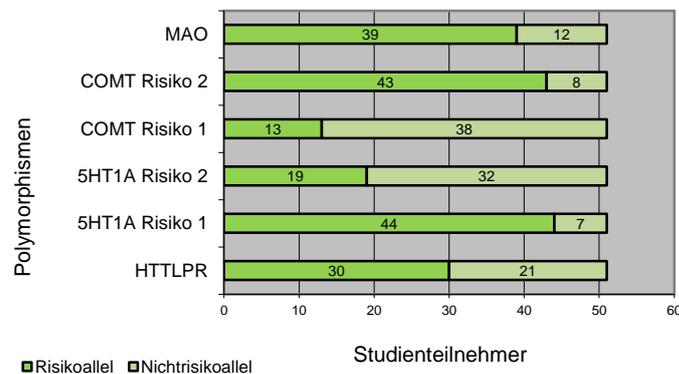


Abbildung 2.4 Diagramm Polymorphismenverteilung

und 5HT_{1A} Risiko 2 eine signifikante Aussage aufgrund der Stichprobe möglich ist, während die Anzahl der Risikoträger und Normalallelträger bei 5HT_{1A} Risiko 1, COMT Risiko 1 und Risiko 2 und MAO keine statistisch relevante Aussage zulässt.

2.7 Datenanalyse

2.7.1 SPSS

Zur statistischen Auswertung der demografischen Daten, den Ergebnissen aus den Selbst- und Fremdbeurteilungen und den Verhaltensdaten während des Scans wie auch für die Auswertung der verschiedenen Längenpolymorphismen und der entsprechenden Risikocodierung der Teilnehmer wurde die SPSS 18.0 Software (“Statistical Package for the Social Science“) verwendet.

2.7.2 Verhaltensdaten

Während der funktionellen Messung wurden die Antworten und Reaktionszeiten der Teilnehmer aufgezeichnet. Diese Daten bildeten die Grundlage der Leistungsbewertung: Die Antwortrichtigkeit (prozentualer Anteil richtiger Antworten) und Reaktionszeiten (Zeitraum bis zur Antwortgabe in msec) wurden für jeden Teilnehmer und für jede n-zurück-Stufe einzeln gespeichert. Mit diesen individuellen Daten konnten Varianzanalysen für Messwiederholungen durchgeführt werden. Bei dieser zweifaktoriellen ANOVA („Analysis of Variance between groups“) wurden die

Innersubjekteffekte (bezogen auf einen Teilnehmer) und die Zwischensubjekteffekte (Varianzen innerhalb einer Stichprobe) ausgewertet.

2.7.3 SPM

Die fMRT-Daten wurden mit der SPM5-Software ausgewertet (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK). Es wurden jeweils die ersten 10 Bilder einer Sequenz der funktionellen Bilddaten verworfen, um Sättigungseffekte des BOLD Signals zu produzieren. Dies entspricht einem Prä-Stimulus-Intervall von 30 Sekunden. Das jeweils erste Bild diente als Referenz, sodass alle restlichen Bilder durch Bewegungskorrektur (Realignment) mit Hilfe einer 6-parametrischen Rigid-Body-Transformation mit ihm zur Deckung gebracht wurden. Weiter wurden sie auf das Montreal Neurological Institute (MNI)-Template normalisiert, mit einem 9 mm Gaussian kernel geglättet und so rekonstruiert, dass sich ein Voxelvolumen von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ ergab. Es wurde ein Frequenzfilter verwendet („High-Pass-Filter“), der die tieferen Frequenzen unterhalb der Schwellenfrequenz („Cut-off“-Frequenz) von 128s minimiert, während so die höheren Frequenzen hervorgehoben wurden.

Nachdem die fMRT Daten auf den Server übertragen worden waren, wurden für die Auswertung in SPM5 die Daten jedes Teilnehmers auf ein normalisiertes Gehirn projiziert, um Fehler in der Analyse durch die jeweils individuelle Anatomie zu vermeiden. Die Commissura anterior diente als manueller Angelpunkt für die Überlagerung der Bilder und die Übertragung der Daten. In der folgenden First-Level Analyse wurde für die Probanden einzeln die hämodynamische Antwort während der einzelnen Scanphasen auf individuellem Niveau erstellt, sowie parametrische Kontraste (z. B. 2-zurück versus 0-zurück): Der gewünschte Kontrast entstand durch den Vergleich des Kontrollzustandes (0-zurück) und des Zustandes während der 2-zurück-Bedingung.

Im zweiten Schritt erfolgte eine Second-Level Random-Effects Analyse der individuellen Aktivitätsmuster, wobei auf der Basis eines einseitigen t-Tests Aktivierungen innerhalb der Gruppen verglichen wurden. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von p (unkorrigiert) < 0.001 bei einer Clustergröße von $k = 30$ Voxel gewählt.

Mit Hilfe eines zweiseitigen t-Tests konnten gruppenspezifische Unterschiede in den Aktivierungsmustern auf dem Niveau einer Second-Level Analyse untersucht werden. Die Signifikanzschwelle lag bei $p < 0,001$ und die Clustergröße bei $k = 30$ Voxel.

Eine „Region of Interest-“ (ROI)-Analyse diente dazu, den Fokus auf eine bestimmte Gehirnregion zu richten. Auf Grund der Ergebnisse der vorhergehenden Analysen, wurden in der vorliegenden Arbeit insbesondere cinguläre Areale ausgewertet. Bei dieser ROI-Analyse wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ (FDR korrigiert) und eine Clustergröße $k = 30$ Voxel gewählt.

Kriterien für die Aufteilung in Stichproben stellten die Merkmale „Patienten versus Kontrollprobanden“ und „Risiko- versus Nichtrisikoallelträger“ in Bezug auf die unterschiedlichen Polymorphismen dar. So entstanden zwei Gruppen (Patienten und Kontrollprobanden) mit jeweils zwei Untergruppen (Risikoträger und Nichtrisikoträger). Um den Effekt der Polymorphismenverteilungen in Relation zu den Aktivierungsmustern aufzuzeigen, wurden alle Studienteilnehmer unter Berücksichtigung der Risikoallelzuteilung jedes Polymorphismus’ auf je 4 Gruppen verteilt (1. Patient mit Risikoallel, 2. Kontrollproband mit Risikoallel, 3. Patient ohne Risikoallel und 4. Kontrollproband ohne Risikoallel) und in unterschiedlichen Kombinationen bezüglich ihrer Aktivierung während des parametrischen Kontrastes von 2-zurück versus 0-zurück betrachtet (z.B. Haupteffekt Patienten versus Kontrollprobanden, Haupteffekt Risiko- versus Nichtrisikoträger, Patienten: Risiko- versus Nichtrisikoträger, Kontrollprobanden: Risiko- versus Nichtrisikoträger). Die Second-Level Analyse nutzte die individuellen Aktivierungsmuster, um einen t-Test auf den jeweiligen Gruppenebenen zu berechnen. Für den Vergleich der Aktivierungsmuster zwischen den Gruppen wurde ein gepaarter t-Test verwendet und auf dessen Basis eine Second-Level Analyse berechnet. Ließ sich ein signifikanter Unterschied in den Aktivierungsmustern ausmachen, so wurden Tabellen der mehraktivierten Areale beigefügt. Mit Hilfe von MSU (MNI Space Utility)-Tabellen (http://www.ihb.spb.ru/~pet_lab/MSU/MSUMain.html), ließen sich die hyperaktivierten Areale zu Brodmann Arealen zuordnen. So waren Rückschlüsse auf die Funktion der hyperaktivierten Areale möglich. Falls Bereiche vermehrte Aktivität zeigten, wurden diese mit Hilfe einer ROI-Analyse gesondert betrachtet (http://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas/). Um den gegenteiligen Effekt der betrachteten Merkmale auszuschließen, war es wichtig, bei allen SPM5-Berechnungen auch den gegenteiligen Effekt (z.B. Haupteffekt Nichtrisiko versus Risiko) anzusehen und gegebenenfalls zu berücksichtigen.

2.8 Einschränkungen

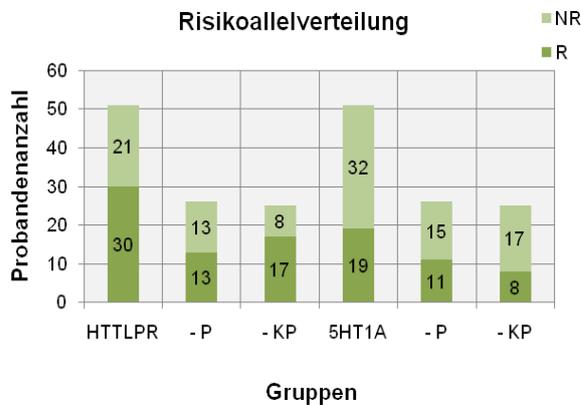
Bei der Erfassung der Verhaltensdaten konnten die Antworten von drei Kontrollprobanden aus technischen Gründen nicht aufgezeichnet werden. So verringerte sich die Stichprobe bei der Auswertung der Leistung (Anzahl richtiger Antworten und Antwortdauer) auf 28 Patienten und 25 Kontrollprobanden.

Von 2 Patienten und 3 Kontrollprobanden konnten keine Blutproben analysiert werden. Für die Genetikanalyse und die Auswertung der entsprechenden fMRT-Daten verkleinerte sich dadurch die Stichprobe auf 51: 26 Patienten und 25 Kontrollprobanden.

Da vor der laborchemischen Analytik nicht vorhersagbar war, wie die Allele der Polymorphismen in der Teilnehmerstichprobe verteilt sein würden, kam es bei zwei Risikoallelanalysen zu einem großen Ungleichgewicht zwischen der Anzahl Risikoallelträger und Nichtrisikoallelträger, sodass weitere Berechnungen keine repräsentativen Ergebnisse geliefert hätten. Dies galt für die Risikoallelcodierungen der Polymorphismen MAO, 5HT_{1A} Risikogruppe 1 und COMT Risikogruppe 1 und 2. Die Analysen zu diesen Risikovarianten wurden daher nicht weitergeführt.

3.0 Ergebnisse

3.1 Gruppendifinition



Die gesamte Studienstichprobe besteht aus den zwei Gruppen Patienten (P) und Kontrollprobanden (KP). Mit Einbezug der genetischen Informationen kann man diese Gruppen nochmals in die Untergruppen „Träger eines Risikoallels (R)“ oder „Träger eines Nichtrisikoallels (NR)“ einteilen. Die Einteilung nach R oder NR erfolgte für beide

Abbildung 3.1 Diagramm Risikoallelverteilung

Polymorphismen einzeln. So entstanden jeweils 4 Untergruppen, bestehend aus P-R, P-NR, KP-R und KP-NR. In Abbildung 3.1 ist die Allelverteilung grafisch dargestellt, die Tabelle 3.1 zeigt die genaue Allelverteilung für jeden Probanden einzeln.

Kontrollprobanden					Patienten				
Gruppe	5HT _{1A} -Allele	HTTLPR-Allele	Risiko HTTLPR	Risiko 5HT _{1A}	Gruppe	5HT _{1A} -Allele	HTTLPR-Allele	Risiko HTTLPR	Risiko 5HT _{1A}
KP	C	LALA	0	0	P	G	SASA	1	1
KP	CG	LALA	0	0	P	CG	LALA	0	0
KP	CG	LASA	1	0	P	C	LASA	1	0
KP	CG	LALA	0	0	P	C	LASA	1	0
KP	CG	LASA	1	0	P	CG	LALA	0	0
KP	G	SASA	1	1	P	G	LALA	0	1
KP	CG	LALA	0	0	P	G	LASA	1	1
KP	C	LASA	1	0	P	CG	LALA	0	0
KP	CG	LASA	1	0	P	CG	LALG	1	0
KP	G	LASA	1	1	P	C	LASA	1	0
KP	CG	SASA	1	0	P	G	LALA	0	1
KP	G	LASA	1	1	P	G	LALA	0	1
KP	CG	LALA	0	0	P	G	LALG	1	1
KP	CG	LASA	1	0	P	CG	SALG	1	0
KP	G	LASA	1	1	P	CG	LALA	0	0
KP	CG	LALG	1	0	P	CG	LALA	0	0
KP	G	SASA	1	1	P	G	LASA	1	1
KP	G	LASA	1	1	P	C	LALA	0	0
KP	CG	SALG	1	0	P	G	LALA	0	1
KP	CG	LASA	1	0	P	CG	LASA	1	0
KP	C	SALG	1	0	P	G	SASA	1	1
KP	CG	LASA	1	0	P	G	LALA	0	1
KP	G	LALA	0	1	P	G	LALA	0	1
KP	CG	LALA	0	0	P	CG	LASA	1	0
KP	G	LALA	0	1	P	CG	LASA	1	0
					P	CG	LALA	0	0

3.1.1 Genetikdaten

Anhand der genetischen Daten lässt sich für jeden Teilnehmer einzeln bestimmen, ob er Risikoallelträger für einen der Polymorphismen ist. Eine Auflistung der einzelnen Risikogruppenzuteilungen beinhaltet Tabelle 3.1. Jedem Teilnehmer P oder KP ist der genetische Code für den Polymorphismus 5HT_{1A} und HTTLPR zugeordnet (Buchstabenkombination, siehe Methodenteil). Dieser Code legt fest, ob der Teilnehmer zu den Risikoallelträgern R (= 1) oder zu den Nichtrisikoallelträgern NR (= 0) zählt. Die Verteilung der zwei ausgewerteten Polymorphismen innerhalb der Stichprobe und den Untergruppen lässt sich in Abbildung 3.1 betrachten: Für den Polymorphismus HTTLPR gibt es 30 Risikoallelträger und 21 Nichtrisikoallelträger. Die Verteilung von R und NR in den Gruppen Patienten (13 R und 13 NR) und Kontrollprobanden (17 R und 8 NR) ist vergleichbar. Für den Polymorphismus 5HT_{1A} gibt es 19 Risikoallelträger und 32 Nichtrisikoallelträger in der gesamten Stichprobe, bei den Patienten sind es 11 (R) und 15 (NR) und bei den Kontrollprobanden 8 (R) und 17 (NR).

3.2 Soziodemografische Daten

Tabelle 3.2: Soziodemografische Daten der gesamten Stichprobe		
n = 51, Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung		
	Patienten (n = 26)	Kontrollprobanden (n = 25)
Geschlecht (w/ m)	14 w /12 m	15 w /10 m
Alter (Jahre)	33,82 _± 10,47	32,93 _± 9,58
Schulbildungsjahre	11,81 _± 1,55	12,80 _± 0,82
IQ	114,96 _± 14,30	119,40 _± 10,93
MTW-B	31,04 _± 2,84	32,08 _± 2,10
BDI	9,15 _± 6,20	2,64 _± 3,26
HDRS	3,69 _± 2,59	--
Anzahl depressiver Episoden	2,54 _± 1,82	--
Anzahl stationärer Aufenthalte	1,50 _± 0,71	--
Aufenthaltsdauer aktuell (Tage)	75,35 _± 32,66	--

Die Tabelle 3.2 veranschaulicht, dass Geschlecht, Alter, Schulbildungsjahre und IQ der Patienten und der Kontrollprobanden ähnlich sind. Die gruppenbezogenen MWT-B-Leistungen, die die kristalline Intelligenz widerspiegeln, zeigen eine nur geringe Differenz. Patienten erkrankten durchschnittlich an 2-3 depressiven Episoden, wobei sie wiederholt stationäre Aufenthalte in der Vergangenheit verzeichneten. Die Dauer des aktuellen stationären Aufenthaltes zählt im Schnitt 75 Tage. Die Ergebnisse des HAMD liegen im Schnitt unterhalb von 4 Punkten. Subjektiv gaben die Patienten noch eine etwas gedrückte Stimmung an (BDI). 18 Patienten gaben an, dass ein oder mehrere ihrer Verwandten ersten Grades psychisch erkrankt sind (siehe auch Anhang D.2).

Tabelle 3.3: Demografische Daten der Stichprobe HTTLPR mit 26 Patienten und 25 Kontrollprobanden. 30 Risikoallelträger und 21 Nichtrisikoallelträger.				
Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung				
	Patienten, Risiko (n = 13)	Patienten, Nichtrisiko (n = 13)	Kontroll- probanden, Risiko (n = 17)	Kontroll- probanden, Nichtrisiko (n = 8)
Geschlecht (w/ m)	9 w/ 4 m	5 w/ 8 m	10 w/ 7 m	5 w/ 3 m
Alter (Jahre)	29,89 ± 7,16	37,75 ± 11,98	35,15 ± 9,89	28,21 ± 7,33
IQ	118,08 ± 15,73	111,85 ± 12,54	120,47 ± 10,64	117,13 ± 11,92
Schulbildungsjahre	12,23 ± 1,17	11,38 ± 1,80	13,00 ± 0,50	12,38 ± 1,19
MTW-B	31,62 ± 3,10	30,46 ± 2,54	32,35 ± 1,87	31,50 ± 2,56
BDI	9,46 ± 5,49	8,85 ± 7,06	3,06 ± 3,73	1,75 ± 1,83
HDRS	3,85 ± 2,30	3,54 ± 2,93	--	--
Anzahl depressiver Episoden	2,08 ± 1,66	3,00 ± 1,91	--	--
Anzahl stationärer Aufenthalte	1,31 ± 0,63	1,69 ± 0,75	--	--
Aufenthaltsdauer aktuell (Tage)	83,38 ± 40,46	67,31 ± 21,10	--	--

Die soziodemografischen Daten zeigen vergleichbare Werte für die Merkmale Schulbildungsjahre, IQ ($F(-1,25/46,66) = 2,079, p > 0,05$) und MWT-B-Ergebnisse ($F(-1,50/46,05) = 2,618, p > 0,05$). Der BDI-Wert ($F(4,66/49) = 12,450, p < 0,001$) weist jeweils für die Patientengruppe höhere Werte auf als für die Kontrollprobanden-

gruppe, unabhängig vom Polymorphismus (vgl. Tabelle 3.3 und 3.4). Die Merkmale Geschlecht und Alter ($F(0,32/48,89) = 0,074, p > 0,05$) in den Untergruppen sind durch die nachträgliche Aufteilung in Risiko- und Nichtrisikoallelträger nicht mehr übereinstimmend. In der Stichprobe HTTLPR weicht die Geschlechteranzahl um höchstens 5 Personen ab (5 weibliche P-NR versus 10 weibliche KP-R und 8 männliche P-NR versus 3 männliche KP-NR), bei der Stichprobe 5HT_{1A} um höchstens 4 Personen (6 weibliche P-R versus 10 weibliche KP-NR). Das durchschnittliche Alter unterscheidet sich in der HTTLPR-Stichprobe um höchstens 9,54 Jahre (P-NR versus KP-NR) und bei 5HT_{1A} um höchstens 10,07 Jahre (P-R versus KP-R).

Tabelle 3.4: Soziodemografische Daten der Stichprobe 5HT_{1A} mit 26 Patienten und 25 Kontrollprobanden. 19 Risikoallelträger und 32 Nichtrisikoallelträger.				
Mittelwerte mit einfacher Standardabweichung.				
	Patienten, Risiko (n = 11)	Patienten, Nichtisiko (n = 15)	Kontroll- probanden, Risiko (n = 8)	Kontroll- probanden, Nichtisiko (n = 17)
Geschlecht (w/ m)	6 w /5 m	8 w /7 m	5 w/ 3 m	10 w/ 7 m
Alter (Jahre)	36,35 ± 9,48	31,97 ± 11,08	26,28 ± 4,01	36,06 ± 9,91
IQ	118,18 ± 15,48	112,60 ± 13,41	118,00 ± 12,04	120,06 ± 10,69
Schulbildungsjahre	11,82 ± 1,33	11,8 ± 1,74	12,88 ± 0,64	12,76 ± 0,90
MWT-B	31,64 ± 3,01	30,60 ± 2,72	31,88 ± 2,17	32,18 ± 2,13
BDI	8,55 ± 5,18	9,60 ± 7,00	2,88 ± 3,56	2,53 ± 3,22
HDRS	3,73 ± 3,00	3,67 ± 2,40	--	--
Anzahl depressiver Episoden	1,91 ± 1,04	3,00 ± 2,13	--	--
Anzahl stationärer Aufenthalte	1,55 ± 0,82	1,47 ± 0,64	--	--
Aufenthaltsdauer aktuell (Tage)	75,64 ± 29,83	75,13 ± 35,63	--	--

3.3 Verhaltensdaten

Die Analyse erfolgte für die zwei Polymorphismen getrennt. In der gesamten Stichprobe sind Kontrollprobanden- und Patientengruppe gegenübergestellt. Innerhalb der Gruppen (KP und P) wurde nach Zuteilung zu den Risikogruppen NR und R unterschieden. Die Auswertung liefert folgenden Ergebnisse: Mit ansteigender Schwierigkeitsstufe (0-, 1-, 2-zurück) verlängerte sich die Reaktionszeit bis zum Betätigen der Antwortbox. Gleichzeitig nahm die Anzahl richtiger Antworten ab. Diese Effekte zeigen sich in Patienten- und Kontrollprobandengruppe gleichermaßen, sowie bei Risikoallelträgern und Nichtrisikoallelträgern aller Untergruppen (grafische Darstellung vgl. Abbildung 3.2, siehe auch Anhang D.1).

