

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT*

*DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

***SUBKORTIKALE HIRNSTRUKTUREN UND
HIPPOCAMPUSSUBFELDER
IN IHRER ASSOZIATION
ZUR METHYLIERUNG DES SEROTONINTRANSPORTERGENS
BEI DER DEPRESSIVEN STÖRUNG***

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Eva-Maria Frey

2016

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: PROF. DR. MED. RAINER RUPPRECHT*

*DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

***SUBKORTIKALE HIRNSTRUKTUREN UND
HIPPOCAMPUSSUBFELDER
IN IHRER ASSOZIATION
ZUR METHYLIERUNG DES SEROTONINTRANSPORTERGENS
BEI DER DEPRESSIVEN STÖRUNG***

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Eva-Maria Frey

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Frodl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gerhard Schuierer

Tag der mündlichen Prüfung: 03. Februar 2017

*Meinen Eltern
in Dankbarkeit*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Definition und Prävalenz der Depression	6
1.2	Hypothesen zur Ätiologie der Depression	7
1.2.1	Psychologische Entstehungshypothese	7
1.2.2	HPA-Achse und Stresshypothese	8
1.2.3	Monoaminhypothese	10
1.2.4	Genetik	11
1.2.5	Epigenetik	12
1.3	Therapie der Depression	13
1.3.1	Akute Therapie	14
1.3.1.1	Medikamentöse Therapie	14
1.3.1.2	Augmentationstherapie	15
1.3.1.3	Psycho- und Verhaltenstherapie	16
1.3.1.4	Physikalische Therapie	16
1.3.1.5	Komplementäre Therapien	17
1.3.2	Rezidivprophylaxe	17
1.3.3	Therapieende	18
1.4	Neurobildgebung	18
1.4.1	Technische Möglichkeiten	19
1.4.1.1	Konventionelle Magnetresonanztomographie (MRT)	19
1.4.1.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	21
1.4.1.3	Sicherheit und Vorteile der MRT	22
1.4.2	Verbreitete Standardisierung der Daten und Forschung	23
2	Fragestellung	25
3	Material und Methoden	25
3.1	Ethische Aspekte	25
3.2	Patienten und Probanden	26
3.2.1	Gesamtgruppe	26
3.2.2	Untergruppe Epigenetik	28
3.3	Beurteilung der Psychopathologie	29
3.3.1	Depression	29

3.3.2	Kindlicher Stress.....	30
3.4	Experimentelle Untersuchungen und Vorgehensweisen	31
3.4.1	Magnetresonanztomographische Datenerhebung (T1-Wichtung).....	31
3.4.2	Bildanalyse mit FreeSurfer	31
3.4.3	ROI-Analyse mit Matlab	34
3.4.4	Manuelle Bewertung.....	34
3.4.5	Abschließende automatische Qualitätskontrolle.....	38
3.5	Labormethode	39
3.6	Statistik.....	40
4	Ergebnisse	43
4.1	Volumina der Hirnstrukturen	43
4.2	Hippocampale Subfelder	50
4.3	Kindlicher Stress	56
4.4	Einflüsse der Faktoren Medikation, kumulative Krankheitsdauer und Krankheitsbeginn auf die Patientengruppe	64
4.5	Epigenetik	64
4.5.1	Volumina der Hirnstrukturen und Hippocampussubfelder.....	64
4.5.2	Hippocampusvolumen und Methylierung des Serotonintransportergens.....	68
4.5.3	Zusammenhänge der Volumina der Hirnstrukturen mit Epigenetik.....	71
4.5.3.1	Gesamtgruppe Epigenetik.....	71
4.5.3.2	Patientengruppe Epigenetik	73
4.5.3.3	Kontrollgruppe Epigenetik.....	75
4.6	Einflüsse der Faktoren Medikation, kumulative Erkrankungsdauer und Krankheitsbeginn auf die Methylierung des Serotonintransportergens.....	77
5	Diskussion	78
5.1	FreeSurfer als Programm zur automatischen Berechnung der Volumina.....	78
5.2	Einfluss von MDD auf die Gehirnmorphologie.....	78
5.2.1	Subkortikale Strukturen und MDD.....	78
5.2.2	Hippocampussubfelder und MDD	81
5.3	Einflüsse des Geschlechtes auf die Gehirnmorphologie	81
5.3.1	Subkortikale Strukturen und Geschlecht	81
5.3.2	Hippocampussubfelder und Geschlecht	82
5.4	Einflüsse des Alters auf die Gehirnmorphologie.....	82

5.4.1	Subkortikale Strukturen und Alter	82
5.4.2	Hippocampussubfelder und Alter	83
5.5	Kindlicher Stress	84
5.5.1	Subkortikale Strukturen und kindlicher Stress	84
5.5.2	Hippocampussubfelder und kindlicher Stress	85
5.5.3	Interaktion aus kindlichem Stress und Diagnose	85
5.6	Zusammenhänge mit der Methylierung des Serotonintransportergens	86
5.6.1	Einflüsse auf die Methylierung und das Hippocampusvolumen	86
5.6.2	Einflüsse auf die einzelnen Genabschnitte	88
5.7	Einflüsse von Medikation, Krankheitsbeginn und kumulativer Krankheitsdauer	89
5.7.1	Volumetrische Einflüsse	89
5.7.2	Einflüsse auf die Methylierung	91
5.8	Seitendifferenzen der Einflüsse auf die Hippocampussubfelder	92
5.9	Limitationen der Studie	93
5.10	Ausblick	95
6	Zusammenfassung	96
7	Eigene Publikationen	99
8	Literaturverzeichnis	102
9	Abbildungsverzeichnis	121
10	Tabellenverzeichnis	125
11	Erklärung	127
12	Danksagung	128

1 Einleitung

1.1 Definition und Prävalenz der Depression

Die Depression zählt zu den häufigsten und für die Betroffenen belastendsten psychiatrischen Erkrankungen (Goetzel et al. 2003, Murray und Lopez 1996, Fava und Kendler 2000). Die Lebenszeitprävalenz der Depression liegt weltweit bei mindestens 14 %, die Einjahresprävalenz in Europa bei 6,9 % (Wittchen et al. 2011). Kessler et al. (2005) erörterten in einer großen Studie ein Lebenszeitrisiko von 16,9 % mindestens eine depressive Episode zu erleiden. Psychische Störungen stellen außerdem einen der Hauptgründe für Langzeitarbeitsunfähigkeit und eine direkte Ursache für Todesfälle dar; die jährlichen Zahlen an Suizidtoten belaufen sich weltweit auf 800.000, ein hoher Prozentsatz davon steht im Bezug zu depressiven Erkrankungen (Prince et al. 2007). Erwähnenswert ist auch die deutliche Differenz in der Prävalenz der Depression zwischen den Geschlechtern: Frauen erkranken annähernd doppelt so oft an depressiven Erkrankungen wie Männer, die Lebenszeitprävalenz für MDD (Major Depressive Disorder) beträgt in den USA 21,3 % für Frauen und 12,7 % für Männer (Blazer et al. 1994).

Laut ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) bezeichnet die Depression das Auftreten einer oder mehrerer depressiver Episoden. Sie gehört zur Gruppe der affektiven Störungen und ist durch eine verdunkelte Stimmung sowie reduzierten Antrieb und Aktivität gekennzeichnet, weiterhin zeigen sich Anhedonie und vermindertes Selbstwertgefühl. Die Patienten leiden häufig unter Schuldgefühlen, Verlust der Libido sowie Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Weitere Symptome können Appetitlosigkeit, Agitiertheit, psychomotorische Hemmung, Früherwachen und Morgentief sein. Die depressiven Episoden können singular oder rezidivierend auftreten, der DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Edition) fordert jedoch zur definitiven Diagnose einer depressiven Episode eine durchgehende Persistenz der Symptomatik über mindestens zwei Wochen. Eine chronische Form mit milderer Symptomatik wird als Dysthymie bezeichnet (Freyberger et al. 1993). Eine unterschiedliche Ausprägung der Symptomatik findet sich häufig im Zusammenhang mit dem Alter der Betroffenen: Symptome wie Schuld- und Wertlosigkeitsgefühle sowie Todeswunsch und Suizidgedanken werden vermehrt bei jüngeren Patienten beobachtet, bei älteren Patienten stehen meist passive Symptome wie Interesse- und Appetitlosigkeit oder Verlust der Libido im Vordergrund (Hybels et al. 2012).

Sehr häufig zeigt sich die Depression auch als Komorbidität mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes mellitus Typ 2 (Knol et al. 2006). Ein Auftreten der Depression im Rahmen weiterer somatischer Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Parkinson, Asthma bronchiale, Hyper- oder Hypothyreose, Störungen des Kortisolstoffwechsels, Kollagenosen, Schmerzstörungen oder auch maligner Erkrankungen wird ebenfalls häufig beobachtet (Nestler et al. 2002, Meerwijk et al. 2015). Somatische Erkrankungen müssen bei der Diagnosestellung der Depression somit ausgeschlossen werden, ebenso das Auftreten manischer Phasen zur Abgrenzung der Depression von der Bipolaren Störung.

1.2 Hypothesen zur Ätiologie der Depression

Das Wissen um die Ätiologie der Depression ist im Vergleich zu zahlreichen anderen Krankheiten bislang gering. Das Gehirn stellt ein schwer zugängliches Organ dar, Veränderungen können vorrangig postmortem oder durch teure, zeitaufwendige oder zum Teil strahlenintensive zerebrale Bildgebung wie Magnetresonanz- oder Computertomographie oder indirekt durch Bestimmung neuronaler Aktivitätsmarker festgestellt werden (Phelps et al. 2005). Weiterhin stellt die Heterogenität des klinischen Krankheitsbildes eine Schwierigkeit dar, ebenfalls sind depressive Symptome wie beispielsweise Schuldgefühl und Suizidalität durch Tierversuche nicht zu erfassen (Krishnan und Nestler 2008). Bislang existieren einige Hypothesen zur Entstehung der Depression, wahrscheinlich ist jedoch ein Zusammenspiel von physischen und psychischen Vorgängen für die Entstehung dieses komplexen Krankheitsbildes verantwortlich. Im Folgenden werden einige Hypothesen zur Ätiologie der Depression dargestellt, die gelegentlichen Überschneidungen und Zusammenhänge betonen die Multifaktorialität der Genese.

1.2.1 Psychologische Entstehungshypothese

Die Theorie zur Entstehung der Depression durch psychologische Vorgänge wurde in zahlreichen Tierversuchen getestet, wobei sicherlich keine absolute Übertragbarkeit auf Vorgänge im menschlichen Organismus möglich ist. Aktuell steht die wiederkehrende Erfahrung negativer Ereignisse im Vordergrund. Hierbei wurden die Tiere in diversen Versuchsaufbauten unausweichlichen schlimmen Situationen ausgesetzt. Der „Forced-Swim-Test“, in dem die Immobilitätsphasen in einem Wasserbad quantifiziert werden (Airan et al. 2007, Simen et al. 2006) sowie Untersuchungen zur „Erlernen Hilflosigkeit“, in denen die Entwicklung passiver Reaktionen auf unausweichliche Elektroschocks beobachtet wird

(Berton et al. 2007), zeigen die Entwicklung depressiver Symptome und Verhaltensweisen unter chronischen negativen Einflüssen auf. Untersuchungen zu sozialer Interaktion, in denen ein sozialer Rückzug unter depressionsbezogenen Bedingungen beobachtet wurde (Krishnan et al. 2007, Berton 2006, Tsankova et al. 2006, Lutter et al. 2008) und Versuche mit intrakranieller Selbststimulation, in denen Tiere durch gewisses Verhalten eine Aktivierung von zerebralen Belohnungskreisläufen herbeiführen können (Berton und Nestler 2006, Cryan et al. 2002) wurden ebenfalls mehrfach durchgeführt. Diese weisen auf die Entstehung depressionstypischen Verhaltens unter antisozialen Konditionen sowie ein instinktives Verlangen nach positiven Gefühlen der Belohnung hin. Auch die Wirkung von Antidepressiva wurde mittels solcher Versuche getestet. Beispielsweise konnte eine Verlängerung der Mobilitätsphasen im „Forced-Swim Test“ bei vorher mit Antidepressiva behandelten Tieren verzeichnet werden (Berton 2006, Cryan et al. 2002), was zusätzlich die grundsätzliche Hypothese zur Entstehung der Depression durch ein langfristiges Gefühl der Hoffnungslosigkeit unterstreicht.

Insbesondere traumatische Ereignisse in der Kindheit scheinen eine wichtige Rolle für die spätere Psychopathologie (Heim und Nemeroff 2001, Carboni et al. 2010, Mann et al. 2010) und Gehirnmorphologie (Chen et al. 2010, Frodl und O'Keane 2013) zu spielen. Des Häufigeren untersucht wurden ebenfalls Risikofaktoren für Missbrauch von Kindern innerhalb der Familie. Hier spielt die soziale Schichtzugehörigkeit sowie die Bildung der Eltern eine deutliche Rolle, laut Teicher et al. (2012) lässt sich der Bildungsgrad der Eltern als umgekehrt proportional zum Auftreten von Kindesmisshandlung in der Familie darstellen. Psychiatrische Erkrankungen der Eltern, insbesondere Substanzabusus, steht im klaren Zusammenhang mit kindlichem Missbrauch und damit dem Entstehen einer Depression zu späteren Lebenszeitpunkten; zusätzlich zeigen Kinder substanzabhängiger Eltern ein deutlich erhöhtes Risiko selbst eine Substanzabhängigkeit sowie Defizite in Verhalten und Kognition zu entwickeln (Anda et al. 2002, Johnson und Leff 1999). Solch negative Lebensereignisse lassen sich als Stressereignisse interpretieren, was eine Überschneidung zur nächsten Entstehungshypothese darstellt und somit einen Hinweis auf eine komplexe Ätiologie der Erkrankung Depression gibt.

1.2.2 HPA-Achse und Stresshypothese

Gewisse Schaltkreise im Gehirn regulieren Emotion, Belohnungssystem und ausführende Funktionen; dysfunktionale Veränderungen in diesem stark miteinander vernetzten

limbischen System könnten eine Rolle bei der Entstehung der Depression spielen (Berton und Nestler 2006).

Im Zusammenspiel mit der sympathoadrenalen Achse ist die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse (englisch HPA-axis) ausschlaggebend für die Stressreaktion des Körpers. Als Antwort auf einen internen oder externen Stressor wird im paraventriculären Nucleus des Hypothalamus CRH (Corticotropin-releasing hormone) und ADH (Antidiuretisches Hormon) ausgeschüttet, was zu einer reaktiven Ausschüttung von ACTH (Adrenokortikotropes Hormon) aus der Hypophyse ins Blut führt. Daraufhin werden Glukokortikoide im adrenalen Teil der Nebennierenrinde produziert und ebenfalls in die Blutbahn sezerniert (Ulrich-Lai und Herman 2009). Die Glukokortikoide binden sodann an Glukokortikoidrezeptoren, die im Gehirn ubiquitär zu finden sind, und an Mineralokortikoidrezeptoren, die hauptsächlich in den zerebralen Bereichen des limbischen Systems, insbesondere im Hippocampus, zu finden sind (Brunton und Russell 2011, de Kloet et al. 1998). Unter normalen Bedingungen sind die Mineralokortikoidrezeptoren verglichen mit den Glukokortikoidrezeptoren infolge ihrer höheren Affinität schneller besetzt; wenn jedoch die Glukokortikoidspiegel im Rahmen von akutem Stress ansteigen, wird ein höherer Anteil an Glukokortikoidrezeptoren besetzt und die HPA-Aktivität durch das System der negativen Rückkopplung zur Erhaltung der Homöostase reaktiv herabgesetzt (de Kloet et al. 1998). Diese Stressreaktion ist kurzfristig anpassungsfähig und vorteilhaft, doch kann eine exzessive chronische Aktivität durch Down- oder Upregulation der Rezeptoren zu veränderten Stressreaktionen zu späteren Lebenszeitpunkten führen. Häufige frühe Stressereignisse können sich so in einer erhöhten basalen HPA-Aktivität und einer dementsprechend erhöhten HPA-Antwort auf akuten Stress niederschlagen (de Kloet et al. 1998, Murgatroyd et al. 2009).

Bereits pränataler Stress führt zu einer verminderten Zellproliferation durch Downregulation von Rezeptoren durch chronisch erhöhte HPA-Prozesse, betroffen sind hiervon vor allem Hippocampus, Amygdala und Nucleus accumbens (Kawamura et al. 2006). Im Versuch an Affen führt wiederholte Trennung von der Mutter zu erhöhten CRH-Konzentrationen in Amygdala, Hippocampus und Gyrus dentatus (Lupien et al. 2009). Der Bezug chronisch erhöhter Stressreaktionen und HPA-Aktivität zur Depression wird unter anderem durch eine veränderte Reaktion auf Dexamethason oder CRH in Untersuchungen an depressiven Patienten gezeigt (Palazidou 2012). Diese funktionellen werden durch morphologische Veränderungen wie kleinere Hippocampus- und größere Amygdalavolumina ergänzt, auch die adrenalen Drüsen können vergrößert sein (Murgatroyd und Spengler 2011). Weiterhin zeigten

sich in Studien von Maletic et al. (2007) bei depressiven Patienten Ungleichgewichte zwischen Gluko- und Mineralokortikoidrezeptoren, erhöhte Glukokortikoidsensitivität sowie eine geringere Fähigkeit zur Herabsetzung der HPA-Aktivität. Bei diesen depressiven Patienten war eine Normalisierung der HPA-Aktivität im Rahmen einer Besserung der Erkrankung zu verzeichnen, blieb die Aktivität weiterhin erhöht, bestand ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv. Auch nach der Einnahme von Antidepressiva zeigte sich eine Normalisierung der HPA-Aktivität, jedoch ist unklar, ob dies auf die Medikamente oder auf den Erkrankungsrückgang zurückzuführen ist (Maletic et al. 2007).

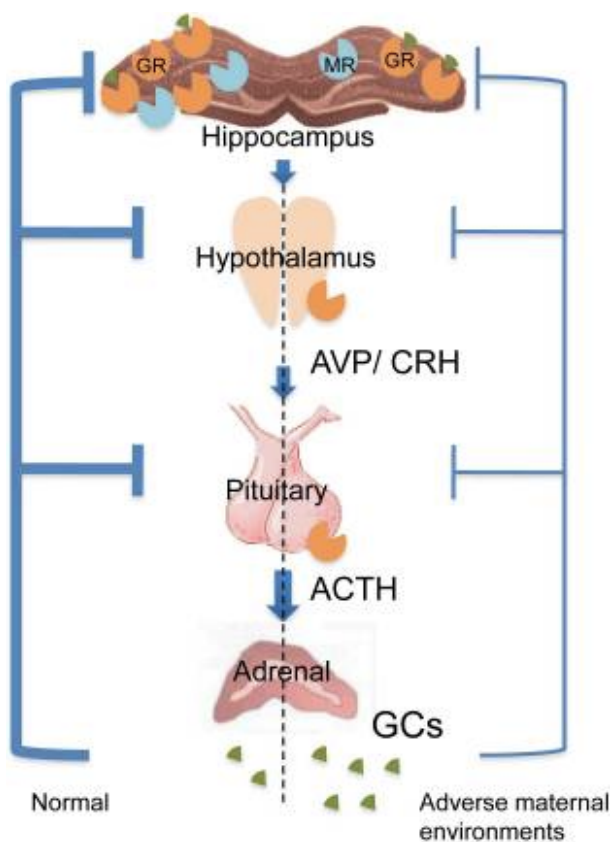


Abbildung 1 HPA-Achse mit Hervorhebung des Rückkopplungsmechanismus unter normalen Bedingungen (links) und chronischem Stress (rechts). (Abb. aus Xiong und Zhang 2013)

1.2.3 Monoaminhypothese

Diese Entstehungshypothese basiert auf der Vorstellung einer verminderten Funktion beziehungsweise einem Mangel der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin als Ursache für die Entstehung einer Depression (Berton 2006, Pittenger et al. 2008). Hierauf gründet die Idee zur Therapie der Depression mit Selektiven Serotonin- (SSRI) und Serotonin-

Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) sowie Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmer), welche den Abbau der Neurotransmitter inhibieren und bei vielen Patienten gute antidepressive Wirkung zeigen (Heninger et al. 1996, Krishnan et al. 2008). Dies beruht auf der zufällig beobachteten antidepressiven Wirkung zweier in einem anderen Kontext eingesetzter Medikamente, dem SNRI Imipramin und dem MAO-Hemmer Iproniazid; zusätzlich wurden depressive Verstimmungen als Nebenwirkung des Antihypertensivums Reserpin festgestellt, welches zu einer Entleerung von Noradrenalin- und Dopaminspeichern führt (Berton und Nestler 2006). SSRI, SNRI und MAO-Hemmer haben bei vielen Betroffenen durchaus potente antidepressive Wirkung, häufig zeigt sich der erwünschte Effekt jedoch erst mehrere Wochen nach Einnahmebeginn oder bleibt gänzlich aus, obwohl sowohl SSRI/SNRI als auch MAO-Hemmer eine sofortige Erhöhung der Neurotransmitterübertragung bewirken (Trivedi et al. 2006). Ebenfalls relativierend stellt sich das Ergebnis der Review von Ruhé et al. (2007) dar, in welcher der induzierte Abbau von Monoaminen zwar eine Verdunkelung der Stimmungslage bei unmedizierten depressiven Patienten zur Folge hatte, bei gesunden Kontrollprobanden jedoch keinerlei Wirkung zeigte. Diese Zusammenschau an Erkenntnissen deutet auf eine wichtige Rolle der Monoamine für die Depression hin, doch ist die Pathogenese derselben durch ein alleiniges Defizit an Monoaminen wohl nicht vollständig zu erklären.

1.2.4 Genetik

Familiäres Vorkommen depressiver Erkrankungen spielt für die Entstehung einer Depression höchstwahrscheinlich eine wichtige Rolle. Das Risiko einer Erkrankung für erstgradige Angehörige depressiver Personen im Vergleich zur Gesamtbevölkerung wird in der Metaanalyse von Sullivan et al. (2000) als um das dreifache erhöht angegeben, wobei es durch Familienstudien nicht möglich ist zu differenzieren, welchen Anteil an diesem erhöhten Risiko die Genetik und welchen das familiäre Umfeld hat. Verstärkt wird die Hypothese zur genetischen Prädisposition durch die Tatsache, dass depressive Personen mit hohem familiären Risiko im Vergleich zu Patienten ohne familiäre Belastung zu häufigeren und schlimmeren Rezidiven, sowie eventuell auch einem früheren Krankheitsbeginn neigen (Kendler et al. 1999). Weiterhin steht eine durch genetische Prädisposition möglicherweise erhöhte Sensitivität gegenüber depressiogenen Umwelteinflüssen im Raum (Kendler et al. 1995). Diese Umwelteinflüsse sind häufig stressbezogener Natur, was wiederum eine Verbindung zu der unter 1.2.2 beschriebenen Stresshypothese der Depression darstellt.

1.2.5 Epigenetik

Die Epigenetik ist ein verhältnismäßig junges Gebiet der medizinischen Forschung und stellt ein großes Thema im zweiten Teil unserer Untersuchungen dar. Sie ist ein komplexer Mechanismus des Körpers, durch den der Körper Einfluss auf die Genexpression nehmen kann, ohne die DNA grundlegend zu verändern.

Die Genomsequenz eines mehrzelligen Organismus ist in allen Zellen des Körpers identisch, doch Zellen unterschiedlichen Gewebes beinhalten verschiedene Epigenome, die eigene Genexpressionsprogramme haben (Jaenisch und Bird 2003). Diese Epigenetik macht eine Genregulation ohne Veränderung der DNA-Sequenz möglich und ist ebenfalls entscheidend für die Differenzierung pluripotenter Stammzellen in der frühen Entwicklung (Reik 2007). Zusätzlich zu dieser zu Beginn der Entwicklung stattfindenden Formung des Epigenoms können epigenetische Modifikationen auch noch im späteren Leben beobachtet werden, sie stellen hierbei einen durch Umwelteinflüsse getriggerten dynamischen und reversiblen Prozess dar (Szyf 2009, Jablonka und Raz 2009). Laut aktuellem Forschungsstand bestehen hier zwei grundlegende chemische Mechanismen zur Modifikation der DNA: Die DNA bildet zusammen mit den Histon- und Nichthistonproteinen das im Zellkern liegende Chromatin, welches als kondensiertes, nicht transkriptionsfähiges Heterochromatin oder in der aufgelockerten, transkriptionsfähigen Euchromatinstruktur vorliegen kann (Jenuwein 2001, Colvis et al. 2005, Turner 2002). Die Histonproteine können durch verschiedene chemische Vorgänge wie Acetylierung, Methylierung oder Phosphorylierung verändert werden, was zu einer Veränderung des Chromatinzustandes und damit zu einer Begünstigung oder Inhibition der Genexpression führt (Kurdistani et al. 2004, Shahbazian und Grunstein 2007, Tsankova et al. 2007). Den zweiten Mechanismus stellt die in unserer Arbeit unter anderem untersuchte Methylierung der DNA selbst dar, welche als stabilstes epigenetisches Merkmal gilt (Booij et al. 2013). Bei Säugetieren erfolgt diese ausschließlich an der Cytosinbase von Cytosin-Guanin-Dinukleotiden, welche größtenteils als sogenannte CpG-Inseln in Genpromoterregionen vorkommen. Verantwortlich für die Methylierung sind die DNA-Methyltransferasen 1, 3a und 3b. In den meisten Fällen bewirkt die Methylierung im betroffenen Gen eine Aktivitätsminderung, das so genannte „gene silencing“ (Oberlander et al. 2008).

Poulter et al. (2008) konnten in einer Postmortem-Studie einen Zusammenhang zwischen Depression beziehungsweise Suizid und DNA-Methylierung feststellen. Die Konzentration des Enzyms DNA-Methyltransferase 3b war in Amygdala, Frontalkortex und paraventriculärem Nucleus des Hypothalamus depressiver Suizidenten höher als bei nicht-

depressiven Verstorbenen. Dieses Ergebnis war bei Frauen noch deutlicher als bei Männern. (Poulter et al. 2008) Veränderte Methylierungsmuster im NR3C1-Glukokortikoidrezeptorgen in den Hippocampi sowohl von Ratten als auch von Menschen wurden ebenfalls entdeckt (Weaver 2007, McGowan et al. 2009). Suderman et al. (2012) verglichen in einer großen Studie die Methylierungsmuster am NR3C1-Gen von Probanden mit und ohne kindliche Missbrauchserfahrungen mit denen von Ratten, die verschieden ausgeprägte Formen früher mütterlicher Zuwendung erfahren hatten. Hier zeigten sich bei beiden Spezies ausgeprägte Zusammenhänge zwischen höherer Methylierung und frühkindlichen negativen Erfahrungen (Suderman et al. 2012).

Die Vererbbarkeit epigenetischer Merkmale ist anschaulich in der Arbeit von Roth et al. (2009) dargestellt, hier wurde in einem Tierexperiment gezeigt, dass frühes Fehlverhalten der Mutter einen Einfluss auf die Methylierung des BDNF-Gens hat: Eine verminderte Expression von BDNF stand in Verbindung mit einer höheren Methylierung in Exon IV des BDNF-Gens, dieser veränderte Methylierungsstatus wurde durch die weiblichen Tiere auf die nächste Generation weitervererbt. Franklin et al. (2010) konnten die Vererbung einer verminderten Genexpression durch Veränderungen im Methylierungsstatus bei Mäusen nach früher Trennung von der Mutter sogar über mehrere Generationen feststellen. Diese beiden Studien zeigen damit sowohl die Entstehung epigenetischer Veränderungen im Laufe des Lebens als auch deren Vererbbarkeit. Somit kann die Entdeckung der Epigenetik als große Erkenntnis bezüglich des Zusammenspiels von Genetik und Umwelteinflüssen angesehen werden.

In unserer Arbeit untersuchen wir unter anderem Zusammenhänge des epigenetischen Merkmals der DNA-Methylierung des in das 5HT-System sowie in die HPA-Achse involvierten Serotonintransportergens (SLC6A4). SLC6A4 ist ein sowohl zentral als auch peripher weit verbreitetes Gen: Zentral ist es in allen 5HT enthaltenden Neurotransmittern (Torres et al. 2003), peripher in Gastrointestinaltrakt, Plazenta, Lunge, Thrombo- und Leukozyten exprimiert (Torres et al. 2003, Marazziti et al. 2010, Mohammad-Zadeh et al. 2008). Die Erforschung der Epigenetik steckt, verglichen mit vielen anderen Gebieten, noch in ihren Anfängen, weitere Erkenntnisse über ihre Funktion und ihre Rolle in der Entstehung vieler verschiedener Krankheiten werden sicher auch zukünftig intensiv gesucht.

1.3 Therapie der Depression

Genauso vielschichtig wie das Krankheitsbild selbst gestaltet sich auch ihre Therapie. Grundsätzlich spricht ein Großteil der Patienten auf eine Therapie an und erreicht zumindest

eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (Elkin et al. 1989). Medikamentöse und psychotherapeutische sind die häufigsten, oft in Kombination verwendeten Therapiemodalitäten. Auch regelmäßiger körperlicher Ertüchtigung kommt eine wichtige Rolle zu. Dunn et al. (2005) zeigen in ihrer Studie sogar die Option einer alleinigen effektiven Therapie durch eine drei- bis fünfmal wöchentliche Teilnahme an einem Sportprogramm bei leichter bis mittlerer MDD auf. Im Folgenden werden die medikamentöse und Psychotherapie genauer erläutert.

1.3.1 Akute Therapie

Vor Beginn einer Therapie steht zunächst die Einordnung der Depression in einen Schweregrad, hierbei unterteilt man in unterschwellige, leichte, mittlere und schwere depressive Episoden. Der Ausschluss psychiatrischer Komorbiditäten wie beispielsweise Manie oder das Vorhandensein psychotischer Symptome ist von großer Wichtigkeit, da sich dies auf die Behandlung auswirkt. Generell besteht erhöhte Vorsicht, Notwendigkeit zur Konsultation eines psychiatrischen Dienstes oder zur stationären Aufnahme des Betroffenen bei jeglichen Anzeichen von Suizidalität, Selbstverletzung oder Suizidgedanken, dem Auftreten von psychotischen Symptomen, dem Verdacht auf eine bipolare Störung oder eine solche in der Vergangenheit sowie stets beim Auftreten einer MDD im Kindes- oder Jugendalter (Cleare et al. 2015).

1.3.1.1 Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie ist grundsätzlich indiziert bei von äußeren Einflüssen unabhängigen, mittleren und schweren Episoden sowie bei jeglichem Schweregrad mit einer Dauer von über zwei Jahren (Cleare et al 2015).

Aktuell stützt sich die antidepressive Pharmakotherapie auf verschiedene Substanzgruppen, hierunter die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), SSRIs, SNRIs, Selektive Noradrenalin- (NARI) und Noradrenalin-Dopaminwiederaufnahmeinhibitoren (NDRI). Die Verschreibung von Antidepressiva verzeichnete in den vergangenen 20 Jahren eine dramatische Zunahme, insbesondere die neueren Substanzen wie beispielsweise das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin, der NARI Reboxetin oder der NDRI Bupropion stellen mittlerweile die meistverschriebenen Antidepressiva dar (Cipriani et al. 2012).

Generell muss die Wahl des Antidepressivums den Bedürfnissen des Patienten unter Miteinbeziehung von Kurz- und Langzeiteffekten des Medikaments bestmöglich angepasst

werden (Mergl et al. 2011, Cleare et al. 2015). Sofern keine Kontraindikationen bestehen, sollten stets Medikamente bevorzugt werden, die auch bei Überdosierungen sicher sind und gut toleriert werden. Dies ist für die Gruppe der SSRIs am ehesten gegeben, sie stellen zusammen mit den neueren Antidepressiva die Therapie der ersten Wahl dar (Anderson 2001, Cleare et al. 2015). Die älteren trizyklischen Antidepressiva (TCA) sowie MAO-Inhibitoren sollten generell erst im Fall einer Ineffektivität der First-line-Therapie und unter regelmäßiger Kontrolle durch einen in der Behandlung depressiver Erkrankungen erfahrenen Therapeuten angewendet werden. Im Falle einer psychotischen Depression sollte ein Antidepressivum in Kombination mit einem Antipsychotikum einer antidepressiven Monotherapie vorgezogen werden. Eventuelle Präferenzen des Patienten, Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, früheres Therapieansprechen auf bestimmte Medikamente, Toleranz, positive (beispielsweise Sedierung bei suizidalen Patienten) und negative Nebenwirkungen (beispielsweise Gewichtszunahme, Übelkeit), Letalität bei Überdosierung sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sollten ebenfalls gewissenhaft abgewogen werden (Cleare et al. 2015). Bei Kindern und Jugendlichen zeigt sich häufig ein abweichendes Wirkungsspektrum von Antidepressiva, hier sollten vorrangig SSRIs zum Einsatz kommen, obwohl bei älteren Jugendlichen auch TCAs durchaus effektiv sein können (Papanikolaou et al. 2006, Cleare et al. 2015). Generell zeigen Antidepressiva bei verschiedenen Patienten häufig sehr unterschiedliche Erfolge und Verträglichkeit. Sollte nach der für das jeweilige Medikament veranschlagten Einnahmedauer kein Wirkungseintritt stattfinden, sollte dieses unter Abwägung der individuellen Risiken umgestellt werden (Cleare et al. 2015).