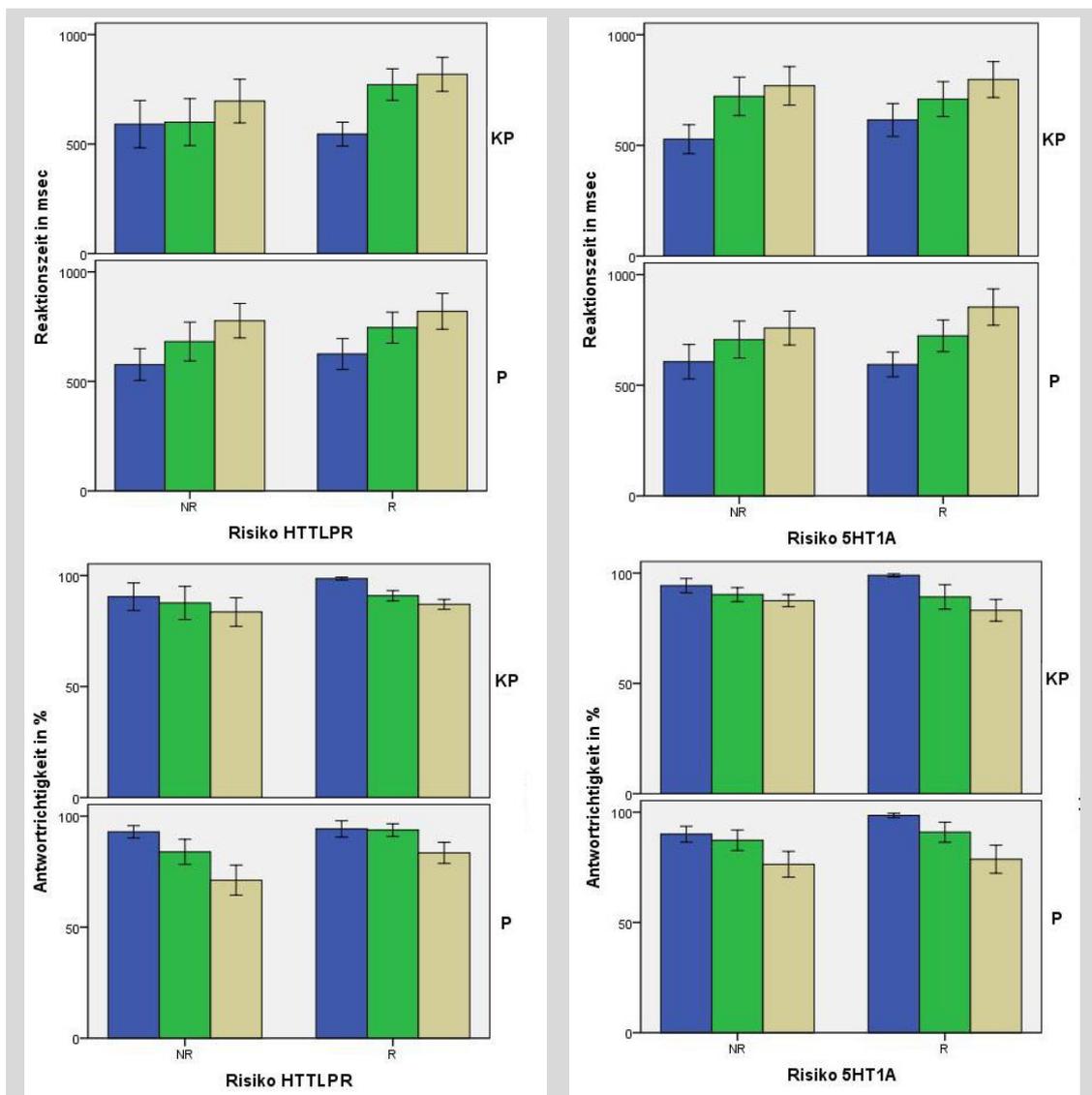


Abbildung 3.2 Reaktionszeiten und Antwortrichtigkeit der Untergruppen

Die Balken stellen die Mittelwerte der richtigen Antworten in % und der Reaktionszeit in msec dar. Die Farben codieren die Schwierigkeitsstufen: blau= 0- zurück, grün= 1- zurück, beige= 2- zurück. Die einfachen Standardabweichungen der Gruppenmittelwerte sind als Fehlerbalken dargestellt.

Innerhalb der Patienten- und Kontrollprobandengruppe zeigt die zugehörige ANOVA den Haupteffekt „n-zurück-Stufe“ als signifikant für die Reaktionszeit ($p < 0,001$, $F(1,773, 46) = 30,830$) und die Antwortrichtigkeit ($p < 0,001$, $F(1,46) = 18,243$) an.

3.3.1 HTTLPR-Stichprobe

Die Analyse der Innersubjekteffekte lieferte einen signifikanten Haupteffekt der n-zurück-Stufe bei den Reaktionszeiten ($p < 0,001$, $F(2,88) = 24,993$), sowie der Antwortrichtigkeit ($p < 0,001$, $F(2,88) = 15,936$), aber keine signifikanten Effekte bei den Zwischensubjekteffekten.

3.3.2 5HT_{1A}-Stichprobe

Eine genauere Analyse mittels der ANOVA ergab einen signifikanten n-zurück-Stufe-Effekt für die Reaktionszeit ($p < 0,001$, $F(2,88) = 28,911$) und die Antwortrichtigkeit ($p < 0,001$, $F(2,88) = 19,316$). Die anderen Innersubjekteffekte und die Zwischensubjekteffekte erzielten keine Signifikanz (siehe Anhang D.1).

3.4 fMRT-Daten

3.4.1 Patienten- und Kontrollprobandengruppe

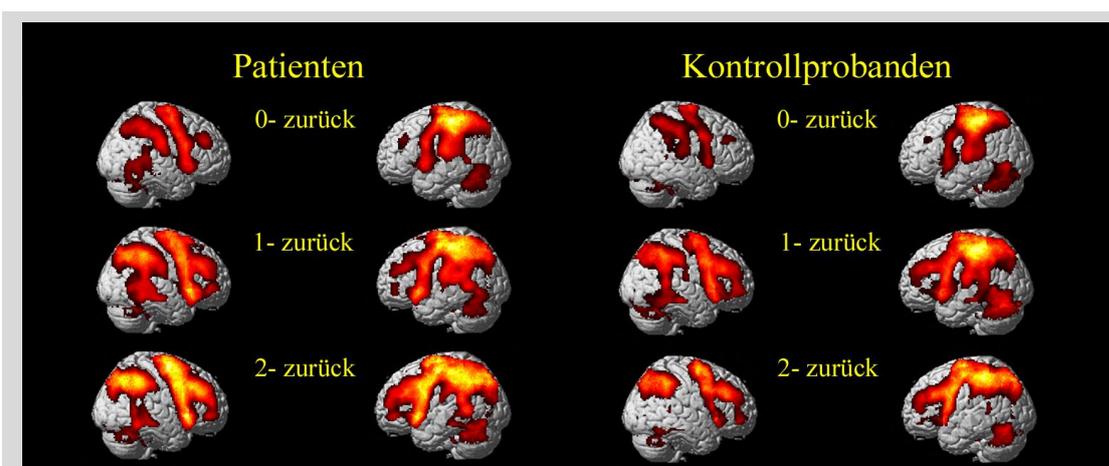


Abbildung 3.3 Aktivierungen auf Gruppenebene während der drei Stufen der Arbeitsgedächtnisaufgabe
 $n = 51$, $p < 0,001$, FDR korrigiert, $k = 30$, whole brain

Innerhalb der Gruppen zeigten sich bei Patienten und Kontrollprobanden Aktivierungen in Arealen, die für das verbale Arbeitsgedächtnis relevant sind. Diese Muster ver-

stärkten sich mit ansteigender Anforderung an das Arbeitsgedächtnis, besonders im mittleren und unteren Frontalgyrus beidseits. Vor allem folgende Bereiche wurden in beiden Gruppen während der Arbeitsgedächtnisaufgaben aktiviert: Dorsolateraler und ventrolateraler Frontalgyrus, präzentraler und postzentraler Gyrus, Insula, unterer Parietallappen und Cerebellum. In der Patientengruppe wurde eine signifikante Mehraktivierung im Cingulum gemessen.

In der Abbildung 3.3 sieht man die Patienten- und Kontrollprobandengruppe gegenübergestellt. Die Aktivierungen während der n-zurück-Stufen wurden einzeln ausgewertet. Man erkennt deutlich, dass sich mit ansteigender Schwierigkeitsstufe die Aktivierung verstärkte. In der Patientengruppe war dieser Anstieg ausgeprägter.

Der parametrische Kontrast (2-zurück versus 0-zurück) stellt den Aktivierungsanstieg von der Grundbedingung 0-zurück zu der Schwierigkeitsstufe 2-zurück dar. Es wurden in beiden Stichproben vergleichbare Areale des Frontalkortexes mehraktiviert: Als typische Regionen des verbalen Arbeitsgedächtnisses der mittlere Frontalgyrus, der dorsolaterale und ventrolaterale PFC (BA 9, 45, 46, 47). Starke Aktivierungen wurden auch im inferioren und superioren Parietallappen (BA 7, 40), angulären und supramarginalen Gyrus bis zum superioren Okzipitalgyrus (BA 19) gemessen. Die Insula, prämotorische Areale, Temporallappen und Cerebellum zeigten vermehrte Aktivierungen (vgl. Abbildung 3.4). Innerhalb der Patientengruppe ergaben sich vor allem deutliche Mehraktivierungen im Cingulum und in limbischen Arealen (BA 24, 32, 33), während bei den Kontrollprobanden der cinguläre Kortex nicht vermehrt aktiviert war.

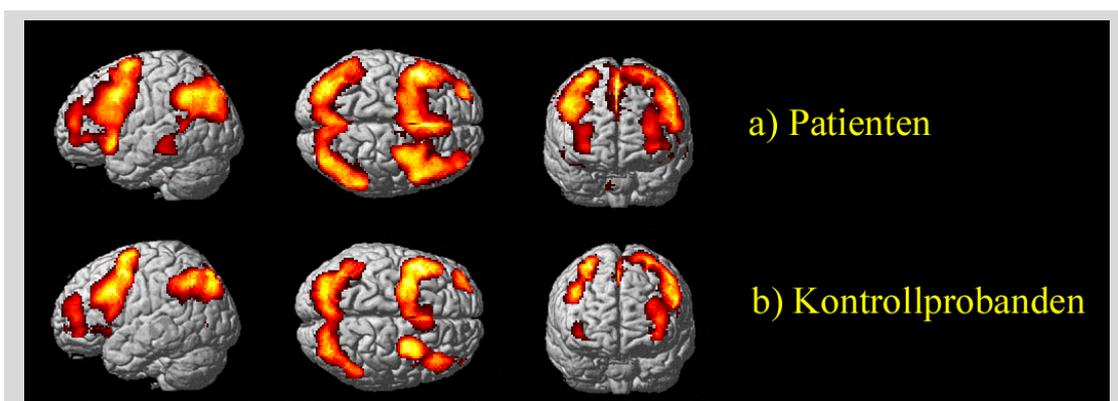


Abbildung 3.4 Gruppenspezifische Mehraktivierung beim parametrischen Kontrast 2vs.0
n = 51, $p < 0,001$, FDR unkorrigiert, $k = 30$, whole brain

In der Abbildung 3.5 sind die Aktivierungsunterschiede im Cingulum dargestellt. Wenn man den Kontrast Patienten gegen Kontrollprobanden betrachtet, so fällt eine Hyperaktivierung vor allem im anterioren und posterioren Cingulum auf (BA 24, 32, 33, 31).

Kontrastiert man die Kontrollen gegen die Patienten, so ist diese Mehraktivierung nicht zu sehen. Die Ergebnisse konnten durch eine Analyse des gesamten Gehirns bestätigt werden, dabei wurden keine weiteren (frontalen) Mehraktivierungen gefunden.

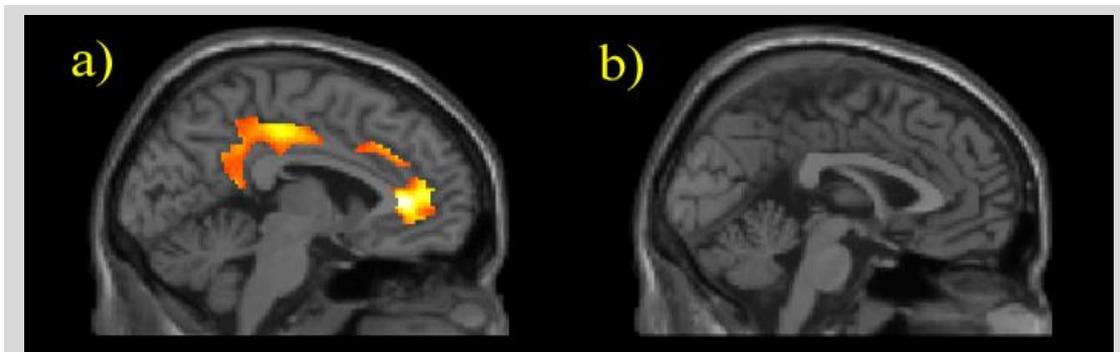


Abbildung 3.5 ROI-Analyse (Cingulum) beim parametrischen Kontrast 2vs.0
n = 51, $p < 0,05$, FDR korrigiert, $k = 10$

- a) Patienten versus Kontrollprobanden
- b) Kontrollprobanden versus Patienten

3.4.2 HTTLPR

In der Tabelle 3.5 bis 3.7 sind die Mehraktivierungen während der Arbeitsgedächtnisaufgabe aufgeführt. Die Auswertungen beziehen sich auf den parametrischen Kontrast von 2-zurück versus 0-zurück. Es wurden verschiedene Gruppen miteinander verglichen. Auswertungen ohne signifikante Ergebnisse wurden nicht berücksichtigt (mindeste Clustergröße: $k = 30$ Voxel).

Patienten gegenüber Kontrollprobanden

Die Abbildung 3.6 zeigt die mehraktivierten Areale der Patienten gegenüber den Kon-

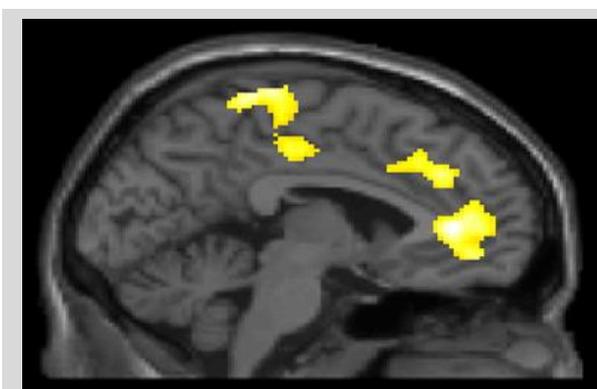


Abbildung 3.6 Patienten versus Kontrollprobanden,
2vs.0, HTTLPR-Stichprobe
n = 51, $p < 0,001$, unkorrigiert, $k = 30$, whole brain

trollprobanden innerhalb des Datensatzes für den Polymorphismus HTTLPR. Es findet sich ein hyperaktiviertes Muster in frontalen und temporalen Gyri, sowie in limbischen Arealen. Darin enthalten sind die Brodmann Areale 3, 6, 8, 9, 10, 13, 21, 31, 32, 42 und 47 (vgl. Tabelle 3.5). Die Unterschiede zum Aktivierungsmuster Patienten versus

Kontrollprobanden des parametrischen Kontrastes der gesamten Stichprobe entstehen dadurch, dass es sich bei dieser Auswertung um einen doppel-seitigen t-Test handelt und Effekte des Risikogens auch diese Darstellung beeinflussen (vgl. Abbildung 3.5).

Tabelle 3.5: Aktivierungen während der Arbeitsgedächtnisaufgabe

HTTLPR: Patienten versus Kontrollprobanden, 2vs.0, n = 51, k = 30, p unkorrigiert

Anatomische Region	Brodman Areal	MNI- Koordinaten x/ y/ z	Cluster- größe (Voxel)	Signifikanz
Gyrus frontalis superior (R)	9	14 48 34	38	0,211
Gyrus temporalis medius et superior (R)	21	54 -4 -14	41	0,194
Gyrus frontalis superior et medius (R)	6	22 20 64	34	0,236
Gyrus frontalis medialis (L) Cingulum anterior (L, R)	10, 32, 42	-6 42 4	1027	0,000
Gyrus frontalis superior et medialis (L), Cingulum (L)	9, 32	-6 38 32	385	0,001
Gyrus frontalis medialis (C) Lobus paracentralis (L, R)	---	6 -32 74	1235	0,000
Gyrus frontalis inferior et medius (R)	8, 9	54 12 38	57	0,130
Gyrus frontal inferior (R) extra-nuclear (R)	13, 47	30 18 -14	32	0,249
Gyrus postcentralis (R) Subgyral (R)	3	22 -32 50	31	0,257
Nucleus lentiformis (L) extra-nuclear (L)	---	-18 -4 10	35	0,229
Cingulum (R) Precuneus (R)	31	10 -48 30	147	0,022

Risiko gegenüber Nichtrisiko

Für die Abbildung 3.7 wurde die Stichprobe in die Gruppen Risiko- versus Nichtrisikoträger geteilt und die Aktivierungsunterschiede berechnet. Man erkennt, dass bei den

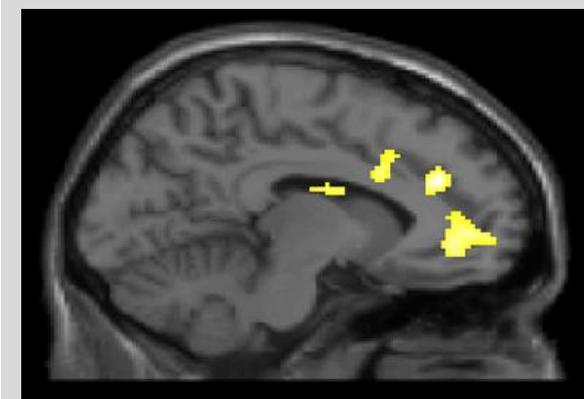


Abbildung 3.7 Risiko- versus Nichtrisikoträger, 2vs.0, HTTLPR-Stichprobe
n = 51, p < 0,001, unkorrigiert, k = 30, whole brain

Risikoallelträgern Areale im anterioren Cingulum hyperaktiviert waren. Auch die genauere Auswertung durch SPM5 ergab bei beiden Haupteffekten eine signifikant vermehrte Aktivierung linksseitig im anterioren Cingulum, Gyrus frontalis medialis (BA 9, 10 und 32), beidseitig im Gyrus präcentralis und rechtsseitig im Gyrus frontalis, sowie im Cingulum (BA 6, 8, 9, 24; vgl. Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6: Aktivierungen während der Arbeitsgedächtnisaufgabe

HTTLPR: Risiko versus Nichtrisiko, 2vs.0, n = 51, k = 30, p unkorrigiert

Anatomische Region	Brodmann Areal	MNI-Koodinaten x/ y/ z	Cluster- größe (Voxel)	Signifikanz
Gyrus frontalis superior et medius (R)	6	22 14 64	66	0,105
Gyrus frontalis medialis (L) Cingulum anterior (L)	10, 32	-6 52 0	303	0,002
Gyrus frontalis medialis (L) Cingulum anterior (L)	9, 32	-8 38 26	181	0,012
Gyrus frontalis medius (R) Gyrus präcentralis (R)	8, 9	40 22 44	148	0,021
Gyrus präcentralis (L)	4	-36 -28 66	160	0,017
Cingulum (L, R)	24, 32	-6 16 30	156	0,018

Die ROI-Analyse in Abbildung 3.8 hebt die Mehraktivierung der Risikoallelträger im Cingulum hervor, der gegenüber keine sichtbare Mehraktivierung bei den Nichtrisikoallelträgern zu vermerken war. Vor allem der anteriore Teil war bei Risikoallelträgern vermehrt aktiviert.

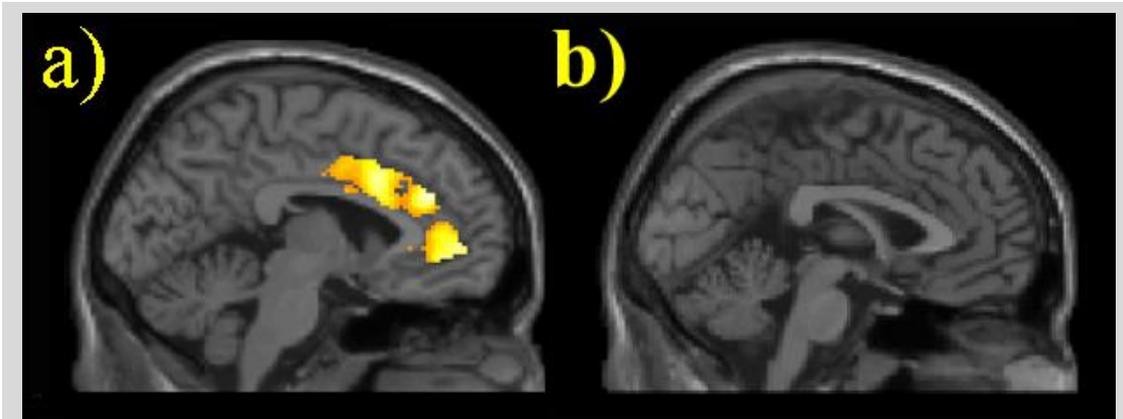


Abbildung 3.8 ROI-Analyse (Cingulum), 2vs.0, HTTLPR-Stichprobe
n = 51, $p < 0,05$, FDR korrigiert, $k = 30$, ROI

- a) Risiko- versus Nichtrisikoallelträger
- b) Nichtrisiko- versus Risikoallelträger

Kontrollprobanden: Risiko gegenüber Nichtrisiko

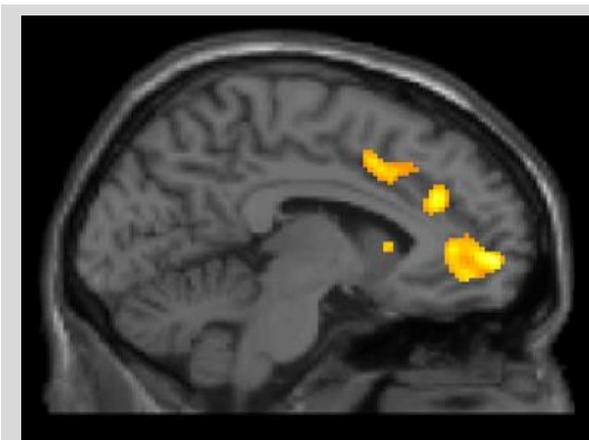


Abbildung 3.9 Kontrollprobanden: Risiko- versus Nichtrisikoallelträger 2vs.0, HTTLPR-Stichprobe
n = 25, $p < 0,001$, unkorrigiert, $k = 30$, whole brain

Betrachtet man die Probandengruppe auf den Haupteffekt Risikoallel hin, so fallen ähnliche Aktivierungsmuster auf, wie in der gesamten Stichprobe (Patienten- und Kontrollprobandengruppe zusammen), und zwar vor allem im unteren und mittleren Frontallappen und in cingulären Gebieten (BA 6, 8, 9, 10, 32 und 45, vgl. Tabelle 3.7, Abbildung 3.9).

In der Patientienstichprobe trat dieser Haupteffekt nicht mit einer signifikanten Mehraktivierung in Erscheinung.

Tabelle 3.7: Aktivierungen während der Arbeitsgedächtnisaufgabe HTTLPR:

Kontrollprobanden: Risiko versus Nichtisiko, 2vs.0, n = 26, k =30, p unkorrigiert

Anatomische Region	Brodmann Areal	MNI- Kordinaten x/ y/ z	Cluster- größe (Voxel)	Signifikanz
Gyrus frontalis medialis (L) Cingulum anterior (L, R)	10, 32	-10 58 -2	602	0,000
Gyrus frontalis medialis (L) Cingulum anterior (L)	9, 32	-6 36 26	137	0,026
Gyrus frontalis medius (R) Gyrus präcentralis (R)	8, 9	42 24 44	164	0,016
Gyrus frontalis medius (R) Sub-Gyral (R)	6	22 -8 52	30	0,264
Gyrus frontalis inferior (L)	45	-50 38 8	35	0,229
Cingulum (L)	32	-6 12 44	163	0,016
Caput Caudatus (L)	---	-8 18 6	36	0,223

Die ROI-Analyse in Abbildung 3.10 dient der besseren Darstellung der cingulären Aktivierungen. Innerhalb der Kontrollprobandengruppe sind Risiko- und Nichtisikoalleleträger gegenübergestellt. Bei den Risikoalleleträgern bestand eine Mehraktivierung, vor allem im anterioren Cingulum, die bei den Risikoalleleträgern nicht vorhanden war.

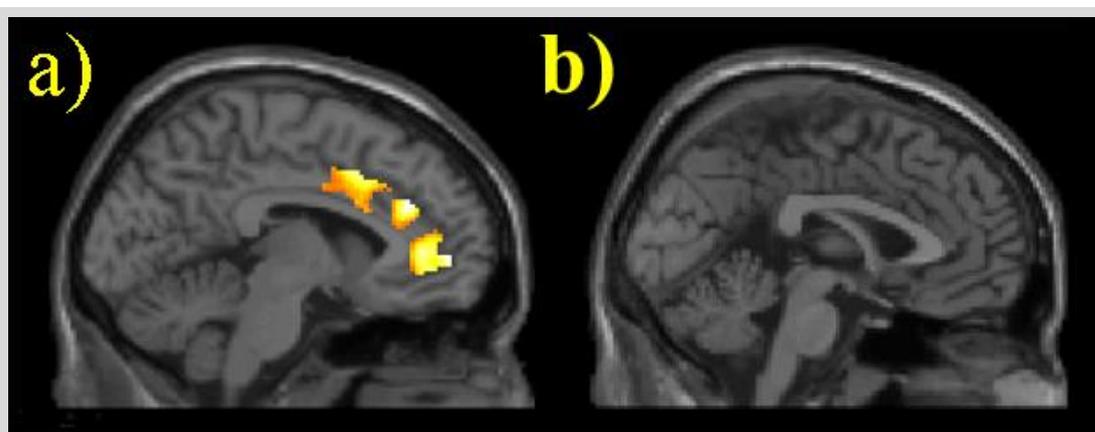


Abbildung 3.10 ROI-Analyse (Cingulum), 2vs.0, HTTLPR-Stichprobe
n = 25, p < 0,05 FDR korrigiert, k = 30, ROI

- a) KP Risiko- versus Nichtisikoalleleträger
- b) KP Nichtisiko- versus Risikoalleleträger

3.4.3 HT_{1A}

Die gesamte Datenauswertung wurde für jede Risikoallelzuteilung einzeln vorgenommen, um eine Bias durch eventuell gruppenübergreifende Effekte, bzw. Einflüsse zu vermeiden. Der Haupteffekt Patienten versus Kontrollprobanden trat auch in der $5HT_{1A}$ -Stichprobe mit vermehrter Aktivierung in den erwarteten Arealen in Erscheinung. Bei der Auswertung des Haupteffektes Risiko versus Nichtisiko bezüglich des Polymorphismus $5HT_{1A}$ gab es keine Mehraktivierung. Die getrennte Untersuchung der Gruppen auf den Effekt Risikoallel erbrachte keine signifikanten Hyperaktivierungen. Betrachtet man hingegen nur das Patientenkollektiv, so ist bei dem Kontrast Risiko versus Nichtisiko ein mehraktiviertes Areal zu identifizieren (vgl. Tabelle 3.8, 3.7).

Patienten gegenüber Kontrollprobanden

Die Patientengruppe wies in der Stichprobe mit der Risikocodierung des $5HT_{1A}$ -Polymorphismus ähnliche hyperaktivierte Areale auf wie in den anderen Auswertungen.

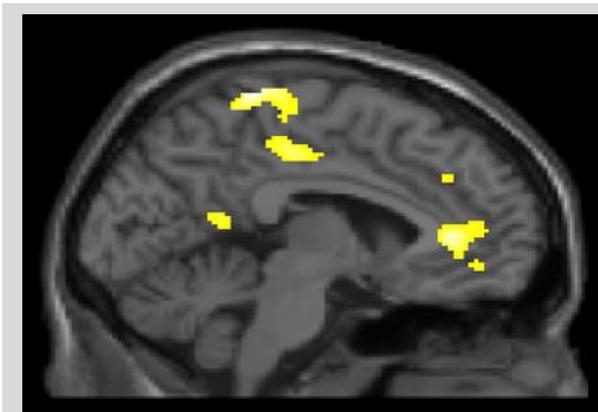


Abbildung 3.11 Patienten versus Kontrollprobanden 2vs.0, $5HT_{1A}$ - Stichprobe
n = 51, $p < 0,01$, unkorrigiert, $k = 10$, whole brain

In der Abbildung 3.11 ist der Haupteffekt Patienten gegen Kontrollprobanden beim parametrischen Kontrast im Datensatz des $5HT_{1A}$ Polymorphismus dargestellt. Es war ein fronto-temporales Netzwerk in der Patientengruppe mehraktiviert, das die Brodmann Areale 9, 21, 29, 30, 31, 32 und 41 beinhaltet (vgl. Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: Aktivierungen während der Arbeitsgedächtnisaufgabe

$5HT_{1A}$, Patienten versus Kontrollprobanden, 2vs.0, n = 51, k = 30, p unkorrigiert

Anatomische Region	Brodmann Areal	MNI-Koordinaten x/ y/ z	Clustergröße (Voxel)	Signifikanz
Gyrus frontalis superior (L)	9	-14 38 34	138	0,027
Gyrus frontalis medialis (L)				

Gyrus frontalis medialis (L)	32	-6 38 4	352	0,001
Cingulum anterior (L)				
Gyrus frontalis medialis (L)	---	-6 -38 72	534	0,000
Gyrus temporalis medius et superior (R), sub-gyral (R)	21	52 -4 -14	72	0,097
Gyrus temporalis superior (R)	41	52 -26 6	38	0,217
Gyrus temporalis transversus(R)				
Lobus paracentralis (L, R)	31	0 -24 46	319	0,002
Cingulum (L, R)				
Cingulum posterior (L und R)	29, 30	-2 -50 12	69	0,103
Cingulum (R)	31	10 -50 36	39	0,212
Precuneus (R)				
Putamen (L)	---	-26 -2 -6	30	0,272

Risiko gegenüber Nichtrisiko



Abbildung 3.12 Risiko- versus Nichtrisikoalleleträger
2vs.0, 5HT_{1A}-Stichprobe
n = 51, p < 0,001, unkorrigiert, k = 30, whole brain

Begutachtet man den Haupteffekt Risiko versus Nichtrisiko, so sind keine hyperaktivierten Areale der grauen Substanz zu erkennen, wie in der Abbildung 3.12 veranschaulicht. Zwei Mehraktivierungen sind im zerebralen Fluid und der weißen Substanz zu sehen. Der Effekt Nicht-
risiko gegen Risiko ist negativ für Mehraktivierungen.

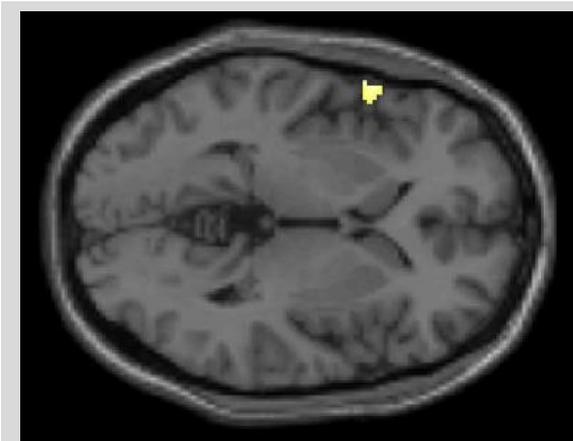
Patientengruppe: Risiko gegenüber Nichtrisiko

Abbildung 3.13 Patienten: Risiko- versus Nichtrisikoalleleträger 2vs.0, 5HT_{1A}-Stichprobe n = 51, p < 0,001, unkorrigiert, k = 30, whole brain

Innerhalb der Patientengruppe bildet sich der Effekt Risiko versus Nichtrisiko als mehraktivierte Areal im unteren frontalen und oberen temporalen Gyrus ab, welches keinem Brodmann Areal zugeordnet werden kann (siehe Abbildung 3.13, Tabelle 3.9).

Der umgekehrte Effekt (Nichtrisiko versus Risiko in der Patientengruppe) ist negativ (k = 30 Voxel).

In der Untergruppe der Kontrollprobanden zeichnet sich der Effekt „Risiko“ nicht ab, weder als Risiko gegen Nichtrisiko noch als Nichtrisiko gegen Risiko (k = 30 Voxel).

Tabelle 3.9: Aktivierungen während der Arbeitsgedächtnisaufgabe

5HT_{1A}, Patienten Risiko versus Nichtrisiko, 2vs.0, n = 25, k = 30, p unkorrigiert

Anatomische Region	Brodmann Areal	MNI-Koordinaten x/ y/ z	Clustergröße (Voxel)	Signifikanz
Gyrus frontalis inferior (L)	---	-60 14 2	52	0,152
Gyrus temporalis superior (L)				

4.0 Diskussion

4.1 Fragestellung

Gedächtnisdefizite und neuronale Veränderungen bei depressiven Patienten sind in der akuten Episode hinreichend belegt, aber man weiß nur sehr wenig über Gedächtnisleistung und die neurobiologischen Korrelate bei remittierten. Die vorliegende Studie ist eine der wenigen, die Patienten in Remission untersucht.

In der aktuellen Literatur sind funktionelle Polymorphismen, denen ein Zusammenhang mit Depression zugeschrieben wird, in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen gerückt. Die Studienlage über Depression, Arbeitsgedächtnis und zugrunde liegende Genetik ist vielschichtig und weitreichend. Trotzdem gibt es nicht viele Studien, die alle drei Gebiete vereinen. In der vorliegenden Studie wird die Arbeitsgedächtnisfunktionalität als Besonderheit bei *remittiert* Depressiven und Gesunden mit dem Vorkommen genetischer Risikoallele korreliert. So kann ein Zusammenhang zwischen Genetik, neuronaler Funktionalität und Depression aufgezeigt werden.

4.2 Studiendesign

Das Design dieser Fall-Kontroll-Studie birgt positive und negative Aspekte. Das gute Matching stellt einen großen Vorteil dar, da zu allen teilnehmenden Patienten sorgfältig jeweils ein gleichaltriger (+/- 2 Jahre) und vergleichbar ausgebildeter Kontrollproband gleichen Geschlechts rekrutiert wurde (vgl. Tabelle 3.2 ff). Mögliche Bias wie Linkshändigkeit, bewusstseinsbeeinflussende Medikation der Teilnehmer, internistische oder psychiatrische Begleiterkrankungen, Schädelhirntraumata und Kontrollpersonen mit depressiven Familienangehörigen wurden ausgeschlossen. Andererseits wurde der jeweilige Genotyp nicht als Rekrutierungsmerkmal verwendet, da die Probanden erst am Messtermin eine Blutprobe abgaben und die Ergebnisse im Nachhinein ausgewertet wurden. Dadurch entstanden große Ungleichgewichte in der Verteilung der Polymorphismenallele innerhalb der Gruppen, sodass nicht alle Polymorphismen untersucht werden konnten. Man kann nicht mit voller Sicherheit sagen, dass die Medikation, die die Patienten erhielten (vgl. 2.3.1), keinen Effekt auf die neuronale Mehraktivierung hatte. Aus der Literatur ist der entgegengesetzte Effekt bekannt: Die Medikation kann vorübergehend zu einer Aktivierungsverminderung der Amygdala führen (Acre et al. 2008). Man muss nicht davon ausgehen, dass die Medikation bei Arbeitsgedächtnis-

aufgaben den gegenteiligen Effekt bewirkt und Einfluss auf die gefundenen cingulären Hyperaktivierungen hat.

Die Stichprobe (berücksichtigt: $n = 51$, gemessen: $n = 56$) ist groß für eine fMRT-Studie (20 bei Domschke et al. 2008, 29 bei Surguladze et al. 2008, 30 bei Cerasa et al. 2008), aber die Anzahl wäre klein für eine reine Genotypisierungsstudie. Viele Autoren beschreiben hier Stichproben von über hundert oder sogar mehreren hundert Probanden (154 + 56 bei O'Hara et al. 2007, 247 bei Schulze et al. 2000, 424 bei Lisheng Du et al. 2004 oder 522 Probanden bei Sheldrick et al. 2008). Mit der MRT steht ein sehr potentes Messverfahren zur Verfügung. Hier reichen im Gegensatz zu Studien mit neuropsychologischen Tests schon kleine Stichproben aus, um genetische Effekte abbilden zu können (10 statt 100 Teilnehmer). Der Genotyp scheint einen weniger starken Effekt auf das (Gesamt-)Verhalten zu haben, während er einen robusteren Einfluss auf die Funktion neuronaler Netzwerke aufweist, die Kognition und Emotion verarbeiten (Endophänotyp²⁵-Hypothese). Daher kommen Bildgebungsuntersuchungen mit kleineren Stichproben aus als Verhaltensstudien und liefern verlässlichere Resultate: Die gewonnenen Ergebnisse sind präziser. Außerdem unterliegen die behavioralen Tests individueller Varianz und Subjektivität. So erklären sich die inkonstanten Ergebnisse publizierter Studien (Hariri et al. 2003).

An den Verhaltensdaten erkennt man, dass jede Gruppe die Aufgabenstellung gleich gut lösen konnte. Das Paradigma „n-zurück“ ist ein geläufiges Instrument als Arbeitsgedächtnisaufgabe in fMRT-Studien. Die Verhaltensdaten aller Gruppen bezeugen, dass die Variante „2-zurück“ einen Schwierigkeitsgrad traf, der für alle Probanden zuverlässig lösbar war. Sie erbrachten die gleiche Leistung. Wie in der Fachliteratur üblich wurde bewusst nicht die höhere Schwierigkeitsstufe „3-zurück“ gewählt, da diese auch für gesunde Probanden eine Überforderung dargestellt hätte und die Ergebnisse nicht verstärkt, sondern verzerrt hätte (Owen et al. 2005). Allerdings ist nicht ganz auszuschließen, dass die gewählte Schwierigkeitsstufe zu gering war, um kognitive Leistungsunterschiede zwischen Patienten- und Kontrollprobandengruppe aufzuzeigen. In allen Gruppen konnte man mit ansteigender Schwierigkeit einen Anstieg der Reaktionszeit, sowie einen Abfall der richtigen Antworten feststellen. Diese Entwicklung ist aus

²⁵ Der Begriff Endophänotyp ist bei der Suche nach Suszeptibilitätsgenen psychiatrischer Erkrankungen entstanden und ist definiert als genetisch bedingtes biologisches Korrelat, das einen Vulnerabilitätsfaktor für eine Erkrankung darstellt. So können verschiedene Endophänotypen einen Krankheitsphänotyp bedingen, kommen aber auch bei Nichterkrankten vor (konstant über Zeit und nicht von Erkrankung beeinflusst). Endophänotypen stehen unter einem direkteren genetischen Einfluss als der Krankheitsphänotyp, der entsprechende Genotyp ist weniger komplex (Zobel et al., 2003).

der Literatur hinreichend bekannt. Die Aktivierungen während der Messung fanden in einem fronto-parietalen Netzwerk statt, die dem verbalen Arbeitsgedächtnis zugeordnet werden (Harvey et al. 2005, Matsuo 2006, vgl. Abbildung 3.3, Abbildung 3.4).

Die Genotypisierungen wurden anhand etablierter Protokolle durchgeführt (Deckert et al. 1997 und 1999, Wendland et al. 2006, Domschke et al. 2004). Für zwei der Polymorphismen gibt es in der Literatur unterschiedliche Risikocodierungen. Um beide Formen untersuchen zu können, wurde die Stichprobe jeweils nach beiden Risikocodierungen in Risiko- und Nichtrisikoallelträger aufgeteilt, also COMT-1, COMT-2, 5HT_{1A}-1 und 5HT_{1A}-2 (vgl. 2.6.3).

Für die Aufzeichnung und Auswertung der Daten standen die üblichen Statistikprogramme (SPSS, SPM) zur Verfügung. Die Presentation®-Software diente der Darstellung des Paradigmas im MRT. Die Messungen wurden mit einem 3-Tesla-MRT der Marke Philips nach standardisierten Messverfahren durchgeführt (vgl. 2.5 ff).

4.3 Ergebnisse

In dieser Studie wurde bei remittiert depressiven Patienten eine höhere Aktivierung des Cingulum gemessen als bei gesunden Probanden während der Performance gleicher Arbeitsgedächtnisleistung (vgl. Abbildung 3.5). Die hyperaktivierten Areale sind als zusätzlich rekrutierte Ressourcen zu interpretieren, um Dysfunktionen des Arbeitsgedächtnisses zu kompensieren und das Leistungsniveau beizubehalten. Es ist anzunehmen, dass die biologischen Veränderungen in der Remission entweder noch bestehen, obwohl nmestische und Stimmungsstörungen nicht mehr festzustellen sind, oder schon zuvor bestanden haben. Andere Autoren beschrieben diese Aktivierungen vor allem in der akuten Phase der Erkrankung (Rose et al. 2006, Walsh et al. 2006). Der PFC wies bei akut erkrankten Patienten eine Hyperaktivierung auf, die bei den remittierten nicht gemessen wurde. Der Grund dafür könnte für eine langsamere Normalisierung neuronaler Prozesse in den limbischen Strukturen oder für das Fortbestehen der neuronalen Veränderungen sprechen. Die Persistenz dieser neurobiologischen Adaption könnte die Ursache für Rückfälle sein. Hier können erneute fMRT-Messungen beispielsweise nach einem Jahr oder längerfristiger (rückfalls- und rezidivfreier) Remission Klarheit über die Entwicklung der neuronalen Veränderungen bringen. Haben die Hyperaktivierungen schon vor der Erkrankung bestanden, so könnten sie ein Risiko für die Entwicklung der Symptomatik darstellen. Das anterioren

Cingulum wird insbesondere mit Kontrollprozessen und Fehlerkorrektur in Verbindung gebracht (Michelet et al. 2007, siehe 4.3.1).

4.3.1 Cingulum

Die hier gefundenen funktionellen Auffälligkeiten befinden sich in einer Region, die in strukturellen MRT-Studien ebenfalls Veränderungen aufzeigte. Während depressiver Episoden wurden Substanzverluste im Hippocampus, Amygdala, DMPFC, DLPFC und ACC beobachtet. Wird die Remission erreicht, so war der Substanzverlust geringer als bei Nicht-Remittierten (Frodl et al. 2010). Die Beziehung zwischen Substanzverlust und Funktion bleibt unklar, aber auch diese morphologischen Untersuchungen verdeutlichen Veränderungen im ACC bei akut erkrankten und bei remittierten Patienten.