1.3.1.2 Augmentationstherapie

Bei unzureichendem Ansprechen auf die aktuelle Medikation, gleichzeitig guter Verträglichkeit und erfolgloser Therapieumstellung besteht die Möglichkeit der Augmentation. Hierbei ist Lithium als Stimmungsstabilisator wohl das bekannteste Augmentationsmedikament (Crossley und Bauer 2007, Cleare et al. 2015), doch auch die atypischen Neuroleptika Quetiapin oder Aripiprazol können als First-line-, Risperidon, Olanzapin, das Schilddrüsenhormon Triiodthyronin oder das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin als Second-line-Augmentation verwendet werden (Farahani und Correll 2012, Cleare et al. 2015).

1.3.1.3 Psycho- und Verhaltenstherapie

Neben der medikamentösen Therapieoption stehen zahlreiche weitere zur Verfügung, vorrangig Psycho- und Verhaltenstherapie. Für leichte und mittlere MDD-Formen stehen kognitive Verhaltens- oder interpersonelle Psychotherapie sowie Verhaltensaktivierung als Alternativen zur Medikation im Vordergrund (Cuijpers et al. 2011). Für schwere MDD-Formen wird Psycho- oder Verhaltenstherapie nicht als Monotherapie empfohlen, jedoch sollte die Ergänzung einer medikamentösen Therapie durch kognitive Verhaltenstherapie oder Verhaltensaktivierung stets erwogen werden. Gerade bei älteren depressiven Patienten ist der Effekt von Psychotherapie häufig größer als der von Antidepressiva, insbesondere bei Formen mit starken Einbußen in exekutiven Funktionen. Bei Kindern und Jugendlichen sollte stets eine individuelle Abwägung der Therapiemöglichkeiten unter Miteinbeziehung von Fähigkeiten und Entwicklungsstand des Kindes oder Jugendlichen stattfinden, eine generelle Empfehlung zur Kombination medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie besteht hier in der First-line-Therapie nicht (Cleare et al. 2015). Jegliche Therapie einer Depression sollte unabhängig von Alter des Patienten und Schweregrad der Episode unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle geschehen (Vergouwen et al. 2005, Cleare et al. 2015).

1.3.1.4 Physikalische Therapie

Die wohl berühmteste und meist verwendete physikalische Therapie stellt die Elektrokonvulsionstherapie (ECT) dar. Diese wird als First-line-Therapie in Notfallsituationen wie depressivem Stupor, extremem Leidensdruck des Patienten oder hohem Suizidrisiko angewendet. Auch unter weniger dringenden Bedingungen besteht die Möglichkeit der ECT bei diesbezüglichem Wunsch des Patienten, Rezidiven mit erfolgreicher Durchführung einer ECT in der Vergangenheit oder akuter psychotischer Symptomatik (Cleare et al. 2015). In Fällen nicht durchführbarer anderer Therapie steht die ECT ebenfalls zur Verfügung, sollte jedoch in jedem Fall von einer Pharmakotherapie gefolgt werden, um das Risiko eines Rezidivs zu senken (Navarro et al. 2008), dies gilt vor allem für ältere Patienten (van Schaik et al. 2012). Weiterhin kann eine repetitive transkranielle Magnetstimulation im Falle eines Versagens oder der Unmöglichkeit anderer Therapien erwogen werden, hier wird von Ansprechraten von bis zu 35,8 % berichtet (Allan et al. 2011). Diese Therapie sollte sodann jedoch in einem erfahrenen Zentrum und wie bei der ECT gefolgt von medikamentöser Therapie stattfinden (Cleare et al. 2015). Bei chronischer Depression besteht zudem die Möglichkeit der Vagusnervstimulation (VNS), deren Wirkung jedoch bis dato in Doppelblindstudien noch nicht belegt werden konnte (Cleare et al. 2015, Martin und Martín-Sánchez 2012). Eine effektive Therapieoption für saisonale Herbst- oder

Winterdepression stellt die Lichttherapie dar, häufig kombiniert mit einer Rückfallprophylaxe, bei der ebenfalls Antidepressiva in Frage kommen (Cleare et al. 2015, Golden et al. 2005, Tuunainen et al. 2004). Besonders effektiv ist diese Therapieform, wenn sie in den Morgenstunden durchgeführt wird. Auch bei anderweitigem Therapieversagen kann eine Lichttherapie erwogen werden, eine generelle Empfehlung zur Kombination einer Pharmako- mit Lichttherapie besteht jedoch nicht (Cleare et al. 2015).

1.3.1.5 Komplementäre Therapien

Eine antidepressive Wirkung wird ebenfalls dem Hypericumextrakt (Johanniskrautextrakt) nachgesagt, aufgrund weniger Kurz- und fehlender Langzeitdaten zur Wirksamkeit sollte dieses jedoch maximal bei First-line-Therapieversagen oder –unverträglichkeit bei leichten oder mittleren Episoden in Betracht gezogen werden. Zu beachten sind hierbei die zahlreichen Wechselwirkungen des Hypericums mit anderen Arzneimitteln (Linde et al. 2008, Cleare et al. 2015). Weiterhin existieren Therapieansätze mit Omega-3-Fettsäuren, S-Adenosyl-Methionin, Folat oder L-Methylfolat, diese werden jedoch ebenfalls nicht als Monotherapie empfohlen (Cleare et al. 2015, Appleton et al. 2006).

1.3.2 Rezidivprophylaxe

Das höchste Rezidivrisiko besteht bei depressiven Erkrankungen innerhalb der ersten sechs Monate und nimmt mit längerer Zeit in Remission immer weiter ab (Cleare et al. 2015). Das Rezidivrisiko der Patienten ist unterschiedlich, die wichtigsten Faktoren stellen verbleibende Symptome unter Therapie, Anzahl vergangener Episoden, Schweregrad, Dauer und Therapieresistenz der letzten Episode dar (Kessing und Andersen 2005, Ramana et al. 1995, Cleare et al. 2015). Bei gutem Therapieansprechen sollten Patienten mit geringem Rezidivrisiko die Medikation in gleicher Dosis mindestens sechs bis neun Monate nach Remission fortführen. Bei höherem Rezidivrisiko sollte die Medikation, abgestimmt auf das individuelle Risiko des Patienten, nach Vollremission mindestens ein Jahr weiter eingenommen werden. Bei Hochrisikopatienten mit beispielsweise mehr als fünf depressiven Episoden und/oder mindestens zwei Episoden in den letzten Jahren sollten mindestens zwei Jahre Medikation nach Vollremission angestrebt werden, bei einigen Patienten ist sogar eine Langzeit- oder Dauertherapie indiziert. Insbesondere ältere Patienten profitieren von fortgeführter antidepressiver Therapie. Patienten, die Lithium als Augmentationstherapie in der akuten Behandlung erhielten, sollten die Einnahme ebenfalls fortführen, auch bietet sich eine Lithiumtherapie als Kombinationstherapeutikum bei suizidalen Patienten oder Patienten mit hohem Rezidivrisiko an. Kognitive Verhaltenstherapie in Kombination mit

Antidepressiva eignet sich für Patienten mit Residualsymptomen oder hohem Rezidivrisiko. Interpersonelle Psychotherapie als alleinige Rezidivprophylaxe wird nicht empfohlen, es sei denn der Patient hatte akut gut darauf angesprochen (Cleare et al. 2015). In diesem Fall stellt die Psychotherapie eine sinnvolle Ergänzung zu Antidepressiva auch als Prophylaxe dar (Pampallona et al. 2004). Die ECT sollte bei Patienten mit häufigen Rezidiven und Therapierefraktärität als Prophylaxe erwogen werden (Navarro et al. 2008, Cleare et al. 2015).

1.3.3 Therapieende

Nach einer Langzeittherapie ist ein Ausschleichen der Medikamente über vier Wochen in reduzierter Dosis indiziert. Auch nach einer Langzeitprophylaxe sollte über einige Monate eine reduzierte Dosis eingenommen werden, bevor die Medikamente vollständig abgesetzt werden. Im Falle einer Symptomverschlimmerung bei Therapieabbruch oder in der Phase des Ausschleichens sollten intensive Gespräche mit dem Patienten stattfinden, diese nehmen den Patienten häufig die Angst und verbessern die Situation. Bei SSRI- und SNRI-Einnahme kann eine Umstellung auf das SSRI Fluoxetin vorgenommen werden, welches nach dem Verschwinden der Diskontinuitätssymptomatik leichter abgesetzt werden kann (Cleare et al. 2015). Bei schwereren Reaktionen sollte die Medikamenteneinnahme wieder begonnen beziehungsweise eine langsamere Dosisreduktion angestrebt werden (Tint et al. 2008).

1.4 Neurobildgebung

Nicht-invasive Methoden zur Darstellung des Gehirns sind für die Psychiatrie von zentraler Bedeutung, da sie Zugang zu den neurologischen Korrelaten des mentalen Status der Patienten bieten (Linden und Thome 2011). Ihren Ursprung fand die Neurobildgebung als Johnstone et al. 1976 in ihrer Studie mittels Computertomographie ein signifikant vergrößertes Ventrikelvolumen schizophrener Patienten im Vergleich zu Gesunden vorfanden, was zu einer Zeit, zu der psychologische und biologische Ursachen mentaler Erkrankungen in vielen Köpfen noch als sich gegenseitig ausschließend galten, für große Aufregung sorgte. Als in den Neunzigerjahren die Verfügbarkeit von MRT-Geräten zunahm, begann eine Reihe von Zentren eine große Zahl an Patienten und gesunden Probanden unterschiedlichen Methoden der zerebralen Bildgebung zu unterziehen, wodurch die Darstellung von Struktur und Funktion des vitalen menschlichen Gehirns in bis dahin beispielloser Weise ermöglicht wurde (Jones 1999).

1.4.1 Technische Möglichkeiten

Heutzutage ist die Technik in der Neurobildgebung bereits weit fortgeschritten. Hierbei stehen die Verwendung elektromagnetischer Strahlung zur direkten Darstellung neuronaler Aktivität (Elektro-/Magnetenzephalographie), Magnetresonanzsignale zur Bemessung der Hirnstruktur (Magnetresonanztomographie, Diffusionsgewichtete MRT) oder metabolischer Signale zur Darstellung molekularer Prozesse und indirekter Messung neuronaler Aktivität (funktionelle MRT/fMRT, Magnetresonanztomographie, Single photon emission computed tomography/SPECT, Positronenemissionstomographie/PET) zur Verfügung (Linden und Thome 2011). Für unsere Studie verwendeten wir die konventionelle Magnetresonanztomographie, deshalb wird im Folgenden darauf eingegangen.

1.4.1.1 Konventionelle Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Funktion der MRT beruht auf der Eigenschaft der Protonen und Neutronen eines jeden Teilchens einen sogenannten Spin, einen Eigendrehimpuls, zu besitzen. Dadurch ergibt sich bei jedem Teilchen ein magnetisches Moment, welches sich beim Anlegen eines Magnetfeldes ausrichtet. Die Protonen können sich entweder parallel oder antiparallel ausrichten, hierbei ist die parallele Ausrichtung aus Energiegründen die häufigere. Neben der Ausrichtung unterliegen die Teilchen ebenfalls der sogenannten Präzession, welche nicht auf einer starren Auf- und Abwärts-, sondern einer leichten Taumelbewegung der Teilchen basiert. Die Stärke der Spin- und Präzessionsbewegung hängt hierbei von der Stärke des Magnetfeldes ab. Die Feldstärke konventioneller MRT-Geräte beträgt 1 bis 1,5 Tesla, mittlerweile werden immer häufiger auch Geräte mit drei Tesla verwendet. Eine solch starke Magnetleistung ist mittels Supraleitung möglich, welche eine Herabkühlung magnetischer Metalllegierungen auf -250 °C erfordert. Diese Kühlung erfolgt bei der MRT durch flüssiges Helium, welches einen großen Anteil an den hohen Kosten einer magnetresonanztomographischen Untersuchung trägt. Gelangen nun elektromagnetische Radiowellen der gleichen Frequenz wie die präzedierenden Spins in deren Bereich, ändern die Spins einerseits ihre Ausrichtung von antiparallel auf parallel, andererseits findet eine synchrone Präzession der Spins statt. Das Ausmaß dieser Effekte hängt von der Dauer des elektromagnetischen Impulses ab. Um die Veränderung der Ausrichtung dieser schier unzählbaren Menge an Spins zu quantifizieren wird ein Summenvektor verwendet, welcher das Verhalten der Einzelspins im Raum anzeigt. Die eigentliche Messung der Veränderung geschieht nun in der Echophase, hier gelangen die Spins wieder auf ihre ursprüngliche Position zurück, wobei sie ein Signal abgeben. Aus Gründen der Technik muss dieses Signal durch ein erzeugtes Echo verstärkt werden, welches entweder durch eine erneute Anregung

mittels eines weiteren Radiofrequenzimpulses (Spin-Echo-Methode) oder eines zusätzlichen, stärker dephasierenden Gradienten geschehen kann. Nach dem Anregungsimpuls besitzen die Spins ein energetisch höheres Niveau als vorher. Die folgende Zeit, die der Spin zum Erreichen seiner Ausgangsposition benötigt, nennt sich T1-Relaxationszeit. Diese ist bei unterschiedlichen Geweben verschieden und lässt somit eine Differenzierung verschiedener Gewebe zu. Die T2-Relaxationszeit beschreibt dagegen die Dephasierungsrate, sozusagen den Verlust der Synchronität der Spins. Auch diese T2-Relaxationszeit ist abhängig vom Gewebetyp. Durch die Veränderung der T1- und T2-Zeit wird somit eine Differenzierung von pathologisch verändertem Gewebe im Vergleich zur Umgebung möglich. Die Signale werden durch die Antennen, die sogenannten Spulen, des MRT-Gerätes gemessen; je nach Art der pathologischen Veränderung ist entweder die T1- oder die T2-Sequenz besser geeignet. Zur Ortskodierung des Signals im Körper werden zusätzliche ortsabhängig verschieden starke Gradientenfelder magnetischer Natur angelegt. Mittlerweile existieren zahlreiche verschiedene MRT-Sequenzen, die spezifisch für spezielle Fragestellungen und gescannte Körperteile verwendet werden. Hierbei gibt es unterschiedlich schnelle Sequenzen, besondere Sequenzen zur Darstellung von beispielsweise Gefäßen oder Blutungen oder mit Applikation von Kontrastmittel, ebenfalls können in manchen Sequenzen gewisse Gewebe wie zum Beispiel Fett unterdrückt werden (Stadler 2012).

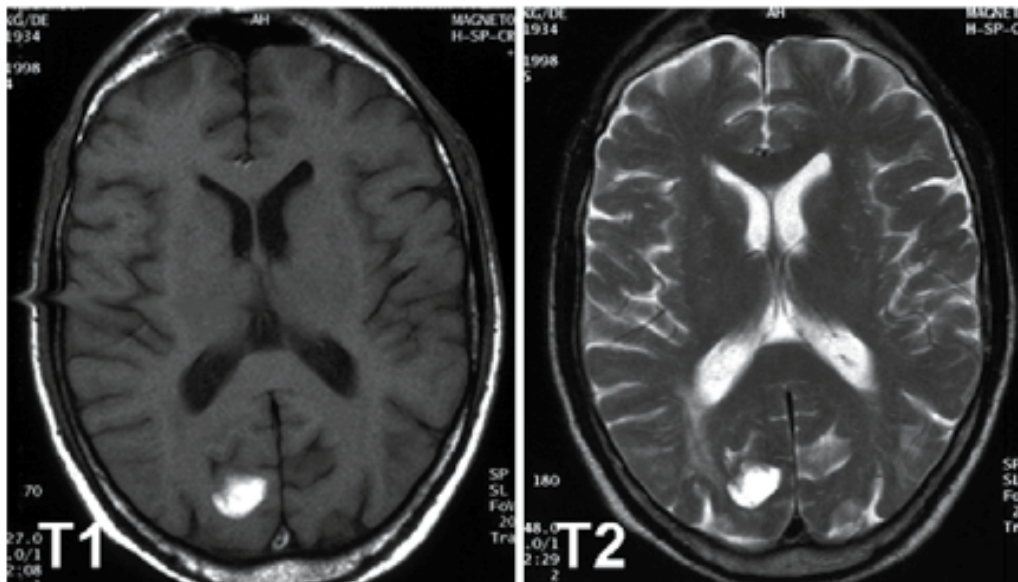


Abbildung 2 Nebeneinanderstellung einer T1- und einer T2-Sequenz in der MRT eines Patienten mit zerebraler Blutung okzipital, Flüssigkeit (hier gut zu sehen an den Ventrikeln) in T1 dunkel, in T2 hell. (Abb. aus Berkefeld und Neumann-Haefelin 2009)

1.4.1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Neben der konventionellen MRT erlebt auch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) immer mehr Zuspruch. Diese lässt eine indirekte Messung der neuronalen Aktivität zu. Synaptische Aktivität führt zu einer Freisetzung vasoaktiver Substanzen wie Stickstoffmonoxid, welches eine lokale Vasodilatation bedingt. Der darauffolgende Einstrom frischen Blutes führt zu einem Überangebot an Sauerstoff, da der durch den erhöhten Bedarf an aerober Glykolyse bedingte vermehrte Sauerstoffmetabolismus überschritten wird. Somit verändert sich der Quotient aus oxy- und desoxygeniertem Hämoglobin zugunsten der oxygenierten Form. Da desoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch ist und dadurch das Magnetfeld lokal verzerrt, resultiert aus dem verminderten Anteil der desoxygenierten Form ein verstärktes MRT-Signal. Die fMRT kann somit neuronale Aktivität durch räumliche Auflösung aufzeigen, die in der Millimeterangabe um eine Stufe höher ist als die der EEG oder MEG, jedoch unterliegt sie durch die träge vaskuläre Antwort Limitationen in der temporären Auflösung, welche wiederum bei EEG (Elektroenzephalographie) und MEG (Magnetenzephalographie) sehr gut ist (Linden und Thome 2011).

Diverse Fragestellungen zur Identifikation von Faktoren, die Einfluss auf das menschliche Gehirn in Struktur und Funktion nehmen, werden heute anhand von neurobildgebenden Verfahren erforscht. Auch radiologische Korrelate zu klinischen Diagnosen und Verhalten sind mittlerweile fester Bestandteil der Diagnostik und Therapieplanung zahlreicher Erkrankungen diverser medizinischer Fachrichtungen, unter anderem die Frage nach den Effekten von Psychopharmaka, Drogen- und Alkoholabusus, Diätfaktoren, Bildung, kardiovaskulärer Fitness und pharmakologischen sowie verhaltenstherapeutischen Interventionen (Thompson et al. 2014).

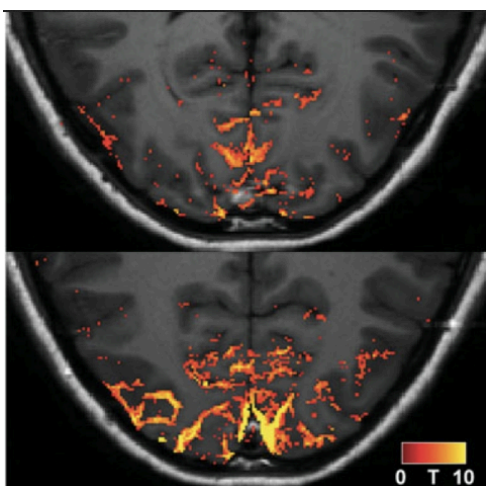


Abbildung 3 Darstellung vermehrter neuronaler Aktivität im okzipitalen Bereich mittels zerebraler fMRT. (Abb. aus Wu et al. 2007)

1.4.1.3 Sicherheit und Vorteile der MRT

Nach derzeitigem Wissensstand hat die MRT keine schädliche biologische Wirkung auf den Körper. Es existieren Geräte mit Feldstärken von drei Tesla, welche eventuell psychologische Effekte hervorrufen können. Ab einer Feldstärke von zwei Tesla können infolge induzierter retinaler Ströme Lichtblitze auftreten, auch Schwindel und Übelkeit kann aufgrund von magnetinduzierten Schwingungen der Endolymphe auftreten. Problematisch sind ferromagnetische Gegenstände im Körper, insbesondere Herzschrittmacher oder integrierte Defibrillatoren stellen eine Kontraindikation dar. Mittlerweile existieren MRT-geeignete Herzschrittmacher, die Indikation einer MRT-Untersuchung bei Personen mit Herzschrittmachern sollte jedoch trotzdem genauestens geprüft und die Durchführung vorher eingehend durch einen Kardiologen evaluiert und vorbereitet werden. Prothesen oder Clips stellen je nach Lokalisation nur eventuell eine Kontraindikation dar, auch dies sollte vor der Durchführung genau geprüft werden. Lose, magnetische Gegenstände sollten ebenfalls nicht in Räume mit MRT-Geräten gebracht werden, da das Magnetfeld eine große Kraft auf diese Gegenstände ausübt und dadurch eine Gefährdung für Patient und Personal besteht, auch eine Schädigung des Gerätes ist möglich. Eine MRT-Untersuchung in der Schwangerschaft ist grundsätzlich nicht kontraindiziert, jedoch sollte auch hier die Indikation sorgfältig geklärt werden. Die bei vielen Personen bestehende Kontrastmittelallergie gegen Iod stellt für die Verwendung des für MRT-Untersuchungen am häufigsten verwendeten Kontrastmittels Gadolinium kein Risiko dar. Eine relative Kontraindikation ist bei klaustrophobischen Ängsten des Patienten gegeben, hier kann eine Untersuchung unter Sedierung erwogen werden (Stadler 2012).

Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren wie beispielsweise Sonographie oder Computertomographie hebt sich die MRT als Methode mit dem größten Weichteilkontrast hervor und ist im Speziellen für Strukturen wie Muskeln, Bänder, Knorpel, Bandscheiben und Sehnen hervorragend geeignet. Ebenfalls sind die meisten Tumore durch ihren hohen Flüssigkeitsgehalt mittels MRT gut darzustellen, auch in der Darstellung von Bauch- und Beckenorganen gewinnt die MRT immer weiter an Bedeutung. Herausragende Bedeutung hat sie weiterhin in der Neurobildgebung durch ihre guten Möglichkeiten zur Darstellung des Gehirns und des Myelons, auch früheste Zeichen eines Schlaganfalls sind in der MRT am besten zu erkennen. Lediglich bei akuten Blutungen ist die CT hier überlegen (Hünerbein 2011).

Für die Fragestellung unserer Studie war die MRT als Untersuchungsverfahren hervorragend geeignet, die fehlende Strahlenbelastung stellt zudem einen großen Pluspunkt für die elektive Durchführung der Untersuchung an gesunden Probanden dar.

1.4.2 Verbreitete Standardisierung der Daten und Forschung

Die leichtere Verfügbarkeit der Geräte führte ebenfalls zur Entwicklung mehrerer angesehener Computerprogramme zur Auswertung der resultierenden Bilddaten (Thompson et al. 2014). Automatische Segmentierungsprogramme wie Statistical Parametric Mapping (Friston 1995), FSL (Jenkinson et al. 2012), BRAINS (Pierson et al. 2011) oder das in unserer Arbeit verwendete FreeSurfer (Fischl 2012) erfuhren eine weite Verbreitung über das Internet. Dies ermöglichte eine besser standardisierte und konsistentere Auswertung und Vergleichbarkeit der Bilddaten, die weiterhin einem ständigen Optimierungsprozess unterzogen sind. Zudem wurde die Notwendigkeit zur Etablierung normativer Daten des Gehirns der Bevölkerung verschiedener Teile der Welt erkannt und das International Consortium for Brain Mapping (Mazziotta et al. 1995) war eine der ersten Organisationen, die das Einzugsgebiet der untersuchten Menschen bis Europa und Asien ausbreiteten und somit zusätzlich Alter und ethnische Zugehörigkeit in ihre Berechnungen mit einbezogen. Basierend auf solch breiten magnetresonanztomographischen Datenbasen konnten standardisierte anatomische Vorlagen erstellt werden, die als Vergleichsbasis dienen können (Thompson et al. 2014).

Im Dezember 2009 gründete eine Gruppe von Forschern mit dem Schwerpunkt Neurobildgebung und Genetik das Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis (ENIGMA)-Netzwerk, das einen Zusammenschluss von Forschungsgruppen mit genomübergreifenden Daten und Bildern zur Metaanalyse von bildgebenden Daten weltweit zum Ziel hat. Dieser ENIGMA-Arbeitsgruppe gehören auch wir an, die Daten und Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls miteinbezogen. Mittlerweile umfasst die ENIGMA-Arbeitsgruppe weltweit über 20 Gruppen zu verschiedenen Forschungsthemen wie beispielsweise MDD, Bipolare Störungen, HIV oder Autismus (Thompson et al. 2014).



Abbildung 4 Darstellung der dem ENIGMA-Netzwerk angehörenden Forschungszentren und -themen weltweit. WG = working group (Abb. aus Thompson et al. 2014)

2 Fragestellung

Ziel der Studie war zu untersuchen, ob sich die Volumina der Hirnstrukturen Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum, Nucleus accumbens, Amygdala, Hippocampus und die Seitenventrikel, als auch die Volumina der einzelnen Subfelder des Hippocampus (Präsubiculum, Subiculum, CA1, CA 2/3, CA 4/DG, Fimbrien) zwischen Patienten mit Major Depressive Disorder und gesunden Kontrollprobanden unterscheiden. Außerdem betrachteten wir die Zusammenhänge zwischen den Volumina der Strukturen und Alter und Geschlecht der Probanden, sowie in einem weiteren Schritt den Einfluss kindlichen Stresses.

Im zweiten Teil der Studie untersuchten wir eine Untergruppe innerhalb unseres Probandenkollektivs, für die aus Blutproben bestimmte epigenetische Daten vorlagen. Hierbei testeten wir die Hypothese, es bestünde ein Zusammenhang zwischen den Volumina der Hirnstrukturen und Hippocampussubfelder und der epigenetischen Methylierung des Dinukleotidabschnitts CpG 5 bis 15 des Serotonintransportergens (SLC6A4).

3 Material und Methoden

3.1 Ethische Aspekte

Alle Teilnehmer wurden ausführlich mündlich aufgeklärt und erhielten eine detaillierte Beschreibung über Inhalt, Durchführung, Methoden und Risiken der Studie, die in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung durch das Ethische Komitee des St. James und des Adelaide and Meath Hospitals Dublin entwickelt wurde. Schriftliche Zusammenfassungen und Merkblätter wurden ausgegeben und vom Studienleiter und den Probanden nach Klärung aller anschließenden Fragen unterschrieben. Alle Patienten befanden sich auf freiwilliger Basis in ambulanter psychiatrischer Behandlung des Adelaide and Meath Hospitals incorporating the National Children's Hospital, an dem Prof. Frodl Consultant Psychiatrist war, bevor er nach Regensburg wechselte. Die Probanden wurden darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und jederzeit und ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden kann, die Erklärung zur Teilnahme wurde schriftlich festgehalten. Die Teilnahme wurde nicht vergütet. Der Datenschutz wurde durch die Zuteilung sechs- oder siebenstelliger Nummern zu allen erhobenen Daten gewahrt.

3.2 Patienten und Probanden

3.2.1 Gesamtgruppe

Die Studie wurde mit 49 erwachsenen Patienten, 29 Frauen und 20 Männern, mit MDD (Major Depressive Disorder) durchgeführt, die sich beim psychiatrischen Gesundheitsdienst des Adelaide and Meath Hospitals und des National Children's Hospitals in Dublin in ambulanter Behandlung befanden. Die klinische Diagnose der Patienten wurde auf Grundlage der DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-IV-Kriterien von 1994 gestellt und unter Verwendung des Strukturierten Klinischen Interviews nach DSM-IV durch einen unabhängigen Psychiater bestätigt.

Von den 49 Patienten standen 28 unter antidepressiver Medikation: 14 nahmen regelmäßig selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), acht dual wirksame Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), fünf eine Kombination von zwei Präparaten aus den Gruppen SSRI oder SNRI und den tetrazyklischen Antidepressiva und einer ein tetrazyklisches Antidepressivum ein. 21 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie keine antidepressive Medikation. Die genauen Medikamentendaten sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Als Kontrollgruppe erklärten sich 49 gesunde Probanden (29 Frauen, 20 Männer), die durch Aushänge und Annoncen in lokalen Zeitungen auf die Studie aufmerksam geworden waren, zur Teilnahme an der Studie bereit. Die Kontrollprobanden litten weder selbst an einer psychiatrischen Erkrankung, noch waren Personen in ihrer Verwandtschaft psychiatrisch erkrankt. Die psychische Gesundheit der Kontrollprobanden wurde durch das Ausfüllen von standardisierten Fragebögen und durch Gespräche mit einem Psychiater sichergestellt. Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 65 Jahren, hinsichtlich Geschlecht und Alter wurden sie auf die an der Studie teilnehmenden Patienten abgestimmt. Zwischen den gesunden und den depressiven Probanden lag kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Geschlecht, Größe, Alter und Gewicht vor (Tab. 1).

Die Einnahme von Antipsychotika oder Stimmungsstabilisatoren, Alter unter 18 oder über 65 Jahren, das Vorliegen weiterer neurologischer, psychiatrischer oder medizinischer Erkrankungen, sowie Kopfverletzungen oder Substanzmissbrauch in der Anamnese stellten Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie dar. Die demographischen Daten sowie Ein- und Ausschlusskriterien wurden unter Verwendung eines standardisierten Fragebogens und durch ein strukturiertes Gespräch mit einem Psychiater erhoben. Die Durchführung der magnetresonanztomographischen Untersuchungen fand im St. James's Centre for Advanced Medical Imaging in Dublin statt.

Tabelle 1 Demographische und klinische Daten der depressiven Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Abkürzungen: m=Meter, w=weiblich, m=männlich, kg=Kilogramm, SD=Standardabweichung, HAMD=Hamilton Depressionsskala, BDI=Beck-Depressionsinventar, CTQ=Childhood Trauma Questionnaire (Kategorie 1: emotionaler Missbrauch, Kategorie 2: physischer Missbrauch, Kategorie 3: sexueller Missbrauch, Kategorie 4: emotionale Vernachlässigung, Kategorie 5: physische Vernachlässigung)

	Patienten (n=49)	Kontrollgruppe (n=49)	t-Test/ p-Wert oder Chi-Quadrat Test
	Mittelwert +/- SD	Mittelwert +/- SD	T-Wert / p-Wert
Alter [Jahre]	40,49 +/- 10,02	37,53 +/-12,92	1,27 / 0,21
Geschlecht w/m	29/20	29/20	0,00 / 1,00
Größe [m]	1,71 +/- 8,15	1,72 +/- 10,21	-0,41 / 0,69
Gewicht [kg]	75,58+/- 15,00	69,51 +/- 15,29	1,98 / 0,05
Erkrankungsbeginn [Jahre]	25,16 +/- 12,14		
Erkrankungsdauer [Monate]	13,47 +/- 10,68		
HAMD	28,47 +/- 6,10	2,83 +/- 3,18	26,10 / <0,000
BDI	33,84 +/- 11,07	2,82 +/- 4,21	18,33 / <0,000
CTQ Kategorie 1	10,42 +/- 5,55	6,71 +/- 2,78	4,17 / <0,000
CTQ Kategorie 2	8,56 +/- 5,30	5,73 +/- 1,48	3,59 / <0,001
CTQ Kategorie 3	8,48 +/- 6,00	5,51 +/- 1,29	3,39 / <0,001
CTQ Kategorie 4	11,63 +/- 5,63	7,39 +/- 2,89	4,68 / <0,000
CTQ Kategorie 5	8,46 +/- 3,65	6,27 +/- 1,71	3,80 / <0,000
SSRI			
Citalopram	5		
Escitalopram	6		
Paroxetin	1		
Valdoxan	1		
Fluoxetin	1		
[Anzahl Patienten]			
SNRI			

Venlafaxin [Anzahl Patienten]	8		
Tetrazykl. Antidepressivum Mirtazapin [Anzahl Patienten]	1		
SSRI/SNRI + Antidepressivum Duloxetin + Mirtazapin Venlafaxin + Mirtazapin Sertralin + Mirtazapin [Anzahl Patienten]	1 2 2		
Keine Medikation [Anzahl Patienten]	21		

3.2.2 Untergruppe Epigenetik

Eine Gruppe der oben genannten Teilnehmer, 33 Patienten (23 Frauen, 10 Männer) und 36 gesunde Probanden (21 Frauen, 15 Männer), erklärte sich zusätzlich zur Blutentnahme und genetischen Testung bereit, die anderen Studienteilnehmer stimmten nur der Erstellung der MRTs zu, da sie entweder mit der Blutentnahme oder mit der Auswertung ihrer genetischen Daten nicht einverstanden waren. Aus den Blutproben erfolgte die Bestimmung der mRNA-Expression des Serotonintransportergens, der Methylierung des Serotonin-Transportergens (SLC6A4) und des Polymorphismus des Serotonintransportergens (5'HTTLPR). Auch hier unterschieden sich die depressiven und gesunden Probanden in Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht nicht signifikant.

Tabelle 2 Demographische und klinische Daten der depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden der Untergruppe Epigenetik.

	Patienten (n=33)	Kontrollgruppe (n=36)	t-Test / p-Wert
	Mittelwert +/- SD	Mittelwert +/- SD	t-Wert / p-Wert
Alter [Jahre]	40,30 +/- 9,47	35,28 +/-12,84	1,84 / 0,07

Größe [m]	1,70 +/- 0,09	1,73 +/- 0,11	-1,29 / 0,20
Geschlecht w/m	23/10	21/15	-0,65 / 0,21
Gewicht [kg]	76,29 +/- 17,22	71,28 +/- 16,26	1,24 / 0,22
Erkrankungsbeginn [Jahre]	23,64 +/- 11,05		
Erkrankungsdauer [Monate]	14,90 +/- 10,03		
HAMD	28,67 +/- 5,98	2,44 +/- 2,20	24,59 / <0,000
BDI	33,73 +/- 11,47	2,58 +/- 3,59	15,50 / <0,000
CTQ Kategorie 1	10,09 +/- 5,45	6,42 +/- 1,78	3,83 / <0,000
CTQ Kategorie 2	8,19 +/- 4,65	5,67 +/- 1,49	3,08 / 0,003
CTQ Kategorie 3	8,59 +/- 5,96	5,44 +/- 1,13	3,11 / 0,003
CTQ Kategorie 4	11,91 +/- 5,75	7,36 +/- 2,59	4,28 / <0,000
CTQ Kategorie 5	8,41 +/- 3,28	6,03 +/- 1,46	3,93 / <0,000

3.3 Beurteilung der Psychopathologie

3.3.1 Depression

Zur Beurteilung des Schweregrads der depressiven Erkrankung wurde die Hamilton-Depressionsskala (HAMD) verwendet, welche von Max Hamilton 1960 entwickelt wurde. Diese beinhaltet 21 Items zu den Themen depressive Verstimmung, Erregung und Hemmung, körperliche Allgemeinsymptome, gastrointestinale Beschwerden, Ein- und Durchschlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen, Genitalsymptome, Schuldgefühle, Suizidalität, Hypochondrie, psychische und somatische Angstsymptome, paranoide Symptome und Zwangssymptome, Gewichtsverlust, Derealisation und Depersonalisation, Krankheitseinsicht sowie Beruf und andere Tätigkeiten (Hamilton 1960).

Um eine sinnvolle Gewichtung der einzelnen Items zu erstellen, wurde das „GRID“-System der HAMD entwickelt. Hierbei werden auf einer Skala von 0 („nicht vorhanden“) bis 4 („sehr schwer“) sowohl Häufigkeit und Intensität sowie auch der Schweregrad der einzelnen Items berechnet (Williams 2001).

Zusätzlich wurde das Beck-Depressionsinventar zur Beurteilung der Schwere der Depression herangezogen, ein weltweit verbreitetes Testverfahren, das sich an den DSM-IV-Kriterien von 1994 für Major Depression Disorder (MDD) orientiert und darauf fokussiert ist, Patienten

auszuschließen, deren depressiver Symptomatik keine kognitiven oder affektiven, sondern somatische Ursachen zugrunde liegen. Die sieben Items des Tests umfassen Traurigkeit, erlebte Misserfolge in der Vergangenheit, Pessimismus, Anhedonie, Geringschätzung seiner selbst, Selbstkritik sowie Suizidwunsch und –gedanken. Bei jeder Frage steht eine Vier-Punkte-Skala von 0 („gar nicht“) bis 3 („stark“) zur Verfügung, auf welcher der Teilnehmer bewertet, inwiefern der Frageninhalt auf ihn zutrifft. Zur Auswertung werden die Punkte der einzelnen Items addiert. Um die Mindestdauer der depressiven Symptomatik zur Definition einer depressiven Episode laut DSM-IV-Kriterien zu erfüllen, beziehen sich die Fragen stets auf den Zeitraum der vergangenen zwei Wochen inklusive des aktuellen Tages (Beck et al. 1997).

Das Beck-Depressionsinventar etablierte sich, wie von Kühner et al. 2007 beschrieben, in zahlreichen Studien durch hohe Validität, Retestreliaibilität (über fünf Monate $r \geq 0,078$), interne Konsistenz (Cronbachs alpha-Koeffizient $\geq 0,84$) und Änderungssensitivität.

3.3.2 Kindlicher Stress

Bei allen Probanden der Studie wurde außerdem erhoben, ob sie im Kindesalter erheblichem Stress durch bestimmte Vorkommnisse ausgesetzt waren oder nicht.

Der Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) ist ein standardisierter Selbstbeobachtungsapparat, der fünf Typen der Kindesmisshandlung erfasst: Emotionaler, physischer und sexueller Missbrauch sowie emotionale und physische Vernachlässigung. Zu jeder Kategorie werden hierbei fünf Fragen gestellt, bei denen die Testperson auf einer Likert-Skala jeweils aus fünf Optionen von „überhaupt nicht“ bis „sehr häufig“ auswählt, wie häufig der in der Frage beschriebene Inhalt in der Kindheit erlebt wurde. Außerdem enthält der Fragebogen drei weitere Fragen, die eine eventuelle Bagatellisierung der Ereignisse vonseiten des Patienten bewerten sollen. In der Auswertung werden die Punkte, die in den einzelnen Kategorien erreicht wurden, addiert, bei den Fragen zur Bagatellisierung kann jedoch nur null oder ein Punkt erreicht werden, wobei ein Punkt nur bei Auswahl der Antwortmöglichkeit „sehr häufig“ vergeben wird (Bernstein et al. 1994, 2003).

Reliabilität und Validität des CTQ wurden unter Miteinbeziehung von Messungen der konvergenten und der diskriminanten Validität durch strukturierte Interviews und Stabilität über die Zeit durch die Arbeit von Bernstein et al. 2003 bestätigt. Die interne Konsistenz wurde hier mit einem Cronbachs alpha-Koeffizient zwischen 0,79 und 0,94 gemessen, die Retestreliaibilität über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten zeigte einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,88$. Die Teilnehmer wurden nach den Cut-off-Werten für

Traumatisierung in Gruppen mit und ohne Belastungen in der Kindheit eingeteilt. Probanden die in mindestens einem Punkt über dem Cut-off-Wert lagen wurden der Gruppe „mit Belastungen“ zugeteilt.

3.4 Experimentelle Untersuchungen und Vorgehensweisen

3.4.1 Magnetresonanztomographische Datenerhebung (T1-Wichtung)

Die magnetresonanztomographischen Bilder wurden mit einem Philips Achieva MRT-Scanner (Philips Medical System, Niederländische BV, Veenphuis 4-6, 5684 PC Best, Niederlande) gewonnen, der mit einer Feldstärke von drei Tesla arbeitet. Alle Patienten wurden mit einem sagittalen, dreidimensionalen T1-Turbofeldecho gescannt (benutzerdefinierte Wiederholungseinheiten: 8.5 ms; benutzerdefinierte Echozeit: 3.9 ms; totale Erhebungszeit: 7 min; Sichtfeld von Kopf bis Fuß: 256 mm; anterior-posteriorer Verlauf: 256 mm, rechts nach links: 160 mm; Matrix: 256 x 256). Die Schichtdicke betrug 1 mm und die Voxelgröße 1x1x1 mm.

3.4.2 Bildanalyse mit FreeSurfer

Zur Auswertung und Beurteilung der magnetresonanztomographischen Bilder verwendeten wir FreeSurfer.

Dies ist ein Programm zur umfassenden und automatischen Analyse der Hauptmerkmale des menschlichen Gehirns. Die Entwicklungen von Fischl et al. 2002 ermöglichten es, jedem Voxel im magnetresonanztomographischen Bild eine neuroanatomische Kennzeichnung zuzuordnen, die trotz der Variabilität zwischen menschlichen Gehirnen und Veränderungen der Gehirnstrukturen im Alter oder im Rahmen diverser Erkrankungen bestehen bleibt. Bereits in ihrer Arbeit von 2004 beschreiben Fischl et al. die Entwicklung eines Algorithmus zur automatischen Segmentierung sämtlicher makroskopisch sichtbarer Hirnstrukturen, 2009 entwickelten Van Leemput et al. sodann ein Programm zur automatischen Segmentierung der makroskopisch nicht sichtbaren Hippocampussubfelder im ultrahoch auflösenden MRT.

Dank diverser Arbeiten zur Parzellierung der kortikalen Faltungsmuster von Desikan et al. 2006, Destrieux et al. 2010 und Fischl et al. 2004 können die Bildpunkte nach standardisierten Vorlagen jeweils einer bestimmten „Region of interest“ (ROI) zugeordnet werden. Die architektonische Begrenzung der Strukturen kann abgeschätzt (Yeo et al. 2009) und die Dicke der grauen Substanz, auch in nicht waagrechter Ausrichtung der Hirnoberfläche

zu den Hauptachsen des Koordinatensystems, beschrieben von Fischl und Dale 2000, sehr genau gemessen werden.

Eine erste Schwierigkeit in der Entwicklung dieses anspruchsvollen Programms bestand darin, dass weniger als einen Millimeter messende Sulci zwischen den Gehirnwindungen aufgrund der unzureichenden Auflösung des Programmes nicht erkannt werden konnten und somit große Teil der Gehirnoberfläche nicht erfasst wurden. Dementsprechend musste eine Arbeitsfunktion erstellt werden, die in der Lage ist, sich bei der Erfassung von der eigentlichen Oberfläche zu entfernen und in die Tiefen der Windungen vorzudringen. Das zweite Problem lag in Defekten wie fälschlicherweise entstandenen Brücken über Sulci oder Löcher in den Wänden der Gyri (Abb. 5), die topologisch korrigiert werden mussten. Die Anforderungen an die Genauigkeit sind stets abhängig von der vorliegenden Fragestellung, doch in Fragen der morphologischen Veränderung im Zusammenhang mit Erkrankungen wird eine Genauigkeit angestrebt, die eine Messung von Veränderungen der Größenordnung 0,5 mm zulässt. Dies wurde gelöst, indem die Oberfläche statt durch eine verformbare große Fläche aus einer Anordnung kleiner Quadrate konstruiert wurde. Dadurch wird die Oberfläche daran gehindert, sich zu stark abzuflachen. Somit sind bei FreeSurfer nun pathologische Veränderungen unter 0,25 mm detektierbar, wenn die Auflösung der MRT-Untersuchung dies zulässt. Die Dickemessung der einzelnen Strukturen gestaltete sich anfangs ebenfalls schwierig, doch akkurate Vergleiche der Messergebnisse mit den zugehörigen histologischen Präparaten bestätigten die Richtigkeit der Messungen aus FreeSurfer (Fischl 2012).

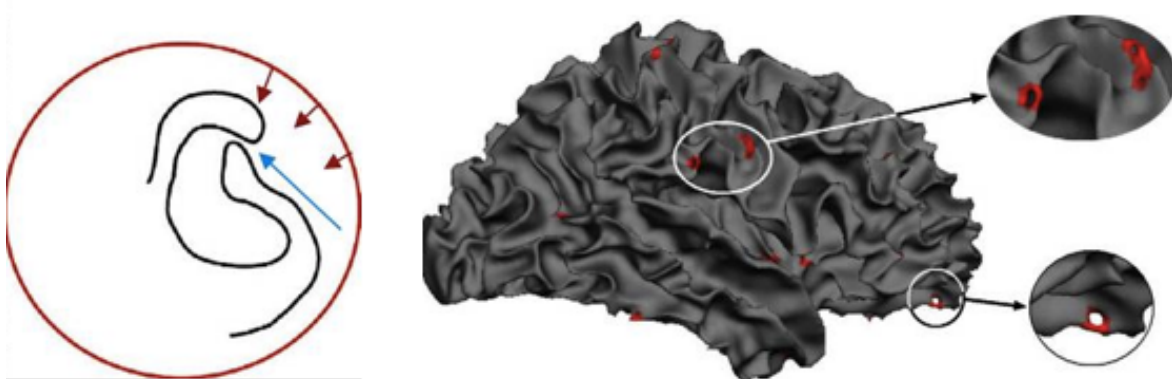


Abbildung 5 Probleme bei der Bildverarbeitung durch FreeSurfer: Erfassung der Oberfläche in den Windungen (links), falsche Löcher in Gyri, Brücken über Sulcus (rechts). (Abb. aus Fischl 2012)

Nun sollte noch die Zuordnung jedes Voxels des Gehirns zu einer subkortikalen Struktur oder den Ventrikeln stattfinden. Eine Schwierigkeit in der Erstellung einer solchen Zuordnung bestand in der Variabilität der histologischen Zusammensetzung einiger Strukturen: Während beispielsweise Pallidum und Nucleus caudatus Nuclei der grauen Substanz sind, macht der höhere Myelinanteil des Pallidums die T1-gewichtete MR-Intensität deutlich höher als die des Nucleus caudatus. Noch schwieriger stellte sich die Abbildung von Strukturen wie beispielsweise dem Thalamus dar, die in sich sehr heterogen sind, mit dichteren Anteilen in der Mitte und helleren in den Randgebieten (Fischl 2012).

Für eine größere Abbildwahrscheinlichkeit wurde die Annahme gelockert, dass Stoffklassen über die Zusammensetzung einer kleinen Zahl an räumlich unbeweglichen Gaußkurven definiert werden können. Stattdessen wurden eigene Modelle für jede Struktur und jeden Punkt im Raum erstellt. Dies ermöglichte die Heterogenität innerhalb von Strukturen, wie sie meist im Thalamus oder Hippocampus vorliegt, zu begründen, doch gleichzeitig die separate Darstellung von beispielsweise Pallidum und Nucleus caudatus beizubehalten. Zunächst wurde eine definierte Struktur verwendet, der ein dreidimensionaler Platz zugeteilt war. Dieser wurde schließlich erweitert um Modelle von stereotypischen räumlichen Beziehungen zwischen anatomischen Strukturen miteinzubeziehen. Während zum Beispiel Amygdala und Hippocampus sich in Punkten wie der Bildhelligkeit ähnlich sind, ist ihre räumliche Orientierung zueinander weitgehend konstant: Die Amygdala befindet sich stets vor und über dem Hippocampus, niemals hinter oder unter ihm. Um dies zu entschlüsseln wurde ein Markov Random Field (MRF) verwendet. Typische Abbildungen im MRF waren ortsgebunden und isotrop. Das bedeutet, dass zum Beispiel die Voxel A und B nur unter dem Gesichtspunkt betrachtet wurden, ob sie nebeneinander liegen oder nicht. Um zu belegen, dass die Segmentierungen neuroanatomisch sinnvoll sind, wurde das MRF-Modell zu einem nicht-ortsgebundenen und anisotropen Netz an Zellen erweitert, sodass die Wahrscheinlichkeit, dass sich der Hippocampus unter der Amygdala befindet, unabhängig von der Wahrscheinlichkeit, dass er sich darüber befindet, abgebildet werden kann. Diese differenzierteren Modelle ermöglichten es, eine Sammlung an manuell bezeichneten Bildern zu verwenden, um ein akkurates Verfahren zur Segmentierung des kompletten Gehirns zu erstellen, das zugleich nahe an der wirklichen Anatomie liegt (Fischl et al. 2002, 2004).

Mit FreeSurfer wurden nun die MRTs der Studienteilnehmer ausgewertet. Die einzelnen Volumina der ROIs sowie das intrakranielle Gesamtvolumen (ICV) wurden errechnet und in einer CSV (Comma-separated values)-Datei ausgegeben.

3.4.3 ROI-Analyse mit Matlab

Die segmentierten Bilddaten wurden nun mit Matlab qualitativ überprüft, indem die Bilder der Probanden mit Systembildern und -volumina überlagert und verglichen wurden. Für jeden Datensatz wurden 84 PNG (Portable Network Graphics)-Bilddateien erstellt. Die für uns relevanten Strukturen (ROI=regions of interest) waren Amygdala, Nucleus caudatus, Hippocampus, Nucleus accumbens, Pallidum, Putamen, Thalamus und die Seitenventrikel, die jeweils einzeln angefärbt und in drei räumlichen Ausrichtungen (axial, koronar, sagittal) und pro Ausrichtung in drei Schnittebenen dargestellt wurden. Außerdem wurden zwölf Bilder mit Gesamtansichten der ROI (vier pro räumlicher Ausrichtung und Schnittebene) erstellt (Abb. 7). Zusätzlich wurden innerhalb des Hippocampus dessen einzelne Subfelder (Präsubiculum, Subiculum, Cornu ammonis (CA) 1, CA2/3, CA 4/DG, Fimbrien, Fissuren) segmentiert und deren Volumina berechnet. Bilddateien wurden nur für den Hippocampus als Ganzes, nicht für die Substrukturen, erstellt.

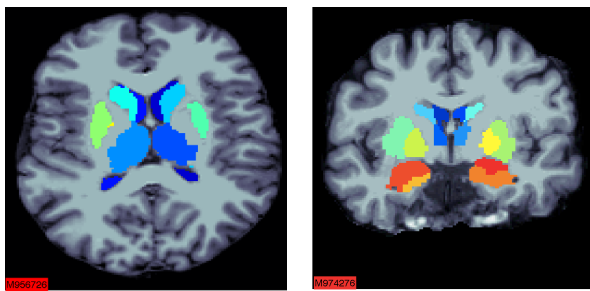


Abbildung 6 Farbliche Darstellung einiger ROI in axialer (links) und koronarer Ansicht (rechts)

3.4.4 Manuelle Bewertung

Die Qualität dieser Bilddateien wurde nun einzeln und für jede Struktur manuell erneut bewertet und in die Kategorien sehr gut (1), fraglich (2) und nicht verwendbar (3) eingeordnet. Bewertet wurde die Genauigkeit, mit der Matlab die Hirnstrukturen im PNG-Bild erkannte und farblich herausstellte oder ob beispielsweise Infiltrationen in angrenzende Strukturen oder Auslassungen zugehöriger Bereiche der Struktur vorlagen (Abb. 17). Für die statistischen Berechnungen wurden die mit 1 und 2 bewerteten Dateien verwendet, die mit 3 bewerteten Bilder wurden von den jeweiligen Berechnungen ausgeschlossen. Dadurch variierte die Fallgröße zwischen den einzelnen Strukturen gering. Für die Seitenventrikel betrug die Fallgröße jeweils 47 für Patienten und Kontrollprobanden, für den Thalamus 42 Patienten und 39 Kontrollen, für den Nucleus caudatus 38 Patienten und 42 Kontrollen, für

das Putamen jeweils 43 Patienten und Kontrollen, für das Pallidum jeweils 40 Patienten und Kontrollen, für den Hippocampus 49 Patienten und 48 Kontrollen, für die Amygdala jeweils 49 Patienten und Kontrollen und für den Nucleus accumbens 45 Patienten und 48 Kontrollen.

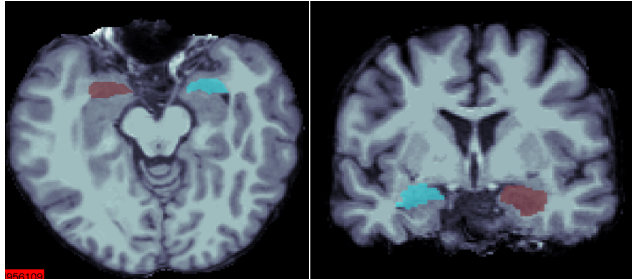


Abbildung 7 Beispiel für manuell mit „1“ bewertete Amygdala (links axiale, rechts koronare Ansicht)

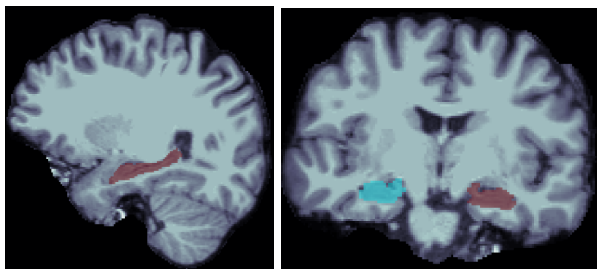


Abbildung 8 Beispiel für manuell mit „1“ bewerteten Hippocampus (links sagittale, rechts koronare Ansicht)

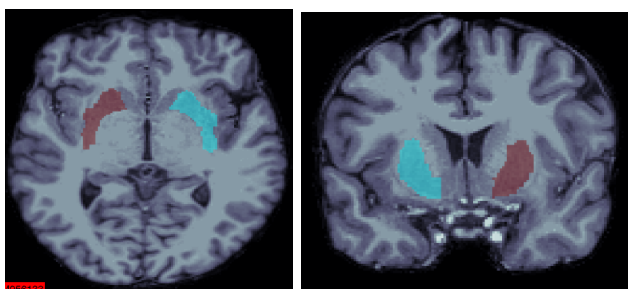


Abbildung 9 Beispiel für manuell mit „1“ bewertetes Putamen (links axiale, rechts koronare Ansicht)

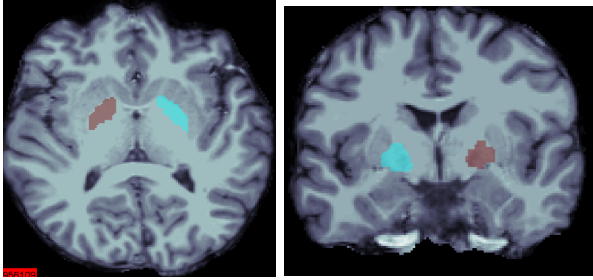


Abbildung 10 Beispiel für manuell mit „1“ bewertetes Pallidum (links axiale, rechts koronare Ansicht)

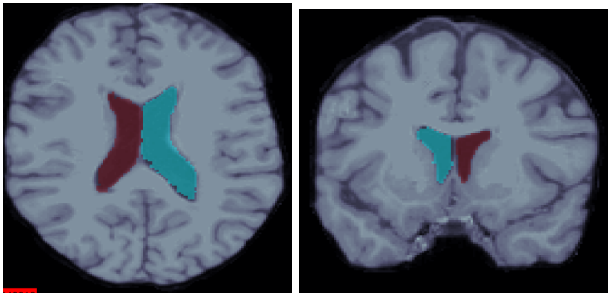


Abbildung 11 Beispiel für manuell mit „1“ bewerteten Seitenventrikel (links axiale, rechts koronare Ansicht)

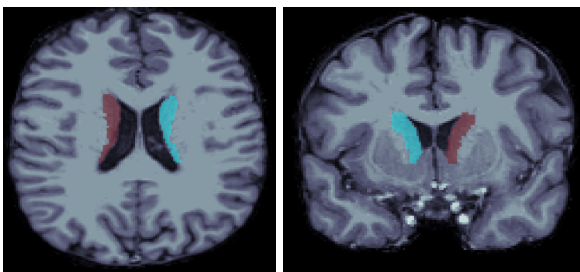


Abbildung 12 Beispiel für manuell mit „1“ bewerteten Nucleus caudatus (links axiale, rechts koronare Ansicht)

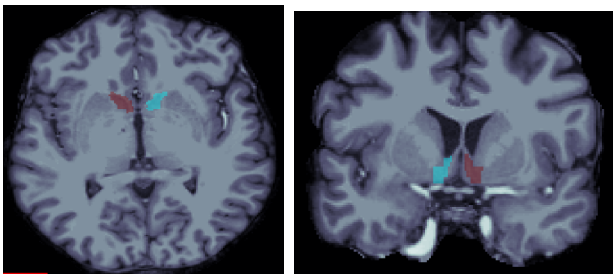


Abbildung 13 Beispiel für manuell mit „1“ bewerteten Nucleus accumbens (links axiale, rechts koronare Ansicht)

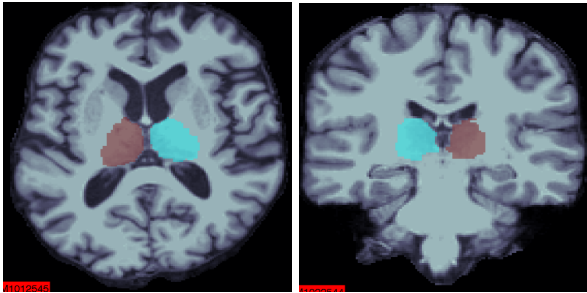


Abbildung 14 Beispiel für manuell mit „1“ bewerteten Thalamus (links axiale, rechts koronare Ansicht)

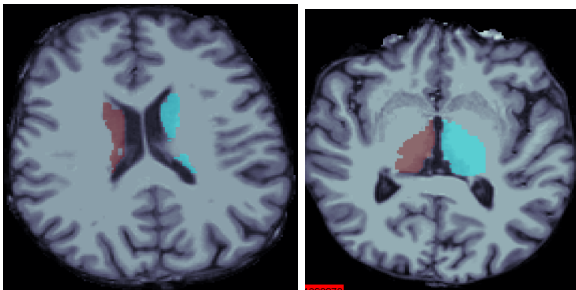


Abbildung 15 Beispiele für manuell mit „2“ bewertete Bilder. Gründe: Minimale Auslassung im rechten Nucleus caudatus (links) oder leichte Asymmetrie der Thalami (rechts)

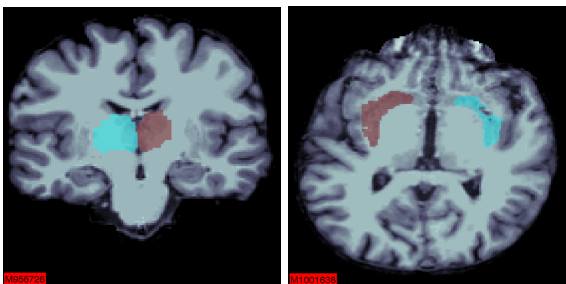


Abbildung 16 Beispiele für manuell mit „3“ bewertete Bilder. Gründe: Infiltration des Thalamus in die Ventrikel (links) oder Auslassung eines zugehörigen Bereichs des Putamens (rechts)

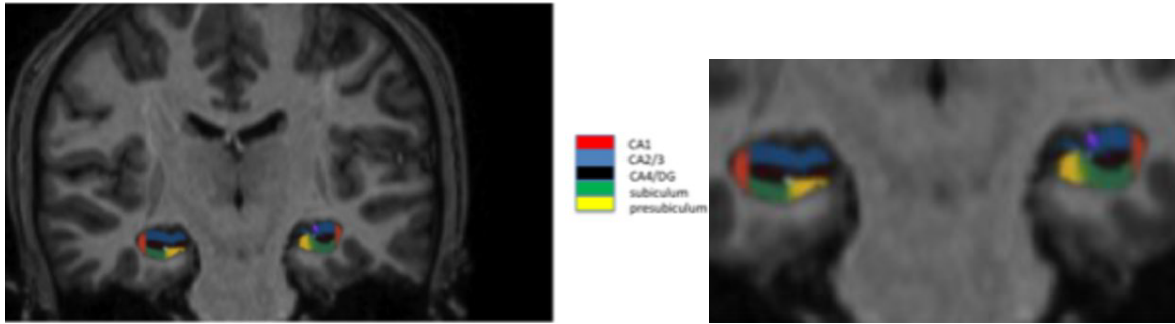


Abbildung 17 Beispiel für die farbliche Darstellung der Subfelder des Hippocampus

3.4.5 Abschließende automatische Qualitätskontrolle

Durch die Erstellung von Histogrammen (Abb. 18) stellen wir die Normalverteilung der errechneten Daten sicher, durch Boxplots (Abb. 19) konnten eventuelle Ausreißer, deren Volumina außerhalb von drei Standardabweichungen Abstand zum Mittelwert lagen, erkannt, überprüft und gegebenenfalls herausgenommen werden.

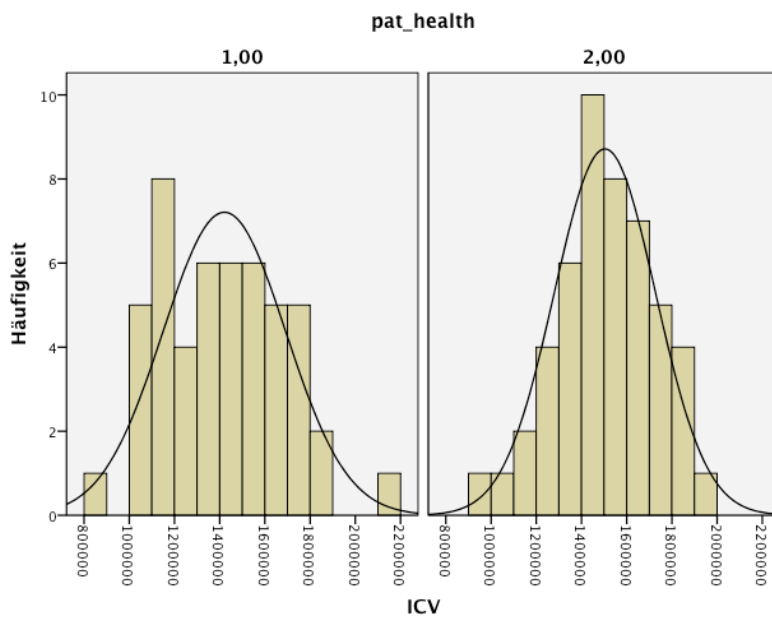


Abbildung 18 Histogramme des intrakraniellen Gesamtvolumens von depressiven und gesunden Patienten. Abkürzungen: pat=depressive Probanden (Kodierung: 1), health=gesunde Probanden (Kodierung: 2), ICV=intrakranielles Volumen

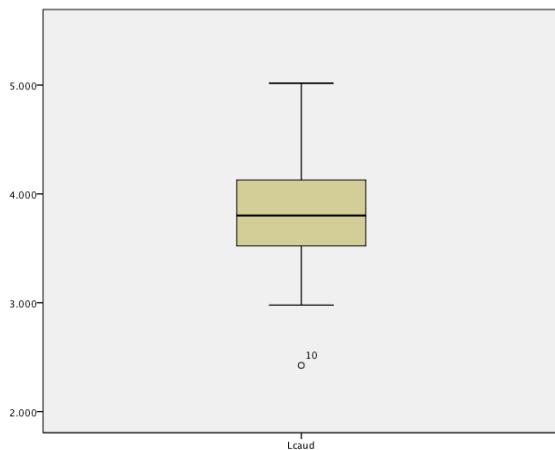


Abbildung 19 Boxplot der Volumina der linken Nuclei caudates der Probanden mit einem Ausreißer

3.5 Labormethode

Die Laborproben wurden am Department of Psychiatry der McGill-Universität in Montréal, Kanada, ausgewertet.

Für die Berechnung der DNA-Methylierung des Serotonintransporterpromoters (SLC6A4), der mRNA-Expression des Serotonintransportergens SLC6A4 und des Genotyps des Serotonintransporters 5-HTTLPR (kurzes oder langes Allel) wurde das Verfahren der Pyrosequenzierung angewandt, welches den Goldstandard zur Analyse des Methylierungsstatus der DNA darstellt (Mansego et al. 2013). Hierbei wird die DNA zuerst mit Bisulfid behandelt, was zu einer Desaminierung unmethylierter Cytosinbasen zu Uracil führt. Methylierte Cytosine sind vor dieser Reaktion geschützt. Somit sind im Bisulfid-behandelten DNA-Strang keine unmethylierten Cytosine mehr enthalten, sodass alle in der anschließenden Pyrosequenzierung detektierten Cytosine als methyliert angesehen werden können (Frommer et al. 1992).