Veränderte Aktivierungen im PFC und ACC während emotionaler Prozessen spielen eine Schlüsselrolle in neurobiologischen Grundlagen der Depression (Frodl et al. 2009). Auch Schermuly et al. postuliert, dass die Diskonnektion des Cingulum den kognitiven Dysfunktionen bei Depressiven zugrunde liege, da das Cingulum mit Exekutivfunktionen und Aufgaben geteilter Aufmerksamkeit bei Patienten assoziiert sei (Schermuly et al. 2010).

Mehrere Autoren beschreiben, dass Patienten mit akut depressiver Symptomatik bei Arbeitsgedächtnisaufgaben Mehraktivierungen im PFC und ACC aufweisen (Rose et al. 2005 und 2006, Walsh et al. 2007, Matsuo et al. 2006).

Diese bleibende Mehraktivierung im Cingulum bei Remittierten könnte ungleiche Geschwindigkeiten bei der Normalisierung neuronaler Prozesse widerspiegeln oder nach einer depressiven Episode persistierende oder schon vor Erkrankung bestehende Veränderungen darstellen (vgl. Schöning et al. 2009).

Bei Devinsky et al. spielt das anteriore Cingulum eine wichtige Rolle bei Initiation, Motivation und zielgerichtetem Verhalten (Devinsky et al. 1995). Der Autor beschreibt zwei unterschiedliche Funktionen des anterioren Cingulums: Affekt und Kognition. Bush et al. untermauert diese cinguläre Doppelfunktionsthese und geht in einer Literaturübersicht vor allem auf die besser untersuchte kognitive Komponente ein. Der Autor konnte über die Rolle des Cingulums bei kognitiven Unterprozessen keine These formulieren, die einheitlich in der Literatur vertreten wird. Klar ist, dass der ACC in verschiedene Netzwerke integriert ist und dabei in Kontrollprozessen exekutiver Funktionen, in Fehlerkorrektur, Konfliktlösungen und motorischen Antworten auf neue Situationen involviert ist (Bush et al. 2000). Medalla et al. experimentierte mit Rhesus-

affen, deren Cingulum bei Multitask-Aufgaben aktiviert wurde, wobei ein Gedanke im Arbeitsspeicher gehalten werden musste, während eine andere Aufgabe erfüllt wurde. DLPFC und ACC fokussierten die Aufmerksamkeit auf relevante Signale und unterdrückten irrelevante Reize bei kognitiven Aufgaben (Medalla et al. 2009).

Der Affektanteil wird durch verbale emotionale Stimuli aktiviert (Bush et al. 2000) und steuert autonome Aktivität und interne emotionale Antworten. Hadland et al. kam zu der Erkenntnis, dass das Cingulum assoziiert ist mit Sozialverhalten und Emotion (Hadland et al. 2003). Takenouchi et al. untermauert mit Tierexperimenten die These aus neuropsychologischen Studien: Der ACC spielt eine entscheidende Rolle in sozial-emotionalem Verhalten durch Abwiegen der zukünftigen Wirkung des Verhaltens (Takenouchi et al. 1999).

Das Cingulum scheint eine große Rolle bei Formung des Schmerzlängzeitgedächtnisses zu spielen, während das Kurzzeitgedächtnis bei Ratten nicht von ihm beeinflusst wird (Liu et al. 2009). Zhang et al. fand ebenfalls, dass die Formung von Langzeitgedächtnis veränderte Genexpression im ACC und PFC benötigt und, dass der ACC für vorübergehende Informationsspeicherung bei Schmerzprozessen verantwortlich sei (Zhang et al. 2011). Andere Autoren stellten fest, dass der ACC und der mediale Thalamus zwei Hauptkomponenten der Verarbeitung emotionalen Schmerzes sind. Dabei hat der ACC eine Rolle in Kurzzeit-, nicht aber in Langzeitgedächtnisprozessen, der mediale Thalamus in der Konsolidierung (Chai et al. 2010).

4.3.2 Genetikdaten

Allelverteilung und Risikogruppendifinition

Die Daten des Polymorphismus HTTLPR ließen eine Verteilung von 30 Risiko- zu 21 Nichtrisikoallelträgern in der Stichprobe erkennen, sodass valide Ergebnisse zu erwarten waren. Das Vorliegen eines Risikoallels (Sg, Sa oder Lg) definiert die Risikogruppe, während nur der homogene Genotyp „LaLa“ als Nichtrisikoallelkombination gilt (Hariri et al. 2003, Deckert et al. 1997, Wendland et al. 2006). Bei diesem Polymorphismus entfällt eine alternative Definition der Risikogruppen.

Bei dem Polymorphismus des 5HT_{1A}-Rezeptors unterscheidet man die zwei Allele C und G, wobei der heterogene Genotyp der häufigste in der Allgemeinbevölkerung ist (Lemondé et al. 2003). Je nach Definition ergab die Risikoaufteilung 1) 44 Risikoallelträger (GG und CG) zu 7 (CC) Nichtrisikoallelträgern, während die Risikoaufteilung 2)

19 Risikoallelträger (GG) zu 32 Nichtrisikoallelträger (CG und CC) ergab und damit weiter ausgewertet wurde. Damit sind alle Ergebnisse des 5HT_{1A}-Rezeptorpolymorphismus als Ergebnisse der Risikoaufteilung 2 anzusehen.

Wegen der ungleichen Allelverteilung sind die Ergebnisse für die Polymorphismen MAO und COMT nicht generalisierbar, sodass sie im Folgenden nicht weiter berücksichtigt werden. Aussagen zu diesen Kandidatengenomen bleiben Studien mit größeren Fallzahlen, bzw. ausgeglicheneren Allelverteilungen vorbehalten.

Für den Polymorphismus der Monoaminoxidase A lag die Verteilung 39 Risikoallelträger zu 12 Nichtrisikoallelträgern. Deckert et al. beschreibt in einer Querschnittsstudie die Häufung von Allel 3 und 4 (> 97%). Das Allel 3 codiert für das geringer aktive Enzym, Allel 4 für das stark aktive Enzym (entspricht dem Risikoallel). Da Männer nur ein X-Chromosom besitzen, sollte hier die Risikoverteilung ausgeglichen sein. Bei Frauen (zwei X-Chromosomen) gibt es statistisch 1/4 Nichtrisikoträger (Allel 3) und 3/4 Risikoallelträger (Allele 34, 43 und 44) (Deckert et al. 1999). In anderen fMRT-Studien, die mit dem gleichen Paradigma gearbeitet haben, ließ sich ein Effekt der höher aktiven MAO im Zusammenhang mit Arbeitsgedächtnisprozessen darstellen (Cerasa et al. 2008). In einer größeren Studie besonders mit männlichen Probanden lässt sich der Effekt der unterschiedlichen Allele wahrscheinlich besser herausstellen.

Bezüglich des Polymorphismus der Catechyl-O-Methyltransferase war die Allelverteilung ungleich: Variante 1) 13 Risikoallelträger zu 38 Nichtrisikoallelträgern, Variante 2) 43 zu 8. Somit gab es 30 Probanden, die nur per Definition in Risiko- oder Nichtrisikogruppe eingeteilt wurden. Andere Autoren fanden eine abweichende (Mehr-)Aktivierung bei Val-Allelträgern im Vergleich zu Met-Allelträgern (de Frias et al. 2005, Aguilera et al. 2008). Das Val-Allel codiert für ein aktiveres Enzym, das zerebral für geringere Dopaminlevel sorgt (Chen et al. 2004, Lachmann et al. 1996). Es gibt Hinweise, dass Met-Allelträger mit dem weniger aktiven Enzym ein funktionelleres Arbeitsgedächtnis haben (Gooso et al. 2008, De Frias et al. 2005, Weinberger et al. 2008). Baune et al. fand heraus, dass Met-Allelträger in den ersten 6 Wochen besser auf die medikamentöse Behandlung ansprechen, als Val-Allelträger (Baune et al. 2008). Zusammenfassend scheint das Val-Allel für ein weniger funktionelles Arbeitsgedächtnis und für geringere Medikamentenwirkung prädisponieren.

Eine alternative Anschauung wäre es gewesen, nur die Val/Val Träger (13 Probanden) als Risikogruppe und nur die Met/Met Allelträger (8 Probanden) als Nichtrisikogruppe

zu definieren. In der Stichprobe fanden sich 30 Met/Val Träger, die somit aus der Betrachtung herausgelassen worden wären. Um die Untergruppen von 13 Risiko- und 8 Nichtrisikoallelträgern auf Patienten und Kontrollprobandengruppen zu verteilen, war die Stichprobe wiederum zu klein.

Ein Screening des Genotyps vor Beginn der Messung hätte zu einem ausgeglichenen Verhältnis der Allele geführt. Da die Allele in der Allgemeinbevölkerung ungleich verteilt sind, wäre dieses Design sehr aufwendig gewesen, insbesondere da bei zwei Polymorphismen unterschiedliche Zuteilungen zu Risiko und Nichtrisiko diskutiert werden.

Der Serotonintransporter

Der in der Literatur im Zusammenhang mit Depression stark vertretene Polymorphismus des Serotonintransporters (HTTLPR) lässt schon auf Grund des theoretisch-empirischen Hintergrundes den Schluss zu, dass er eine Rolle in der Biologie der Erkrankung spielt. Es gibt viele Medikamente, die zu einer Konzentrationserhöhung von Serotonin im synaptischen Spalt führen, und die erfolgreich bei depressiven Patienten eingesetzt werden. Der Serotonintransporter ist für die Aufnahme des Hormons in das Neuron verantwortlich. Das S-Allel des Transporters gilt als Risikoallel für depressive Symptomatik. Bei gesunden Risikoallelträgern führt es zu Gedächtnisdefiziten (O'Hara et al. 2007).

Studienteilnehmer, die das Risikoallel des HTTLPR-Polymorphismus tragen, zeigten gegenüber Nichtrisikoallelträgern eine Mehraktivierung vor allem im anterioren Cingulum. Weiter aufgesplittet in Patienten- und Kontrollprobandengruppen, zeigten gesunde Risikoallelträger ähnliche Mehraktivierungen gegenüber gesunden Nichtrisikoallelträgern, wohingegen in der Patientengruppe das Risikoallel keinen Effekt erzielte (vgl. Abbildung 3.7, Abbildung 3.8, Abbildung 3.9, Abbildung 3.10). Bei Erkrankten scheint das Risikoallel keine Auswirkungen zu haben. Die neuronalen Veränderungen sind in der Patientengruppe bei Risiko- und Nichtrisikoallelträgern nachweisbar. Es scheint andere Faktoren zu geben, die ebenfalls den Funktionalitätsverlust bedingen. Bei Gesunden zeigt sich jedoch ein Effekt des Allels als verminderte Arbeitsgedächtnisfunktionalität. Diese Funde lassen sich durch die Endophänotypenhypothese erklären: Die Risikoallele bestimmen einen Endophänotypen, der ein Risiko für depressive Symptomatik darstellt, messbar als gesteigerte neuronale Aktivierung. Dement-

sprechend ist dieser Vulnerabilitätsmarker auch bei Gesunden vorhanden, die (noch) nicht erkrankt sind, und er ist nicht bei allen Erkrankten vorhanden, da er nur einer von vielen Faktoren für die Entstehung depressiver Symptomatik ist. Außerdem bleibt er von Medikation und Therapie unbeeinflusst, wie der über die Remission hinaus bestehende Funktionalitätsverlust belegt, und wird durch vergleichsweise einfache Genetik bedingt.

Diese Ergebnisse stehen im Konsens mit aktuellen Studien. Pezawas et al. stellt fest, dass Probanden mit den Risikoallelen verminderte graue Substanz im Cingulum und der Amygdala aufweisen (Pezawas et al. 2005). Er schlussfolgert wie auch Surguladze et al., dass die Risikoallele Vulnerabilitätsmarker für Stimmungsstörungen darstellen (auf negative Stimuli hin), bzw. für Depression (Surguladze et al. 2008). In einer Kohortenstudie fand Caspi et al., dass Träger mit einem oder zwei S-Allelen mehr depressive Symptomatik, diagnostizierte Depression und Selbstmord nach stressbehafteten Lebensereignissen entwickeln als L/L Allelträger (Caspi et al. 2003). Aktuelle Studien bestätigen den serotonergen Effekt und den des ACC auf neuronale Aufmerksamkeitssysteme (Fleischhauer et al. 2011). Es wird von einem Zusammenhang des gestörten Aktionsmonitorings bei Depressiven mit der ACC-Hyperaktivierung und dem HTTLPR-Polymorphismus ausgegangen, der somit einen Vulnerabilitätsmarker für Depression darstellen könnte (Holmes et al. 2010). Die hier gefundenen Resultate bekräftigen diese Funde.

In den vorliegenden Ergebnissen weisen Träger der Risikoallele Mehraktivierungen im anterioren Cingulum auf, wo auch remittiert Depressive sie aufweisen, zeigen also die gleichen Performancedefizite im Cingulum. Das Cingulum ist eine wichtige Komponente in den neuronalen Prozessen Kognition und Emotion, mit Auswirkungen auf das Sozialverhalten. Diese Aspekte passen zu den Ergebnissen, da bei depressiven Patienten diese Eigenschaften zu einer erhöhten Vulnerabilität für Depression beitragen können.

Die Allele Sg, Sa und Lg des HTTLPR-Polymorphismus stellen einen genetischen Risikofaktor für depressive Symptomatik dar.

Im Verlauf wäre es interessant, die Kontrollprobanden nach mehreren Jahren erneut zu befragen, ob sie an Depression erkrankt sind oder wie sie schwierige Lebenslagen gemeistert haben.

Der Autorezeptor

Der Serotoninrezeptor 5HT_{1A} hat durch seine Verbreitung und Funktion am Zielorgan Einfluss auf die Wirkung des Hormons und gilt somit als potenzieller Depressionsmodulator. Die Ergebnisse bezüglich des Rezeptors 5HT_{1A} zeigen die bekannte Mehraktivierung in der Patientengruppe, während das Risikoallel keinen Einfluss auf die Gehirnaktivierung hat (vgl. Abbildung 3.11, Abbildung 3.12). In der Literatur wird ein Effekt auf die Arbeitsgedächtnisfunktion beschrieben, der sich in den vorliegenden Ergebnissen nicht widerspiegelt (Wingen et al. 2007, S Isayama et al. 2001).

Neurobiologische Veränderungen persistieren, wenn Patienten mit Depression remittiert sind. Es wurde unter anderem eine veränderte Verfügbarkeit von Serotoninrezeptor-Untertypen gefunden (Bhagwagar et al. 2008). Würden diese Ergebnisse zusammenhängen, könnte der 5HT_{1A}-Polymorphismus als Vulnerabilitätsmarker für Depression fungieren. Savitz et al. findet einen weiteren Hinweis auf die Position als Vulnerabilitätsmarker für Depression: Eine verstärkte Konnektivität zwischen ACC und Amygdala, sowie vermindertes 5HT_{1A}-Bindeprotein in Arealen, die mit depressiver Symptomatik assoziiert sind (Savitz et al. 2009). Diese Veränderung wird durch den Polymorphismus beeinflusst.

Der häufigste Genotyp in der Allgemeinbevölkerung ist CG. In der vorliegenden Stichprobe gibt es 25 Probanden mit CG, 7 mit CC und 19 mit GG. Der Vergleich Risiko- gegen Nichtrisikoallelträger zeigte keine Mehraktivierungen. In der Patientengruppe finden sich 2,5-mal mehr GG-Allelträger als CC-Allelträger und in der Kontrollprobandengruppe 1,33-mal so viele GG-Allelträger wie CC-Allelträger. Lemonde et al. findet einen Zusammenhang zwischen dem G-Allel und Depression (Lemonde et al. 2003). Bei der Stichprobengröße kann man nicht von repräsentativen Ergebnissen ausgehen, dennoch gibt es in der Patientengruppe 10 GG-Allelträger und im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nur 11 CG-Allelträger, also eine Häufung des G-Allels in der Patientengruppe. Hätte man die CG-Allelträger zu der Risikogruppe gezählt, wären möglicherweise andersgeartete Aktivierungen erkennbar gewesen. Für eine Auswertung dieser Risikocodierung war die Allelverteilung ungünstig, sodass auch Aussagen zu diesem Genotyp anderen Studien vorbehalten sind.

Die vorliegenden Ergebnisse untermauern hingegen die Annahme, dass der Polymorphismus 5HT_{1A} keinen Effekt auf Arbeitsgedächtnisfunktionalität hat und auch nicht auf die kognitiven Defizite im Zusammenhang mit einer Depression.

5.0 Schlussfolgerung und Ausblick

Die in der akuten Episode bestehenden neuronalen Auffälligkeiten lassen sich bei Patienten in Remission nicht exakt wiederfinden: Das Cingulum weist Hyperaktivierung auf, wohingegen im PFC (und anderen Gebieten) keine signifikanten Auffälligkeiten gefunden wurden. Diese Hyperaktivierung spiegelt die Rekrutierung zusätzlicher neuronaler Ressourcen für die Aufrechterhaltung des Leistungsniveaus wider: Die Verhaltensdaten des n-zurück-Paradigmas zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollprobandengruppe bezüglich Antwortzeit und Korrektheit. Das anteriore Cingulum ist involviert in emotionale und kognitive, exekutive Funktionen wie Fehlerkorrektur, Konfliktlösung, der Verarbeitung neuer Situationen, Aufmerksamkeitslenkung und hat übergeordnete Kontrollfunktion. Es ist eine Kernkomponente des Arbeitsgedächtnisses. Diese Fähigkeiten sind bekanntlich während einer Depression gestört, daher passen die neuronalen Auffälligkeiten zum Bild der psychiatrischen Störung.

Die Tatsache, dass keine Mehraktivierung im PFC gefunden wurde, Studien mit akut Depressiven diese aber konstant berichten, lässt drei mögliche Schlussfolgerungen zu: Entweder werden die neuronalen Veränderungen im PFC schneller normalisiert, oder die Auffälligkeiten im Cingulum haben schon vor der depressiven Symptomatik bestanden, sind also nicht durch die Erkrankung bedingt, oder sie stellen durch die Erkrankung bedingte bleibende Veränderungen dar. Geht man davon aus, dass sie vor der Erkrankung bereits vorhanden waren, so könnte die neuronale Dysfunktionalität einen Risikofaktor für Depression darstellen. Die Überlegung, ob sich die cingulären Veränderungen während der Remission wieder normalisieren, ließe sich mit weiteren Studien im Verlauf der rückfallsfreien Remission untersuchen. Andersherum könnte die persistierende cinguläre Auffälligkeit ein Risikofaktor für das Wiederauftreten der depressiven Symptomatik sein.

Risikoallelträger des HTTLPR-Polymorphismus zeigten ebenfalls eine cinguläre Mehraktivierung als Ausdruck neuronaler Dysfunktion-Patienten als auch Kontrollprobanden. Nur gesunde Kontrollprobanden ohne Risikoallel wiesen keine verstärkte Aktivierung während des n-zurück-Paradigmas auf. Die Erkrankung ist multifaktoriell bedingt, d.h. mehrere Faktoren müssen zusammenwirken, um die Symptomatik auszulösen. Nicht alle Personen, die einen Risikofaktor besitzen, entwickeln depressive Symptomatik. Kontrollprobanden mit dem Risikogen tragen also die Veranlagung für die Krankheit in sich, erkranken aber nur, wenn weitere Faktoren hinzukommen. Die

gemessenen neuronalen Korrelate reagieren sensitiver und direkter auf die Auswirkungen des Genotyps als das Erkrankungsbild insgesamt und verbildlichen so das Vorliegen des Risikofaktors unabhängig von der Symptomatik (vgl. Endophänotyp-hypothese). Der Umstand, dass Patienten ohne Risikoallel die Mehraktivierungen präsentieren, legt den Verdacht nahe, dass andere Faktoren existieren, die ebenfalls zu den neuronalen Auffälligkeiten führen und damit Risikofaktoren für die Erkrankung darstellen.

Gelingt es, die einzelnen Risikofaktoren zu isolieren und in Zusammenhang mit der Erkrankung zu bringen wie das untersuchte Kandidatengen, so wird zum einen die Grundlage für ein neues Klassifikationssystem psychiatrischer Störungen geschaffen, das von der biologischen Heredität und nicht von empirischer Symptomatik bestimmt wird. Dies könnte dazu beitragen, dass entsprechend der neuen Definitionen Patientengruppen entstehen, denen einheitliche medikamentöse und psychotherapeutische Therapieformen helfen. Lange Probephasen bis zur optimalen Therapiefindung würden entfallen und die Häufigkeit der Diagnose „therapieresistent“ würde zurückgehen. Zum anderen ist der Weg für neue Therapieansätze auf Grundlage der biologischen Ursachen geebnet.

Mit vergleichsweise einfachen Bluttests könnte man Patienten klar diagnostizieren und umgehend die passende Therapie einleiten. Durch Screeningtests könnte man Risikopersonen erkennen und vorbeugend intervenieren. Bis zum genauen Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen sind noch viele weitere Studien nötig.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass das HTTLPR-Kandidatengen ein Vulnerabilitätsmarker für die Entstehung depressiver Symptomatik ist.