Die nun folgende Pyrosequenzierung beruht auf der Messung von bei der Polymerisierung eines neuen DNA-Strangs entstehendem Pyrophosphat. Nachdem ein Primer an den Matrizenstrang synthetisiert wurde beginnt die Polymerase mit der DNA-Synthese, indem sie das 3`-Ende am wachsenden Strang komplementär zum Matrizenstrang verlängert. Währenddessen werden sequenziell Reaktionslösungen mit verschiedenen Desoxyribonukleotidtriphosphaten (dNTPs) in die Reaktionskammer gegeben. Passen diese zum komplementären Strang können sie an die DNA-Kette synthetisiert werden. Im Rahmen dieser Reaktion wird nun Pyrophosphat frei, welches in zwei weiteren Reaktionsschritten zu

Adenosintriphosphat (ADP) umgewandelt wird. ADP als Cofaktor des Enzyms Luciferase ermöglicht es nun, Luciferin in Oxyluciferin umzuwandeln; die bei dieser Reaktion freiwerdende Energie kann in Form eines Lichtblitzes detektiert und quantifiziert werden und ermöglicht so eine quantitative Messung des Verbrauchs der einzelnen dNTPs (Harrington et al. 2013). Die Menge der verbrauchten Desoxyguanintriphosphate (dGTP) ist somit gleich der Menge der in der DNA enthaltenen methylierten Cytosine, da aufgrund der vorhergehenden Bisulfidbehandlung keine unmethylierten Cytosine mehr vorhanden sind (Lehmann et al. 2012).

Die DNA-Methylierung wurde aus Vollblut-DNA berechnet, in unserer Studie wurde auf die Region oberhalb der CpG-Dinukleotide 5 bis 15 abgezielt, da sich diese Region in in-vivo-Messungen als die am stärksten mit der Serotoninsynthese assoziierte Region herausgestellt hatte, insbesondere die CpG-Dinukleotide 5,6 und 11,12. Die prozentuale Methylierung jeder Stelle des CpG-Dinukleotids wurde mit der PyroMark Q24-Software (Qiagen) errechnet. Die mRNA-Expression, sowie der SLC6A4-Genotyp wurden in Übereinstimmung mit standardisierten Protokollen festgelegt und analysiert.

3.6 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden auf Apple MacBooks Version 10.6.8 mit IBM SPSS Version 21 für Apple MacBook durchgeführt. In allen Tests wurde stets ein 5%-Signifikanzniveau ($p=0,05$) angewandt. Die Normalverteilung der von FreeSurfer errechneten Werte der Volumina der Hirnstrukturen bestätigten wir anhand von Histogrammen (Abb. 18) für jede Struktur. Durch die Erstellung eines Boxplots (Abb. 19) für jede Struktur konnten wir Ausreißerwerte entdecken. Ausreißer, deren Wert weiter als drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt lag, wurden ausgeschlossen. Weiterhin matchten wir die Patienten und Kontrollen hinsichtlich Alter und Geschlecht und kontrollierten auch hinsichtlich Größe und Gewicht. Unter Punkt 4.1 testeten wir sodann die Einflüsse diverser Variablen auf die Volumina verschiedener Hirnstrukturen. Hierfür zogen wir Multivarianzanalysen des Allgemeinen linearen Modells heran. Die Volumina der Hirnstrukturen Thalamus, Seitenventrikel, Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum, Nucleus accumbens, Amygdala und Hippocampus wurden als abhängige Variablen eingesetzt, für jede Struktur jeweils die Werte für die linke und die rechte Seite. Als festen Faktor verwendeten wir die Diagnose der Studienteilnehmer, depressiver Patient oder gesunder Kontrollproband, und als Kovariaten

das Gesamthirnvolumen (ICV) sowie Alter und Geschlecht der Probanden. Unter Punkt 4.2 wurden auf dieselbe Weise die Subfelder des Hippocampus auf signifikante Effekte getestet. Hierbei verwendeten wir das gleiche Analyseverfahren, als abhängige Variablen setzten wir entsprechend die Hippocampussubfelder Präsubiculum, Subiculum, CA1, CA2/3, CA4/DG und Fimbrien ein, wieder jeweils für beide Seiten. Die gleiche Analyse verwendeten wir nochmals unter Punkt 4.3 zur Analyse des Einflusses kindlichen Stresses auf die Volumina, wobei wir sowohl kindlichen Stress in Form der CTQ-Werte der Probanden sowie die Interaktion aus Diagnose und kindlichem Stress als feste Faktoren in die Analyse einsetzten. Gesamthirnvolumen, Alter und Geschlecht stellten weiterhin die Kovariaten dar. Unter Punkt 4.4 testeten wir die Einflüsse von Medikamentenstatus, Krankheitsbeginn und kumulativer Erkrankungsdauer auf die Volumina der subkortikalen Strukturen und Hippocampussubfelder innerhalb der Patientengruppe: Den Einfluss des Medikamentenstatus errechneten wir mithilfe einer ANOVA, den des Krankheitsbeginns und der kumulativen Krankheitsdauer jeweils unter Verwendung bivariater Korrelationsanalysen. Alter, Geschlecht und ICV fungierten weiterhin als Kovariaten.

Für die Analyse der Epigenetik unter 4.5 wurde die Probandengruppe nun auf diejenigen Teilnehmer reduziert, für die Laborproben mit den epigenetischen Daten vorlagen. Unter 4.5.1 wurden, analog zu 4.1, die Volumina der Hirnstrukturen hinsichtlich der Einflüsse des festen Faktors Diagnose und der Kovariaten Gesamthirnvolumen, Alter und Geschlecht getestet um die Vergleichbarkeit der Probandengruppen mit und ohne epigenetische Daten darzustellen. Hierfür führten wir die gleiche Analyse wie unter 4.1 durch, nur innerhalb der kleineren epigenetischen Probandengruppe.

Unter 4.5.2 führten wir nun vier lineare Regressionsanalysen durch. Als abhängige Variablen wurde in der ersten Regression die Methylierung des CpG-Dinukleotidabschnitts 5 bis 15 des Serotonintransportergens (MeanSERT5to15) eingesetzt, unabhängige Variablen stellten Geschlecht, Alter, Diagnose und absoluter kindlicher Missbrauch in Form des Gesamtmissbrauchswertes der Probanden aus allen Tests dar. In der zweiten Regression verwendeten wir die gleiche Analyse mit denselben Variablen, nur bezogen wir zusätzlich das Hippocampusvolumen als unabhängige Variable mit ein. Die dritte Regression untersuchte den Einfluss auf das Hippocampusvolumen als abhängige Variable. Unabhängige Variablen waren Diagnose, Alter, Geschlecht und kindlicher Missbrauch. In der letzten Regression wurde die vorhergegangene um den Methylierungsstatus als vierte unabhängige Variable erweitert. Zuletzt führten wir unter 4.5.3 drei Korrelationsanalysen innerhalb der Epigenetikgruppe durch, die erste mit allen Probanden, die zweite innerhalb der

Patientengruppe und die dritte innerhalb der Kontrollgruppe. Es wurden bivariate Korrelationsanalysen verwendet und die Korrelationen nach Pearson zwischen den Hirnstrukturen (Thalamus, Seitenventrikel, Nucleus caudatus, Putamen, Pallidum, Nucleus accumbens Amygdala und Hippocampus), Hippocampussubfeldern (Präsubiculum, Subiculum, CA1, CA2/3, CA4 und Fimbrien) und dem Gesamthirnvolumen auf der einen Seite sowie der Methylierung des Gesamtgenabschnitts CpG 5 bis 15 des Serotonintransportergens (SLC6A4) und der CpG-Teilabschnitte 5_6 und 11_12 im Einzelnen auf der anderen Seite berechnet. Diese Korrelationsanalysen unter 4.5.3 dienen als Ergänzung zu den unter 4.5.2 durchgeführten Regressionsanalysen zur Methylierung des Serotonintransportergens. Zur genauen deskriptiven Darstellung und Veranschaulichung der Zusammenhänge wurden sämtliche Korrelationswerte zwischen den subkortikalen und Hippocampussubstrukturen und den einzelnen Genabschnitten des Serotonintransportergens errechnet. Unter Punkt 4.6 berechneten wir schließlich innerhalb der Patientengruppe mit epigenetischen Daten die Einflüsse von Medikation, Krankheitsbeginn und kumulativer Krankheitsdauer auf die Methylierung des Serotonintransportergens. Hierfür wurde wie unter 4.4 eine ANOVA für die Berechnung der Einflüsse der Medikation verwendet, für Krankheitsbeginn und –dauer zogen wir Korrelationsanalysen heran. Alter, Geschlecht und ICV wurden erneut als Kovariaten eingesetzt.

4 Ergebnisse

4.1 Volumina der Hirnstrukturen

In der ersten Analyse wurden die berechneten Volumina der acht ROIs jeweils auf Zusammenhänge mit Diagnose, Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen (ICV) getestet.

Tabelle 3 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Hirnstrukturen und p-Werte des Zusammenhangs der Volumina mit der Diagnose in Patienten- und Kontrollgruppe.

Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm

	Mittelwert +/- SD Patientengruppe	Mittelwert +/- SD Kontrollgruppe	p-Wert Diagnose
Thalamus links	8071,98 +/- 1090,40	8404,47 +/- 949,72	0,717
Thalamus rechts	7134,61 +/- 764,69	7465,67 +/- 854,88	0,329
Seitenventrikel links	6823,37 +/- 2933,34	6736,52 +/- 2617,08	0,700
Seitenventrikel rechts	6234,32 +/- 2619,97	6502,77 +/- 2574,89	0,728
Nucleus caudatus links	3730,67 +/- 522,44	3742,77 +/- 364,48	0,671
Nucleus caudatus rechts	3756,34 +/- 514,14	3772,30 +/- 383,72	0,617
Putamen links	5777,25 +/- 747,25	5774,87 +/- 668,53	0,257
Putamen rechts	5597,42 +/- 712,17	5537,49 +/- 630,48	0,099
Pallidum links	1565,02 +/- 209,07	1619,67 +/- 229,79	0,613
Pallidum rechts	1559,77 +/- 177,73	1611,83 +/- 232,42	0,960
Hippocampus links	4310,48 +/- 391,17	4447,30 +/- 429,27	0,311
Hippocampus rechts	4432,45 +/- 414,90	4534,04 +/- 404,10	0,538
Amygdala links	1654,15 +/- 206,33	1652,30 +/- 209,09	0,603
Amygdala rechts	1801,10 +/- 219,94	1778,35 +/- 211,97	0,286
Nucleus accumbens links	550,33 +/- 116,65	571,20 +/- 125,07	0,724
Nucleus accumbens rechts	602,85 +/- 95,68	617,09 +/- 117,96	0,923

Zunächst betrachteten wir inwiefern sich die Volumina der Hirnstrukturen zwischen Studiengruppenpatienten und gesunden Probanden unterschieden. Hier wurde bei keiner Struktur ein signifikanter Effekt verzeichnet, bei den Volumina des Thalamus (links: $df=1$, $F=0,132$, $p=0,717$, rechts: $df=1$, $F=0,968$, $p=0,329$), der Seitenventrikel (links: $df=1$, $F=0,149$, $p=0,700$, rechts: $df=1$, $F=0,122$, $p=0,728$), des Nucleus caudatus (links: $df=1$, $F=0,182$, $p=0,671$, rechts: $df=1$, $F=0,252$, $p=0,617$), des Putamens (links: $df=1$, $F=1,306$, $p=0,257$, rechts: $df=1$, $F=2,792$, $p=0,099$), des Nucleus accumbens (links: $df=1$, $F=0,125$, $p=0,724$, rechts: $df=1$, $F=0,009$, $p=0,923$), des Pallidums (links: $df=1$, $F=0,258$, $p=0,613$, rechts: $df=1$, $F=0,002$, $p=0,960$), der Amygdala (links: $df=1$, $F=0,272$, $p=0,603$, rechts: $df=1$, $F=1,152$, $p=0,286$) und des Hippocampus (links: $df=1$, $F=1,037$, $p=0,311$ rechts: $df=1$, $F=0,383$, $p=0,538$) lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen an Depression erkrankten und gesunden Probanden vor.

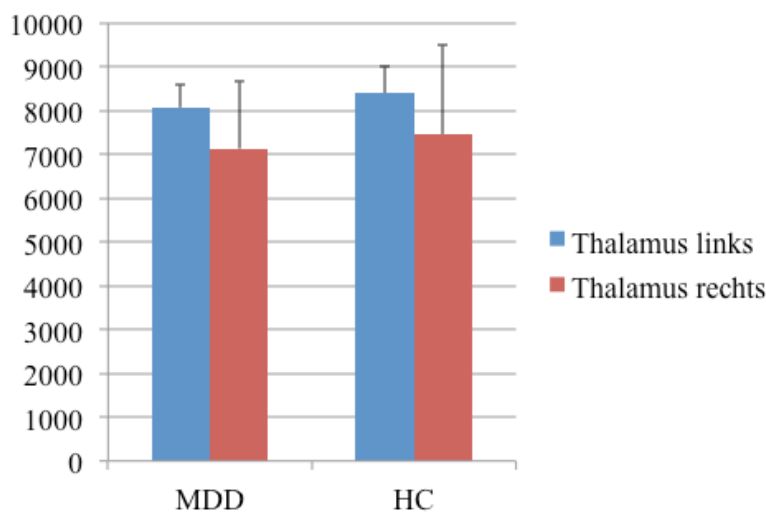


Abbildung 20 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Thalami von Patienten (MDD) und gesunden Probanden (HC), kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1$, $n=80$, $F=0,132$, $p=0,717$, rechts: $df=1$, $n=80$, $F=0,968$, $p=0,329$). Volumeneinheit: voxel = $1 \times 1 \times 1$ mm.

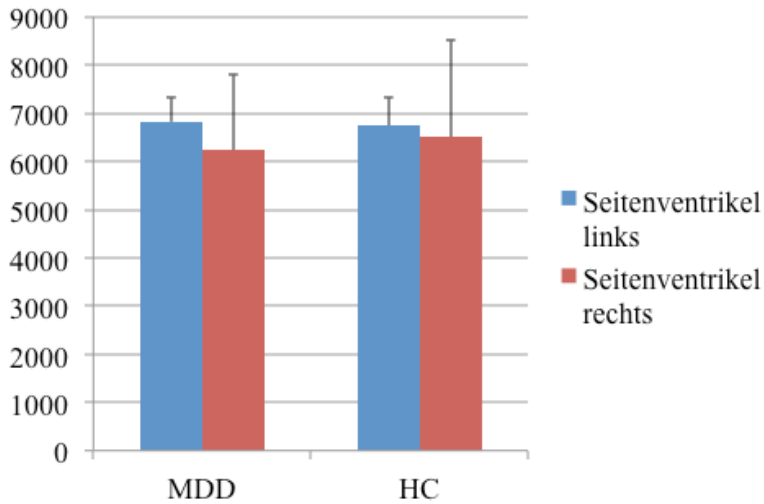


Abbildung 21 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Seitenventrikel von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 93, F=0,149, p=0,700$, rechts: $df=1, 93, F=0,122, p=0,728$)

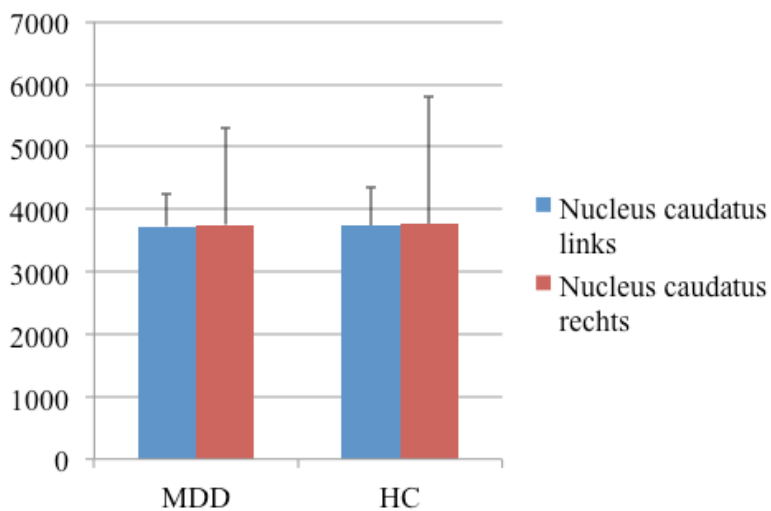


Abbildung 22 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Nuclei caudates von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 79, F=0,182, p=0,671$, rechts: $df=1, 79, F=0,252, p=0,617$)

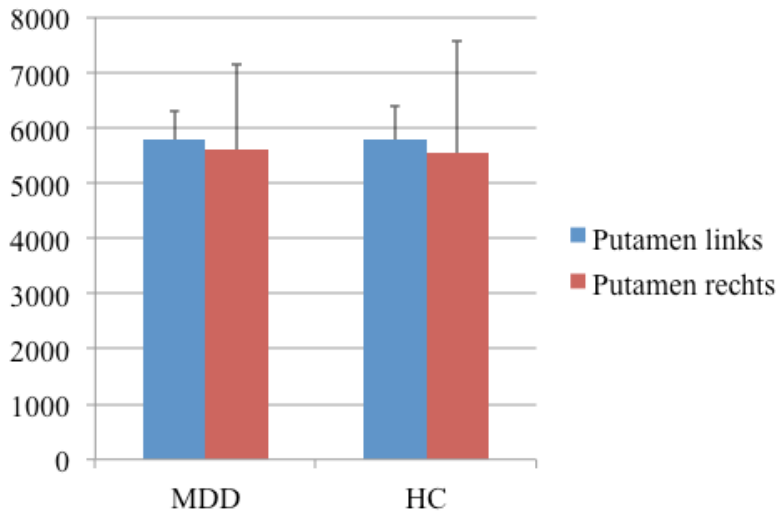


Abbildung 23 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Putamina von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 85, F=1,306, p=0,257$, rechts: $df=1, 85, F=2,792, p=0,099$)

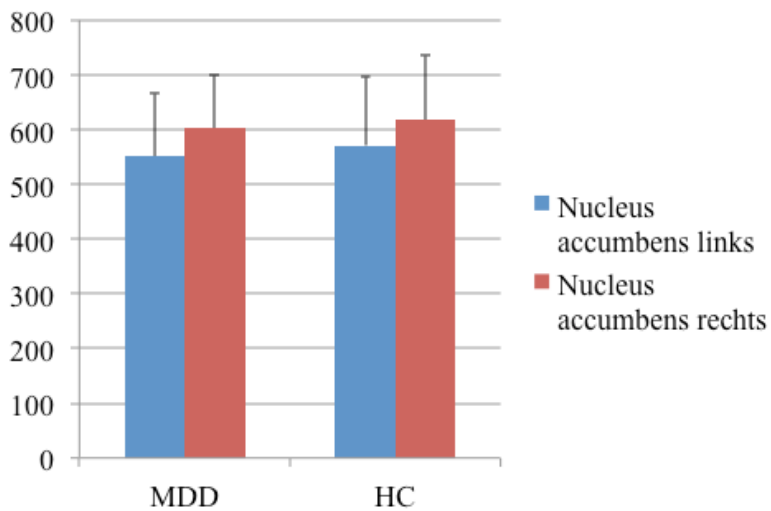


Abbildung 24 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Nuclei accumbens von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 92, F=0,125, p=0,724$, rechts: $df=1, 92, F=0,009, p=0,923$)

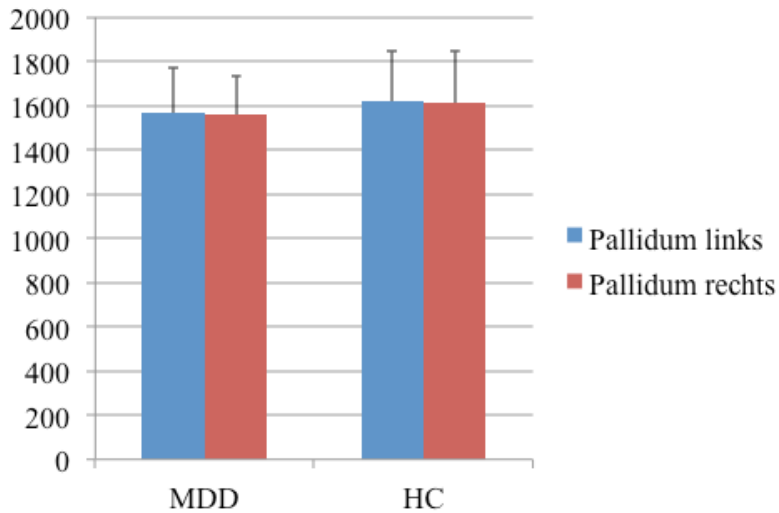


Abbildung 25 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Pallida von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 79, F=0,258, p=0,613$, rechts: $df=1, 79, F=0,002, p=0,960$)

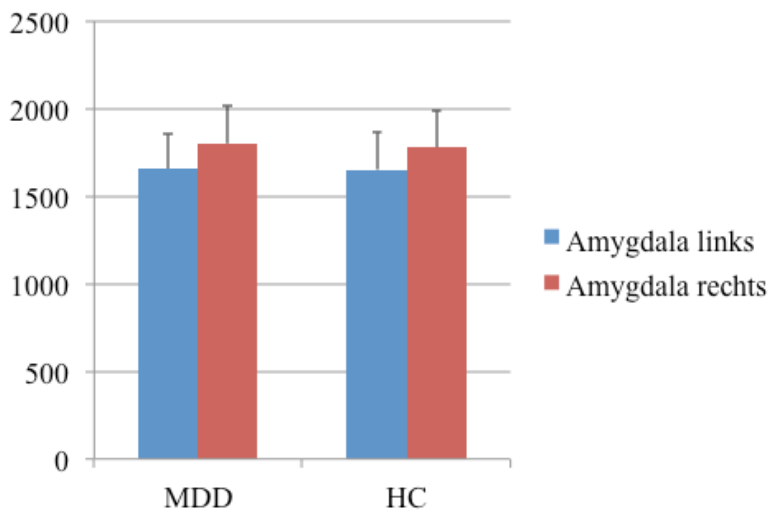


Abbildung 26 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Amygdalae von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 97, F=0,272, p=0,603$, rechts: $df=1, 97, F=1,152, p=0,286$)

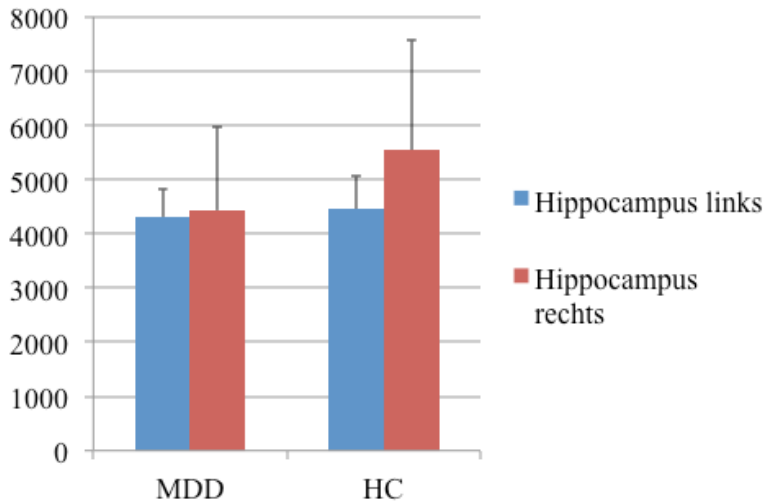


Abbildung 27 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Hippocampi von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 96, F=1,037, p=0,311$ rechts: $df=1, 96, F=0,383 p=0,538$)

Hinsichtlich des Geschlechtes waren ebenso groÙteils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Volumina erkennbar; eine Ausnahme stellten hier die Pallidumvolumina dar. Sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite bestanden signifikante Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden (links: $df=1, F=8,902, p=0,004$, rechts: $df=1, F=12,569, p=0,001$), die Männer hatten beidseitig signifikant grÙere Pallidumvolumina.

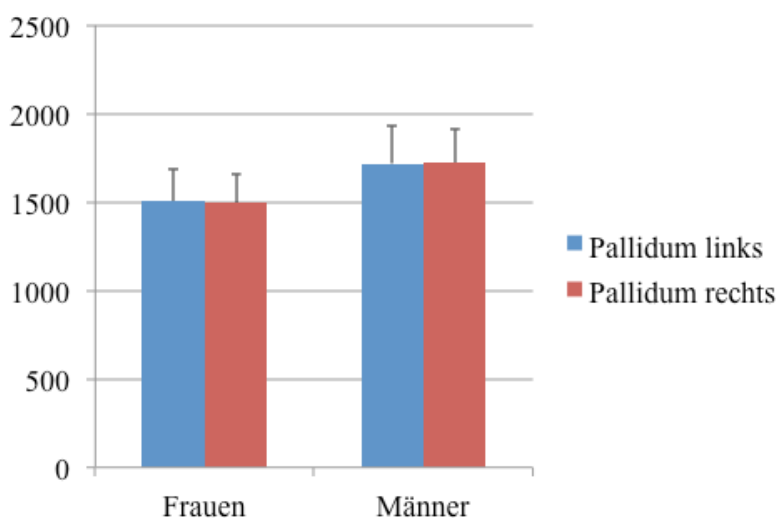


Abbildung 28 Pallidumvolumina der weiblichen und männlichen Probanden, beidseits signifikanter Gruppenunterschied (links: $p=0,004$, rechts $p=0,001$)

Bei den Volumina des Thalamus (links: $df=1$, $F=1,347$, $p=0,250$, rechts: $df=1$, $F=2,739$, $p=0,102$), der Seitenventrikel (links: $df=1$, $F=0,423$, $p=0,517$, rechts: $df=1$, $F=0,383$, $p=0,537$), des Nucleus caudatus (links: $df=1$, $F=1,697$, $p=0,197$, rechts: $df=1$, $F=1,164$, $p=0,284$), des Putamens (links: $df=1$, $F=0,005$, $p=0,946$, rechts: $df=1$, $F=1,571$, $p=0,214$), des Nucleus accumbens (links: $df=1$, $F=0,068$, $p=0,795$, rechts: $df=1$, $F=0,395$, $p=0,531$), der Amygdala (links: $df=1$, $F=2,578$, $p=0,112$, rechts: $df=1$, $F=2,751$, $p=0,101$) sowie des Hippocampus (links: $df=1$, $F=2,499$, $p=0,118$, rechts: $df=1$, $F=0,326$, $p=0,569$) bestanden bezüglich des Geschlechtes keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern.

Das Alter zeigte signifikante Effekte auf mehrere Hirnstrukturen. Zwischen den Volumina der Seitenventrikel (links: $df=1$, $F=17,951$, $p<0,000$, rechts: $df=1$, $F=15,781$, $p<0,001$) und dem Alter bestand auf beiden Seiten ein signifikanter Zusammenhang und eine positive Korrelation nach Pearson (links: $r=0,131$, $p<0,001$, rechts: $r=0,323$, $p<0,001$), je älter die Teilnehmer, desto größer waren die Ventrikelvolumina. Die Volumina des Putamens (links: $df=1$, $F=6,250$, $p=0,015$, rechts: $df=1$, $F=10,875$, $p<0,001$), des Nucleus accumbens (links: $df=1$, $F=8,806$, $p=0,004$, rechts: $df=1$, $F=9,864$, $p=0,002$) und des Pallidums (links: $df=1$, $F=12,693$, $p<0,001$, rechts: $df=1$, $F=10,508$, $p=0,002$) waren ebenfalls beidseits signifikant vom Alter der Studienteilnehmer beeinflusst, hier lagen jeweils negative Korrelationen nach Pearson vor (Putamen links: $r=-0,400$, $p<0,001$, rechts: $r=-0,444$, $p<0,001$, Nucleus accumbens links: $r=-0,406$, $p<0,001$, rechts: $r=-0,452$, $p<0,001$, Pallidum links: $r=-0,412$, $p<0,001$, rechts: $r=-0,376$, $p<0,001$), je älter die Patienten, desto kleiner das Volumen der jeweiligen Struktur. In den Volumina des rechten Nucleus caudatus zeichnete sich in der rechten Hemisphäre ein leichter Trend ($p<0,07$) ab (links: $df=1$, $F=2,649$, $p=0,108$, rechts: $df=1$, $F=3,672$, $p=0,059$), auch hier hatten ältere Probanden tendenziell kleinere Volumina (links: $r=-0,387$, $p<0,001$, rechts: $r=-0,367$, $p<0,001$). Lediglich auf die Volumina des Thalamus (links: $df=1$, $F=1,401$, $p=0,240$, rechts: $df=1$, $F=1,272$, $p=0,263$), der Amygdala (links: $df=1$, $F=0,220$, $p=0,640$, rechts: $df=1$, $F=2,867$, $p=0,094$) und des Hippocampus (links: $df=1$, $F=2,888$, $p=0,093$, rechts: $df=1$, $F=0,980$, $p=0,325$) hatte das Alter der Probanden keinen Einfluss.

Zudem betrachteten wir das Volumen der Hirnstrukturen in Bezug zum Gesamthirnvolumen (ICV). Die Assoziation zwischen ICV und allen Hirnstrukturen war signifikant. Sowohl die Volumina von Thalamus (links: $df=1$, $F=16,478$, $p<0,001$, rechts: $df=1$, $F=13,915$, $p<0,001$), Seitenventrikel (links: $df=1$, $F=10,159$, $p<0,001$, rechts: $df=1$, $F=9,609$, $p<0,001$), Nucleus caudatus (links: $df=1$, $F=16,137$, $p<0,001$, rechts: $df=1$, $F=17,741$, $p<0,001$), Putamen (links: $df=1$, $F=22,169$, $p<0,001$, rechts: $df=1$, $F=17,098$, $p<0,001$), Pallidum (links: $df=1$, $F=7,099$,

p=0,010, rechts: df=1, F=9,041 p=0,004), Hippocampus (links: df=1, F=21,266, p<0,001, rechts: df=1, F=20,995, p<0,001) und Amygdala (links: df=1, F=11,982, p=0,001, rechts: df=1, F=4,493, p=0,037) waren demnach unabhängig vom Gesamthirnvolumens jeweils beidseitig signifikant. Die Volumina des Nucleus accumbens stellten eine Ausnahme dar, diese waren nur auf der rechten Seite signifikant (links: df=1, F=1,889, p=0,173, rechts: df=1, F=15,231, p<0,001).

4.2 Hippocampale Subfelder

In einer weiteren Varianzanalyse untersuchten wir den Einfluss von Diagnose, Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen der Studienteilnehmer auf die Volumina der Hippocampussubfelder.

Tabelle 4 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Hippocampussubfelder und p-Werte des Zusammenhangs der Volumina mit der Diagnose in der Patienten- und der Kontrollgruppe. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm

	Mittelwert +/- SD Patientengruppe	Mittelwert +/- SD Kontrollgruppe	p-Wert Diagnose
Hippocampus links	358,74 +/- 50,27	382,44 +/- 42,72	0,046
Hippocampus rechts	371,77 +/- 48,83	398,95 +/- 40,88	0,009
Präsubiculum links	478,28 +/- 58,67	477,42 +/- 57,51	0,415
Präsubiculum rechts	439,81 +/- 50,22	454,92 +/- 44,68	0,235
Subiculum links	638,57 +/- 70,81	662,14 +/- 74,62	0,308
Subiculum rechts	634,65 +/- 64,21	654,77 +/- 63,31	0,246
CA1 links	311,22 +/- 35,84	327,91 +/- 40,56	0,093
CA1 rechts	332,00 +/- 40,00	342,16 +/- 39,56	0,230
CA2/3 links	967,73 +/- 101,87	1025,19 +/- 105,16	0,023
CA2/3 rechts	1036,45 +/- 114,58	1052,76 +/- 121,79	0,684
CA4/DG links	543,06 +/- 57,06	575,15 +/- 59,39	0,032
CA4/DG rechts	573,85 +/- 61,86	589,91 +/- 70,9	0,408
Fimbrien links	70,91 +/- 23,91	68,50 +/- 18,77	0,173
Fimbrien rechts	64,23 +/- 20,54	64,58 +/- 18,17	0,424

Die Diagnose hatte in der Subfeldanalyse des Hippocampus im Gegensatz zur vorhergehenden Analyse der Hippocampusvolumina im Rahmen der Testung der großen Hirnstrukturen signifikante Effekte auf das Gesamthippocampusvolumen, sowohl auf der linken ($df=1$, $F=4,091$, $p=0,046$), als auch auf der rechten ($df=1$, $F=7,100$, $p=0,009$) Seite. Die Hippocampi der Patienten waren signifikant kleiner als die der gesunden Probanden.

Ebenso unterschieden sich die Volumina der Regionen CA2/3 (links: $df=1$, $F=5,315$, $p=0,023$, rechts: $df=1$, $F=0,167$, $p=0,684$) sowie CA4/DG (links: $df=1$, $F=4,726$, $p=0,032$, rechts: $df=1$, $F=0,692$, $p=0,408$) jeweils auf der linken Seite signifikant zwischen Patienten und Gesunden.