Anhang

Anhang A

A.1 Theoretische Hintergründe MRT

(aus „Grundlagen der fMRT-Bildgebung, Funktionelle MRT in Neurologie und Psychiatrie“, Schneider et al. und aus www.fmri-easy.de, Siedentopf CM)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Bildgebungsverfahren, das aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken ist. Die MRT beruht auf einem Magnetfeld und hochfrequenten Radiowellen, daher kommt sie im Gegensatz zu Röntgen- und Computertomographieuntersuchungen ohne ionisierende Strahlung aus. Seit der Entdeckung 1973 wurden die Messverfahren enorm verfeinert. Seit über 15 Jahren benutzt man die MRT, um funktionelle Aufnahmen des Gehirns zu erstellen (fMRT).

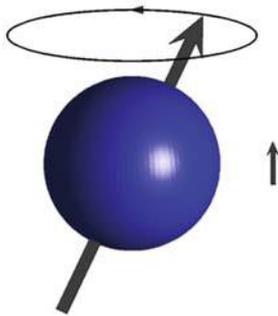


Abbildung i: Kernspin eines Protons in B_0 ähnlich der Erde um ihre Achse

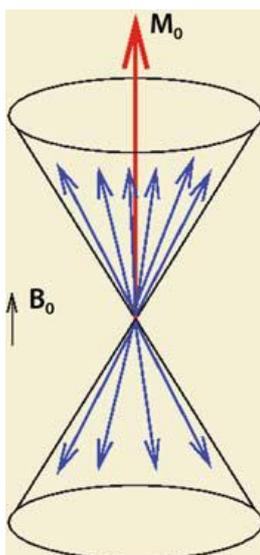


Abbildung ii: Hauptmagnetisierungsvektor

aus „Funktionelle MRT in Neurologie und Psychiatrie“ Schneider et al. S. 63

A.1.1 Physikalische Grundlagen

Unter Spin versteht man die Rotation eines subatomaren Teilchens um die eigene Achse. Atomkerne mit ungleicher Protonen- und Neutronenanzahl besitzen ein Eigendrehmoment. Die Eigendrehung von Atomkernen um ihre Längsachse bezeichnet man als Kernspin (vgl. Abbildung i), daher nennt man die MRT auch Kernspintomographie. In der Medizin spielt wegen seines häufigen Vorkommens im menschlichen Körper vor allem Wasserstoff (H^+) eine übergeordnete Rolle, dessen Kern nur aus einem einzelnen Proton besteht. Man spricht auch von Protonenimaging. Aber auch P^{31} , C^{13} , F^{19} und Na^{23} dienen der Darstellung von Stoffwechselfvorgängen und der Infarkt- und Tumordiagnostik. Im Folgenden wird vereinfacht nur auf den Wasserstoffkern eingegangen.

Der Wasserstoffatomkern ist ein magnetischer Dipol. Durch die Eigenrotation des Protons

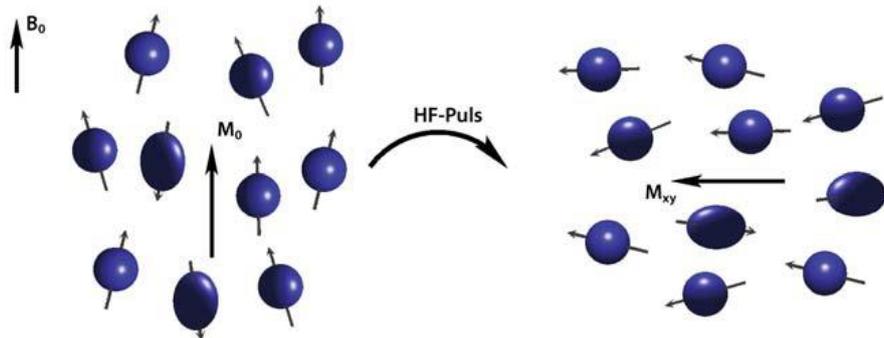


Abbildung iii: Rotation der Spins um 90° durch HF-Puls. M_{xy} ist senkrecht zu B_0 .
aus „Funktionelle MRT in Neurologie und Psychiatrie“ Schneider et al. S. 64

entsteht ein geringes magnetisches Wirbelfeld. Bringt man die Atomkerne in ein starkes statisches Magnetfeld B_0 , so richten sich die Kernspins im Magnetfeld aus und rotieren kreisförmig um die Achse der Feldrichtung, in paralleler oder antiparalleler Ausrichtung. (D.h. alle Kerne drehen sich außer um ihre eigene Achse auch um B_0 .) Diese Rotation um B_0 nennt man Präzession und die Kreisfrequenz *Präzessionsfrequenz* oder *Lamorfrequenz*. Die Lamorfrequenz ω hängt von kernspezifischen Eigenschaften, beschrieben durch das gyromagnetische Verhältnis γ , und der magnetischen Flussdichte B_0 ab: $\omega = \gamma \times B_0$. Bei der makroskopischen Magnetisierung M_0 , dem Nettomagnetisierungsvektor, betrachtet man anstelle der einzelnen Spins und ihren Wechselwirkungen untereinander nur den summierten magnetischen Effekt benachbarter Spins, die effektive Magnetisierung. Transversale Vektorkomponenten der Spins gleichen sich aus, longitudinale Anteile der energetisch günstigeren parallelen Ausrichtung überwiegen (vgl. Abbildung ii). M_0 ist abhängig von der Feldstärke B_0 und der Protonendichte der Probe. Diese ist gewebespezifisch und daher von klinischer Wichtigkeit. Die Gesamtmagnetisierung M_0 ist makroskopisch messbar.

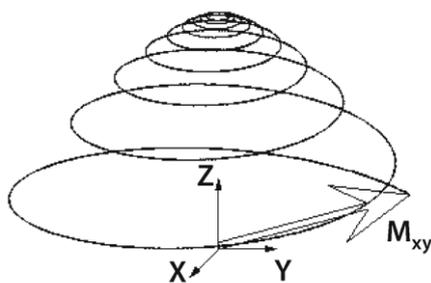


Abbildung iv: Zurückrotation der makroskopischen Magnetisierung nach Abschalten des HF-Pulses
 M_{xy} ist die transversale Komponente, die ein messbares Signal erzeugt,
aus „Funktionelle MRT in Neurologie und Psychiatrie“ Schneider et al. S. 64

Die messbare makroskopische Magnetisierung M_0 allein lässt sich im MRT nicht verwerten, daher braucht man eine weitere Wechselwirkung: Einen elektromagnetischen Hochfrequenzpuls (HF-Puls). Senkrecht zu B_0 wird ein elektromagnetischer Puls eingebracht, wobei dessen Frequenz mit der Lamorfrequenz übereinstimmen muss (Resonanzbedingung). Durch den HF-Puls präzedieren die Kerne nicht mehr ungeordnet, sondern synchron (Abbildung iii). Mit anhaltendem HF-Puls

nimmt die Auslenkung der Präzession zu, sodass sich die resultierende makroskopische Magnetisierung M spiralförmig in die Transversalebene um die z -Achse bewegt (vgl. Abbildung iv). Der Winkel zwischen M und B_0 wird als Flipwinkel bezeichnet und wird durch Dauer und Stärke des HF-Pulses bestimmt. Bei einem Flipwinkel von 90° verringert sich die Längsmagnetisierung auf null. Die so entstandene Magnetisierung in der xy -Ebene nennt man Quermagnetisierung M_{xy} . Die Auslenkung von M_0 aus der zu B_0 parallelen Richtung durch den HF-Puls heißt Magnetresonanz.

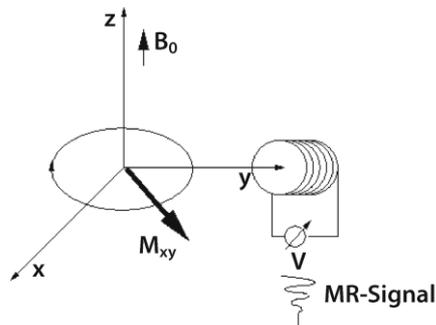


Abbildung v: Messung der transversalen Magnetisierung aus „Funktionelle MRT in Neurologie und Psychiatrie“ Schneider et al. S. 64

Die Quermagnetisierung M_{xy} rotiert in der xy -Ebene und führt zur Abgabe elektromagnetischer Strahlung in Larmorfrequenz. Diese kann mit einer Empfangsspule gemessen werden, die in 90° zur Rotationsebene von M_{xy} positioniert ist (Abbildung v). In der Spule wird so eine Spannung und damit ein messbares Signal induziert.

Nach Ende des HF-Pulses geht die Quermagnetisierung wieder zurück (Querrelaxation) und die Längsmagnetisierung nähert sich wieder ihrem Ausgangswert (Längsrelaxation, vgl. Abbildung vi, Abbildung vii).

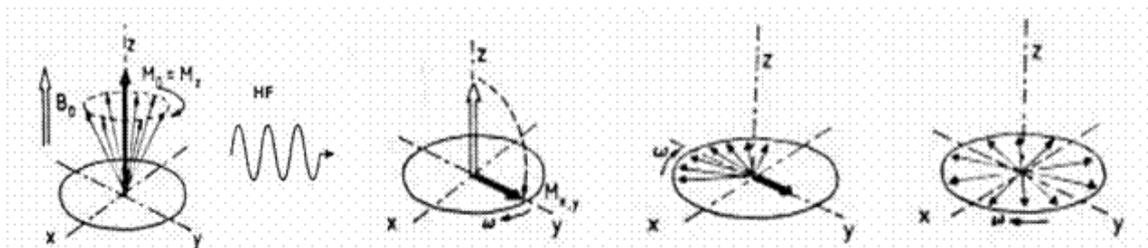


Abbildung vi: Einstrahlung des HF-Pulses: Aufbau Quermagnetisierung

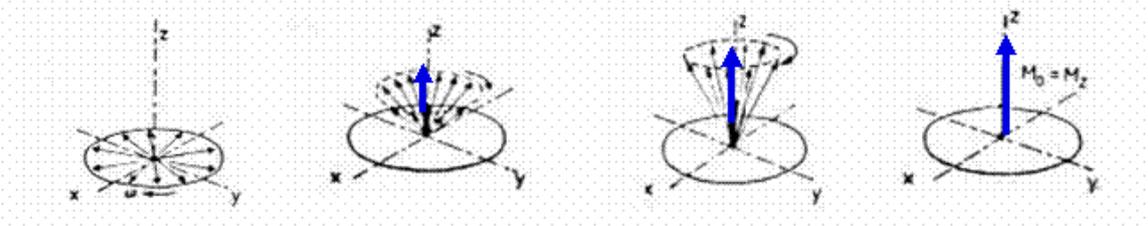


Abbildung vii: Wiederaufnahme der Längsmagnetisierung M_z

aus www.frmi-easy.de, Siedentopf, CM

Für die Kontrastierung im MR sind vier gewebespezifische Parameter wichtig: Protonendichte p , Längsrelaxationszeit T_1 und die Querrelaxationszeiten T_2 und T_2^* . Die Relaxationszeiten werden vor allem durch die Beweglichkeit der Protonen im Gewebe,

bzw. ihre quantenmechanischen Wechselwirkungen bestimmt und lassen sich durch exponentielle Zeitabhängigkeit beschreiben.

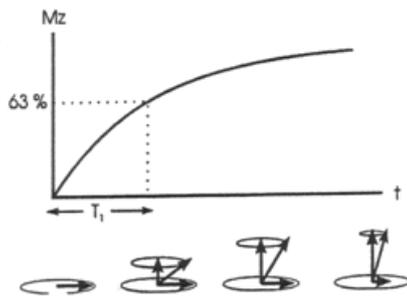


Abbildung viii:
Längsmagnetisierungsrelaxation und T1
aus www.fmri-easy.de, Siedentopf, CM

T1: Zeit nach dem HF-Puls, nach der sich 63% der Längsmagnetisierung wieder gebildet hat (Abbildung viii). Die Spins geben dabei Energie an das umgebende Molekülgitter ab, man spricht auch von Spin-Gitter-Relaxation. Besonders für die funktionelle MRT ist die T1-Relaxation wichtig, da sich graue und weiße Hirnsubstanz in diesem Parameter deutlich unter-

scheiden und kontrastreich abgebildet werden können. Erst nach kompletter T1-Relaxation kann wieder ein HF-Puls die volle makroskopische Magnetisierung in transversale Magnetisierung umwandeln: Ist die Repetitionszeit TR zu gering, kann sich die Längsmagnetisierung nur teilweise zurückbilden und das T1 Signal wird schwächer. Diesen Effekt, die T1-Sättigung, nutzt man aus, indem keine vollständige Relaxation zugelassen wird und so Gewebe mit einem kurzen T1 eine geringere Sättigung haben und heller abgebildet werden als Gewebe mit einem langen T1.

T2 und T2*: Durch Wechselwirkungen der Spins untereinander (Spin-Spin-Relaxation) sowie durch lokale Inhomogenitäten des Magnetfeldes wird die Phasenkohärenz aufgehoben und die summierte transversale Magnetisierung verringert. Das Signal weist einen exponentiellen Abfall über die Zeit auf (freier Induktionsabfall „free induction decay“ FID, Abbildung ix).

Als T2 bezeichnet man die Zeit nach dem HF-Puls, zu der als Folge der Spin-Spin-Relaxation nur noch 37% der transversalen Magnetisierung vorhanden sind. Durch

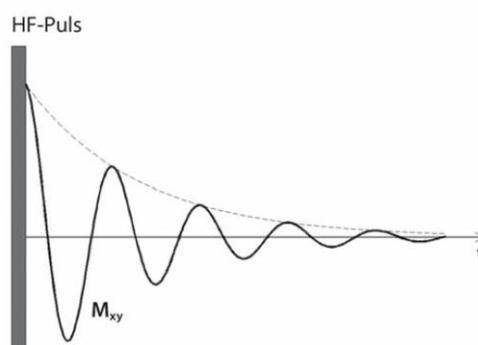


Abbildung ix: Freier Induktionsabfall
aus „Funktionelle MRT in Neurologie und
Psychiatrie“ Schneider et al., S. 64

lokale Magnetfeldinhomogenitäten findet jedoch eine schnellere Dephasierung statt. Diese Inhomogenitäten treten besonders an jenen Stellen auf, wo sich die magnetischen Eigenschaften ändern, z.B. an Gewebekontaktflächen. T2* bezeichnet die Zeitkonstante unter zusätzlicher Berücksichtigung der Dephasierung durch lokale Inhomogenitäten des Magnetfeldes. T2* gewichtete Bilder sind

sensitiver für Änderungen der magnetischen Eigenschaften innerhalb einer Probe. Der entscheidende Parameter ist die magnetische Suszeptibilität. Sie beschreibt die magnetischen Eigenschaften eines Stoffes.

Um die gewonnen MR-Signale abzubilden, betrachtet man definierte Volumina innerhalb der Probe, die Voxel (dreidimensionales Pendant des Pixels). Für die räumliche Codierung der einzelnen Voxel macht man sich die Tatsache zunutze, dass die Larmorfrequenz von der Stärke des Magnetfeldes abhängt. Mittels einer Gradientenspule wird dem statisch einheitlichen Magnetfeld B_0 ein schwächeres räumlich variables Magnetfeld (Gradient) überlagert. Dadurch kommt es zu unterschiedlichen Larmorfrequenzen der einzelnen Protonen, abhängig von ihrer Position innerhalb des Gradienten. Die Ortskodierung läuft in drei Schritten ab, die jeweils auf diesem Effekt basieren.

1. Schichtselektion: Während der Einbringung eines HF-Pulses wird entlang der z-Achse²⁶ (entlang der Richtung von B_0) ein Gradient angelegt, wodurch jede Schicht entlang der z-Achse eine eigene Larmorfrequenz aufweist. Der angelegte HF-Puls entspricht der Larmorfrequenz einer bestimmten Schicht, wodurch die Spins dieser Schicht zum synchronen Präzedieren gebracht werden. Bei Protonen außerhalb der Schicht kommt es zu keiner synchronen Präzession, weil dort die Resonanzbedingung nicht erfüllt ist. Spins innerhalb der gewählten Schicht werden hingegen ausgelenkt und erzeugen eine transversale Magnetisierung. Der HF-Puls besteht aus einem Frequenzband um die Hauptfrequenz herum, sodass die Breite des Frequenzbandes und die Stärke des Gradienten die Schichtdicke bestimmen.

2. Frequenzkodierung: Für die Raumkodierung entlang der x-Achse wird für die Dauer der Signalauslesung ein Gradient in dieser Richtung zugeschaltet. Die Protonen präzedieren dadurch entlang dieser Richtung mit unterschiedlichen Larmorfrequenzen und emittieren elektromagnetische Strahlung unterschiedlicher Frequenz. Das gemessene MR-Signal ist ein Summensignal welches aus der Überlagerung der Emissionen der einzelnen Protonen entsteht. Eine Spektralzerlegung, die Fourier-Transformation, erlaubt die Zerlegung des Signals in seine Frequenzanteile. Frequenzen können so eindeutig bestimmten Positionen auf der x-Achse zugeordnet werden und dadurch wird eine entsprechende Raumzuordnung möglich.

²⁶ Die Einteilung in x, y und z-Richtung erfolgt hier entsprechend der allgemeinen Konvention, könnte aber auch beliebig anders gewählt werden.

3. Phasencodierung: Um eine Raumcodierung entlang der y-Achse zu erreichen, wird vor der Frequenzcodierung kurzzeitig ein weiterer Gradient in y-Richtung angelegt. Während dieser anliegt, präzedieren die Spins entlang der y-Achse mit unterschiedlichen Frequenzen, sodass nach Entfernung des Gradienten eine Phasenverschiebung stattgefunden hat, deren Ausmaß von der Position entlang der y-Achse abhängt. Bei vielfacher Wiederholung der Schritte 2 und 3 kommt es über die einzelnen Messungen hinweg zu einer fortlaufenden Phasenverschiebung, deren Ausmaß entlang der y-Achse variiert. Diese kann als eigene Frequenz für jede Position entlang der y-Achse interpretiert werden. Durch Aneinanderreihung der einzelnen Ergebnisse der Fourier-Transformationen aus Schritt 2, kann für jede Position auf der x-Achse über die Messungen hinweg ein neues Signal erstellt werden. Durch eine weitere Fourier-Transformation können die Amplituden der einzelnen Frequenzanteile ermittelt werden, man spricht auch von einer zweidimensionalen Fouriertransformation (Fourieranalyse entlang der x und y Achse). Da diese zweite Fourier-Transformation jeweils nur eine bestimmte Position auf der x-Achse betrifft und die Frequenzen eindeutig bestimmten Positionen auf der y-Achse zugeordnet werden können, wird damit eine vollständige Ortskodierung erreicht.

A.1.2 *Messsequenzen*

Um Gewebekontraste von Interesse deutlich abbilden zu können, müssen HF-Pulse und Gradientenfelder unter Berücksichtigung der Messzeit effizient geschaltet werden.

Neben Abbildungsfehlern ist das Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-noise-ratio, SNR) ein wichtiger Parameter für die Bildqualität. Beeinflusst wird er von der Hardware an sich und von der verwendeten MR-Sequenz. Mit abnehmender Repetitionszeit TR wird das SNR kleiner. Die Größe der einzelnen Voxel bestimmt die Auflösung. Aus dem maximal messbaren Bild wird nur das Sichtfeld (Field of View) aufgezeichnet- es bestimmt die Größe des Bildes. Bei kleinen Voxeln (hoher Auflösung) vermindert sich die Anzahl der Spins pro Voxel und somit das SNR.

Spin-Echo-Technik

Das MR-Signal nimmt wie beschrieben nach dem HF-Puls exponentiell über die Zeit ab. Um das Signalmaximum aber während der Signalauslesung (während der Frequenzcodierung, nach Schichtselektion und Phasencodierung) zu erhalten, bedient man sich sog. MR-Echos, die die T2* Dephasierung rückgängig machen. Dabei setzt man bei

TE/2 (Mitte des Zeitintervalls zwischen 90° Puls und Datenauslese) einen 180° HF-Puls, der die Orientierung der Spins umkehrt, sodass vorausseilende Spins nun einen Phasenrückstand aufweisen und das Signal nach der TE-Zeit (gemessen ab dem 90° Puls) wieder maximal ist. Die T2 Relaxation wird nicht kompensiert, sodass sich das Spin-Echo-Verfahren besonders für T2 gewichtete Aufnahmen eignet.

Gradienten-Echo-Technik

Beim Gradienten-Echo wird das Signal zunächst durch einen schnelleren Gradienten, der für eine schnellere Dephasierung sorgt, geschwächt, um dann durch einen genau umgekehrten Gradienten die Dephasierung rückgängig zu machen. Daraufhin steigt das Signal wieder an und das Maximum liegt in der Auslesezeit. Dieses Verfahren ist schneller als das Spin-Echo-Verfahren.

EPI (Echoplanare Bildgebung)

Das EPI (echo planar imaging) ist eine schnelle Bildgebung (eine Schicht in 1/10 Sekunde) und besonders für fMRT Aufnahmen geeignet. Hier wird nicht für jede Phasencodierung ein eigener HF-Puls ausgelöst, sondern alle Phasen- und Frequenzcodierungsschritte einer Schicht werden mit schnell geschalteten Gradienten nach einer 90° Anregung ausgeführt, daher auch Single-Shot-Sequenz. Die Auflösung ist gering (max. ca. 128x128 Bildpunkte). Durch die schnelle Umschaltung der Gradienten zwischen x- und y-Achse ergibt sich die typische Lautstärkebelastung der Frequenz.

Strukturelle MRT

Hochauflösende MR-Aufnahmen der anatomischen Strukturen werden standardmäßig zusätzlich zu den funktionellen EPI Sequenzen aufgenommen. (Man benötigt anatomische Informationen für die neurowissenschaftliche Interpretation der funktionellen Daten und ggf. für Korrekturen von Abbildungsfehlern). Für 3D Aufnahmen werden die Phasen in y- und in z-Richtung codiert, dadurch stammt das MR-Signal von allen Protonen einer breiten selektiv angeregten Schicht. Das entsprechend starke MR-Signal kann zugunsten einer höheren Auflösung in mehrere Frequenzbänder zur Ortskodierung zerlegt werden. Für T1 gewichtete 3D Aufnahmen des gesamten Gehirns mit einer Voxelgröße von 1x1x1mm³ werden z.B. 10 Minuten Messzeit benötigt.

Ein verbreitet angewendetes Beispiel ist die MP-RAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid acquisition gradient echo). Nach einem 180° Puls (= makroskopische

Magnetisierung parallel zu B_0 , Gewebe erfahren eine spezifische T_1 -Relaxationszeit) wird zur sog. Inversionszeit T_I durch transversale Magnetisierung das MR-Signal erzeugt. Schnell relaxiertes Gewebe (weiße Substanz $T_1 = 600\text{ms}$) ist heller als langsam relaxiertes (graue Substanz $T_1 = 900\text{ms}$). Durch Wahl eines kleineren Flipwinkels (eg. $< 20^\circ$) klappt nur ein kleiner Teil der Spins in die x-y Ebene, sodass keine T_1 Sättigung auftritt und die HF-Pulse schnell hintereinander folgen können ($< 10\text{ms}$). Währenddessen laufen Phasencodierungen in y- und z-Richtung mit Frequenzcodierung und Signalauslesung ab, daher auch „rapid gradient echo“.

A.1.3 fMRT

Bei funktionellen Messungen kann man durch exogene Kontrastmittel, perfusionsbasierte Methoden (sog. arterielle Spinmarkierung) und durch BOLD-fMRT Verfahren einen Kontrast zwischen aktiven und ruhenden Hirnregionen darstellen. Das BOLD-fMRT erzeugt von den nichtinvasiven Verfahren den stärksten Kontrast und ist in der Hirnforschung am weitesten verbreitet.

Der BOLD-(blood oxygen level dependence) Effekt wurde in den 1990er Jahren entdeckt. Man nutzt den Oxygenierungsgrad des Blutes als körpereigenes Kontrastmittel. Sauerstoff wird im Blut an Hämoglobin gebunden transportiert. Das Hämoglobinmolekül enthält ein Eisenatom, das seine magnetischen Eigenschaften weitgehend verliert, wenn Sauerstoff gebunden ist (diamagnetisches Oxyhämoglobin). Dem gegenüber ist Desoxyhämoglobin (ohne Sauerstoffbindung) paramagnetisch und bedingt eine kürzere Relaxationszeit T_2^* . Desoxyhämoglobin führt zu einem geringeren MR-Signal. Es ist

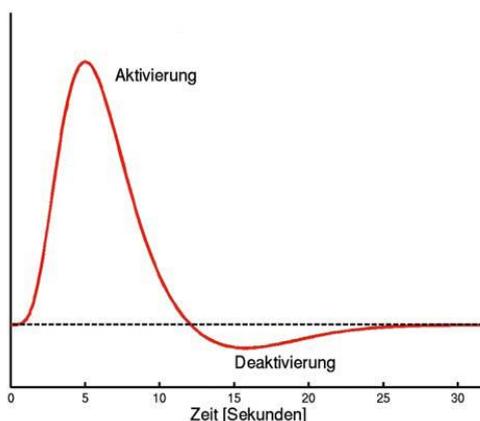


Abbildung x: Hämodynamische Antwortfunktion aus „Funktionelle MRT in Neurologie und Psychiatrie“ Schneider et al., S.77

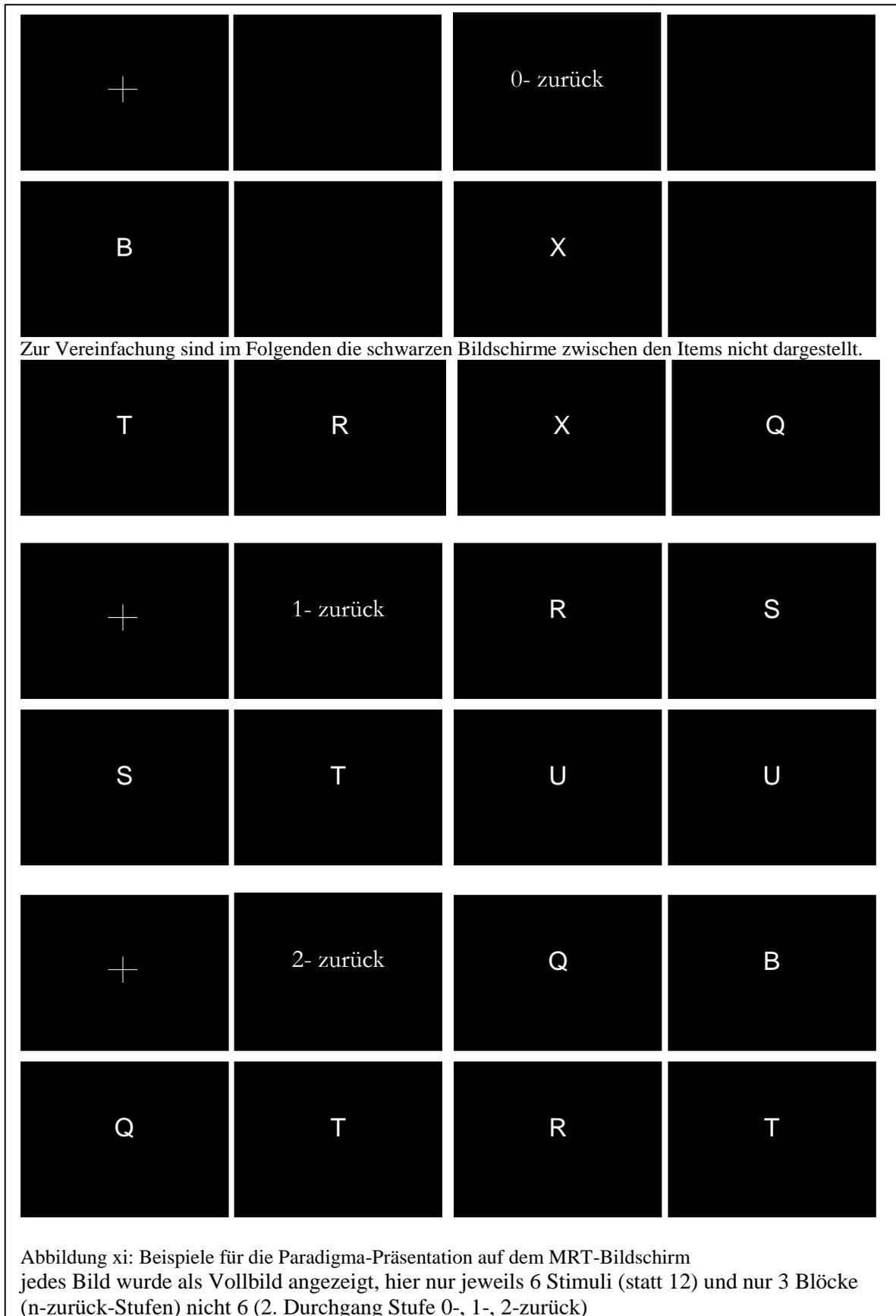
jedoch nicht so, dass erhöhte Hirnaktivität (durch vermehrten Sauerstoffverbrauch) zu einem verminderten Signal führt, sondern der Effekt ist umgekehrt: Der lokale vermehrte Blutfluss fördert mehr Oxyhämoglobin, als verbraucht wird. So erhöht sich lokal das MR-Signal in T_2^* -gewichteten MR-Sequenzen wie der EPI. Der Zeitablauf ist im Gegensatz zur Physiologie des Phänomens gut erforscht: Ungefähr 4s nach der eigentlichen neuronalen Aktivität tritt die Überkompensation mit Oxyhämoglobin

auf. Nach dem Maximum fällt das MR-Signal schnell wieder ab und endet in einer kurzen Deaktivierungsphase (Signalverminderung), bis sich das Gleichgewicht zwischen oxigeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin wieder einstellt. Man nennt diesen Effekt hämodynamische Antwortfunktion (HRE, hemodynamic response function) und ihre Signalform ähnelt einem neuronalen Aktionspotenzial (Abbildung x).

Dieser indirekte Nachweis neuronaler Aktivität beträgt ca. 0,5-5% des MR-Signals (bei 1,5T). Diese Signalstärke liegt teilweise unterhalb des Störsignalpegels. Man verwendet daher meist eine Auflösung mit Voxelgrößen von $10\text{-}40\text{mm}^3$ in der EPI-Messung. Das geringe SNR (Signal-Rausch-Verhältnis) bei höherer Auflösung wäre nicht ausreichend, um den BOLD-Effekt sichtbar zu machen.

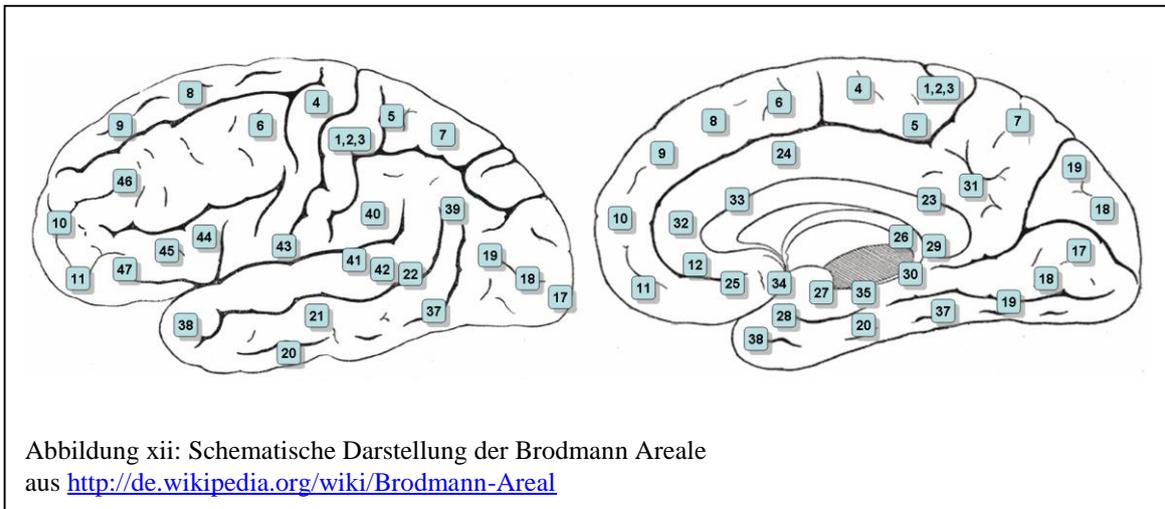
Diese Änderungen der magnetischen Eigenschaften in aktivem Hirngewebe sind gering, sodass sich die (Mehr-)Aktivierung aus der Differenz von funktionellen Bildern während neuronaler Aktivierung und während Ruhephasen sichtbar gemacht wird.

A.2 Das Paradigma



Anhang B

Brodmann Areale



Anhang C

Psychometrische Skalen

C.1 BDI

Pat-Code: _____ Alter in Jahren _____

Geschlecht: m w Untersuchungsdatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

0 Ich bin nicht traurig.

1 Ich bin traurig.

2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.

3 Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.

B

0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.

1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.

2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.

3 Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.

C

0 Ich fühle mich nicht als Versager.

1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.

2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.

3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.

1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.

2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.

3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

0 Ich habe keine Schuldgefühle.

1 Ich habe häufig Schuldgefühle.

2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.

3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.

1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.

2 Ich erwarte, bestraft zu werden.

3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.

1 Ich bin von mir enttäuscht.

2 Ich finde mich fürchterlich.

3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

K

- 0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.
- 1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
- 2 Ich fühle mich dauernd gereizt.
- 3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

L

- 0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
- 1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
- 2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
- 3 Ich habe mein ganzes Interesse an Menschen verloren.

M

- 0 Ich bin so entschlossen wie früher.
- 1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
- 2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
- 3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.

N

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher.
- 1 Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
- 2 Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich hässlich machen.
- 3 Ich finde mich hässlich.

O

- 0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.
- 1 Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
- 2 Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
- 3 Ich bin unfähig zu arbeiten.

P

- 0 Ich schlafe so gut wie sonst.
- 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
- 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.

Q

- 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.
- 1 Ich ermüde schneller als früher.
- 2 Fast alles ermüdet mich.
- 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.

R

- 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
- 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
- 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
- 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S

- 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.
- 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.
- 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.
- 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.

Ich esse absichtlich weniger um abzunehmen: JA NEIN

T

- 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.
- 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.
- 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.
- 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.

U

- 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.
- 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.
- 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.
- 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

_____ Summenwert

C.2 HAMD (HDRS)

Hamilton Depressions-Skala

1. Depressive Verstimmung

(Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit):

0 - Nicht vorhanden

1 - Auf Befragen angegeben (*von Zeit zu Zeit auftretende leichte Depression*)

2 - Spontan berichtet (*persistierende leichte bis mittelschwere Depression*)

3 - Auf nicht-verbale Art mitgeteilt, d.h. Gesichtsausdruck, Haltung, Stimme, Tendenz zum Weinen (*persistierende mittelschwere bis schwere Depression*)

4 - PRAKTISCH NUR spontane verbale und nichtverbale Kommunikation der oben genannten depressiven Gefühle (*persistierende sehr schwere Depression mit extremer Hoffnungslosigkeit oder Traurigkeit*)

2. Schuldgefühle:

0 - Nicht vorhanden

1 - Selbstvorwurf, glaubt, sich nicht um andere Leute gekümmert zu haben (*oder nur Schuld an einer verringerten Produktivität*)

2 - Schuldgefühle oder Grübeln über früher begangene Fehler oder sündhafte Taten (*Schuldgefühle, Reue oder Schamgefühle*)

3 - Die jetzige Erkrankung ist eine Strafe. Wahnidee einer Schuld (*schwere, durchdringende Schuldgefühle*)

4 - Hört anklagende oder denunzierende Stimmen und/oder hat drohende optische Halluzinationen

3. Selbstmordgedanken:

0 - Nicht vorhanden

1 - Glaubte, dass das Leben nicht lebenswert ist

2 - Er/sie wünscht sich, tot zu sein oder denkt an die Möglichkeit eines Selbstmordes

3 - Selbstmordgedanken oder Gestik, die einen Selbstmord andeutet

4 – Selbstmordversuche

4. Einschlafstörungen:

0 - Keine Schwierigkeiten beim Einschlafen

1 - Klagt über gelegentliche Schwierigkeiten beim Einschlafen (*d.h. braucht 2-3 Nächte mindestens ½ Stunde*)

2 - Klagt über tägliche Schwierigkeiten beim Einschlafen (*d.h. braucht mindestens 4 Nächte mindestens ½ Stunde*)

5. Durchschlafstörungen:

0 - Keine Schwierigkeiten durchzuschlafen

1 - Klagt über unruhigen und gestörten Schlaf (*oder von Zeit zu Zeit, d.h. hat in 2-3 Nächten Schwierigkeiten, mindestens ½ Stunde*)

2 - Wacht in der Nacht auf – steht aus irgendeinem Grund auf (*Ausnahme: zur Toilette gehen*); (*oft, d.h. in mindestens 4 Nächten Schwierigkeiten, mindestens ½ Stunde*)

6. Frühes Erwachen:

0 - Keine Schwierigkeiten

1 - Wacht früh auf, kann aber wieder einschlafen (*von Zeit zu Zeit, d.h. in 2-3 Nächten mindestens ½ Stunde*)

2 - Kann nicht mehr einschlafen, wenn er aufgestanden ist (*oft, d.h. in mindestens 4 Nächten Schwierigkeiten, mindestens ½ Stunde*)

7. Arbeit und andere Tätigkeiten:

0 - Keine Schwierigkeiten

1 - Glaubt unfähig zu sein und fühlt sich bei verschiedenen Tätigkeiten, Arbeiten oder Hobbys müde oder schwach (*leichte Reduktion des Interesses oder Vergnügens; keine deutliche Beeinträchtigung der Funktion*)

2 - Verlust des Interesses an verschiedenen Tätigkeiten, Hobbys und Arbeiten (vom Patienten

direkt berichtet oder indirekt durch Teilnahmslosigkeit und Unentschlossenheit mitgeteilt) (*fühlt, dass er/sie sich zur Arbeit oder zu anderen Tätigkeiten zwingen muss; eine deutliche Reduktion des Interesses, Vergnügens oder der Funktion*)

3 - Hat weniger Zeit mit verschiedenen Tätigkeiten verbracht oder weniger produziert (*Eine tiefgreifende Reduktion des Interesses, des Vergnügens und der Funktion*)

4 - Hat wegen seiner jetzigen Krankheit aufgehört zu arbeiten (*ist auf Grund der Krankheit und des vollständigen Verlustes des Interesses nicht in der Lage zu arbeiten oder seine/ihre primäre Rolle zu erfüllen*)

8. Verlangsamung

(Verlangsamung von Gedanken und Sprache, Konzentrationsschwäche, Verlangsamung von Bewegungen):

0 - Normale Sprache und Gedanken

1 - Geringe Verlangsamung beim Interview (*oder leichte psychomotorische Retardierung*)

2 - Deutliche Verlangsamung beim Interview (*d.h. mittelschwer, einige Schwierigkeiten beim Interview; merkliche Pausen und langsames Denken*)

3 - Interview schwierig (*schwere psychomotorische Retardierung, das Interview ist sehr schwierig, sehr lange Pausen*)

4 - Stupor (*extreme Retardierung; Stupor; das Interview ist kaum möglich*)

9. Agitiertheit:

0 - Keine (*Bewegungen liegen im normalen Rahmen*)

1 - Zappeligkeit

2 - Spielt mit Händen, Haaren usw.