Die Volumina der Region CA1 (links: $df=1$, $F=2,886$, $p=0,093$, rechts: $df=1$, $F=1,462$, $p=0,230$), des Präsubiculum (links: $df=1$, $F=0,672$, $p=0,415$, rechts: $df=1$, $F=1,432$, $p=0,235$), des Subiculum (links: $df=1$, $F=1,052$, $p=0,308$, rechts: $df=1$, $F=1,361$, $p=0,246$) und der Fimbrien (links: $df=1$, $F=1,884$, $p=0,173$, rechts: $df=1$, $F=0,645$, $p=0,424$) waren nicht signifikant beeinflusst von der Diagnose.

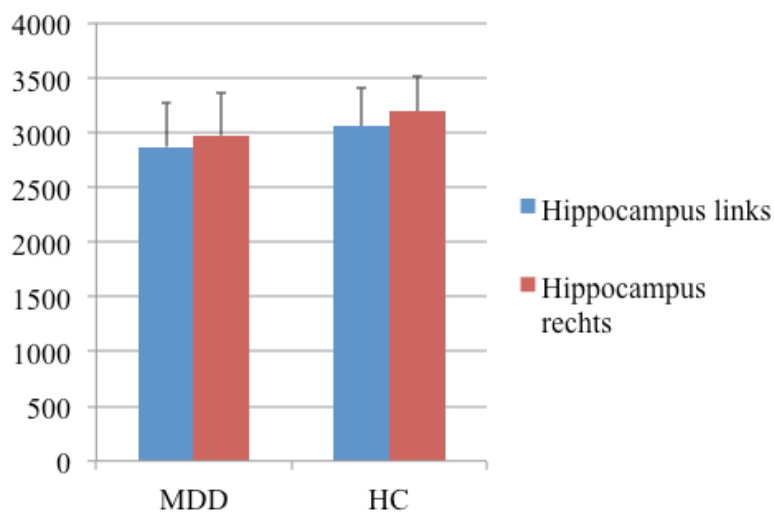


Abbildung 29 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Hippocampi von MDD und HC, beidseitig signifikanter Unterschied (links: $df=1$, $F=4,091$, $p=0,046$, rechts: $df=1$, $F=7,100$, $p=0,009$)

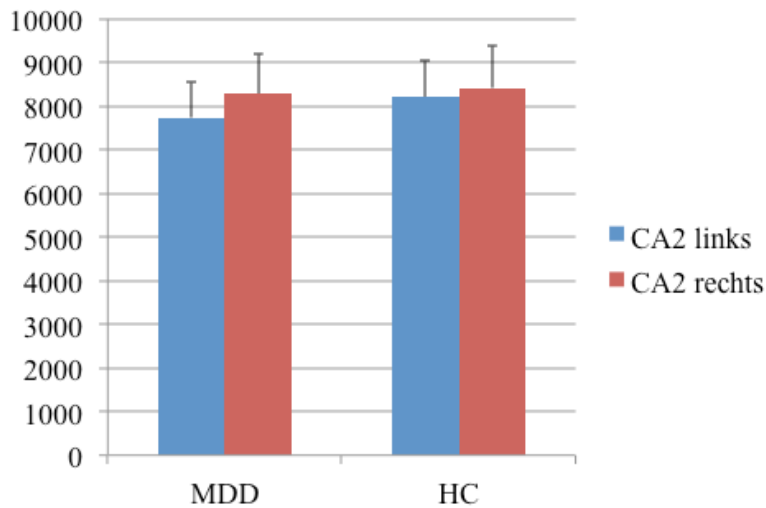


Abbildung 30 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Regionen CA2/3 von MDD und HC, signifikanter Unterschied links (links: $df=1, 95, F=5,315, p=0,023$, rechts: $df=1, 95, F=0,167, p=0,684$)

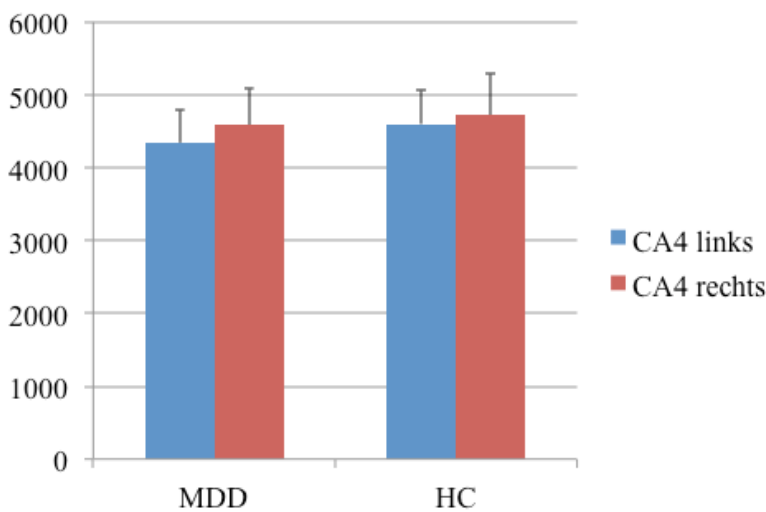


Abbildung 31 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Regionen CA4/DG von MDD und HC, signifikanter Unterschied links (links: $df=1, 96, F=4,726, p=0,032$, rechts: $df=1, 96, F=0,692, p=0,408$)

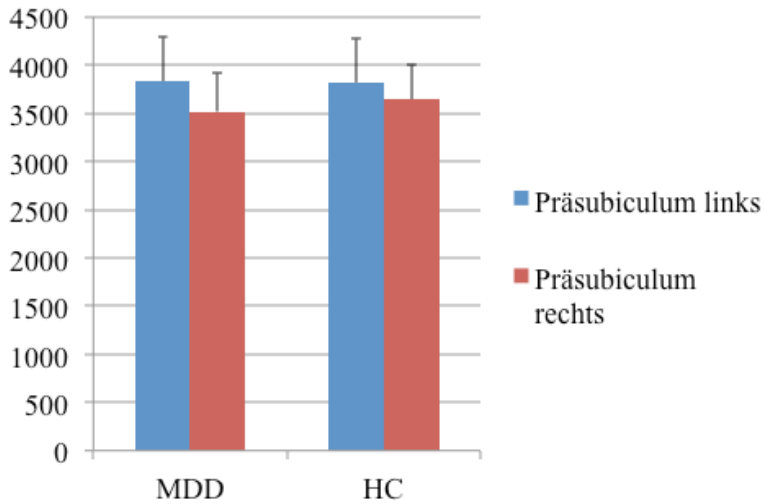


Abbildung 32 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Präsubicula von MDD und HC, nicht signifikant unterschiedlich (links: $df=1, 95, F=0,672, p=0,415$, rechts: $df=1, 95, F=1,432, p=0,235$)

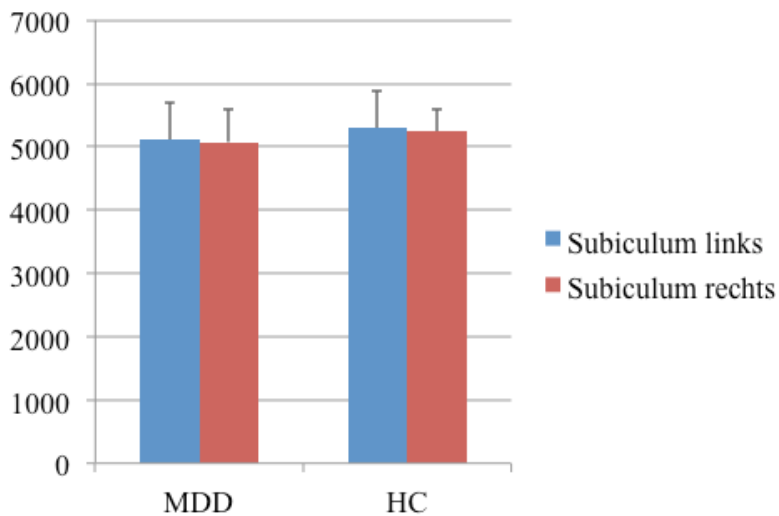


Abbildung 33 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Subicula von MDD und HC, nicht signifikant unterschiedlich (links: $df=1, 96, F=1,052, p=0,308$, rechts: $df=1, 96, F=1,361, p=0,246$)

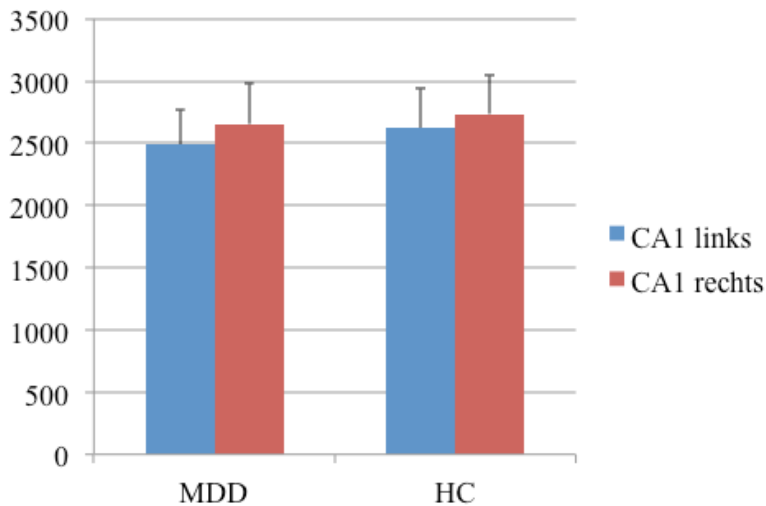


Abbildung 34 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Regionen CA1 von MDD und HC, nicht signifikant unterschiedlich (links: $df=1, 95, F=2,886, p=0,093$, rechts: $df=1, 95, F=1,462, p=0,230$)

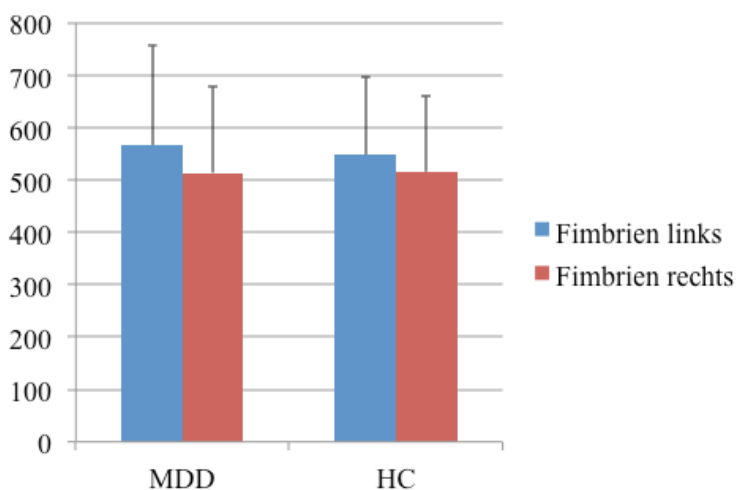


Abbildung 35 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Fimbrien von MDD und HC, nicht signifikant unterschiedlich (links: $df=1, 94, F=1,884, p=0,173$, rechts: $df=1, 94, F=0,645, p=0,424$)

Das Geschlecht hatte nur auf die Volumina der Fimbrien einen signifikanten Effekt, hier hatten die männlichen Probanden auf beiden Seiten signifikant größere Fimbrien (links: $df=1, F=6,440, p=0,013$, rechts: $df=1, F=8,256, p=0,005$). Mit den Volumina des Hippocampus (links: $df=1, F=1,212, p=0,274$, rechts: $df=1, F=0,037, p=0,849$), des Präsubiculum (links: $df=1, F=0,087, p=0,768$, rechts: $df=1, F=0,827, p=0,366$), des Subiculum (links: $df=1, F=0,210, p=0,648$, rechts: $df=1, F=0,295, p=0,588$) und der Regionen CA1 (links: $df=1,$

F=0,760, p=0,386, rechts: df=1, F=0,026, p=0,872), CA2/3 (links: df=1, F=0,276, p=0,601, rechts: df=1, F=0,058, p=0,810) und CA4/DG (links: df=1, F=0,071, p=0,790, rechts: df=1, F=0,000, p=0,985) zeigte das Geschlecht keinen signifikanten Zusammenhang.

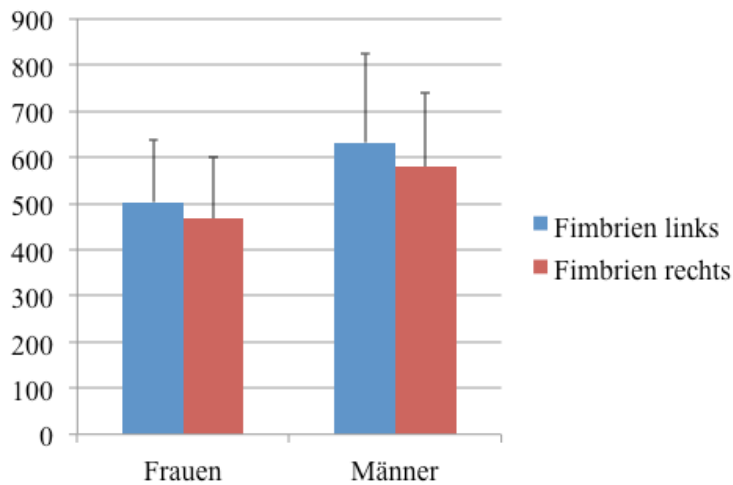


Abbildung 36 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Fimbrien von weiblichen und männlichen Probanden, beidseits signifikant unterschiedlich zwischen Frauen und Männern (links: df=1, 94, F=6,440, p=0,013, rechts: df=1, 94, F=8,256, p=0,005)

Das Alter der Probanden hatte einen signifikanten Effekt auf die Volumina des Präsubiculum auf der rechten Seite (links: df=1, F=2,788, p=0,098, rechts: df=1, F=5,249, p=0,024) und beidseitig auf die Volumina der Fimbrien (links: df=1, F=14,287, p<0,001, rechts: df=1, F=22,125, p<0,001). Sowohl das Fimbrienvolumen (links: r=-0,374, p<0,001, rechts: r=-0,455, p<0,001), als auch das des Präsubiculum (links: r=-0,285, p=0,003, rechts: r=-0,455, p=0,003) waren negativ mit dem Alter korreliert. In der Korrelationsanalyse bestand, im Gegensatz zur Varianzanalyse, hinsichtlich des Präsubiculum sogar beidseitig ein signifikanter Zusammenhang. Gesamthippocampusvolumen (links: df=1, F=0,010, p=0,920, rechts: df=1, F=0,313, p=0,577) sowie die Volumina von Subiculum (links: df=1, F=0,849, p=0,359, rechts: df=1, F=0,097, p=0,756), CA1 (links: df=1, F=0,039, p=0,844, rechts: df=1, F=2,466, p=0,120), CA2/3 (links: df=1, F=0,198, p=0,658, rechts: df=1, F=0,061, p=0,806) und CA4/DG (links: df=1, F=0,000, p=0,999, rechts: df=1, F=0,115, p=0,735) waren vom Alter der Probanden nicht signifikant beeinflusst.

Wie bei den großen Hirnstrukturen betrachteten wir die Volumina der Hippocampussubfelder in Bezug zum Gesamthirnvolumen. Diese zeigten hier ebenso signifikante Effekte, eine Ausnahme stellten nur die Fimbrien dar, deren Volumina keine signifikanten Unterschiede zeigten (links: df=1, F=3,546, p=0,063, rechts: df=1, F=2,401, p=0,125). Die Volumina des

Präsubiculum (links: $df=1$, $F=20,039$, $p<0,001$, rechts: $df=1$, $F=8,776$, $p=0,004$), des Subiculum (links: $df=1$, $F=24,903$, $p<0,001$, rechts: $df=1$, $F=20,212$, $p<0,001$) und der Regionen CA1 (links: $df=1$, $F=10,534$, $p=0,002$, rechts: $df=1$, $F=13,712$, $p<0,001$), CA2/3 (links: $df=1$, $F=20,979$, $p<0,001$, rechts: $df=1$, $F=15,410$, $p<0,001$) und CA4/DG (links: $df=1$, $F=16,254$, $p<0,001$, rechts: $df=1$, $F=15,233$, $p<0,001$) zeigten alle unabhängig vom Gesamthirnvolumen signifikante Werte.

4.3 Kindlicher Stress

Im nächsten Schritt untersuchten wir die Auswirkungen von kindlichem Stress auf die Volumina der Hirnstrukturen und die Subfelder des Hippocampus. Hierzu wurden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe der Probanden mit kindlichem Stress lag über, die Gruppe der Probanden ohne kindlichen Stress lag unter dem Cut off-Wert im Childhood Trauma Questionnaire. Diese Cut off-Werte waren in unserer Studie wie folgt definiert: In der Kategorie „Sexueller Missbrauch“ größer als acht, in der Kategorie „Psychische Vernachlässigung“ größer als 15, in der Kategorie „Physische Vernachlässigung“ größer als zwölf, in allen anderen Kategorien größer als zehn.

Tabelle 5 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Hirnstrukturen sowie p-Werte des Zusammenhangs von Volumen und kindlichem Stress der Studienteilnehmer mit und ohne kindlichem Stress. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm

	Mittelwert +/- SD Ohne kindlichen Stress	Mittelwert +/- SD Mit kindlichem Stress	p-Wert Kindlicher Stress
Thalamus links	8164,20 +/- 1117,17	8326,53 +/- 917,91	0,726
Thalamus rechts	7232,14 +/- 950,09	7380,89 +/- 630,01	0,883
Seitenventrikel links	6668,75 +/- 2825,01	6910,25 +/- 2711,52	0,810
Seitenventrikel rechts	6245,73 +/- 2489,05	6521,14 +/- 2720,13	0,976
Nucleus caudatus links	3677,94 +/- 452,65	3806,31 +/- 423,68	0,585
Nucleus caudatus rechts	3709,39 +/- 465,88	3829,74 +/- 417,95	0,698
Putamen links	5747,93 +/- 711,23	5809,21 +/- 703,80	0,314
Putamen rechts	5538,85 +/- 731,17	5600,43 +/- 594,47	0,242

Pallidum links	1563,62 +/- 228,84	1631,17 +/- 204,98	0,550
Pallidum rechts	1575,53 +/- 224,38	1600,16 +/- 185,34	0,521
Hippocampus links	4345,13 +/- 465,08	4421,30 +/- 344,20	0,750
Hippocampus rechts	4440,55 +/- 420,69	4536,05 +/- 396,35	0,946
Amygdala links	1628,46 +/- 207,02	1682,44 +/- 204,71	0,992
Amygdala rechts	1770,09 +/- 219,22	1812,40 +/- 210,24	0,884
Nucleus accumbens links	559,83 +/- 116,46	562,87 +/- 127,40	0,891
Nucleus accumbens rechts	601,81 +/- 116,25	620,37 +/- 96,55	0,955

Tabelle 6 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Hippocampussubfelder sowie p-Werte des Zusammenhangs von Volumen und kindlichem Stress der Studienteilnehmer mit und ohne kindlichem Stress. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1mm

	Mittelwert +/- SD Ohne kindlichen Stress	Mittelwert +/- SD Mit kindlichem Stress	p-Wert Kindlicher Stress
Präsubiculum links	473,12 +/- 59,37	483,44 +/- 54,60	0,713
Präsubiculum rechts	441,86 +/- 49,98	453,87 +/- 44,99	0,596
Subiculum links	714,94 +/- 80,52	654,13 +/- 64,38	0,526
Subiculum rechts	637,52 +/- 67,07	653,60 +/- 60,20	0,730
CA1 links	319,39 +/- 42,47	320,15 +/- 35,02	0,554
CA1 rechts	330,28 +/- 42,34	345,33 +/- 35,55	0,207
CA2/3 links	995,75 +/- 117,70	997,30 +/- 94,02	0,528
CA2/3 rechts	1028,30 +/- 121,82	1063,87 +/- 111,39	0,608
CA4/DG links	559,97 +/- 65,35	558,43 +/- 53,97	0,494
CA4/DG rechts	574,94 +/- 68,19	590,42 +/- 64,67	0,700
Fimbrien links	67,18 +/- 20,06	72,72 +/- 22,76	0,928
Fimbrien rechts	63,44 +/- 19,52	65,59 +/- 19,14	0,536

Die Variable kindlicher Stress wies in unseren Varianzanalysen keinerlei signifikante Auswirkungen auf die Volumina des Thalamus (links: $df=1$, $F=0,124$, $p=0,726$, rechts: $df=1$, $F=0,022$, $p=0,883$), der Seitenventrikel (links: $df=1$, $F=0,058$, $p=0,810$, rechts: $df=1$, $F=0,001$, $p=0,976$), des Nucleus caudatus (links: $df=1$, $F=0,275$, $p=0,601$, rechts: $df=1$, $F=0,030$, $p=0,862$), des Putamens (links: $df=1$, $F=1,025$, $p=0,314$, rechts: $df=1$, $F=1,391$, $p=0,242$), des Pallidums (links: $df=1$, $F=0,361$, $p=0,550$, rechts: $df=1$, $F=0,416$, $p=0,521$), des Hippocampus (links: $df=1$, $F=0,102$, $p=0,750$, rechts: $df=1$, $F=0,005$, $p=0,946$), der Amygdala (links: $df=1$, $F=0,000$, $p=0,992$, rechts: $df=1$, $F=0,022$, $p=0,884$) oder des Nucleus accumbens (links: $df=1$, $F=0,019$, $p=0,891$, rechts: $df=1$, $F=0,003$, $p=0,955$) auf.

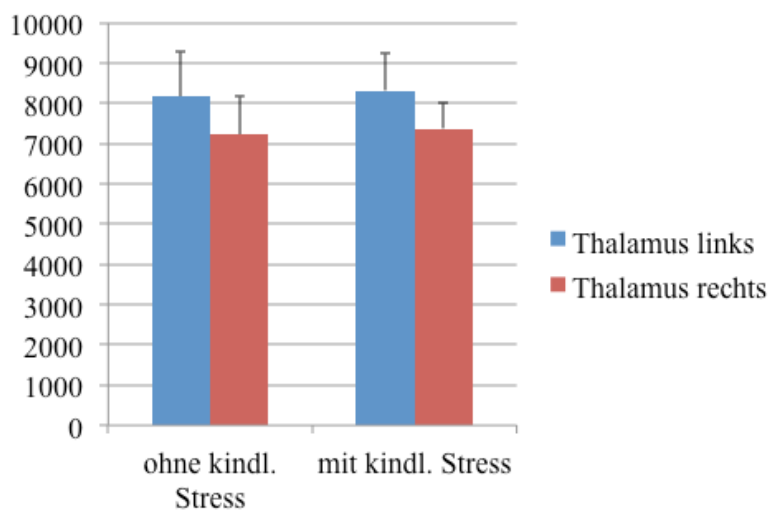


Abbildung 37 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Thalami von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,124$, $p=0,726$, rechts: $df=1$, $F=0,022$, $p=0,883$)

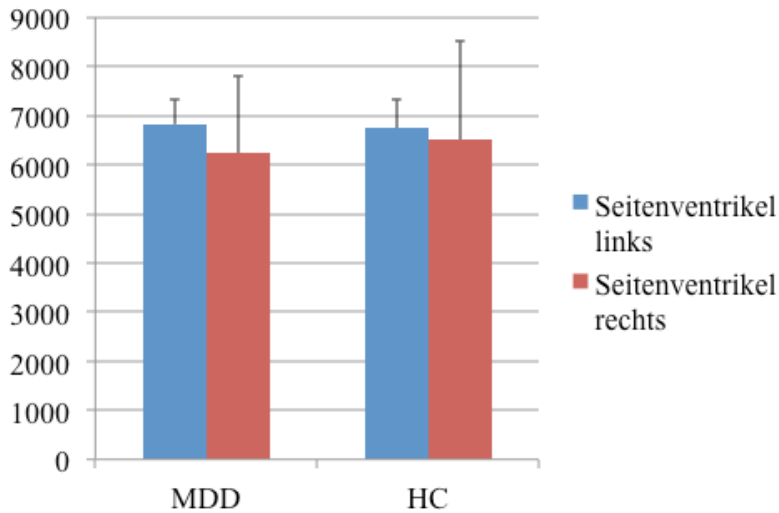


Abbildung 38 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Seitenventrikel von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,058$, $p=0,810$, rechts: $df=1$, $F=0,001$, $p=0,976$)

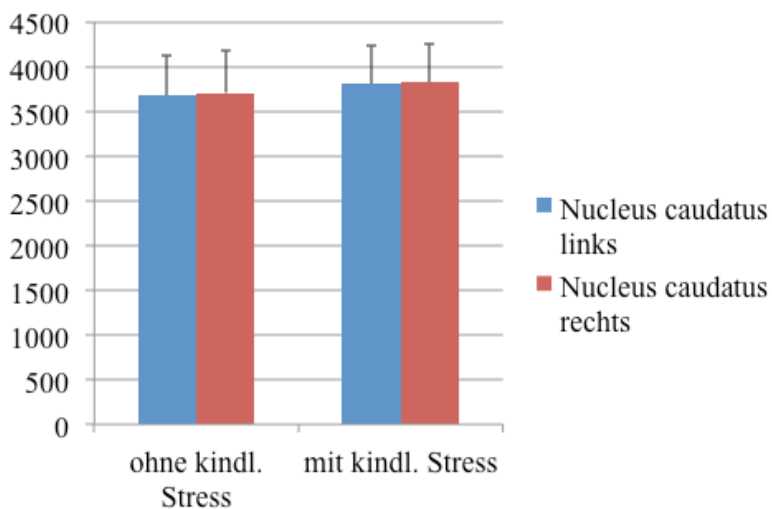


Abbildung 39 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Nuclei caudates von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,275$, $p=0,601$, rechts: $df=1$, $F=0,030$, $p=0,862$)

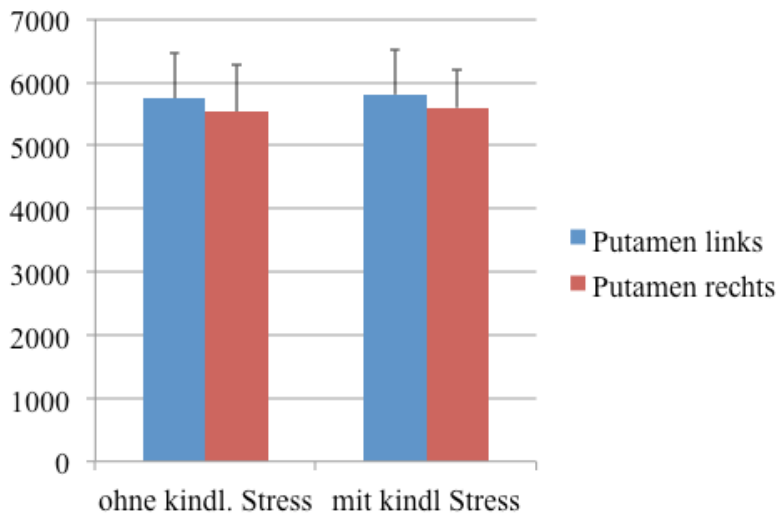


Abbildung 40 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Putamina von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=1,025$, $p=0,314$, rechts: $df=1$, $F=1,391$, $p=0,242$)

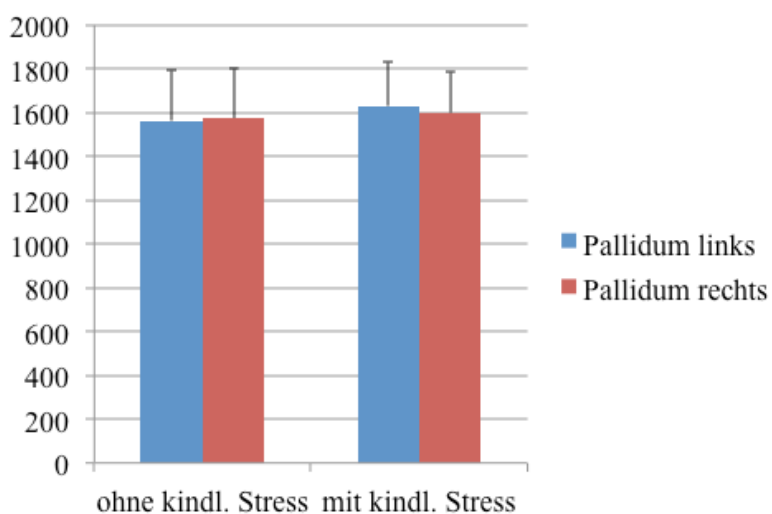


Abbildung 41 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Pallida von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,361$, $p=0,550$, rechts: $df=1$, $F=0,416$, $p=0,521$)

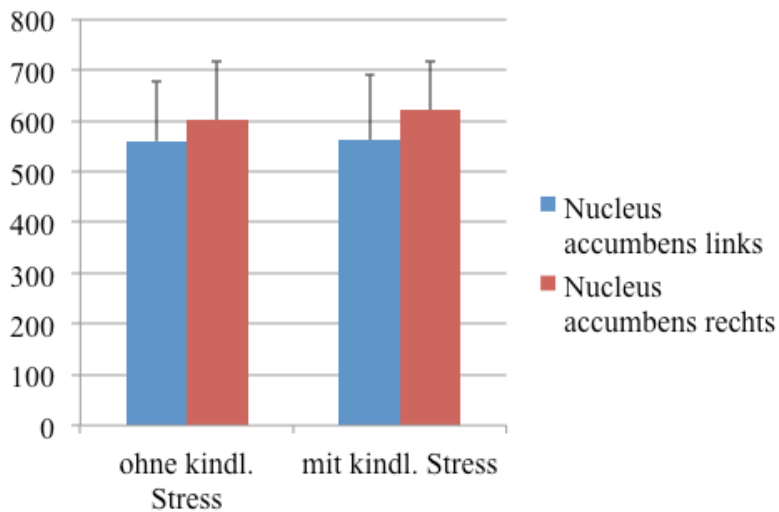


Abbildung 42 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Nuclei accumbens von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,019$, $p=0,891$, rechts: $df=1$, $F=0,003$, $p=0,955$)

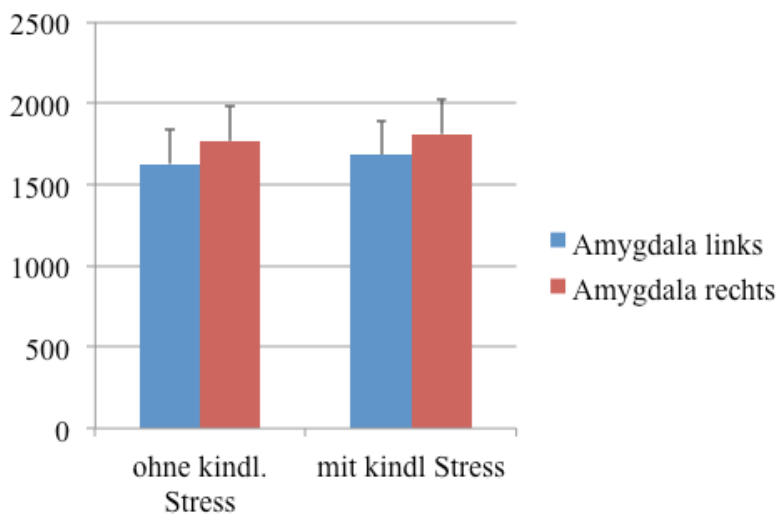


Abbildung 43 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Amygdalae von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,000$, $p=0,992$, rechts: $df=1$, $F=0,022$, $p=0,884$)

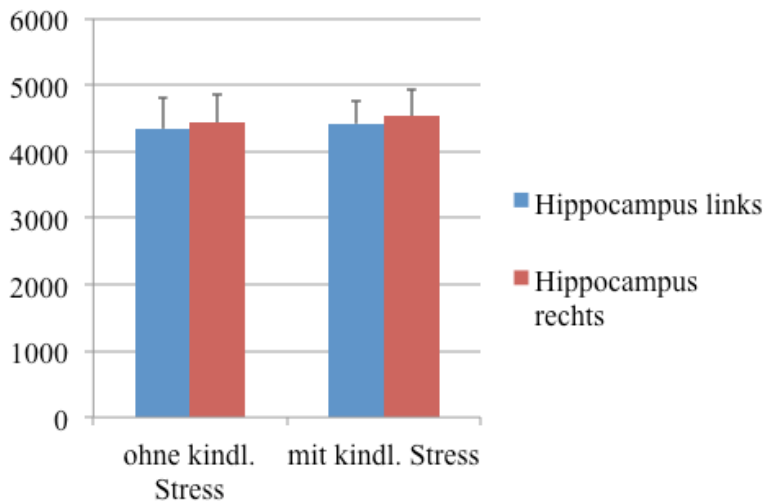


Abbildung 44 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Hippocampi von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,102$, $p=0,750$, rechts: $df=1$, $F=0,005$, $p=0,946$)

Die Interaktion zwischen kindlichem Stress und Diagnose zeigte im rechten Pallidum einen signifikanten Effekt (links: $df=1$, $F=0,008$, $p=0,931$ rechts: $df=1$, $F=4,800$, $p=0,032$), im rechten Nucleus caudatus zeichnete sich ein leichter Trend hinsichtlich dieser Interaktion ab (links: $df=1$, $F=1,667$, $p=0,201$, rechts: $df=1$, $F=3,365$, $p=0,071$). In den Volumina des Thalamus (links: $df=1$, $F=1,307$, $p=0,257$, rechts: $df=1$, $F=0,143$, $p=0,707$), der Seitenventrikel (links: $df=1$, $F=0,835$, $p=0,363$, rechts: $df=1$, $F=0,376$, $p=0,541$), des Putamens (links: $df=1$, $F=0,179$, $p=0,674$, rechts: $df=1$, $F=0,016$, $p=0,899$), des Nucleus accumbens (links: $df=1$, $F=0,054$, $p=0,817$, rechts: $df=1$, $F=1,434$, $p=0,234$), der Amygdala (links: $df=1$, $F=1,616$, $p=0,207$, rechts: $df=1$, $F=0,008$, $p=0,929$) und des Hippocampus (links: $df=1$, $F=0,278$, $p=0,599$, rechts: $df=1$, $F=0,296$, $p=0,588$) wurden bezüglich der Interaktion kindlicher Stress und Diagnose keinerlei signifikante Einflüsse zu verzeichnen.

Bei genauerer Betrachtung des Pallidumvolumens innerhalb der einzelnen Gruppen mit und ohne kindliche Stressbelastung hatten Alter und Geschlecht signifikante Effekte. In der Gruppe ohne kindlichen Stress zeigte sich kein signifikanter Effekt der Diagnose, wobei die Volumina bei Patienten kleiner waren als die der gesunden Teilnehmer (links: $df=1$, $F=0,266$, $p=0,609$, rechts: $df=1$, $F=1,917$, $p=0,174$). Das Alter der Probanden zeigte sowohl rechts als auch links einen signifikanten Zusammenhang auf (links: $df=1$, $F=7,183$, $p=0,011$, rechts: $df=1$, $F=6,643$, $p=0,014$), bezüglich des Geschlechtes war nur auf der rechten

Seite (links: $df=1$, $F=3,195$, $p=0,081$, rechts: $df=1$, $F=6,380$, $p=0,016$) ein signifikanter Zusammenhang zu sehen.

In der Gruppe mit kindlichem Stress fand sich ebenfalls kein signifikanter Effekt der Diagnose, wobei hier die Volumina bei Patienten rechts größer und links kleiner waren als die der Kontrollprobanden (links: $df=1$, $F=0,17$, $p=0,69$, rechts: $df=1$, $F=1,62$, $p=0,21$). Es zeigte sich hier hinsichtlich des Alters auf der linken Seite ein signifikanter Zusammenhang (links: $df=1$, $F=4,844$, $p=0,036$, rechts: $df=1$, $F=3,172$, $p=0,085$), zwischen den Geschlechtern waren die Pallidumvolumina auf beiden Seiten signifikant unterschiedlich (links: $df=1$, $F=6,276$, $p=0,018$, rechts: $df=1$, $F=7,019$, $p=0,013$), die Männer hatten signifikant größere Pallida als die Frauen.

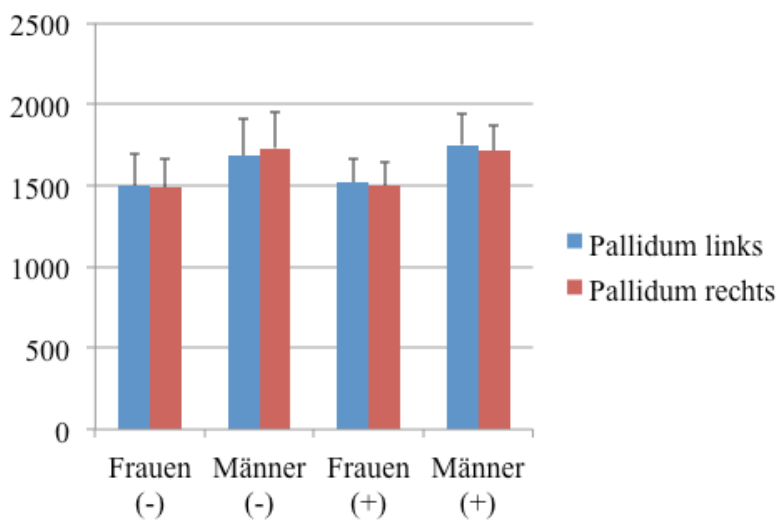


Abbildung 45 Pallidumvolumina von weiblichen und männlichen Probanden mit (+) und ohne (-) kindlichem Stress, signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Gruppe ohne Belastungen rechts (links: $df=1$, $F=3,195$, $p=0,081$, rechts: $df=1$, $F=6,380$, $p=0,016$), in der Gruppe mit Belastungen beidseits (links: $df=1$, $F=6,276$, $p=0,018$, rechts: $df=1$, $F=7,019$, $p=0,013$)

In den Volumina der Hippocampussubfelder Präsubiculum (links: $df=1$, $F=0,136$, $p=0,713$, rechts: $df=1$, $F=0,283$, $p=0,596$), Subiculum (links: $df=1$, $F=0,405$, $p=0,526$, rechts: $df=1$, $F=0,120$, $p=0,730$), CA1 (links: $df=1$, $F=0,354$, $p=0,554$, rechts: $df=1$, $F=1,617$, $p=0,207$), CA2/3 (links: $df=1$, $F=0,402$, $p=0,528$, rechts: $df=1$, $F=0,265$, $p=0,608$), CA4/DG (links: $df=1$, $F=0,472$, $p=0,494$, rechts: $df=1$, $F=0,149$, $p=0,700$) und Fimbrien (links: $df=1$, $F=0,008$, $p=0,928$, rechts: $df=1$, $F=0,386$, $p=0,536$) war beidseitig kein signifikanter Zusammenhang mit kindlichem Stress zu finden.

Ebenso hatte die Interaktion kindlicher Stress und Diagnose keinen signifikanten Effekt auf Volumina des Präsubiculum (links: $df=1$, $F=1,341$, $p=0,250$, rechts: $df=1$, $F=0,131$, $p=0,718$), des Subiculum (links: $df=1$, $F=1,249$, $p=0,267$, rechts: $df=1$, $F=0,020$, $p=0,889$), der Regionen CA1 (links: $df=1$, $F=0,071$, $p=0,791$, rechts: $df=1$, $F=0,078$, $p=0,781$), CA2/3 (links: $df=1$, $F=0,125$, $p=0,724$, rechts: $df=1$, $F=0,115$, $p=0,735$) und CA4/DG (links: $df=1$, $F=0,025$, $p=0,874$, rechts: $df=1$, $F=0,007$, $p=0,933$) sowie der Fimbrien (links: $df=1$, $F=0,396$, $p=0,531$, rechts: $df=1$, $F=0,403$, $p=0,527$).

4.4 Einflüsse der Faktoren Medikation, kumulative Krankheitsdauer und Krankheitsbeginn auf die Patientengruppe

In einem weiteren Untersuchungsschritt testeten wir unter Verwendung der Kovariaten Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen innerhalb der Patientengruppe die Einflüsse der Medikation auf die Volumina der subkortikalen Strukturen und Hippocampussubfelder. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Weiterhin untersuchten wir die Assoziation zwischen der kumulativen Krankheitsdauer der Patienten und den Volumina der subkortikalen Strukturen und der Hippocampussubfelder. Hier zeigte sich beidseitig ein positiv korrelierter signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Volumina des Nucleus caudatus (links: $r=0,618$, $p=0,003$, rechts: $r=0,555$, $p=0,009$), je länger die Krankheit andauerte, desto größer waren die Volumina der Nuclei caudates. Es ergaben sich keine weiteren signifikanten Zusammenhänge mit subkortikalen Strukturen oder Hippocampussubfeldern.

Ebenfalls waren keine signifikanten Assoziationen zwischen Krankheitsbeginn und Volumina der subkortikalen Strukturen oder Hippocampussubfeldern zu ersehen.

4.5 Epigenetik

4.5.1 Volumina der Hirnstrukturen und Hippocampussubfelder

Die Gruppe von Teilnehmern mit epigenetischen Daten umfasste 69 Probanden, davon waren 33 Patienten und 36 Kontrollprobanden. Zuerst testeten wir innerhalb dieser Untergruppe noch einmal die Einflüsse von Diagnose, Geschlecht und Alter auf die Hirnstrukturen und

Hippocampussubfelder, um die Ergebnisse der Untergruppe mit den Ergebnissen der Gesamtgruppe, beschrieben in 4.1 und 4.2, zu vergleichen.

Tabelle 7 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Hirnstrukturen und p-Werte des Zusammenhangs der Volumina mit der Diagnose in der Patienten- und der Kontrollgruppe mit epigenetischen Daten. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm

	Mittelwert +/- SD Patientengruppe	Mittelwert +/- SD Kontrollgruppe	p-Wert Diagnose
Seitenventrikel links	6415,03 +/- 2627,64	6367,17 +/- 2172,52	0,667
Seitenventrikel rechts	6064,60 +/- 2596,05	6052,77 +/- 2260,36	0,912
Nucleus caudatus links	3641,81 +/- 497,19	3768,91 +/- 430,19	0,665
Nucleus caudatus rechts	3709,07 +/- 485,56	3788,68 +/- 429,68	0,915
Thalamus links	8005,95 +/- 1069,71	8428,34 +/- 1094,91	0,688
Thalamus rechts	7078,01 +/- 728,37	7519,47 +/- 978,87	0,160
Putamen links	5807,34 +/- 761,45	5875,50 +/- 712,23	0,677
Putamen rechts	5551,02 +/- 657,36	5658,54 +/- 683,71	0,700
Pallidum links	1512,99 +/- 186,64	1629,61 +/- 230,71	0,425
Pallidum rechts	1542,47 +/- 139,65	1646,59 +/- 247,73	0,305
Hippocampus links	4349,23 +/- 358,93	4469,14 +/- 491,03	0,852
Hippocampus rechts	4458,44 +/- 393,78	4577,56 +/- 480,57	0,852
Amygdala links	1629,10 +/- 186,01	1640,81 +/- 220,63	0,434
Amygdala rechts	1795,39 +/- 195,85	1786,98 +/- 205,42	0,297
Nucleus accumbens links	554,24 +/- 114,16	594,39 +/- 127,47	0,533
Nucleus accumbens rechts	608,51 +/- 97,51	636,10 +/- 119,00	0,956

Tabelle 8 Mittelwerte und Standardabweichungen der Hippocampussubfelder und p-Werte des Zusammenhangs der Volumina mit der Diagnose in der Patienten- und der Kontrollgruppe mit epigenetischen Daten. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm

	Mittelwert +/- SD Patientengruppe	Mittelwert +/- SD Kontrollgruppe	p-Wert Diagnose
Präsubiculum links	489,56 +/- 54,04	476,70 +/- 72,92	0,049
Präsubiculum rechts	452,24 +/- 48,67	455,58 +/- 52,49	0,800
Subiculum links	647,20 +/- 59,41	662,72 +/- 91,10	0,750
Subiculum rechts	640,16 +/- 59,64	655,75 +/- 76,12	0,710
CA1 links	313,73 +/- 49,65	329,36 +/- 43,24	0,211
CA1 rechts	332,85 +/- 37,48	345,57 +/- 43,71	0,396
CA2/3 links	968,56 +/- 98,85	1047,61 +/- 127,33	0,001
CA2/3 rechts	1038,19 +/- 115,92	1076,06 +/- 148,60	0,384
CA4/DG links	545,89 +/- 55,61	582,21 +/- 64,88	0,008
CA4/DG rechts	576,75 +/- 58,78	597,64 +/- 77,98	0,337
Fimbrien links	70,42 +/- 25,94	69,89 +/- 23,97	0,170
Fimbrien rechts	62,14 +/- 21,79	65,69 +/- 18,21	0,491

Die Diagnose zeigte entsprechend der Ergebnisse in der Gesamtgruppe auch in der Untergruppe Epigenetik keinerlei signifikante Effekte auf die Volumina der großen Hirnstrukturen, sehr wohl jedoch auf einige Hippocampussubfelder: Das Präsubiculum (links: $df=1$, $F=4,018$, $p=0,049$, rechts: $df=1$, $F=0,064$, $p=0,800$) und die Regionen CA2/3 (links: $df=1$, $F=11,256$, $p=0,001$, rechts: $df=1$, $F=0,770$, $p=0,384$) und CA4/DG (links: $df=1$, $F=7,440$, $p=0,008$, rechts: $df=1$, $F=0,934$, $p=0,337$) zeigten jeweils auf der linken Seite signifikante Unterschiede.

Ebenso wie in der Gesamtgruppe hatte auch das Geschlecht in der Epigenetikgruppe einen signifikanten Effekt auf die Pallidumvolumina, jedoch im Gegensatz zur Gesamtgruppe nur auf der rechten Seite. (links: $df=1$, $F=3,059$, $p=0,086$, rechts: $df=1$, $F=6,257$, $p=0,016$). Die männlichen Probanden hatten rechts signifikant größere Pallida als die weiblichen Probanden. Auf die Hippocampussubfelder hatte das Geschlecht innerhalb der Epigenetikgruppe keine signifikanten Effekte. Die Fimbrien, die innerhalb der Gesamtgruppe beidseits signifikant beeinflusst waren vom Geschlecht der Probanden, zeigten in der Untergruppe links einen an

der Grenze liegenden signifikanten Zusammenhang und rechts nur einen leichten Trend (links: $df=1$, $F=3,985$, $p=0,050$, rechts: $df=1$, $F=3,599$, $p=0,062$).

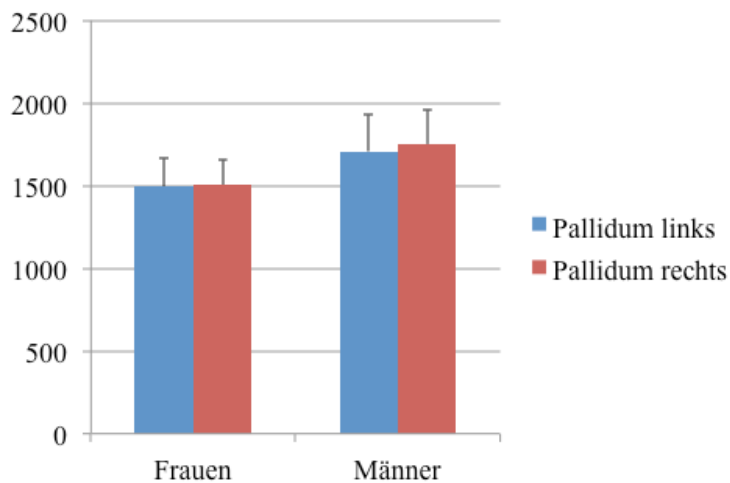


Abbildung 46 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Pallida von weiblichen und männlichen Probanden der Epigenetikgruppe, rechts signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern (links: $df=1$, $F=3,059$, $p=0,086$, rechts: $df=1$, $F=6,257$, $p=0,016$)

Hinsichtlich des Alters verzeichneten wir ebenso wie in der Gesamtgruppe der Teilnehmer signifikante Effekte auf die Volumina der Seitenventrikel (links: $df=$, $F=5,245$, $p=0,026$, rechts: $df=1$, $F=6,159$, $p=0,016$) auf beiden Seiten. Die Volumina des Nucleus accumbens (links: $df=1$, $F=6,357$, $p=0,014$, rechts: $df=1$, $F=2,664$, $p=0,108$) und des Pallidums (links: $df=1$, $F=5,693$, $p=0,021$, rechts: $df=1$, $F=1,519$, $p=0,223$) waren jeweils nur auf der linken Seite signifikant beeinflusst vom Alter der Probanden, in der Gesamtgruppe bestanden auch bei diesen beiden Strukturen beidseits signifikante Zusammenhänge. Das Putamen, das in der Gesamtgruppe ebenso beidseits signifikante Unterschiede hinsichtlich des Alters zeigte, war in der Epigenetikgruppe ohne signifikanten Effekt (links: $df=1$, $F=0,602$, $p=0,441$, rechts: $df=1$, $F=1,745$, $p=0,192$). Auch die meisten Volumina der Hippocampussubfelder waren nicht signifikant beeinflusst vom Alter der Studienteilnehmer, auch nicht die des Präsubiculum (links: $df=1$, $F=0,093$, $p=0,761$, rechts: $df=1$, $F=0,009$, $p=0,925$), die in der Gesamtgruppe rechts einen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter aufgewiesen hatten. Die Fimbrien zeigten jedoch wie innerhalb der Gesamtgruppe auf beiden Seiten einen signifikanten Einfluss durch das Alter der Probanden (links: $df=1$, $F=7,171$, $p=0,009$, rechts: $df=1$, $F=12,235$, $p=0,001$).

In der Epigenetikgruppe waren ebenso wie in der Gesamtgruppe der Studienteilnehmer bis auf die Volumina des Nucleus accumbens (links: $df=1$, $F=2,077$, $p=0,155$, rechts: $df=1$, $F=17,777$, $p=0,000$), welche nur auf der rechten Seite einen signifikanten Wert zeigten, alle Volumina der Hirnstrukturen unabhängig vom Gesamthirnvolumen signifikant, die des Thalamus (links: $df=1$, $F=17,586$, $p=0,000$, rechts: $df=1$, $F=18,175$, $p=0,000$), der Seitenventrikel (links: $df=1$, $F=9,786$, $p=0,003$, rechts: $df=1$, $F=8,559$, $p=0,005$), des Nucleus caudatus (links: $df=1$, $F=17,292$, $p=0,000$, rechts: $df=1$, $F=22,600$, $p=0,000$), des Putamens (links: $df=1$, $F=24,693$, $p=0,000$, rechts: $df=1$, $F=24,807$, $p=0,000$), des Pallidums (links: $df=1$, $F=7,267$, $p=0,009$, rechts: $df=1$, $F=13,021$, $p=0,001$), des Hippocampus (links: $df=1$, $F=26,351$, $p=0,000$, rechts: $df=1$, $F=28,762$, $p=0,000$) als auch der Amygdala (links: $df=1$, $F=15,339$, $p=0,000$, rechts: $df=1$, $F=6,440$, $p=0,014$). Die Hippocampusfelder zeigten ebenfalls fast ausnahmslos eine vom ICV unabhängige Signifikanz, sowohl die Volumina des Präsubiculum (links: $df=1$, $F=26,078$, $p=0,000$, rechts: $df=1$, $F=14,055$, $p=0,000$), des Subiculum (links: $df=1$, $F=27,524$, $p=0,000$, rechts: $df=1$, $F=26,630$, $p=0,000$) als auch die der Regionen CA1 (links: $df=1$, $F=9,181$, $p=0,004$, rechts: $df=1$, $F=15,549$, $p=0,000$), CA2/3 (links: $df=1$, $F=32,002$, $p=0,000$, rechts: $df=1$, $F=19,536$, $p=0,000$) und CA4/DG (links: $df=1$, $F=25,109$, $p=0,000$, rechts: $df=1$, $F=18,980$, $p=0,000$). Nur die Volumina der Fimbrien, die in der Gesamtgruppe bezüglich des ICV beidseits nicht signifikant waren, wiesen hier nur eine einseitige Signifikanz auf der rechten Seite auf (links: $df=1$, $F=3,190$, $p=0,079$, rechts: $df=1$, $F=4,098$, $p=0,047$).

4.5.2 Hippocampusvolumen und Methylierung des Serotonintransportergens

In den epigenetischen Analysen ging es wie bereits unter Punkt 2 beschrieben um die Bestimmung der Methylierung des Genabschnitts SLC6A4, die Promoterregion des Serotonintransportergens. Diese Region umfasst die CpG-Dinukleotide 5 bis 15, da diese am stärksten mit der Serotoninsynthese assoziiert sind, im Speziellen die CpG-Dinukleotide 5_6 sowie 11_12 (Booij et al. 2014).

Mithilfe von Regressionsanalysen testeten wir einige Zusammenhänge zwischen diversen unabhängigen und abhängigen Variablen innerhalb der Epigenetikgruppe. Der Methylierungsstatus bezieht sich hier stets auf den Genabschnitt der CpG-Dinukleotide 5 bis 15.

Tabelle 9 Regressionen 1 und 2. Mittelwerte, Standardabweichungen, Beta- und p-Werte der in den Regressionsanalysen verwendeten unabhängigen Variablen. Abhängige Variable: Methylierung des Serotonintransportergens. Signifikante p-Werte fett gedruckt. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm; Regression 1 ohne Hippocampusvolumen, Regression 2 unter Hinzunahme des Faktors Hippocampusvolumina

	Mittelwert +/- SD	Beta-/p-Wert 1	Beta-/p-Wert 2
Alter [Jahre]	37,41 +/- 11,42	0,330/ 0,006	0,332/ 0,005
Geschlecht	1,37 +/- 0,49	0,150/0,197	0,158/0,164
Missbrauch total	21,93 +/- 10,02	0,281/ 0,035	0,287/ 0,027
Diagnose	1,53 +/- 0,50	0,090/0,501	0,132/0,317
Hippocampusvolumen	6192,41 +/- 837,88		-0,243/ 0,041

Tabelle 10 Regressionen 3 und 4. Mittelwerte, Standardabweichungen, Beta- und p-Werte der in den Regressionsanalysen verwendeten unabhängigen Variablen. Abhängige Variable: Hippocampusvolumen. Signifikante p-Werte fett gedruckt. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm, Regression 3 ohne Methylierung, Regression 4 unter Hinzunahme des Faktors Methylierung

	Mittelwert +/- SD	Beta-/p-Wert 3	Beta-/p-Wert 4
Alter [Jahre]	37,41 +/- 11,42	0,009/0,946	0,101/0,445
Geschlecht	1,37 +/- 0,49	0,034/0,790	0,076/0,544
Missbrauch total	21,93 +/- 10,02	0,025/0,862	0,104/0,473
Diagnose	1,53 +/- 0,50	0,180/0,221	0,206/0,154
Methylierung	3,89 +/- 0,81		-0,281/ 0,041

In der ersten Regressionsanalyse (Regression 1) testeten wir die Einflüsse der Variablen Diagnose, Alter, Geschlecht und totaler Missbrauch auf die Methylierung des CpG-Dinukleotidabschnitts 5 bis 15 des Serotonintransportergens. Hier ergab sich das Modell betreffend ein Signifikanzwert von $p=0,009$ ($R=0,437$, $df=4$, $F=3,717$), die genannten Variablen hatten demnach gemeinsam einen signifikanten Effekt auf die Methylierung des Dinukleotidabschnitts. In der Betrachtung der Einzeleinflüsse der Variablen auf die Methylierung war das Alter positiv korreliert ($r=0,312$, $Beta=0,33$), die Genabschnitte älterer Probanden wiesen eine höhere Methylierung auf. Das Alter hatte auch im Einzelnen einen

signifikanten Einfluss ($p=0,006$), genau wie der totale Missbrauchswert der Teilnehmer, auch dieser zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Methylierung und war positiv korreliert ($r=0,251$, $Beta=0,281$, $p=0,035$), je höher der Missbrauchswert der Probanden, desto mehr Methylierung lag vor. Auch das Geschlecht wies eine positive Korrelation auf ($r=0,172$, $Beta=0,150$, $p=0,197$), hatte aber alleine keinen signifikanten Effekt auf die Methylierung. Negativ mit der abhängigen Variable korreliert war in dieser Regression nur die Diagnose ($r=-0,091$, $Beta=0,090$, $p=0,501$), auch hier lag kein für sich allein signifikanter Einfluss vor. In einem weiteren Schritt wurde das Hippocampusvolumen in die Regressionsanalyse eingeschlossen (Regression 2), hierbei ergab sich nun ein Signifikanzwert des Modells von $p=0,003$ ($R=0,494$, $df=5$, $F=4,006$). Auch das Hippocampusvolumen spielt demnach eine signifikante Rolle in Bezug auf die Methylierung des Serotonintransportergens, es hatte für sich allein ebenfalls einen signifikanten Effekt und war negativ mit der Methylierung korreliert ($r=-0,229$, $Beta=-0,234$, $p=0,041$), das heißt je kleiner das Hippocampusvolumen, desto höher die Methylierung am Serotonintransportergen. Beta- und Signifikanzwerte der um das Hippocampusvolumen erweiterten Regressionsanalyse sind in Tabelle 9 dargestellt.

In der nächsten Regressionsanalyse (Regression 3) verwendeten wir das Hippocampusvolumen als abhängige Variable und betrachteten die Einflüsse von Alter, Geschlecht, Diagnose und Missbrauch. Hier ergab sich kein starker Zusammenhang ($R=0,176$) und kein signifikanter Effekt der unabhängigen Variablen auf das Hippocampusvolumen ($p=0,734$, $df=4$, $F=0,503$). Weder Alter ($p=0,946$), Geschlecht ($p=0,790$), Diagnose ($p=0,221$) noch Missbrauch ($p=0,862$) wiesen im Einzelnen signifikante Zusammenhänge auf. Alter ($r=-0,028$, $Beta=0,009$) und Missbrauch ($r=-0,058$, $Beta=0,025$) waren negativ mit dem Hippocampusvolumen korreliert, je älter die Probanden beziehungsweise je höher ihr Missbrauchswert, desto kleiner waren ihre Hippocampusvolumina. Eine positive Korrelation zeigten Geschlecht ($r=0,055$, $Beta=0,034$) und Diagnose ($r=0,171$, $Beta=0,180$).

Auch nach Einschluss des Methylierungsstatus des Serotonintransportergens in die Regression (Regression 4) war kein signifikanter Effekt des Gesamtmodells auf das Hippocampusvolumen zu sehen ($p=0,277$, $df=5$, $F=1,297$, $R=0,308$), für sich allein hatte der Methylierungsstatus der Patienten jedoch einen signifikanten Einfluss auf das Hippocampusvolumen ($p=0,041$, $Beta=-0,281$), es lag eine negative Korrelation vor ($r=-0,229$), sodass Probanden mit höherer Methylierung am Serotonintransportgen signifikant

kleinere Hippocampusvolumina hatten. Beta- und Signifikanzwerte der um den Methylierungsstatus erweiterten Regressionsanalyse sind Tabelle 10 zu entnehmen.

4.5.3 Zusammenhänge der Volumina der Hirnstrukturen mit Epigenetik

In weiteren Korrelationsanalysen untersuchten wir die Korrelationen zwischen den einzelnen Hirnstrukturen und Hippocampussubfeldern und der Methylierung des Serotonintransportergens, sowohl in der Gesamtgruppe der Probanden mit epigenetischen Daten, als auch innerhalb der Patienten- und Kontrollgruppe.

4.5.3.1 Gesamtgruppe Epigenetik

Tabelle 11 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hirnstrukturen und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Gesamtgruppe Epigenetik. Signifikante p-Werte fett gedruckt.

	r-Wert / p-Wert CpG 5 bis 15	r-Wert / p-Wert CpG 5_6	r-Wert / p-Wert CpG 11_12
Seitenventrikel links	0,156 / 0,203	0,161 / 0,190	0,098 / 0,426
Seitenventrikel rechts	0,100 / 0,419	0,087 / 0,483	0,103 / 0,404
Thalamus links	-0,160 / 0,230	-0,170 / 0,201	-0,123 / 0,359
Thalamus rechts	-0,105 / 0,429	-0,031 / 0,815	-0,105 / 0,429
Nucleus caudatus links	-0,202 / 0,135	-0,204 / 0,132	-0,099 / 0,468
Nucleus caudatus rechts	-0,097 / 0,482	-0,102 / 0,459	0,023 / 0,867
Putamen links	-0,145 / 0,266	-0,142 / 0,276	-0,060 / 0,647
Putamen rechts	-0,232 / 0,072	-0,241 / 0,061	-0,119 / 0,362
Pallidum links	-0,225 / 0,086	-0,108 / 0,417	-0,221 / 0,092
Pallidum rechts	-0,221 / 0,092	-0,170 / 0,198	-0,152 / 0,249
Hippocampus links	-0,249 / 0,039	-0,278 / 0,021	-0,277 / 0,021
Hippocampus rechts	-0,217 / 0,073	-0,236 / 0,051	-0,233 / 0,054
Amygdala links	-0,076 / 0,531	-0,066 / 0,586	-0,051 / 0,673
Amygdala rechts	-0,137 / 0,260	-0,155 / 0,200	-0,029 / 0,813
Nucleus accumbens links	-0,089 / 0,466	-0,162 / 0,183	0,082 / 0,501
Nucleus accumbens rechts	-0,196 / 0,107	-0,164 / 0,179	-0,090 / 0,461

Tabelle 12 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hippocampussubfelder und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Gesamtgruppe Epigenetik. Signifikante p-Werte fett gedruckt.

	r-Wert / p-Wert CpG 5 bis 15	r-Wert / p-Wert CpG 5_6	r-Wert / p-Wert CpG 11_12
CA1 links	-0,265 / 0,026	-0,236 / 0,047	-0,257 / 0,030
CA1 rechts	-0,088 / 0,467	-0,134 / 0,265	-0,136 / 0,260
CA2/3 links	-0,227 / 0,057	-0,240 / 0,043	-0,168 / 0,163
CA2/3 rechts	-0,175 / 0,144	-0,231 / 0,053	-0,158 / 0,188
CA4/DG links	-0,256 / 0,031	-0,251 / 0,035	-0,226 / 0,058
CA4/DG rechts	-0,155 / 0,198	-0,181 / 0,131	-0,178 / 0,137
Subiculum links	-0,164 / 0,173	-0,179 / 0,136	-0,184 / 0,125
Subiculum rechts	-0,149 / 0,214	-0,169 / 0,160	-0,138 / 0,253
Präsubiculum links	-0,157 / 0,192	-0,186 / 0,121	-0,188 / 0,117
Präsubiculum rechts	-0,163 / 0,174	-0,141 / 0,241	-0,116 / 0,335
ICV	-0,120 / 0,319	-0,109 / 0,365	-0,056 / 0,642

Es ergaben sich einige signifikante Korrelationen bezüglich des Methylierungsstatus des Serotonintransportergens. Das Volumen des linken Hippocampus zeigte sowohl auf dem Gesamtgenabschnitt CpG 5 bis 15 ($p=0,039$), als auch auf den Teilabschnitten CpG 5_6 ($p=0,021$) und 11_12 ($p=0,021$) signifikant negative Korrelationen, Probanden mit kleineren Hippocampi hatten somit eine höhere Methylierung. Im rechten Hippocampus lagen keine signifikanten Korrelationen vor, jedoch negativ korrelierte Trends, sowohl in CpG 5 bis 15 ($p=0,073$) als auch in 5_6 ($p=0,051$) und 11_12 ($p=0,054$). In der linken CA1-Region waren in allen Gesamt- und den Teilgenabschnitten signifikante negative Korrelationen sichtbar (5_15: $p=0,026$, 5_6: $p=0,047$, 11_12: $p=0,030$). Ähnlich verhielt es sich mit der linken CA2/3-Region, hier war CpG 5_6 signifikant negativ korreliert ($p=0,043$), CpG 11_12 und CpG 5 bis 15 ($p=0,057$) zeigte einen negativen Trend, dadurch hatten auch hier Teilnehmer mit den kleineren Volumina eine höhere Methylierung am Gen. Die rechte Region CA2/3 zeigte nur an CpG 5_6 einen Trend zur negativen Korrelation ($p=0,053$). Die linke CA4/DG-Region wies sowohl im Gesamtgenabschnitt ($p=0,031$), als auch in CpG 5_6 ($p=0,035$) signifikant negative Korrelationen auf. CpG 11_12 zeigte einen negativ korrelierten Trend

($p=0,058$). Weiterhin testeten wir den Zusammenhang zwischen Methylierungsstatus und Gesamthirnvolumen, hier lag jedoch keine signifikante Korrelation vor. Sämtliche genaue Korrelationswerte nach Pearson und Signifikanzwerte der einzelnen Hirnstrukturen und Hippocampusfelder sind in den Tabellen 11 und 12 beschrieben.