3 - Bewegt sich ständig, kann nicht still sitzen

4 - Ringt die Hände, beißt Nägel, zieht an seinen Haaren, beißt seine Lippen (*Interview ist unmöglich*)

10. Angst (Psychische Symptome):

0 - Keine Schwierigkeiten

1 - Subjektiv angespannt und reizbar (*leicht, von Zeit u Zeit auftretend*)

2 - Macht sich über Kleinigkeiten Sorgen (*mittelschwer, verursacht eine gewisse Verzweiflung, oder sorgt sich extrem auf Grund realer Probleme*)

3 - Erscheint ängstlich (Gesichtsausdruck, Sprache) (*schwer; Beeinträchtigung der Funktion auf Grund der Ängstlichkeit*)

4 - Berichtet über Ängste ohne gefragt zu sein (*Symptome sind behindernd*)

11. Angst (Somatische Symptome):

0 - Nicht vorhanden

1 - Leicht (*Symptome sind nur selten vorhanden, keine Beeinträchtigung, minimale Verzweiflung*)

2 - Mäßig (*Symptome anhaltender, oder eine gewisse Beeinträchtigung der gewöhnlichen Aktivitäten, mittlere Verzweiflung*)

3 - Schwer (*Bedeutende Behinderung der Funktion*)

4 - Stark behindernd

12. Somatische Symptome

(Gastrointestinal)

0 - Keine

1 - Kein Appetit, isst aber ohne Aufforderung (*etwas geringerer Appetit als gewöhnlich*)

2 - Isst kaum ohne Aufforderung (*oder wesentlich weniger Appetit, muss sich selbst zum Essen zwingen oder nicht*)

13. Allgemeine somatische Symptome

0 - Keine

1 - Schweregefühl in den Gliedern, im Rücken oder Kopf. Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen, Energielosigkeit und Müdigkeit (*etwas weniger Energie als gewöhnlich; leichter periodischer Verlust der Energie oder Muskelschmerzen/Schwere*)

2 - Eindeutige Symptome (*Persistierender bedeutender Verlust der Energie oder Muskelschmerzen / Schwere*)

14. Den Genitaltrakt betreffende Symptome

(z.B. Verlust der Libido, Menstruationsstörungen):

0 - Nicht vorhanden

1 - Leicht (*etwas weniger Interesse als gewöhnlich*)

2 - Schwer (*wesentlich weniger Interesse als gewöhnlich*)

15. Hypochondrie:

0 - Nicht vorhanden (*Abwesenheit unangebrachter Sorgen ODER total beruhigt*)

1 - Gedanken über den eigenen Körper (*unangebrachte Sorge über seine/ihre Gesundheit ODER leichte Besorgnis trotz Beruhigung*)

2 - Intensives Beschäftigtsein mit der eigenen Gesundheit (*sorgt sich oft zu viel im Hinblick auf seine/ihre Gesundheit ODER auf jeden Fall besorgt, dass er/sie eine bestimmte Krankheit hat – trotz medizinischer Beruhigung*)

3 - Häufige Klagen, Bitten um Hilfe etc. (*ist sich sicher, dass ein physisches Problem vorliegt, welches er Arzt nicht bestätigen kann; übertriebene oder unrealistische Sorgen im Hinblick auf den eigenen Körper und die körperliche Gesundheit*)

4 - Hypochondrische Wahnvorstellungen (*z.B. hat das Gefühl, dass Körperteile verfallen oder verwesen; dies kommt bei ambulanten Patienten selten vor*)

16. Gewichtsverlust innerhalb der letzten 7 Tage

Beurteilung nach der Krankengeschichte:

0 - Kein Gewichtsverlust oder Gewichtsverlust, der NICHT durch die jetzige Krankheit bedingt ist

1 - Wahrscheinlicher Gewichtsverlust, durch die Depression verursacht

2 - Eindeutiger Gewichtsverlust (nach Angaben des Patienten), durch die Depression verursacht

17. Krankheitseinsicht:

0 - Patient sieht ein, dass er deprimiert und krank ist ODER ist derzeit nicht deprimiert

1 - Hat eine Krankheitseinsicht, glaubt aber, dass die Krankheit durch verdorbene Lebensmittel, zu viel Arbeit, einen Virus, Mangel an Erholung etc. bedingt ist (*Streitet ab krank zu sein, akzeptiert jedoch die Möglichkeit einer Krankheit, z.B. „Ich glaube nicht, dass ich krank bin, aber Andere glauben es“*)

2 - Hat keine Krankheitseinsicht (*vollständige Ablehnung einer Krankheit; z.B. „Ich habe keine Depressionen, es geht mir gut“*)

INSGESAMT 17 PUNKTE – HAMILTON DEPRESSIONSSCORE : _____

C.3 MWT-B

(Beispiel: die ersten 6 Reihen, vgl. Lehr 2005)

1 Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna

2 Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunktion

3 Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik

4 Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane

5 Kenekel – gesonk – Kelume – Gelenk – Gerlerge

6 siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial

C.4 Edinburgh Handness Inventory

Bitte geben Sie im Folgenden an, mit welcher Hand Sie die nachfolgend genannten Tätigkeiten bevorzugt ausführen. Kreuzen Sie dazu diese Tätigkeit in der entsprechenden Spalte an. Bitte beantworten Sie alle Fragen, lassen Sie nur eine Frage aus, wenn Sie mit der Tätigkeit keine Erfahrung haben.

	nur	meist	beide	meist	nur
	links			rechts	
1. Schreiben					
2. Zeichnen					
3. Werfen					
4. Schneiden					
5. Zähneputzen					
6. Messer (ohne Gabel)					
7. Löffel					
8. Besen (obere Hand)					
9. Schlaghand (beim Spiel z.B. Tennis, Federball)					
10. Behälter öffnen					
I. Mit welchem Fuß schießen Sie einen Ball?					
II. Mit welchem Auge schauen Sie, wenn Sie nur ein Auge öffnen?					
III. Wie schätzen Sie sich selbst ein (rechtshändig, linkshändig, beide gleich?)					
IV. Schreiben Sie in jede Spalte für jedes Familienmitglied (Mutter, Vater, Geschwister, Kinder), die nach ihrer Einschätzung die meisten der angegebenen Tätigkeiten mit der entsprechenden Hand ausführen, den entsprechenden Anfangsbuchstaben)					
Summe					
Lateralitätsquotient (Lq)					

Formel zur Berechnung des Lateralitätsquotienten:

$$Lq = 100 \{ \text{Sum}_R (1,10) - \text{Sum}_L (1,10) \} / \{ \text{Sum}_R (1,10) + \text{Sum}_L (1,10) \}$$

Die nur-Spalten werden doppelt gewichtet. Die beide-Spalte wird ignoriert. Sum_R ist gleich der Anzahl der Ankreuzungen in rechts-meist-Spalte plus der doppelten Anzahl der Ankreuzungen der rechts-nur-Spalte.

Anhang D

D.1 Verhaltensdatenstatistik: ANOVAs

D.1.1 Reaktionszeiten

HTTLPR

Tests of Within-Subjects Effects

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
n-zurück	Sphericity Assumed	832831,462	2	416415,731	24,993	,000
	Greenhouse-Geisser	832831,462	1,712	486487,863	24,993	,000
	Huynh-Feldt	832831,462	1,896	439288,416	24,993	,000
	Lower-bound	832831,462	1,000	832831,462	24,993	,000
n-zurück * Gruppe	Sphericity Assumed	1036,368	2	518,184	,031	,969
	Greenhouse-Geisser	1036,368	1,712	605,381	,031	,953
	Huynh-Feldt	1036,368	1,896	546,647	,031	,964
	Lower-bound	1036,368	1,000	1036,368	,031	,861
n-zurück * Risiko-HTTLPR	Sphericity Assumed	77926,061	2	38963,031	2,338	,102
	Greenhouse-Geisser	77926,061	1,712	45519,514	2,338	,111
	Huynh-Feldt	77926,061	1,896	41103,173	2,338	,106
	Lower-bound	77926,061	1,000	77926,061	2,338	,133
n-zurück * Gruppe * Risiko-HTTLPR	Sphericity Assumed	65427,084	2	32713,542	1,963	,146
	Greenhouse-Geisser	65427,084	1,712	38218,396	1,963	,154
	Huynh-Feldt	65427,084	1,896	34510,416	1,963	,149
	Lower-bound	65427,084	1,000	65427,084	1,963	,168
Error(n-zurück)	Sphericity Assumed	1466219,583	88	16661,586		
	Greenhouse-Geisser	1466219,583	75,325	19465,306		
	Huynh-Feldt	1466219,583	83,418	17576,766		
	Lower-bound	1466219,583	44,000	33323,172		

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	6,241E7	1	6,241E7	321,849	,000
Gruppe	38219,313	1	38219,313	,197	,659
Risiko-HTTLPR	149511,802	1	149511,802	,771	,385
Gruppe * Risiko-HTTLPR	7896,420	1	7896,420	,041	,841
Error	8532376,355	44	193917,644		

5 HT_{1A}

Tests of Within-Subjects Effects

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
n-zurück	Sphericity Assumed	1003240,126	2	501620,063	28,911	,000
	Greenhouse-Geisser	1003240,126	1,774	565648,202	28,911	,000
	Huynh-Feldt	1003240,126	1,969	509581,386	28,911	,000
	Lower-bound	1003240,126	1,000	1003240,126	28,911	,000
n-zurück * Gruppe	Sphericity Assumed	5318,227	2	2659,113	,153	,858
	Greenhouse-Geisser	5318,227	1,774	2998,530	,153	,833
	Huynh-Feldt	5318,227	1,969	2701,317	,153	,855
	Lower-bound	5318,227	1,000	5318,227	,153	,697
n-zurück * Risiko-HT _{1A}	Sphericity Assumed	20103,724	2	10051,862	,579	,562
	Greenhouse-Geisser	20103,724	1,774	11334,909	,579	,543
	Huynh-Feldt	20103,724	1,969	10211,397	,579	,560
	Lower-bound	20103,724	1,000	20103,724	,579	,451
n-zurück * Gruppe * Risiko-HT _{1A}	Sphericity Assumed	42423,548	2	21211,774	1,223	,299
	Greenhouse-Geisser	42423,548	1,774	23919,302	1,223	,297
	Huynh-Feldt	42423,548	1,969	21548,431	1,223	,299
	Lower-bound	42423,548	1,000	42423,548	1,223	,275
Error(n-zurück)	Sphericity Assumed	1526852,682	88	17350,599		
	Greenhouse-Geisser	1526852,682	78,039	19565,276		
	Huynh-Feldt	1526852,682	86,625	17625,974		
	Lower-bound	1526852,682	44,000	34701,197		

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	6,616E7	1	6,616E7	336,757	,000
Gruppe	9615,337	1	9615,337	,049	,826
Risiko- HT _{1A}	38580,771	1	38580,771	,196	,660
Gruppe * Risiko- HT _{1A}	11,958	1	11,958	,000	,994
Error	8643873,893	44	196451,679		

D.1.2 Antwortrichtigkeit

HTTLPR

Tests of Within-Subjects Effects

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
n-zurück	Sphericity Assumed	3645,066	2	1822,533	15,936	,000
	Greenhouse-Geisser	3645,066	1,761	2070,068	15,936	,000
	Huynh-Feldt	3645,066	1,954	1865,773	15,936	,000
	Lower-bound	3645,066	1,000	3645,066	15,936	,000
n-zurück * Gruppe	Sphericity Assumed	388,476	2	194,238	1,698	,189
	Greenhouse-Geisser	388,476	1,761	220,619	1,698	,193
	Huynh-Feldt	388,476	1,954	198,846	1,698	,190
	Lower-bound	388,476	1,000	388,476	1,698	,199
n-zurück * Risiko-HTTLPR	Sphericity Assumed	55,338	2	27,669	,242	,786
	Greenhouse-Geisser	55,338	1,761	31,427	,242	,758
	Huynh-Feldt	55,338	1,954	28,325	,242	,781
	Lower-bound	55,338	1,000	55,338	,242	,625
n-zurück * Gruppe * Risiko-HTTLPR	Sphericity Assumed	396,669	2	198,334	1,734	,183
	Greenhouse-Geisser	396,669	1,761	225,272	1,734	,187
	Huynh-Feldt	396,669	1,954	203,040	1,734	,183
	Lower-bound	396,669	1,000	396,669	1,734	,195
Error(n-zurück)	Sphericity Assumed	10064,089	88	114,365		
	Greenhouse-Geisser	10064,089	77,477	129,898		
	Huynh-Feldt	10064,089	85,961	117,078		
	Lower-bound	10064,089	44,000	228,729		

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	1026151,629	1	1026151,629	2489,417	,000
Gruppe	324,670	1	324,670	,788	,380
Risiko-HTTLPR	1337,931	1	1337,931	3,246	,078
Gruppe * Risiko-HTTLPR	67,369	1	67,369	,163	,688
Error	18137,044	44	412,206		

5 HT_{1A}

Tests of Within-Subjects Effects

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
n-zurück	Sphericity Assumed	4489,473	2	2244,736	19,316	,000
	Greenhouse-Geisser	4489,473	1,747	2570,168	19,316	,000
	Huynh-Feldt	4489,473	1,937	2317,744	19,316	,000
	Lower-bound	4489,473	1,000	4489,473	19,316	,000
n-zurück * Gruppe	Sphericity Assumed	316,865	2	158,433	1,363	,261
	Greenhouse-Geisser	316,865	1,747	181,401	1,363	,261
	Huynh-Feldt	316,865	1,937	163,585	1,363	,261
	Lower-bound	316,865	1,000	316,865	1,363	,249
n-zurück * Risiko-HT _{1A}	Sphericity Assumed	341,220	2	170,610	1,468	,236
	Greenhouse-Geisser	341,220	1,747	195,345	1,468	,237
	Huynh-Feldt	341,220	1,937	176,159	1,468	,236
	Lower-bound	341,220	1,000	341,220	1,468	,232
n-zurück * Gruppe * Risiko-HT _{1A}	Sphericity Assumed	11,764	2	5,882	,051	,951
	Greenhouse-Geisser	11,764	1,747	6,735	,051	,933
	Huynh-Feldt	11,764	1,937	6,073	,051	,947
	Lower-bound	11,764	1,000	11,764	,051	,823
Error(n-zurück)	Sphericity Assumed	10226,714	88	116,213		
	Greenhouse-Geisser	10226,714	76,858	133,061		
	Huynh-Feldt	10226,714	85,228	119,992		
	Lower-bound	10226,714	44,000	232,425		

Tests of Between-Subjects Effects

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Intercept	1068054,021	1	1068054,021	2443,921	,000
Gruppe	445,705	1	445,705	1,020	,318
Risiko-HT _{1A}	174,343	1	174,343	,399	,531
Gruppe * Risiko-HT _{1A}	218,734	1	218,734	,501	,483
Error	19229,090	44	437,025		

D.2 Soziodemografische Daten

Kontrollproband	Ge- schlecht	Al- ter	IQ	MWT-B Roh- wert	BDI Score	HDRS Score	Hän- dig- keit	Schul- ab- schluss	Schul- bil- dungs- jahre	Erst- erkrank- ungsalter	Depres- sive Episoden	Hypo oder manische Episoden	Kum. Lebenszeit affek- tische Episoden	Anzahl psych. kranker Famangeh.	HDRS Remis- sion	BDI Remis- sion	Ver- weil- dauer	stat. Auf- enth.
MEM_101_012	1	31	136	35	02		1	4	13							1		
MEM_103_014	2	29	101	28	02		1	2	10							1		
MEM_104_015	1	40	130	34	05		1	4	13							1		
MEM_106_017	2	29	136	35	00		1	4	14							1		
MEM_115_022	1	33	136	35	03		1	4	13							1		
MEM_117_023	1	49	136	35	00		1	4	13							1		
MEM_122_026	2	42	136	35	11		1	4	13							1		
MEM_124_027	1	37	118	32	00		1	3	11							1		
MEM_126_028	2	28	104	29	00		1	4	13							1		
MEM_127_029	1	41	112	31	00		1	3	13							1		
MEM_128_030	2	28	124	33	01		1	4	13							1		
MEM_137_035	2	26	107	30	01		1	2	12							1		
MEM_147_039	2	23	124	33	05		1	4	13							1		
MEM_165_045	2	52	112	31	00		1	3	14							1		
MEM_172_048	1	51	124	33	08		1	4	13							1		
MEM_175_049	2	35	124	33	00		1	4	13							1		
MEM_176_050	1	24	130	34	02		1	4	13							1		
MEM_181_052	2	22	100	27	01		1	4	13							1		
MEM_196_058	2	25	104	29	04		1	4	13							1		
MEM_247_068	1	24	124	33	11		1	4	13							1		
MEM_251_069	2	41	130	34	00		1	2	10							1		
MEM_253_070	2	46	124	33	05		1	4	13							1		
MEM_254_071	1	43	124	33	02		1	4	13							1		
MEM_267_074	2	27	112	31	00		1	4	13							1		
MEM_282_077	1	19	124	33	02		1	4	13							1		
MEM_295_079	1	22	107	30	01		1	4	13									
MEM_296_080	2	24	112	31	02		1	4	13							1		
MEM_302_081	2	32	107	30	03		1	3	12									

Patient	Ge- schlecht	Al- ter	IQ	MWT-B Roh- wert	BDI Score	HDRS Score	Hän- dig- keit	Schul- ab- schluss	Schul- bil- dungs- jahre	Erst- erkrank- ungsalter	Depres- sive Episoden	Hypo oder manische Episoden	Kum. Lebenszeit affek Episoden	Anzahl psych. kranker Famangeh.	HDRS Remis- sion	BDI Remis- sion	Ver- weil- dauer	stat. Auf- enth.
MEM_109_018	1	33	118	32	11	08	1	4	13	24	3	0	18	01	1	1	133	03
MEM_110_019	2	29	130	34	03	01	1	4	13	12	7	0	20	00	1	1	49	02
MEM_111_020	2	25	104	29	20	06	1	2	10	19	7	0	38	02	1	0	80	02
MEM_119_024	2	30	143	36	19	02	1	4	13	24	2	0	15	03	1	0	122	01
MEM_121_025	1	46	101	28	21	08	1	1	08	42	2	2	60	02	1	0	84	02
MEM_141_037	2	35	101	28	09	00	1	1	10	34	1	0	22	00	1	1	35	01
MEM_145_038	2	23	118	32	08	00	1	4	13	23	1	0	06	01	1	1	76	01
MEM_149_040	1	55	112	31	05	04	1	1	13	42	3	0	36	01	1	1	88	01
MEM_152_041	2	43	130	34	13	05	1	3	12	42	1	0	04	02	1	0	169	01
MEM_159_043	2	50	130	34	12	06	1	2	10	36	3	0	18	01	1	0	26	02
MEM_177_051	1	22	107	30	06	03	1	4	13	22	1	0	03	999	1	1	98	01
MEM_183_053	2	20	100	27	19	02	1	9	12	19	1	0	07	01	1	0	79	01
MEM_187_054	1	32	143	36	08	05	1	4	13	32	2	0	08	03	1	1	79	01
MEM_192_055	2	27	101	28	00	00	1	4	13	20	2	0	10	02	1	1	132	02
MEM_195_057	1	24	112	31	11	04	1	3	13	17	2	0	02	00	1	1	36	01
MEM_199_060	2	54	124	33	02	01	1	2	13	50	4	0	17	02	1	1	49	03
MEM_201_061	1	19	104	29	15	04	1	2	13	17	2	0	24	01	1	0	92	01
MEM_203_062	2	31	118	32	07	03	1	4	12	28	2	0	08	01	1	1	40	02
MEM_205_063	2	40	143	36	15	05	1	2	11	38	1	0	24	01	1	0	97	01
MEM_211_064	1	44	104	29	04	02	1	2	11	38	6	0	08	00	1	1	43	02
MEM_212_065	2	37	104	29	03	00	1	2	10	22	4	0	24	03	1	1	97	03
MEM_238_066	1	35	107	30	01	00	1	1	10	35	1	0	05	00	1	1	77	01
MEM_241_067	2	27	97	26	01	03	1	2	10	24	3	0	24	00	1	1	78	01
MEM_258_072	2	28	130	34	06	06	1	3	13	27	1	0	12	02	1	1	71	01
MEM_263_073	1	47	124	33	10	08	1	4	13	41	2	0	06	00	1	1	36	02
MEM_279_075	1	21	107	30	04	03	1	0	13	21	1	0	02	00	1	1	44	01
MEM_281_076	1	42	101	28	03	06	1	1	09	28	4	0	21	02	1	1	51	02
MEM_283_078	2	24	107	30	14	07	1	4	13	21	2	0	05	03	1	0	56	01

Geschlecht: 1 = männlich, 2 = weiblich; Händigkeit: 1 = rechts

Quellenverzeichnis

- Arce E, Simmons AN et al. (2008) "Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing". Psychopharmacology (Berl). 196(4): 661–672.
- Aguilera, M., N. Barrantes-Vidal, et al. (2008). "Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population." Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet **147B**(6): 898-902.
- Airaksinen E, Larsson M, et al. (2004). "Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study." Psychol Med.34(1):83-91.
- Austin MP, Mitchell P, et al. (2001). "Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology." Br J Psychiatry. 178:200-6.
- Baddeley, A. (2000). "The episodic buffer: a new component of working memory?" Trends Cogn Sci **4**(11): 417-423.
- Bhagwagar Z, Cowen PJ (2008). "It's not over when it's over': persistent neurobiological abnormalities in recovered depressed patients." Psychol Med. 38(3):307-13.
- Barch, D. M., T. S. Braver, et al. (1997). "Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex." Neuropsychologia **35**(10): 1373-1380.
- Baune, B. T., C. Hohoff, et al. (2008). "Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression." Neuropsychopharmacology **33**(4): 924-932.
- Beck, A.T. & Steer, R.A. (1987). Beck Depression Inventory - Manual. San Antonio: The Psychological Association. The Psychological Corporation, San Antonio, TX
- Behnken A, Schöning S et al. (2010). "Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression - caused by encoding deficits?" J Affect Disord. 122(1-2):144-8. Epub 2009
- Braver TS, Barch DM et al. (2001). "Direct Comparison of Prefrontal Cortex Regions Engaged by Working and Long-Term Memory Tasks". NeuroImage 14, 48–59
- Brummett, B. H., A. D. Krystal, et al. (2007). "Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality." Psychosom Med **69**(5): 396-401.

- Burt DB, Zembor MJ, et al., (1995). "Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity." Psychol Bull. 117(2):285-305.
- Bush G, Luu P et al (2000).: "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." Trends in Cognitive Sciences – Vol.4,No.6
- Callicott, J. H., N. F. Ramsey, et al. (1998). "Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia." Neuropsychopharmacology **18**(3): 186-196.
- Caspi, A., K. Sugden, et al. (2003). "Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene." Science **301**(5631): 386-389.
- Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, et al. (2008). "A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults". J Affect Disord. 106(1-2):1-27. Epub 2007 Aug 20.
- Cerasa, A., M. C. Gioia, et al. (2008). "Ventral-lateral prefrontal activity during working memory is modulated by MAO A genetic variation." Brain Res **1201**: 114-121.
- Chai SC, Kung JC, Shyu BC (2010) „Roles of the anterior cingulate cortex and medial thalamus in short-term and long-term aversive information processing” Molecular Pain 6:42
- Channon S, Baker JE, et al. (1993). "Working memory in clinical depression: an experimental study." Psychol Med. 23(1):87-91.
- Chen, J., B. K. Lipska, et al. (2004). "Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain." Am J Hum Genet **75**(5): 807-821.
- Christopher G, MacDonald J, et al. (2005) "The impact of clinical depression on working memory." Cogn Neuropsychiatry. 10(5):379-99.
- Coppen, A. (1967). "The biochemistry of affective disorders." Br J Psychiatry **113**(504): 1237-1264.
- Curtisa CE, Zald DH et al. (2000) "Organization of working memory within the human prefrontal cortex: a PET study of self-ordered object working memory". Neuropsychologia 38
- Dannlowski, U., P. Ohrmann, et al. (2007). "Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression." Genes Brain Behav **6**(7): 672-676.

- de Frias, C. M., K. Annerbrink, et al. (2005). "Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults." J Cogn Neurosci **17**(7): 1018-1025.
- Deckert, J., M. Catalano, et al. (1997). "Functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter: lack of association with panic disorder." Psychiatr Genet. **7**(1): 45-47.
- Deckert, J., M. Catalano, et al. (1999). "Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder." Hum Mol Genet **8**(4): 621-624.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. (1995) "Contributions of anterior cingulate cortex to behavior" Brain. **118** (Pt 1):279-306
- Domschke, K., M. Braun, et al. (2006). "Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder." Int J Neuropsychopharmacol **9**(3): 349-355.
- Domschke, K., C. M. Freitag, et al. (2004). "Association of the functional V158M catechol-O-methyl-transferase polymorphism with panic disorder in women." Int J Neuropsychopharmacol **7**(2): 183-188.
- Domschke, K., P. Ohrmann, et al. (2008). "Influence of the catechol-O-methyltransferase val158met genotype on amygdala and prefrontal cortex emotional processing in panic disorder." Psychiatry Res **163**(1): 13-20.
- Dressing, H., A. Sartorius, et al. (2008). "Implications of fMRI and genetics for the law and the routine practice of forensic psychiatry." Neurocase **14**(1): 7-14.
- Elliott R, Sahakian BJ et al. (1996). "Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance." Psychol Med. **26**(5):975-89.
- Enge S, Fleischhauer M et al. (2011) "On the role of serotonin and effort in voluntary attention: evidence of genetic variation in N1 modulation" Behav Brain Res. **216**(1):122-8.
- Fossati P, Ergis AM et al. (2002). "Executive functioning in unipolar depression: a review." Encephale. **28**(2):97-107
- Frokjaer, V. G., M. Vinberg, et al. (2009). "High familial risk for mood disorder is associated with low dorsolateral prefrontal cortex serotonin transporter binding." Neuroimage **46**(2): 360-366.

- Frodl TS, Koutsouleris N (2008) "Depression-Related Variation in Brain Morphology Over 3 Years Effects of Stress?" ARCH GEN PSYCHIATRY VOL 65 (NO. 10)
- Frodl T, Scheuerecker J et al. (2009) „Neuronal correlates of emotional processing in patients with major depression" World J Biol Psychiatry. 10(3):202-8.
- Gallinat, J., M. Bauer, et al. (2008). "Genes and neuroimaging: advances in psychiatric research." Neurodegener Dis 5(5): 277-285.
- Gruber, O., T. Muller, et al. (2007). "Dynamic interactions between neural systems underlying different components of verbal working memory." J Neural Transm 114(8): 1047-1050.
- Hadland KA, Rushworth MF et al. (2003) "The effect of cingulate lesions on social behaviour and emotion." Neuropsychologia. 41(8):919-31.
- Hamilton, M. (1960). "A rating scale for depression." J Neurol Neurosurg Psychiatry 23: 56-62.
- Hariri, A. R., E. M. Drabant, et al. (2006). "Imaging genetics: perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing." Biol Psychiatry 59(10): 888-897.
- Hariri, A. R., V. S. Mattay, et al. (2002). "Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala." Science 297(5580): 400-403.
- Hariri, A. R. and D. R. Weinberger (2003). "Functional neuroimaging of genetic variation in serotonergic neurotransmission." Genes Brain Behav 2(6): 341-349.
- Hariri AR, Weinberger DR. (2003) "Imaging genomics" British Medical Bulletin; 65: 259–270
- Harvey PO, Le Bastard G, et al. (2004). "Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression." J Psychiatr Res.38(6):567-76.
- Harvey PO, Fossati P, et al. (2005). "Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task." Neuroimage 26(3): 860-869.
- Harvey PD et al. (2011). "Mood symptoms, cognition, and everyday functioning: in major depression, bipolar disorder, and schizophrenia." Innov Clin Neurosci. 8(10):14-8.
- Hautzinger, M., Bailer, M., Worall & H., Keller, F. (1994)."Beck-Depressions-Inventar (BDI)." Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.

- Hautzinger, M (2003). "Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen: Behandlungsanleitungen und Materialien". BeltzPVU; Auflage: 6., überarbeitete Auflage.
- Heinz, A., D. F. Braus, et al. (2005). "Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter." Nat Neurosci **8**(1): 20-21.
- Heinz, A. and M. N. Smolka (2006). "The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks." Rev Neurosci **17**(3): 359-367.
- Holmes AJ, Bogdan R, Pizzagalli D (2010) "Serotonin Transporter Genotype and Action Monitoring Dysfunction: A Possible Substrate Underlying Increased Vulnerability to Depression" Neuropsychopharmacology. 35(5): 1186–1197.
- Isayama, S., Y. Sugimoto, et al. (2001). "Effects of histidine on working memory deficits induced by the 5-HT1A-receptor agonist 8-OH-DPAT." Jpn J Pharmacol **86**(4): 451-453.
- Jacob, C. P., J. Muller, et al. (2005). "Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity." Neuropsychopharmacology **30**(9): 1711-1718.
- Jähnichen S, NEUROtiker (Synonym) et al. <http://de.wikipedia.org/wiki/Serotonin> und <http://de.wikipedia.org/wiki/Dopamin>.
- Johnston SJ, Linden DEJ et al. (2012) "Functional Imaging Reveals Working Memory and Attention Interact to Produce the Attentional Blink" J Cogn Neurosci.
- Karow, T., Lang-Roth, R. (2007) "Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie - Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden." Thieme & Froberg GmbH.
- Karnath HO, Thier P (2003, 2006). "Neuropsychologie". S. 471, 491. Springer Medizin Verlag
- Kersting, A., K. Kroker, et al. (2007). "Association of MAO-A variant with complicated grief in major depression." Neuropsychobiology **56**(4): 191-196.
- Kessing LV, et al. (1998) "Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder." Psychol Med. 28(5):1027-38.
- Kim J, Matthews N et al. (2010). "An Event-Related fMRI Study of Phonological Verbal Working Memory in Schizophrenia". PLoS ONE

- Lachman, H. M., B. Morrow, et al. (1996). "Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome." Am J Med Genet **67**(5): 468-472.
- Landrø NI, Stiles TC, et al. (2001) "Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol. 14(4):233-40.
- Lehrl, S. (2005). Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. Balingen: Spitta Verlag., 5. unveränderte Aufl.
- Lemonde, S., G. Turecki, et al. (2003). "Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide." J Neurosci **23**(25): 8788-8799.
- Lee RS, Hermens DF, et al.(2011). "A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder." J Affect Disord.
- Liu F, Zheng XL, Li BM. (2009) „The anterior cingulate cortex is involved in retrieval of long-term/long-lasting but not short-term memory for step-through inhibitory avoidance in rats.” Neurosci Lett. 460(2):175-9.
- Manuck, S. B., J. D. Flory, et al. (2000). "A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity." Psychiatry Res **95**(1): 9-23.
- Marcos T, Salamero M et al. (1997) "Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients " Journal of Affective Disorders 32, 133-137
- Massat, I., D. Souery, et al. (2005). "Association between COMT (Val158Met) functional polymorphism and early onset in patients with major depressive disorder in a European multicenter genetic association study." Mol Psychiatry **10**(6): 598-605.
- Matsuo, K., D. C. Glahn, et al. (2007). "Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder." Mol Psychiatry **12**(2): 158-166.
- McGuffin, P., R. Katz, et al. (1996). "A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression." Arch Gen Psychiatry **53**(2): 129-136.
- McMahon, F. J., S. Buervenich, et al. (2006). "Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment." Am J Hum Genet **78**(5): 804-814.

- Medalla M, Barbas H (2009) "Synapses with inhibitory neurons differentiate anterior cingulate from dorsolateral prefrontal pathways associated with cognitive control" Neuron. 61(4): 609–620.
- Medalla M, Barbas H (2010) "Anterior cingulate synapses in prefrontal areas 10 and 46 suggest differential influence in cognitive control." J Neurosci. 30(48):16068-81
- Meyer-Lindenberg, A. and D. R. Weinberger (2006). "Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders." Nat Rev Neurosci 7(10): 818-827.
- Miller, G. A. (1956). "The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information." Psychol Rev 63(2): 81-97.
- Mitchell, R. L. and L. H. Phillips (2007). "The psychological, neurochemical and functional neuroanatomical mediators of the effects of positive and negative mood on executive functions." Neuropsychologia 45(4): 617-629.
- Möller, H.-J., Laux, G., Deister, A. (2005). "Duale Reihe: Psychiatrie und Psychotherapie." Thieme, Stuttgart; Auflage: 4., überarbeitete Auflage.
- Möller, Laux, Kampfhammer. (2002) "Psychiatrie und Psychotherapie". Springer Verlag; 2. Auflage; S. 1175-1177.
- Müller, N. und Storbach, D. (2005). "Depressionen- Krankheitsbild und Therapie." Govi- Verlag; Auflage: 1.
- Nair J, Nair SS et al. (1999). "Analysis of the symptoms of depression--a neural network approach." Psychiatry Res. 11;87(2-3):193-201
- Niendam TA, Laird AR et al. (2012) "Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions". Cogn Affect Behav Neurosci 12:241–268
- O'Hara, R., C. M. Schroder, et al. (2007). "Serotonin transporter polymorphism, memory and hippocampal volume in the elderly: association and interaction with cortisol." Mol Psychiatry 12(6): 544-555.
- Ohara, K., M. Nagai, et al. (1998). "Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression." Neuroreport 9(7): 1305-1308.
- Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." Neuropsychologia 9(1): 97-113.
- Owen AM, Herrod NJ et al. (1999) "Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex" European Journal of Neuroscience, Vol. 11, pp. 567–574

- Owen, A. M., K. M. McMillan, et al. (2005). "N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies." Hum Brain Mapp **25**(1): 46-59.
- Paelecke-Habermann Y, Pohl J, et al. (2005) " Attention and executive functions in remitted major depression patients." J Affect Disord. 89(1-3):125-35.
- Papaleo, F., J. N. Crawley, et al. (2008). "Genetic dissection of the role of catechol-O-methyltransferase in cognition and stress reactivity in mice." J Neurosci **28**(35): 8709-8723.
- Paradiso S, Lamberty GJ et al. (1997). "Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. J Nerv Ment Dis. 185(12):748-54.
- Pezawas, L., A. Meyer-Lindenberg, et al. (2005). "5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression." Nat Neurosci **8**(6): 828-834.
- Ranganath C, Johnson MK et al. (2003) "Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory". Neuropsychologia 41
- Ravnikilde B, Videbech P (2002). "Cognitive deficits in major depression." Scand J Psychol. 43(3):239-51.
- Sabol, S. Z., S. Hu, et al. (1998). "A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter." Hum Genet **103**(3): 273-279.
- Sackeim, H. A. (2001). "The definition and meaning of treatment-resistant depression." J Clin Psychiatry **62 Suppl 16**: 10-17.
- Sander, J. B. and C. A. McCarty (2005). "Youth depression in the family context: familial risk factors and models of treatment." Clin Child Fam Psychol Rev **8**(3): 203-219.
- Savitz JB, Drevets WC (2009) "Imaging Phenotypes of Major Depressive Disorder: Genetic Correlates" Neuroscience. 164(1): 300–330.
- Schermuly I, Fellgiebel A, Wagner S et al. (2010) "Association between cingulum bundle structure and cognitive performance: an observational study in major depression." Eur Psychiatry. 25(6):355-60
- Schneider F, Fink GR et al. (2007) "Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie". Springer Medizin Verlag
- Schoning, S., P. Zwitserlood, et al. (2009). "Working-memory fMRI reveals cingulate hyperactivation in euthymic major depression." Hum Brain Mapp **30**(9): 2746-2756.

- Schulze, T. G., D. J. Muller, et al. (2000). "Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder." Am J Med Genet **96**(6): 801-803.
- Seligman, M. E. P. (1979). *Erlernte Hilflosigkeit*. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg.
- Serretti, A., C. Cusin, et al. (2003). "Multicentre Italian family-based association study on tyrosine hydroxylase, catechol-O-methyl transferase and Wolfram syndrome 1 polymorphisms in mood disorders." Psychiatr Genet **13**(2): 121-126.
- Sheldrick, A. J., A. Krug, et al. (2008). "Effect of COMT val158met genotype on cognition and personality." Eur Psychiatry **23**(6): 385-389.
- Siedentopf CM (2002) <http://www.fmri-easy.de>.
- Shih, J. C., K. Chen, et al. (1999). "Monoamine oxidase: from genes to behavior." Annu Rev Neurosci **22**: 197-217.
- Smith EE, Jonides J. (1997) "Working Memory: A View from Neuroimaging" COGNITIVE PSYCHOLOGY 33, 5–42s
- Smith DJ, Muir WJ et al. (2006). Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder." Bipolar Disord. 8(1):40-6
- Smolka, M. N., G. Schumann, et al. (2005). "Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex." J Neurosci **25**(4): 836-842.
- Sullivan, P. F., M. C. Neale, et al. (2000). "Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis." Am J Psychiatry **157**(10): 1552-1562.
- Surguladze, S. A., A. Elkin, et al. (2008). "Genetic variation in the serotonin transporter modulates neural system-wide response to fearful faces." Genes Brain Behav **7**(5): 543-551.
- Takenouchi K, Nishijo H et al. (1999) "Emotional and behavioral correlates of the anterior cingulate cortex during associative learning in rats" Neuroscience. 93(4):1271-87
- Tranter R, O'Donovan C et al. (2002). "Prevalence and outcome of partial remission in depression". J Psychiatry Neurosci; 27(4)
- Trichard C, Martinot JL et al. (1995). "Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study." Psychol Med. 25(1):79-85.

- Tunbridge, E. M., P. J. Harrison, et al. (2006). "Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond." Biol Psychiatry **60**(2): 141-151.
- Veiel HO et al. (1997). "A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression." J Clin Exp Neuropsychol. 19(4):587-603
- Wager, T. D. and E. E. Smith (2003). "Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis." Cogn Affect Behav Neurosci **3**(4): 255-274.
- Walsh, N. D., S. C. Williams, et al. (2007). "A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of verbal working memory in depression after antidepressant therapy." Biol Psychiatry **62**(11): 1236-1243.
- Weiland-Fiedler P, Erickson K et al. (2004). "Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression." J Affect Disord. 15;82(2):253-8
- Wendland, J., B. Martin, et al. (2006). "Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531." Mol Psychiatry. **11**(3): 224-226.
- WHO (2009). <http://www.who.int/topics/depression/en/> und: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/index.html
- Wingen, M., K. P. Kuypers, et al. (2007). "Selective verbal and spatial memory impairment after 5-HT1A and 5-HT2A receptor blockade in healthy volunteers pre-treated with an SSRI." J Psychopharmacol **21**(5): 477-485.
- Wittchen, H.-U. (1997). Diagnostik und Epidemiologie der "Wahnhaften Depression". Neurologie, Psychiatrie, 5 (Sonderheft: Depression und Psychose, Hrsg. S. Kasper), 6-11.
- Youdim, M. B. and Y. S. Bakhle (2006). "Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness." Br J Pharmacol **147 Suppl 1**: S287-296.
- Zakzanis, K. K., L. Leach, et al. (1998). "On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **11**(3): 111-119.
- Zhang Z, Séguéla P et al. (2010). "Metabotropic induction of persistent activity in layers II/III of anterior cingulate cortex." Cereb Cortex. 20(12):2948-57.
- Zhang Y, Fukushima H, et al. (2011). "Induction and requirement of gene expression in the anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex for the consolidation of inhibitory avoidance memory." Mol Brain. 4(1):4.

Zobel A, Meier W. (2003). „Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen“. Nervenarzt 2004, 75:205–214

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Schematische Darstellung des Gedächtnisses	7
Abbildung 1.2 Gliederung des menschlichen Frontallappens	9
Abbildung 1.3 Der präfrontale Kortex (PFC).....	10
Abbildung 1.4 Das anteriore Cingulum.....	11
Abbildung 1.5 Zerebrale Areale, abhängige Funktionen und modulierende Polymorphismen	16
Abbildung 1.6 Strukturformel Serotonin.....	17
Abbildung 1.7 Syntheseweg von Serotonin	18
Abbildung 1.8 Molekulare Wirkung, Biosynthese und Abbau von Serotonin im synaptischen Spalt.....	18
Abbildung 1.9 Syntheseweg der Katecholamine.....	21
Abbildung 2.1 Schematischer Aufbau im MRT	36
Abbildung 2.2 Das n-zurück-Paradigma	37
Abbildung 2.3 Zeitliche Abfolge der Paradigma-Präsentation	38
Abbildung 2.4 Diagramm Polymorphismenverteilung	43
Abbildung 3.1 Diagramm Risikoallelverteilung	47
Abbildung 3.2 Reaktionszeiten und Antwortrichtigkeit der Untergruppen	51
Abbildung 3.3 Aktivierungen auf Gruppenebene während der drei Stufen der Arbeitsgedächtnisaufgabe	52
Abbildung 3.4 Gruppenspezifische Mehraktivierung beim parametrischen Kontrast 2vs.0	53
Abbildung 3.5 ROI-Analyse (Cingulum) beim parametrischen Kontrast 2vs.0	54
Abbildung 3.6 Patienten versus Kontrollprobanden, 2vs.0, HTTLPR-Stichprobe	54
Abbildung 3.7 Risiko- versus Nichttrisikoträger, 2vs.0, HTTLPR-Stichprobe	56
Abbildung 3.8 ROI-Analyse (Cingulum), 2vs.0, HTTLPR-Stichprobe.....	57
Abbildung 3.9 Kontrollprobanden: Risiko- versus Nichtrisikoallelträger 2vs.0, HTTLPR-Stichprobe	57
Abbildung 3.10 ROI-Analyse (Cingulum), 2vs.0, HTTLPR-Stichprobe.....	58
Abbildung 3.11 Patienten versus Kontrollprobanden 2vs.0, 5HT _{1A} - Stichprobe.....	59
Abbildung 3.12 Risiko- versus Nichtrisikoallelträger 2vs.0, 5HT _{1A} -Stichprobe	60
Abbildung 3.13 Patienten: Risiko- versus Nichtrisikoallelträger 2vs.0, 5HT _{1A} -Stichprobe	61
Abbildung i: Kernspin eines Protons in B ₀	73
Abbildung ii: Hauptmagnetisierungsvektor	73
Abbildung iii: Rotation der Spins um 90° durch HF-Puls. M _{xy} ist senkrecht zu B ₀	74
Abbildung iv: Zurückrotation der makroskopischen Magnetisierung nach Abschalten des HF-Pulses.....	74
Abbildung v: Messung der transversalen Magnetisierung	75
Abbildung vi: Einstrahlung des HF-Pulses: Aufbau Quermagnetisierung.....	75
Abbildung vii: Wiederaufnahme der Längsmagnetisierung M _z	75
Abbildung viii: Längsmagnetisierungsrelaxation und T ₁	76
Abbildung ix: Freier Induktionsabfall	76
Abbildung x: Hämodynamische Antwortfunktion	80
Abbildung xi: Beispiele für die Paradigma-Präsentation auf dem MRT-Bildschirm	82
Abbildung xii: Schematische Darstellung der Brodmann Areale	83

Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren:

Herr Prof. Dr. med. Volker Arolt, Münster

Herr Prof. Dr. med. Timm J. Filler, Münster

Herr Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Herr Prof. Dr. med. Gereon Heuft, Münster

Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Hucklenbroich, Münster

Herr Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel, Münster

Herr PD Dr. med. Carsten Konrad, Münster / Marburg

Herr Prof. Dr. med Hans Oberleithner, Münster

Herr Prof. Dr. rer. nat. Hans-Christian Pape, Münster

Herr Prof. Dr. med. Werner Paulus, Münster

Herr Prof. Dr. med. Hermann Pavenstädt, Münster

Herr Prof. Dr. med. Franz Pera, Münster

Herr Prof. Dr. med. Michael J. Raschke, Münster

Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. E. Bernd Ringelstein, Münster

Herr Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz, Münster

Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. Norbert Senninger, Münster

Herr Prof. Dr. med. Werner Stummer, Münster

Herr Prof. Dr. med. Peter Wieacker, Münster

sowie die weiteren Lehrenden der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben. Einige Personen haben in besonderer Weise dazu beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt

Herrn **Prof. Dr. med. V. Arolt** als Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie der Westfälischen Wilhelms Universität Münster und Herrn **Prof. Dr. med. T. Kircher** als Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Philipps-Universität Marburg für die Möglichkeit, in den Forschungsgruppen zu promovieren,

Herrn **PD Dr. med. C. Konrad** für die Aufnahme in das Team und insbesondere für seine stets zuverlässige und unkomplizierte Unterstützung und Förderung bei diesem Projekt,

Frau **Dr. phil. S. Schöning** für ihre hervorragende fachliche Anleitung, stets schnelle Hilfestellung und ihre motivierende Worte,

dem **Team** der **IZKF 4** für konstruktive Hilfestellung und insbesondere für das freundschaftliche Miteinander,

allen Mitarbeitern des Haus Rosenbaches, insbesondere Herrn **Dr. rer. nat. H. Kugel**, für die harmonische Zusammenarbeit,

allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Uniklinikums Münster, sowie der LWL Klinik für Psychiatrie in Münster für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten.

Ich bedanke mich besonders bei meiner Familie. Meine Eltern Barbara und Dieter Pachur haben mich immer liebevoll unterstützt und mir ein sorgenfreies Studium ermöglicht.

Ich danke meinem Mann Markus für seine Geduld und Unterstützung, vor allem bei EDV-Problemen.

Herzlicher Dank gilt auch allen Babysittern, die mir in letzter Zeit ein konzentriertes Arbeiten ermöglicht haben.