4.5.3.2 Patientengruppe Epigenetik

Tabelle 13 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hirnstrukturen und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Patientengruppe Epigenetik

	r-Wert / p-Wert CpG 5 bis 15	r-Wert / p-Wert CpG 5_6	r-Wert / p-Wert CpG 11_12
Seitenventrikel links	0,200 / 0,281	0,352 / 0,052	0,020 / 0,916
Seitenventrikel rechts	0,134 / 0,417	0,269 / 0,143	0,037 / 0,845
Thalamus links	-0,11 / 0,959	-0,135 / 0,511	0,077 / 0,710
Thalamus rechts	-0,049 / 0,808	0,046 / 0,820	-0,040 / 0,843
Nucleus caudatus links	-0,036 / 0,865	0,032 / 0,881	0,021 / 0,922
Nucleus caudatus rechts	0,029 / 0,890	0,145 / 0,490	0,122 / 0,560
Putamen links	-0,052 / 0,793	-0,002 / 0,991	-0,048 / 0,808
Putamen rechts	-0,050 / 0,802	-0,076 / 0,700	-0,001 / 0,997
Pallidum links	0,039 / 0,848	0,159 / 0,429	-0,114 / 0,572
Pallidum rechts	-0,098 / 0,636	-0,018 / 0,928	-0,065 / 0,746
Hippocampus links	-0,155 / 0,397	-0,183 / 0,315	-0,243 / 0,181
Hippocampus rechts	-0,140 / 0,445	-0,109 / 0,554	-0,199 / 0,275
Amygdala links	0,073 / 0,693	0,127 / 0,489	0,021 / 0,908
Amygdala rechts	-0,179 / 0,328	-0,028 / 0,881	-0,204 / 0,262
Nucleus accumbens links	0,046 / 0,806	-0,005 / 0,979	0,177 / 0,341
Nucleus accumbens rechts	-0,062 / 0,739	-0,058 / 0,758	0,037 / 0,845

Tabelle 14 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hippocampussubfelder und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Patientengruppe Epigenetik

	r-Wert / p-Wert CpG 5 bis 15	r-Wert / p-Wert CpG 5_6	r-Wert / p-Wert CpG 11_12
CA1 links	-0,241 / 0,177	-0,221 / 0,216	-0,275 / 0,122
CA1 rechts	-0,062 / 0,730	-0,153 / 0,395	-0,133 / 0,461
CA2/3 links	-0,273 / 0,124	-0,188 / 0,294	-0,249 / 0,162
CA2/3 rechts	-0,163 / 0,364	-0,118 / 0,514	-0,242 / 0,174
CA4/DG links	-0,323 / 0,067	-0,208 / 0,247	-0,335 / 0,056
CA4/DG rechts	-0,220 / 0,218	-0,131 / 0,467	-0,319 / 0,071
Subiculum links	-0,134 / 0,458	-0,106 / 0,556	-0,187 / 0,297
Subiculum rechts	-0,143 / 0,429	-0,084 / 0,642	-0,133 / 0,461
Präsubiculum links	-0,053 / 0,768	-0,030 / 0,870	-0,123 / 0,496
Präsubiculum rechts	-0,107 / 0,555	0,065 / 0,718	-0,095 / 0,600
ICV	0,020 / 0,912	0,109 / 0,547	0,002 / 0,992

Innerhalb der Patientengruppe mit epigenetischen Daten waren keine signifikanten Zusammenhänge zu sehen, lediglich die linke CA4-Region zeigte negativ korrelierte Trends in CpG 5 bis 15 ($p=0,067$) und 11_12 ($p=0,056$), auf der rechten Seite nur bei CpG 11_12 ($p=0,071$). Außerdem war bezüglich des linken Ventrikels auf dem Genteilabschnitt 5_6 ein leichter positiver Trend zu verzeichnen ($p=0,052$), bei Patienten mit größeren Ventrikeln bestand demnach ein Trend zu höherer Methylierung. Beim rechten Ventrikel und der rechten CA4/DG-Region sowie bei allen anderen Hirnstrukturen waren keine signifikanten Korrelationen mit dem Methylierungsstatus des Serotonintransportergens zu verzeichnen. Das Gesamthirnvolumen zeigte auch hier wie in der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation mit der Methylierung. Genaue Korrelations- und Signifikanzwerte der einzelnen Strukturen und Hippocampussubfelder sind den Tabelle 13 und 14 zu entnehmen.

4.5.3.3 Kontrollgruppe Epigenetik

Tabelle 15 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hirnstrukturen und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Kontrollgruppe Epigenetik. Signifikante p-Werte fett gedruckt.

	r-Wert / p-Wert CpG 5 bis 15	r-Wert / p-Wert CpG 5_6	r-Wert / p-Wert CpG 11_12
Seitenventrikel links	0,123 / 0,481	0,000 / 0,998	0,146 / 0,403
Seitenventrikel rechts	0,084 / 0,630	-0,049 / 0,778	0,198 / 0,254
Thalamus links	-0,255 / 0,174	-0,205 / 0,276	-0,208 / 0,270
Thalamus rechts	-0,126 / 0,509	-0,098 / 0,607	-0,055 / 0,772
Nucleus caudatus links	-0,331 / 0,074	-0,388 / 0,034	-0,151 / 0,426
Nucleus caudatus rechts	-0,220 / 0,251	-0,333 / 0,077	-0,046 / 0,814
Putamen links	-0,224 / 0,226	-0,262 / 0,154	-0,049 / 0,795
Putamen rechts	-0,394 / 0,028	-0,399 / 0,026	-0,164 / 0,379
Pallidum links	-0,447 / 0,013	-0,306 / 0,100	-0,276 / 0,139
Pallidum rechts	-0,337 / 0,069	-0,303 / 0,103	-0,144 / 0,448
Hippocampus links	-0,349 / 0,040	-0,404 / 0,016	-0,253 / 0,143
Hippocampus rechts	-0,276 / 0,109	-0,342 / 0,044	-0,226 / 0,191
Amygdala links	-0,190 / 0,267	-0,207 / 0,226	-0,086 / 0,618
Amygdala rechts	-0,100 / 0,561	-0,247 / 0,147	0,087 / 0,613
Nucleus accumbens links	-0,193 / 0,259	-0,300 / 0,076	0,081 / 0,639
Nucleus accumbens rechts	-0,343 / 0,041	-0,319 / 0,058	-0,091 / 0,596

Tabelle 16 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hippocampussubfelder und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Kontrollgruppe Epigenetik. Signifikante p-Werte fett gedruckt.

	r-Wert / p-Wert CpG 5 bis 15	r-Wert / p-Wert CpG 5_6	r-Wert / p-Wert CpG 11_12
CA1 links	-0,317 / 0,060	-0,314 / 0,062	-0,190 / 0,268
CA1 rechts	-0,109 / 0,525	-0,150 / 0,381	-0,093 / 0,591

CA2/3 links	-0,192 / 0,262	-0,308 / 0,068	-0,055 / 0,749
CA2/3 rechts	-0,175 / 0,306	-0,313 / 0,063	-0,078 / 0,652
CA4/DG links	-0,208 / 0,224	-0,320 / 0,057	-0,094 / 0,586
CA4/DG rechts	-0,102 / 0,555	-0,220 / 0,196	-0,064 / 0,711
Subiculum links	-0,195 / 0,254	-0,252 / 0,138	-0,146 / 0,395
Subiculum rechts	-0,151 / 0,380	-0,236 / 0,165	-0,112 / 0,514
Präsubiculum links	-0,265 / 0,119	-0,330 / 0,050	-0,226 / 0,186
Präsubiculum rechts	-0,209 / 0,222	-0,305 / 0,070	-0,124 / 0,473
ICV	-0,251 / 0,139	-0,334 / 0,047	-0,043 / 0,805

Innerhalb der Kontrollgruppe waren zahlreiche signifikante Zusammenhänge der Volumina der Hirnstrukturen mit dem SLC6A4-Genabschnitt zu finden, die ausnahmslos negativ korreliert waren. Der linke Nucleus caudatus zeigte im Teilabschnitt CpG 5_6 ($p=0,034$) eine signifikante Korrelation, im Gesamtabschnitt CpG 5 bis 15 ($p=0,074$) einen Trend auf. Ebenso war auf Genabschnitt CpG 5_6 des rechten Nucleus caudatus ein leichter Trend zu sehen ($p=0,077$). Weiterhin waren auch die Volumina der rechten Putamina stark signifikant mit der Methylierung korreliert, sowohl in CpG 5_6 ($p=0,026$) als auch im Gesamtabschnitt CpG 5 bis 15 ($p=0,028$). Der Methylierungsstatus hing ebenfalls signifikant zusammen mit den Volumina der linken Pallida ($p=0,013$) an CpG 5_6, rechts zeigte sich am gleichen Genabschnitt ein Trend ($p=0,069$). Die Volumina des Hippocampus zeigten ebenso signifikante Zusammenhänge links an CpG 5_6 ($p=0,016$) sowie am Gesamtgenabschnitt 5 bis 15 ($p=0,040$), rechts nur an CpG 5_6 ($p=0,044$). Außerdem wies der rechte Nucleus accumbens an Abschnitt 5_6 ($p=0,058$) einen Trend und an Abschnitt 5 bis 15 ($p=0,041$) eine signifikante Korrelation auf. In den Hippocampussubfeldern waren ebenfalls einige Effekte zu verzeichnen, in den Regionen des Cornu ammonis lagen zahlreiche Trends vor. Die linke CA1-Region zeigte einen Trend sowohl in CpG 5_6 ($p=0,062$), als auch in CpG 5 bis 15 ($p=0,060$), rechts war nur in Abschnitt 5_6 ($p=0,063$) ein Trend zu verzeichnen. CA2/3 ($p=0,068$) und CA4/DG ($p=0,057$) zeigten jeweils auf der linken Seite Trends in CpG 5_6 auf, CA2/3 auch auf der rechten Seite ($p=0,063$). Zuletzt hatte auch das linke Präsubiculum an CpG 5_6 einen gerade signifikanten Effekt auf die Methylierung ($p=0,050$), auf der rechten Seite zeigte sich im gleichen Genabschnitt ein Trend ($p=0,070$). Für das Gesamthirnvolumen war hier ein signifikanter Effekt auf die Methylierung an CpG 5_6 ($p=0,047$) gegeben. Signifikanz- und Korrelationswerte für alle Strukturen sind in den Tabellen 15 und 16 aufgeführt.

4.6 Einflüsse der Faktoren Medikation, kumulative Erkrankungsdauer und Krankheitsbeginn auf die Methylierung des Serotonintransportergens

Hinsichtlich der Faktoren Medikation, kumulative Erkrankungsdauer und Krankheitsbeginn unserer depressiven Probanden zeigten sich keine signifikanten Assoziationen mit dem Methylierungsstatus des Serotonintransportergens. Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen wurden als Kovariaten verwendet. Patienten, die ein SSRI einnahmen wiesen durchschnittlich die höchste Methylierungsrate auf, gefolgt von den Patienten ohne regelmäßige Medikation. Patienten, die unter dualer antidepressiver Medikation standen, zeigten den geringsten Methylierungsstatus. Der Krankheitsbeginn zeigte eine negative Korrelation auf, Patienten mit früherem Krankheitsbeginn hatten einen höheren Methylierungsstatus ($r=-0,053$, $p=0,775$). Eine negative Korrelation konnte auch für die kumulative Erkrankungsdauer gezeigt werden, hier war die längere Erkrankungsdauer mit geringeren Methylierungsanteilen korreliert ($r=-0,046$, $p=0,807$).

5 Diskussion

5.1 FreeSurfer als Programm zur automatischen Berechnung der Volumina

Die Volumina der Hirnstrukturen wurden in der Studie durch das Segmentierungsprogramm FreeSurfer errechnet. Wie bereits unter 2.4.2 ersichtlich ist FreeSurfer ein potentes Programm zur genauen Erfassung und Zuordnung jedes einzelnen Voxels der subkortikalen Hirnstrukturen (Fischl 2012), ebenso der makroskopisch nicht sichtbaren Subfelder des Hippocampus (Van Leemput et al. 2009). Diese automatische bedeutet im Vergleich zur manuellen Berechnung der Volumina eine enorme Zeitersparnis sowie die sichere dreidimensionale Erfassung der einzelnen Voxel, welche bei der Betrachtung durch das menschliche Auge nicht in diesem Maße garantiert sein kann, bedingt durch die Schnitfführung und die Zweidimensionalität magnetresonanztomographischer Bilder. In einem weiteren Schritt prüften wir die Ergebnisse aus FreeSurfer mit Matlab, hier wurden die Ergebnisse mit Systembildern verglichen (siehe 3.4.3). Zur Sicherung der Ergebnisse der Berechnungen bewerteten wir anschließend jedes einzelne Bild noch einmal manuell, um potentielle fehlerhafte Kennzeichnungen der Strukturen durch das Programm zu erkennen (siehe 3.4.4). Mit diesen beiden Prüfschritten versuchten wir Fehler in der Berechnung der Volumina, die wir später für die statistischen Berechnungen verwendeten, bestmöglich zu minimieren. Kleinste Ungenauigkeiten entstehen in den automatischen Berechnungen mit FreeSurfer durch die Begrenzung auf die kleinstmögliche Volumeneinheit eines Voxels, Volumina kleinerer Einheiten werden durch FreeSurfer nicht erfasst (Fischl 2012).

5.2 Einfluss von MDD auf die Gehirnmorphologie

5.2.1 Subkortikale Strukturen und MDD

Die veränderte Gehirnmorphologie im Rahmen depressiver Erkrankungen ist seit Langem Gegenstand der medizinischen Forschung. In unserer Studie konnten wir bei der Analyse der für die Kovariaten Alter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen korrigierten subkortikalen Strukturen keine signifikanten Unterschiede der Volumina der untersuchten Hirnstrukturen Seitenventrikel, Thalamus, Amygdala, Pallidum, Putamen, Nucleus accumbens, Hippocampus und Nucleus caudatus zwischen an MDD erkrankten und gesunden Studienteilnehmern feststellen. Hinsichtlich des Hippocampus waren im Rahmen der Subfeldanalyse jedoch sowohl rechts als auch links signifikante Unterschiede zu sehen, die Patienten hatten signifikant kleinere Hippocampusvolumina als die gesunden

Kontrollprobanden. Dieser Unterschied zwischen den beiden Analysen könnte auf eine noch größere Genauigkeit der Erfassung der komplexen Hippocampusformation durch die Subfeldanalyse zurückzuführen sein, weshalb wir bezüglich des Hippocampus die Ergebnisse aus der Subfeldanalyse verwendeten. Diese geringeren Hippocampusvolumina depressiver Patienten bestätigen die Ergebnisse zahlreicher vorausgehender Studien wie beispielsweise in den Reviews von Lorenzetti et al. (2009) und den Metaanalysen von Koolschijn et al. (2009) oder Arnone et al. (2012) beschrieben. Auch die Metaanalyse der ENIGMA Working Group, an der wir teilhaben, macht diese Unterschiede deutlich. Die Hippocampi der an MDD erkrankten Probanden zeigten eine durchschnittliche Volumenreduktion von 1,2 % im Gegensatz zu den gesunden Probanden, insbesondere der Krankheitsbeginn vor dem 21. Lebensjahr sowie häufige depressive Episoden begünstigen diese Volumenreduktion (Schmaal et al. 2015). Die Verringerung des Volumens wird häufig mit der Hypothese, dass erhöhte Glukokortikoidspiegel bei chronischer Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Achse zu Gehirnatrophie durch Downregulation von Wachstumsfaktoren inklusive des BDNF (brain-derived neurotrophic factor) führen, in Verbindung gebracht (Campbell und Macqueen 2004). Der Hippocampus ist hierbei durch seine hohe Dichte an Glukokortikoidrezeptoren und seine wichtige Rolle im Rückkopplungsmechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Achse in besonderem Maße betroffen (Sapolsky et al. 1984). In einer Studie von Frodl et al. (2012) wurde eine Assoziation zwischen einer verminderten Expression glukokortikoidinduzierter Gene und kleineren Hippocampi depressiver Patienten festgestellt, was diese Hypothese unterstreicht.

Die Frage, ob die Verminderung des hippocampalen Volumens eine Folge der Depression ist oder ein kleineres Hippocampusvolumen für die Erkrankung prädisponiert, ist noch nicht geklärt. Ergebnisse aus längerfristigen Studien, die zeigen, dass das Hippocampusvolumen im Krankheitsverlauf abnimmt und unter für die dem Lebensalter entsprechenden Normwerte abfällt (Frodl et al. 2008) sowie die Tatsache, dass Patienten mit frühem Krankheitsbeginn vergleichsweise geringere Hippocampusvolumina aufweisen (Schmaal et al. 2015, Caetano et al. 2007), sprechen für eine zunehmende Verkleinerung des Hippocampusvolumens im Laufe der Erkrankung. Die Metaanalyse von McKinnon et al. (2009) verzeichnete eine signifikante Volumenreduktion im Hippocampus nur bei Patienten, deren Erkrankung seit mindestens zwei Jahren besteht, was diese Hypothese ebenfalls unterstreicht. Eine Arbeit von Whittle et al. (2014) zeigt jedoch, dass abnorme volumetrische Veränderungen im Hippocampus einer depressiven Erkrankung vorausgehen können und Sämann et al. (2013) sowie Soriano-Mas et al. (2011) fanden bei Patienten mit vergleichsweise kleinen Hippocampi ein deutlich

verzögertes Ansprechen auf Antidepressiva vor. Amico (2011) fand weiterhin bei gesunden Probanden mit an Depression erkrankten Angehörigen ersten oder zweiten Grades auf der rechten Seite kleinere Hippocampusvolumina vor als bei Probanden ohne familiäre Vorbelastung. Diese Erkenntnisse sprechen wiederum dafür, dass ein geringeres Hippocampusvolumen einen Risikofaktor für eine Erkrankung an MDD beziehungsweise einen langfristig schwereren Krankheitsverlauf darstellt (Frodl et al. 2008). An welchem Platz in der Chronik der Major Depressive Disorder die Reduktion des Hippocampusvolumens einzuordnen ist oder ob sie gar zu mehreren Zeitpunkten eine Rolle spielt, liegt außerhalb des Rahmens unserer Studie, diese Frage wird aber sicher weiterhin Gegenstand der medizinisch-psychiatrischen Forschung sein.

Nicht bestätigen konnten wir die Ergebnisse einiger vorausgehender Studien hinsichtlich signifikant unterschiedlicher Amygdalavolumina zwischen erkrankten und gesunden Probanden: Hier wurden sowohl Volumenzunahmen der Amygdalae in beiden Hemisphären (van Eijndhoven et al. 2009, Frodl et al. 2002), als auch Volumenreduktionen (Hickie et al. 2007, Kronenberg et al. 2009) verzeichnet. Das durchschnittliche Amygdalavolumen in unserer Studie war innerhalb der Patientengruppe größer als das der Kontrollprobanden, mit p-Werten von 0,603 auf der linken und von 0,286 auf der rechten Seite lag jedoch ein deutlich nichtsignifikanter Wert und auch kein Trend zu signifikanten Unterschieden vor. Auch in der ENIGMA-Metaanalyse konnten nach zahlreichen Gegenüberstellungen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Amygdalavolumens festgestellt werden (Schmaal et al. 2015), genau wie in der Metaanalyse von Hamilton et al. 2008. Hamilton et al. zeigten eine signifikante Vergrößerung der Amygdalae bei Patienten, die unter antidepressiver Therapie standen, dies konnte die ENIGMA-Metaanalyse jedoch nicht bestätigen.

Im Bereich des Striatums konnten wir im Gegensatz zu den bereits erwähnten Metaanalysen von Arnone et al. (2012) und Koolschijn et al. (2009) keine signifikanten Volumenänderungen, weder bezüglich der Putamina noch der Nuclei caudates, feststellen. Die Unterschiede könnten mit unserer Fallzahl zusammenhängen. Die Effekte sind eventuell zu klein, als dass sie bei 49 versus 49 Personen signifikant gefunden werden können. Unsere Poweranalyse vor der Durchführung der Studie hatte allerdings gezeigt, dass ein 5 %-Unterschied zwischen den Volumina zwischen den Gruppen bei 20 versus 20 Personen zu finden gewesen wäre. Wir hatten 49 versus 49 Personen eingeschlossen, um weitere Effekte wie beispielsweise von Alter und Geschlecht mit errechnen zu können, sowie auch um kleinere Effekte darstellen zu können.

5.2.2 Hippocampussubfelder und MDD

In der Analyse der Volumina der Hippocampussubfelder fanden wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Diagnose Major Depressive Disorder und einer Volumenreduktion in der jeweils linken CA2/3- und CA4/DG-Region des Hippocampus. Dieses Ergebnis wird durch andere Arbeiten wie die von Huang et al. (2013), Malykhin und Coupland (2015) oder Travis et al. (2015) bestätigt, die ebenfalls signifikant kleinere CA2/3- und CA4/DG-Regionen bei depressiven Patienten verzeichneten.

Aus der Analyse stellt sich natürlich die Frage nach dem Hintergrund der unterschiedlich ausgeprägten Volumenänderungen in den einzelnen Subfeldern. Laut der Studie von Bannermann et al. (2004) spielt der dorsale Teil des Hippocampus eine wichtige Rolle in Lern- und Gedächtnisprozessen, der ventrale Teil vorrangig in Prozessen angstbezogenen Verhaltens. In Tierversuchen wurde die Bedeutung der Subfelder CA3 und Gyrus dentatus für Gedächtnis, im Speziellen Konsolidierung und Wiedererkennung, gezeigt (Mueller et al. 2011). Die Episodenhäufigkeit zeigte in der Studie von Wisse et al. (2015) keine signifikanten Auswirkungen auf die Volumina der Subfelder, mit Ausnahme des Subiculum, hier wurden kleinere Volumina bei Patienten mit einer größeren Episodenhäufigkeit beobachtet. Interessanterweise wurde von Mueller und Weiner (2009) eine Aussparung der Subfelder CA3 und des Gyrus dentatus von Veränderungen im Rahmen des Morbus Alzheimer entdeckt, was für eine Krankheitsspezifität der Veränderungen in den hippocampalen Subfeldern spricht. Es ergibt sich die Annahme, dass die Sensitivität auf bestimmte Einflüsse in den einzelnen Hippocampussubfeldern unterschiedlich ausgeprägt sein könnte, was Anstoß zu weiterer Erforschung der Funktionen der Subfelder gibt.

5.3 Einflüsse des Geschlechtes auf die Gehirnmorphologie

5.3.1 Subkortikale Strukturen und Geschlecht

Hinsichtlich des Geschlechtes konnten wir beidseitig signifikant größere Pallida der Männer feststellen. Generell wird dem Pallidum eine wichtige Rolle in Belohnungssystem und innerem Antrieb zugeschrieben (Smith et al. 2009). Weitere Untersuchungen mittels Positronenemissionstomographie an Männern hatten gezeigt, dass sexuelle Erregung zu erhöhter Aktivität im Pallidum führt (Rauch et al. 1999). Eine Studie an einer monogamen südamerikanischen Springaffenart zeigte einen erhöhten Glukosemetabolismus in den Pallida männlicher Affen, wenn sie mit ihrer Partnerin zusammen gehalten wurden (Bales et al. 2007). Dies suggeriert, dass das Pallidum bei Männern in höherem Maße in emotionale und

sexuelle Vorgänge involviert sein könnte als bei Frauen. Durch die vermehrte Aktivität könnte die Neurogenese und damit das Volumen des Pallidums gesteigert werden, was unseren Volumenunterschied zwischen den Geschlechtern erklären würde.

5.3.2 Hippocampussubfelder und Geschlecht

Wir fanden ein signifikant höheres Fimbrienvolumen bei unseren männlichen als bei unseren weiblichen Probanden. Dies kann die Studie von Krogsrud et al. (2014) nicht bestätigen, hier wurden nicht in den Fimbrien, jedoch in Präsubiculum, Subiculum, CA1, CA2/3 und CA4/DG größere Volumina bei Männern verzeichnet, was bei uns nicht der Fall war. Die Unterschiede könnten auf den Versuchsbedingungen basieren, in Krogsruds Studie wurden 244 gesunde Personen zwischen vier und 22 Jahren untersucht, die Geschlechtsunterschiede zeigten sich hier vorrangig bei Versuchspersonen unter 13 Jahren. Dies unterscheidet sich stark von unseren 98 Probanden zwischen 18 und 65 Jahren, die zur Hälfte gesund und an MDD erkrankt waren. Ähnliche Ergebnisse wie die von Krogsrud et al. lieferte die Studie von Tamnes et al. (2014), lediglich die Präsubiculumvolumina waren hier nur auf der linken Seite signifikant unterschiedlich zwischen Frauen und Männern. Tamnes et al. untersuchten 85 gesunde Personen zwischen acht und 21 Jahren, somit lag das Alter der Probanden deutlich unter dem unserer Studie, eine depressive Erkrankung lag jedoch ebenfalls bei keinem von Tamnes' Studienteilnehmern vor. Die Interpretation unserer geringeren Fimbrienvolumina bei den männlichen Probanden fällt somit schwer, jedoch stellt die genaue Erfassung der Fimbrienstruktur aufgrund ihres sehr geringen Volumens und ihrer komplexen Figur für jedes Segmentationsprogramm sicher eine große Herausforderung dar.

5.4 Einflüsse des Alters auf die Gehirnmorphologie

5.4.1 Subkortikale Strukturen und Alter

Als weiteren Einflussfaktor auf die Gehirnmorphologie untersuchten wir das Alter der Probanden, hier fanden wir jeweils beidseitig einen signifikanten Effekt des Alters auf die Seitenventrikel, das Putamen, den Nucleus accumbens und das Pallidum vor. Die Seitenventrikel waren positiv korreliert, die anderen genannten Strukturen jeweils negativ. Ältere Probanden hatten demnach signifikant größere Seitenventrikelvolumina bei signifikant kleineren Volumina in Pallidum, Putamen und Nucleus accumbens. Auch der Nucleus caudatus zeigte auf der rechten Seite einen leichten Trend zu kleinerem Volumen ($p=0,059$).

Subkortikale Volumenänderungen im Zusammenhang mit dem Alter sind bekannt, eine signifikante Veränderung aller subkortikalen Strukturen zeigte sich bei Walhovd et al. (2005), mit Ausnahme des Pallidums und des vierten Ventrikels. Diese Ergebnisse überschneiden sich zum Teil mit den unseren, Unterschiede könnten hier wiederum in der Zusammenstellung der Teilnehmer liegen, Walhovd et al. bezogen 73 gesunde Probanden zwischen 20 und 88 Jahren in ihre Studie ein, wogegen unsere Probanden zwischen 18 und 65 Jahre alt waren und damit die Altersspanne in unserer Stichprobe geringer ist. Die Volumenzunahme der Ventrikel mit dem Alter ist eine gängige Annahme, wie 1994 in der Arbeit von Pfefferbaum et al. dargestellt. Eine Volumenverringernug in Nucleus accumbens und Nucleus caudatus bestätigt ebenfalls die Studie von Jernigan et al. (2001), hier wurde zusätzlich eine starke Verkleinerung des Hippocampusvolumens im Alter verzeichnet. Insbesondere die Verkleinerung des Putamens mit zunehmendem Alter untersuchten und bestätigten McDonald et al. 1991. Diese Zusammenschau von Veränderungen subkortikaler Strukturen und der Ventrikel verdeutlicht die physiologischen Alterungsprozesse des Gehirns. Es zeichnet sich generell eine Vergrößerung der Ventrikel bei gleichzeitiger Verkleinerung subkortikaler Strukturen ab (Tamnes et al. 2013). Dies könnte für eine generalisierte natürliche Atrophie der Hirnsubstanz mit zunehmendem Alter sprechen, die Ventrikelvergrößerung findet eventuell reaktiv zum Ausgleich dieser Veränderungen statt. Die Heterogenität in den Ergebnissen der unterschiedlichen erwähnten Arbeiten könnten auf Versuchsaufbau, Teilnehmerzahlen und Auswahlkriterien zurückzuführen sein.

5.4.2 Hippocampussubfelder und Alter

Einen signifikanten Einfluss des Alters fanden wir in den Volumina des Präsubiculum rechts, in der unter 4.2 durchgeführten Korrelationsanalyse sogar beidseits sowie in den Volumina der Fimbrien ebenfalls beidseits. In beiden Fällen lag eine negative Korrelation vor, ältere Probanden hatten dementsprechend kleinere Volumina. Dies wird durch die Arbeit von Tamnes et al. (2013) bestätigt, weiterhin wurden dort signifikante bilaterale Effekte in den Volumina von CA2/3, CA4/DG und Subiculum verzeichnet, CA1 nur unilateral in der linken Hemisphäre. Wie bereits bezüglich der subkortikalen Strukturen erwähnt wurden in Tamnes' Studie 85 gesunde Personen zwischen acht und 21 Jahren in einem zeitlichen Abstand von zwei Jahren zweimal untersucht. Somit liegen im Vergleich zu unserer Studie unterschiedliche Versuchsbedingungen vor, was die Unterschiede zwischen den Ergebnissen erklären könnte. Andere Beobachtungen machten Krogsrud et al. (2014). In ihrer Studie an 244 gesunden Probanden zwischen vier und 22 Jahren stellten sie bis zum Alter von 15 Jahren

eine signifikante Volumenzunahme in allen Hippocampussubfeldern fest, im Alter über 15 Jahren wurden keine signifikanten Volumenveränderungen mehr verzeichnet.

5.5 Kindlicher Stress

5.5.1 Subkortikale Strukturen und kindlicher Stress

Der Faktor frühkindlicher Stress zeigte keine signifikanten Effekte auf die Volumina der subkortikalen Strukturen.

Die Auswirkungen von Stresserlebnissen in der Kindheit stellen seit Langem Gegenstand vieler Untersuchungen dar, mit vielfältigen Ergebnissen. Liao et al. (2013) stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen kindlichem Missbrauch und größeren Volumina des linken Thalamus in Patienten mit generalisierter Angststörung fest. Lim et al. (2014) verzeichneten in beiden Hemisphären mit kindlichem Missbrauch assoziierte Volumenreduktionen diverser subkortikaler Strukturen. Die Verkleinerung des Hippocampusvolumens im Speziellen bei Probanden mit Missbrauchseignissen in der Kindheit stellten Frodl et al. 2013 fest. Landré et al. (2010) verzeichneten wiederum keine subkortikalen Volumenunterschiede zwischen Frauen mit chronischer Posttraumatischer Belastungsstörung nach sexuellem Missbrauch und Kontrollprobandinnen.

In anderen Studien wurde kindlicher Missbrauch mit einer Risikoerhöhung für zahlreiche psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Borderline-Persönlichkeitsstörung, Posttraumatische Belastungsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), dissoziative Störungen und Substanzmissbrauch (Teicher et al. 2002) sowie generell mit früherem Krankheitsbeginn, schwereren Verläufen und geringerer Ansprache auf Therapie in Verbindung gebracht (Nemeroff et al. 2003, Nanni et al. 2012, Post et al. 2015). Betrachtet man die Vielfalt an signifikanten Funden in Bezug auf frühkindlichen Missbrauch fällt es schwer diesbezüglich eine einheitliche Hypothese zu formulieren. Angesichts dieser Zusammenschau hat Stress in der Kindheit mit großer Wahrscheinlichkeit Einfluss auf die strukturelle Entwicklung des Gehirns, hinsichtlich genauer Erkenntnisse bezüglich unterschiedlicher Auswirkungen verschiedener Arten von Stress auf einzelne Strukturen besteht jedoch noch viel Forschungsspielraum für zukünftige Studien. Dass wir in unserer Studie keine signifikanten Ergebnisse vorfanden kann der Zahl und Auswahl unserer Teilnehmer geschuldet sein. Zudem ist an dieser Stelle die generelle Fehlerträchtigkeit der nachträglichen Erfassung von Stressereignissen in der Kindheit zu erwähnen, da negative

Erlebnisse im Kindesalter zu späteren Lebenszeitpunkten häufig verdrängt und dementsprechend verharmlost werden (Williams 1994, Shaffer et al. 2008).

5.5.2 Hippocampussubfelder und kindlicher Stress

Ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang fanden wir zwischen kindlichem Missbrauch und den Subfeldvolumina, im Gegensatz zur Studie von Teicher et al. (2012), die diesbezüglich signifikante Volumenreduktionen in CA2/3 und CA4/DG nachweist. Dies passt gut zu den Ergebnissen von McEwen et al. (2002), die besonderen Einfluss von chronischem Stress auf die Morphologie der Subfelder CA3 und Gyrus dentatus aufzeigen. Die Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten im unterschiedlichen Studienaufbau liegen. Teicher et al. verwendeten zusätzlich zu dem auch von uns verwendeten Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) den Adverse Childhood Experience Questionnaire (ACE) zur Erhebung kindlicher Stresserlebnisse. Ebenso lagen deutliche Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen vor, Teicher et al. untersuchten 193 Personen zwischen 18 und 25 Jahren und stammten mehrheitlich aus gebildeten Mittelklassefamilien, unsere 98 Probanden waren zwischen 18 und 65 Jahren alt und gehörten keinem einheitlichen Bildungsniveau an. Grundsätzlich ist der Hippocampus wie bereits beschrieben eine sehr stress- und glukokortikoidsensible Region des Gehirns (McEwen et al. 2000, 2002), was eine Beeinflussung seiner Subfelder durch Stressereignisse plausibel erscheinen lässt. Da unsere Ergebnisse jedoch keine signifikante Beziehung zwischen kindlichem Stress und der subkortikalen Struktur des Hippocampus aufzeigen ist ein solches Ergebnis bezüglich der Subfelder naheliegend.

Darüberhinaus wurden unsere Ergebnisse bezüglich der Veränderungen in den Hippocampussubfeldern zur Testung diverser weiterer Zusammenhänge verwendet. So zeigte eine Studie von Frodl et al. (2014) darauf aufbauend einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Volumina der Subfelder CA2/3 und CA4/DG und geringerer Expression des glukokortikoidinduzierten Gens SGK1 auf, was den bereits erwähnten Einfluss von Stress auf den Hippocampus auf die Hippocampussubfelder überträgt.

5.5.3 Interaktion aus kindlichem Stress und Diagnose

Die Interaktion aus kindlichem Missbrauch und Diagnose zeigte im rechten Pallidumvolumen einen signifikanten Zusammenhang auf. Wir untersuchten das Pallidumvolumen zusätzlich einzeln innerhalb der Teilnehmergruppen mit und ohne kindliche Stresserlebnisse.

Innerhalb der Gruppe ohne kindlichen Missbrauch wiesen die Patienten kleinere Pallidumvolumina auf als Gesunde, signifikante Werte lagen jedoch nicht vor. Das Alter hatte hier in beiden Hemisphären einen signifikanten Einfluss, ältere Probanden hatten kleinere Pallidumvolumina. Im rechten Pallidum wiesen die Männer signifikant größere Volumina auf als die Frauen.

Innerhalb unserer Probandengruppe mit kindlichem Missbrauch in der Vergangenheit waren die Volumina der Patienten links kleiner und rechts größer als die der Gesunden, signifikante Werte wurden nicht erreicht. Das Alter hatte hier nur links einen signifikanten Einfluss, das Geschlecht auf beiden Seiten, auch hier zeigten die Männer größere Volumina.

Die wichtige Rolle des Pallidums im Belohnungs- und Motivationssystem sowie in zahlreichen weiteren hedonistischen Belangen wurde bereits erwähnt (Smith et al. 2009, Pecina et al. 2006) und lässt eine Volumenverringerung im Rahmen depressiver Erkrankungen und Missbrauchserlebnissen logisch erscheinen. Dieser Zusammenhang erreicht in unserer Studie nur in der Interaktion von kindlichem Stress und Diagnose MDD signifikante Werte, was für ein Zusammenwirken verschiedener Faktoren auf die Entwicklung einer depressiven Erkrankung oder verringerter subkortikaler Volumina spricht und auf das Pallidum als wichtige Struktur hinsichtlich langfristiger Auswirkungen emotionaler und traumatischer Geschehnisse hinweist.

Die Zusammenhänge zwischen Alter, Geschlecht und Volumenveränderungen im Pallidum wurden unter 4.3 bereits erörtert, leicht abweichende Ergebnisse in der hier durchgeführten Messung könnten auf die relativ kleine Fallzahl in den Berechnungen innerhalb der hier verwendeten Gruppen zurückzuführen sein, ebenso die untypische Vergrößerung der Pallidumvolumina in den rechten Hemisphären der Patienten, die kindlichen Missbrauch erfahren hatten.

5.6 Zusammenhänge mit der Methylierung des Serotonintransportergens

5.6.1 Einflüsse auf die Methylierung und das Hippocampusvolumen

Den zweiten großen Teil unserer Studie stellten die Untersuchungen innerhalb unseres Patientenkollektivs dar, das sich zur genetischen Testung anhand von Blutproben bereit erklärt hatte, die Zusammenhänge diverser Faktoren mit der Methylierung des Serotonintransportergens (SLC6A4) aufzeigen sollten. Zu Beginn testeten wir innerhalb dieser Untergruppe unserer Studienteilnehmer, wie vorher innerhalb der Gesamtgruppe, die Einflüsse von Diagnose, Alter und Geschlecht auf die subkortikalen Strukturen und

Hippocampussubfelder, wobei wir größtenteils die gleichen Effekte vorfanden wie innerhalb der Gesamtgruppe. Kleine Unterschiede sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die geringere Fallzahl von 69 statt 98 Personen zurückzuführen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die genauen Werte den Erläuterungen unter 4.5.1 zu entnehmen.

Hinsichtlich der epigenetischen Untersuchungen fanden wir jeweils einen unabhängigen signifikanten Zusammenhang zwischen der Methylierung des Gens, dem Alter der Probanden, kindlichem Missbrauch und Hippocampusvolumen der linken Hemisphäre. Alter und Missbrauch waren jeweils positiv mit der Methylierung korreliert, ältere sowie Probanden, die in der Kindheit Missbrauch erfahren hatten, wiesen einen höheren Methylierungsanteil auf. Das Hippocampusvolumen war negativ korreliert, geringere Volumina waren somit mit höherer Methylierung assoziiert. Dieser Zusammenhang zwischen Missbrauch in der Kindheit und höherer Methylierung des SLC6A4-Gens zu späteren Lebenszeitpunkten steht im Einklang mit vorausgehenden Studien (Frodl et al. 2010a, Beach et al. 2010, van Ijzendoorn et al. 2010). Ebenfalls die Assoziation zwischen höherer Methylierung und signifikant kleineren Hippocampusvolumina wird durch frühere Ergebnisse bestätigt (Wang et al. 2012). In der Arbeit von Frodl et al. (2010a) wurde weiterhin gezeigt, dass Kindesmissbrauch sowohl in Kombination mit gewissen Polymorphismen dieses Gens, als auch unabhängig vom Genotyp Auswirkungen auf das Hippocampusvolumen hat. Dies legt nahe, dass die Methylierung des Serotonintransportergens ein grundlegender physiologischer Mechanismus in der Interaktion zwischen Umweltfaktoren wie Stress und der Genetik sein könnte, um das Hippocampusvolumen zu beeinflussen. Laut Booij et al. (2015) führen Störungen im Serotoninstoffwechsel zu volumetrischen Veränderungen in subkortikalen Strukturen, die Methylierung des Gens könnte somit ebenfalls Einfluss auf das Serotonin in seiner neurotrophen Funktion haben. Durch eine solche Einschränkung der Neurogenese wird auch die inhibierende hippocampale Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse vermindert, was auf Dauer zu einer Überaktivität der diesen und damit wiederum zu einer chronisch erhöhten Stresssituation führen kann (Mahar et al. 2014).

Zu einem anderen Ergebnis bezüglich Hippocampusvolumen und Methylierung kommen Dannlowski et al. (2014), hier lag eine signifikant positive Korrelation vor. Ein kleineres Hippocampusvolumen war demnach mit geringerer Methylierung assoziiert. Hier lagen jedoch einige grundlegende Unterschiede zu unserer Studie vor: Dannlowskis Teilnehmergruppe bestand aus 194 gesunden Probanden und es wurde die Voxel-based Morphometry (VBM) zur Segmentierung der MRT-Aufnahmen verwendet, außerdem wurde die Methylierung der AluJb-Region untersucht, ein Genabschnitt, der außerhalb des von uns

untersuchten Abschnitts liegt. Diese Unterschiede könnten auf eine Genspezifität der Methylierung beziehungsweise unterschiedliche Effekte von Einflussfaktoren auf verschiedene Genloki hinweisen.

Die Tatsache, dass wir in unseren Untersuchungen keine signifikante Assoziation zwischen Methylierungsstatus und der Diagnose MDD feststellen konnten unterstreicht die Hypothese, dass ein hoher Methylierungsanteil zwar einen Risikofaktor darstellt, jedoch weitere biologische und soziale sowie protektive Faktoren in der Entwicklung der Depression ebenfalls eine Rolle spielen (Booij et al. 2013).

Das Alter unserer Probanden war mit dem Methylierungsstatus signifikant positiv korreliert. Dies ist insofern sehr interessant, als dass Heyn et al. in ihrer Studie 2012 eine das ganze Genom betreffende höhere Methylierung bei Neugeborenen als bei Hundertjährigen vorfanden. Devlin et al. stellten 2010 eine signifikante Assoziation zwischen vermehrter depressiver Stimmung der Mutter im zweiten Schwangerschaftstrimenon und erhöhter Methylierung des SLC6A4-Promoters in peripheren Blutzellen sowohl bei der Mutter als auch beim neugeborenen Kind fest. Dies legt unter Einbeziehung unserer Ergebnisse nahe, dass der Zusammenhang zwischen Alter und DNA-Methylierung genspezifisch ist.

Das Geschlecht der Probanden zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Methylierung auf, die männlichen Teilnehmer hatten durchschnittlich höhere Methylierungsanteile, die jedoch nicht im signifikanten Bereich lagen. Die Hippocampusvolumina der Männer waren durchschnittlich größer als die der Frauen, auch hier bestand jedoch keine Signifikanz.

Unter Verwendung unserer Ergebnisse wurde in einer weiteren aufbauenden Studie ein signifikant-negativer Einfluss der Interaktion zwischen den Faktoren Kindesmissbrauch und Vorhandensein des Val66Met-Allels im BDNF (brain-derived neurotrophic factor) auf die Volumina von CA2/3 und CA4/DG festgestellt. Träger des homozygoten Val-Allels wiesen hier keine kleineren Volumina auf (Frodl et al. 2014). Auch hierin liegt ein weiterer Hinweis auf die Multifaktorialität der Veränderungen.

5.6.2 Einflüsse auf die einzelnen Genabschnitte

In unserem letzten Analyseschritt untersuchten wir die Zusammenhänge zwischen den Volumina der subkortikalen Strukturen und Hippocampussubfelder und der Methylierung der einzelnen Abschnitte des Serotonintransportergens. Hierbei fokussierten wir uns auf die CpG-Gensequenz 5 bis 15 und innerhalb dieser Sequenz im Speziellen auf die Abschnitte 5_6 und 11_12, da diese in in-vivo-Messungen als die am stärksten mit der 5-HT-Synthese

assoziierten Abschnitte gelten (Wang et al. 2012). Innerhalb der Gesamtgruppe unserer Probanden mit epigenetischen Daten fanden wir stets negativ korrelierte signifikante Assoziationen zwischen den jeweils linken Volumina von Hippocampus, CA1, CA2/3 und CA4/DG mit dem Gesamtabschnitt sowie CpG 5_6, in der linken CA1-Region zusätzlich mit CpG 11_12. Innerhalb der Gruppe an Kontrollprobanden mit vorhandener Epigenetik fanden wir ebenfalls durchgehend negativ korrelierte signifikante Zusammenhänge der Volumina von Nucleus caudatus links, Putamen rechts, Hippocampus beidseits, Nucleus accumbens rechts und Präsubiculum links mit dem Gesamtgenabschnitt CpG 5 bis 15. Die Teilabschnitte CpG 5_6 und CpG 11_12 waren im Einzelnen mit keiner Struktur signifikant assoziiert. Keine signifikanten Zusammenhänge ergaben sich innerhalb der Patientengruppe mit epigenetischen Daten, hier zeigte sich lediglich ein Trend zu kleineren CA4/DG-Volumina am Gesamtgenabschnitt ($p=0,067$) sowie an CpG 11_12 ($p=0,056$). Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die genauen Angaben und Werte zu den signifikanten Einflüssen auf die einzelnen Genabschnitte dem Abschnitt 4.5.3 und den Tabellen 11 bis 16 zu entnehmen. Diese Ergebnisse unserer Korrelationsanalyse bestätigen unsere These zum Zusammenhang geringerer Volumina mit der Methylierung des Serotonintransportergens, die signifikanten Ergebnisse zeigten ausnahmslos kleinere Volumina bei höherem Methylierungsstatus. Welche Rolle genau die unterschiedliche Methylierung an den einzelnen Loci des Genabschnitts SCL6A4 hat, ist zum aktuellen Zeitpunkt schwer zu interpretieren. Die bereits erwähnte Studie von Dannlowski et al. (2014) zeigt abweichende Ergebnisse bezüglich der Methylierung der AluJb-Region des Gens und Frodl et al. (2010a) zeigten Zusammenhänge zwischen Genpolymorphismen und kindlichem Missbrauch und dem Hippocampusvolumen auf. In der Zusammenschau dieser Erkenntnisse liegt die Vermutung nahe, dass nicht nur die gesamte Methylierung des SLC6A4-Gens, sondern auch die der einzelnen Abschnitte eine spezifische Rolle als Folge oder für die Ätiologie der Depression spielt. Denkbar wären hierbei unterschiedliche Auswirkungen diverser Einflussfaktoren auf die verschiedenen Genloki innerhalb des Serotonintransportergens, dies liegt jedoch außerhalb unseres Studienrahmens und gibt Anstoß zu weitergehenden Untersuchungen auf diesem Gebiet.

5.6.3 Einflüsse von Medikation, Krankheitsbeginn und kumulativer Krankheitsdauer

5.6.4 Volumetrische Einflüsse

Die Medikation der Patienten wies keine Zusammenhänge mit den Volumina der subkortikalen Strukturen oder Hippocampussubfelder auf. Soriano-Mas et al. (2011) fanden

wie bereits unter 5.2.1 beschrieben ein verzögertes Ansprechen auf Antidepressiva bei Patienten mit kleineren hippocampalen Volumina vor. Ebenfalls stellten Frodl et al. (2004) einen ungünstigeren Krankheitsverlauf im Zusammenhang mit geringeren Hippocampusvolumina fest. In unserer Studie zeigten Patienten mit dualer Medikation durchschnittlich kleinere Volumina in den Hippocampi der linken Hemisphäre auf als Patienten, die nur SSRI einnahmen. In der rechten Hemisphäre waren die Hippocampusvolumina annähernd gleich groß, signifikante Werte lagen jedoch für keine der Seiten vor. Diese Fragestellung lag jedoch außerhalb unserer Studie, hierfür wären wiederum längerfristige Verlaufsuntersuchungen notwendig. Beispielsweise Frodl et al. (2008) beschrieben in einer prospektiven Studie über einen Studienzeitraum von drei Jahren einen signifikanten Zusammenhang zwischen der langfristigen Einnahme von Antidepressiva und größeren Hippocampusvolumina. Patienten, die auf eine Monotherapie nicht ansprechen, erhalten häufig im Anschluss eine duale Therapie, was die Hypothese der kleineren Hippocampusvolumina bei Patienten mit verzögertem Ansprechen auf Antidepressiva unterstreichen würde. In der Arbeit von Liechti et al. (2015) wurde eine signifikant geringere Apoptoserate im Hippocampus von mit dem SSRI Fluoxetin behandelten Tieren mit Pneumokokkenmeningitis nachgewiesen, dies könnte auf einen potentiell neuroprotektiven Effekt von SSRI hinweisen.

Hinsichtlich der kumulativen Krankheitsdauer zeigten die bereits länger erkrankten Patienten signifikant größere Volumina in den Nuclei caudates beider Hemisphären auf. Die Interpretation dieses Ergebnisses ist aktuell schwierig, da der Nucleus caudatus bezüglich der Depression keine im Mittelpunkt stehende subkortikale Struktur darstellt und auch Volumenvergrößerungen im Krankheitsverlauf der MDD seltener gefunden werden als Volumenverkleinerungen. Generell hängt die Krankheitsdauer mit dem Alter der Patienten zusammen. Wie bereits unter 5.2.1 erwähnt wurden bereits häufig mit zunehmendem Alter Volumenverringerungen in subkortikalen Strukturen vorgefunden (Walhovd et al. 2005, Jernigan et al. 2001). McKinnon et al. (2009) fanden beispielsweise eine signifikante Verkleinerung des Hippocampusvolumens nur bei Patienten, deren Erkrankung seit mindestens zwei Jahren besteht, was sowohl die Abhängigkeit der volumetrischen Veränderungen vom Faktor Zeit als auch den Hippocampus als relevante Struktur bei der MDD unterstreicht. Genauso das Ergebnis der Studie von Schmaal et al. (2015), die unter Verwendung unserer Ergebnisse einen signifikanten Zusammenhang zwischen größerer Episodenhäufigkeit im Verlauf der MDD und geringeren Hippocampusvolumina feststellten. Hasselbalch (2015) stellte eine größere Einschränkung der generellen kognitiven Fähigkeiten

depressiver Patienten mit längerer Dauer der früheren depressiven Episoden fest, auch dies unterstreicht die Bedeutung des Faktors Krankheitsdauer hinsichtlich der morphologischen Veränderungen.

Der Krankheitsbeginn zeigte in unserer Studie keine signifikanten Zusammenhänge mit volumetrischen Veränderungen auf. Schmaal et al. (2015) fanden zusätzlich zum erwähnten Zusammenhang mit der kumulativen Erkrankungsdauer eine Assoziation zwischen einem Krankheitsbeginn vor dem 21. Lebensjahr und kleinerem Hippocampusvolumen vor. Auch hier spielt die Hypothese der grundsätzlichen Volumenverringernungen im Alter wieder eine Rolle. Weiterhin liegt die Annahme nahe, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten jeglicher Veränderungen im Rahmen der MDD bei früher erkrankten Personen generell höher ist als bei erst zu späteren Lebenszeitpunkten erkrankten Patienten, da ein längerer Zeitraum zur Entwicklung der Veränderungen zur Verfügung steht.

5.6.5 Einflüsse auf die Methylierung

Medikation, Krankheitsbeginn sowie kumulative Krankheitsdauer zeigten in unserer Studie keine signifikanten Assoziationen mit der Methylierung des Serotonintransportergens. In unserer Studie hatten Patienten, die eine Monotherapie mit einem SSRI erhielten, durchschnittlich größere Volumina als Patienten ohne oder mit dualer Therapie, signifikante Werte wurden nicht erreicht (Booij et al. 2015). Dies könnte auf eine Beeinflussung der Methylierung des Serotonintransportergens durch die regelmäßige Einnahme von SSRI hindeuten, was jedoch außerhalb des Rahmens unserer Studie liegt. In der Studie von Wang et al. (2011) wurde eine erhöhte Neurogenese, Methylierung und Histon H3-Acetylierung in der DNA mit Fluoxetin behandelte Mäusen nach zerebralen Traumata nachgewiesen. Auch dies deutet auf eine potentielle Bedeutung der Behandlung mit SSRI für Neurogenese und Epigenetik hin. Die geringe Fallzahl in dieser Untersuchung der depressiven Probanden innerhalb unserer Teilnehmergruppe mit epigenetischen Daten erschwert die Etablierung signifikanter Ergebnisse. Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv mit verschiedenen Therapieschemata könnten hier mehr Aufschluss geben.

Eine höhere Methylierung des Serotonintransportergens bei Patienten mit früherem Krankheitsbeginn würde zu der bisherigen Zusammenschau an Studienergebnissen passen, in unserer Studie lag hier eine negative Korrelation zwischen diesen beiden Faktoren vor, die jedoch keine signifikanten Werte erreichte. Eine höhere Methylierung bei zu früheren Lebenszeitpunkten erkrankten Patienten könnte als sinnvoll erachtet werden, wenn man beispielsweise den bereits mehrfach beschriebenen Zusammenhang zwischen kindlichem

Stress und höherer Methylierung (Frodl et al. 2010a, Beach et al. 2010, van Ijzendoorn et al. 2010) betrachtet. Somit könnte eine früher einsetzende Erkrankung entweder durch kindlichen Stress bedingt sein oder Stress verursachen, was wiederum mit einer höheren Methylierung einhergehen könnte.

Einen ähnlichen Effekt würde man daraufhin bezüglich der kumulativen Erkrankungsdauer erwarten. Diese zeigte sich jedoch in unserer Studie mit geringeren Methylierungsanteilen assoziiert, was ebenfalls der sehr geringen Fallzahl in diesem Untersuchungsschritt geschuldet sein könnte.

5.7 Seitendifferenzen der Einflüsse auf die Hippocampussubfelder

An dieser Stelle erwähnenswert sind die auffälligen Seitendifferenzen, die in unserer Studie bezüglich der Hippocampussubfelder auftraten. Sowohl hinsichtlich der Assoziationen zur Diagnose Major Depressive Disorder, als auch zur Methylierung der einzelnen Abschnitte des Serotonintransportergens sind ausnahmslos signifikante Unterschiede in der linken Hemisphäre zu verzeichnen. Des Häufigeren wurde bereits von stärkeren Auswirkungen in der linken als in der rechten Hemisphäre depressiver Patienten im Vergleich zu Gesunden berichtet (Campbell et al. 2004, MacQueen und Frodl 2010). Tamnes et al. (2014) hingegen fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Hemisphären. Zwar fanden wir in unserer Studie keinen unabhängigen signifikanten Zusammenhang zwischen Volumina und kindlichem Missbrauch, die Arbeiten von Bremner et al. (1997), Vythilingham et al. (2002), Stein et al. (1997) und Frodl et al. (2010b) fanden derartige Effekte deutlich verstärkt im linken im Vergleich zum rechten Hippocampus, untersucht wurden in allen vier Studien vorrangig Patienten mit Depressionen und Posttraumatischer Belastungsstörung. Die Zusammenschau dieser Ergebnisse unterstreicht die Annahme, dass Veränderungen der Gehirnmorphologie vermehrt in der linken Hirnhälfte zu finden seien. Interessanterweise zeigten Experimente an Ratten, die erhöhten Kortikosteroiddosen ausgesetzt wurden, unilaterale Volumenverkleinerungen der Subfelder C1-C3 und des Gyrus dentatus auf der rechten Seite (Zach et al. 2010), positive Erfahrungen in der Neonatalperiode führten bei Ratten wiederum zu einer Vergrößerung des rechten Hippocampusvolumens (Verstynen et al. 2001). Dies könnte ein Hinweis auf eine Artspezifität gehirnmorphologischer Veränderungen im Zusammenhang mit emotionalen und traumatischen Ereignissen sein. Genauere Begründungen für die Seitenspezifität liegen bislang noch nicht vor, eventuell könnte die indirekte (Sapolsky 1996), durch NMDA-rezeptorabhängige Mechanismen vermittelte

(Armanini et al. 1990) Wirkung der Glukokortikoide eine Rolle spielen. Durch eine asymmetrische Verteilung der NMDA-Rezeptoren zwischen den beiden Hemisphären, wie sie bereits im Hippocampus erwachsener Mäuse gefunden wurden, könnten Unterschiede in der Stressanfälligkeit der Hemisphären entstehen (Kawakami 2003). Ebenfalls die Tatsache, dass über 90% der Bevölkerung Rechtshänder sind und somit der dafür verantwortlichen linken Hirnhälfte eine dominante Rolle zukommt (Sun und Walsh 2006), könnte Auswirkungen haben. In unserer Studie zeigten sich die Seitendifferenzen vorrangig in den Hippocampussubfeldern, die signifikanten Ergebnisse bezüglich der subkortikalen Strukturen waren deutlich symmetrischer zwischen den Hemisphären verteilt. Die Frage, in welchem Ausmaß, durch welche Einflüsse und unter welchen Bedingungen signifikante Seitendifferenzen bestehen oder entstehen, liegt außerhalb des Rahmens unserer Studie und erfordert langfristige Follow-up-Untersuchungen definierter Einflüsse an Probanden mit möglichst gleichmäßig verteilter Anzahl an Rechts- und Linkshändern.

5.8 Limitationen der Studie

Bezüglich des Aufbaus ist zunächst zu erwähnen, dass unsere Studie eine Momentaufnahme darstellt. Es wurde zu nur einem Zeitpunkt von jedem Probanden ein zerebrales MRT erstellt, größere Aussagekraft hätte mit Sicherheit eine Follow-up-Studie über einen längeren Zeitraum, in der die Probanden in definierten Zeitabständen wiederholt magnetresonanztomographische Bildgebungen erhalten. Eine solche Studie wurde aufbauend auf unsere bereits begonnen, die selben Probanden werden hierbei erneut magnetresonanztomographisch sowie epigenetisch untersucht, um die Veränderungen im Verlauf zu beobachten. Die aussagekräftigste Variante bestünde natürlich in einer lebenslangen Studie an einer sehr großen Zahl an Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Derartige Studien wären jedoch mit einem enormen zeitlichen, personellen und finanziellen Aufwand verbunden und erfordern eine große Compliance der Studienteilnehmer. Die Frage, ob morphologische und epigenetische Veränderungen einer depressiven Erkrankung vorausgehen, für eine solche prädestinieren oder ob sie Folge der Erkrankung sind kann unsere Studie somit nicht beantworten.

Wir matchten unsere Probanden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, weitere Faktoren wie beispielsweise Schulbildung oder Familienstand miteinzubeziehen wäre jedoch ebenfalls sinnvoll, um eine noch gleichmäßigere Verteilung der Rahmenbedingungen zu erhalten. Medikamentenstatus, Krankheitsbeginn und -dauer der Patienten wurden erfasst und

untersucht, für noch exaktere Aussagen wären weitergehende Untersuchungen dieser Einflussfaktoren denkbar. Bezüglich der Medikation wäre die Einbeziehung von Dauer, Kombination und Dosierung der einzelnen antidepressiv wirksamen Medikamente sinnvoll. Hinsichtlich der kumulativen Erkrankungsdauer sollten Häufigkeit und Dauer der depressiven Episoden im Verlauf miteinbezogen werden, aus der sich die kumulative Erkrankungsdauer zusammensetzt. Beim Faktor Krankheitsbeginn wären Untersuchungen zu familiärer Vorgeschichte hinsichtlich MDD sowie die Untersuchung eventuell auslösender traumatischer Ereignisse im direkten Bezug zum Erkrankungszeitpunkt interessant.

Weiterhin entstand ein gewisser Bias eventuell bereits in der Auswahl der Teilnehmer, insbesondere der gesunden Kontrollprobanden, die sich aus Eigeninitiative auf Annoncen zur nicht honorierten Teilnahme an der Studie meldeten, was ein Interesse an medizinischer Forschung und damit ein gewisses Bildungsniveau der Teilnehmer vermuten lässt.

Das Vorhandensein von Missbrauchereignissen in der Kindheit erhoben wir anhand des Childhood Trauma Questionnaires, der ein bewährtes und häufig verwendetes Mittel zur Erhebung kindlichen Missbrauchs ist. Jedoch werden der genaue Zeitpunkt sowie die Dauer des Missbrauchs hier nicht erfasst, was insofern relevant wäre, als dass es in der Kindheit unterschiedlich vulnerable Phasen für verschiedene Arten von Stress geben könnte. Zudem besteht ein Recall-Bias in der Bearbeitung des CTQ durch die Probanden im Erwachsenenalter, denn wie bereits erwähnt werden unangenehme Ereignisse in der Kindheit häufig verdrängt. Denkbar wäre außerdem eine Zurückhaltung von Angaben aus Scham oder Furcht, genauso wie die Angabe als missbräuchlich empfundener nicht-missbräuchlicher Ereignisse, was die Erfassung des Ausmaßes kindlichen Stresses verfälschen könnte. Weiterhin greift ein Selbstbeobachtungsapparat selbstverständlich erst ab einem Zeitpunkt, zu dem Erinnerungsfähigkeit besteht, sodass Ereignisse der frühen Kindheit vor Einsetzen des langfristigen Erinnerungsvermögens kaum zu erfassen sind. Auch hierzu wären langfristige prospektive Studien hilfreich, die jedoch in der Realität nicht umzusetzen sind, da eine Beobachtung von Kindesmissbrauch zu Studienzwecken ethisch nicht vertretbar wäre.

Der festgestellte Methylierungsstatus des Serotonintransportergens der DNA in peripheren Blutzellen unserer Teilnehmer stellt ebenfalls eine Momentaufnahme dar. Auch hier wären Follow-up-Untersuchungen des epigenetischen Methylierungsstatus notwendig, um zwischen vererbten und im Laufe des Lebens entstandenen Methylierungsanteilen der DNA zu differenzieren.

5.9 Ausblick

Wie bereits erwähnt bleibt die große Frage nach der Chronizität der morphologischen und epigenetischen Veränderungen bestehen. Die Frage, ob diese Veränderungen im Laufe der Erkrankung an einer Depression entstehen oder der diesen vorangehen und die Entstehung begünstigen, wird wohl weiterhin Bestandteil der medizinischen Forschung bleiben. Große prospektive Studien, die die Probanden über lange Zeiträume begleiten, könnten Aufschluss geben über bereits bestehende oder unter bestimmten Einflüssen entstehende Veränderungen in Gehirnmorphologie und Epigenetik. In Zukunft könnten so eventuell durch vorangehende bildgebende und epigenetische Untersuchungen Vorhersagen über beispielsweise das Ansprechen auf bestimmte Therapieansätze gemacht werden und so die Möglichkeit zu individueller an den einzelnen Patienten angepasste Therapieentscheidungen eröffnen. Ebenfalls wären Risikoabschätzungen zum Verlauf der Erkrankung und entsprechend geplante Interventions- und Therapiemöglichkeiten denkbar. Sinnvoll erschienen hier gerade in Bezug auf die Epigenetik nach Möglichkeit sogar erweiterte epigenetische Untersuchungen von nähergradigen Verwandten der Patienten.

Durch die steigende Zahl der Erkrankungen und den hohen Leidensdruck, den die Major Depressive Disorder mit sich bringt, wird die Relevanz der Erforschung der MDD, ihrer Ätiologie und der mit ihr assoziierten Veränderungen immer deutlicher. Die zahlreichen gewonnenen Erkenntnisse geben zunehmend Hoffnung auf zukünftige Optimierungsmöglichkeiten in Prävention und Therapie der Erkrankung und somit auf eine Verbesserung der Lebensqualität der erkrankten Personen und ihres Umfelds.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte 49 Patienten mit Major Depressive Disorder (MDD), die sich beim psychiatrischen Gesundheitsdienst des Adelaide and Meath Hospitals und des National Children's Hospitals in Dublin in ambulanter Behandlung befanden. Ihnen gegenübergestellt wurde eine Gruppe aus 49 gesunden Kontrollprobanden. Die 98 Studienteilnehmer erhielten eine magnetresonanztomographische zerebrale Bildgebung, anhand derer wir volumetrische Unterschiede in den subkortikalen Strukturen Thalamus, Putamen, Nucleus caudatus, Pallidum, Nucleus accumbens, Hippocampus, Amygdala und der Seitenventrikel sowie der Hippocampussubfelder CA1, CA2/3, CA4/DG, Subiculum, Präsubiculum und Fimbrien analysierten. Die volumetrischen Berechnungen wurden mit dem Segmentierungsprogramm FreeSurfer durchgeführt und mit Matlab sowie manuell überprüft. Die Volumina wurden auf signifikante Unterschiede bezüglich der Diagnose MDD, des Alters und des Geschlechtes untersucht. Das Hippocampusvolumen stellte sich bei Depressiven in beiden Hemisphären signifikant kleiner dar als bei Gesunden, die Volumina der Hippocampussubfelder CA2/3 und CA4/DG zeigten einen gleichartigen Effekt unilateral links. Diese Ergebnisse werden in anderen Studien bestätigt, die Einordnung der Volumenveränderungen in die Chronologie der Major Depressive Disorder bleibt jedoch unklar. So könnte die Depression Folge einer vorausgehenden Volumenverkleinerung in bestimmten Hirnarealen sein oder die morphologischen Veränderungen im Verlauf der Major Depressive Disorder durch krankheitsassoziierte Vorgänge geschehen. Der Hippocampus stellt einen Teil des limbischen Systems dar, der generell in zahlreichen emotionalen Vorgängen sowie in der Gedächtnisfunktion involviert ist.

Bezüglich geschlechtlicher Unterschiede wurde ein beidseits signifikant größeres Pallidum- und Fimbrienvolumen bei den männlichen als bei den weiblichen Probanden verzeichnet. Den volumetrischen Veränderungen im Pallidum könnte eine generell größere Rolle in emotionalen und sexuellen Vorgängen bei Männern zugrunde liegen, die Veränderungen im Fimbrienvolumen sind angesichts der aktuellen Studienlage bezüglich dieses noch wenig erforschten Hippocampussubfelds schwer zu interpretieren.

Das Alter der Probanden war signifikant mit einer beidseitigen Vergrößerung der Seitenventrikel, sowie einer signifikanten Verkleinerung der Volumina des Putamens, des Nucleus accumbens und des Pallidums assoziiert. Diese Beobachtung wird ebenfalls in zahlreichen vorausgehenden Studien belegt und ist wahrscheinlich durch eine physiologische

Atrophie der Hirnsubstanz im Alter und eine fraglich reaktive Vergrößerung der Ventrikel zum intrakraniellen Volumenausgleich bedingt.

Weiterhin stellte sich die Frage nach dem Zusammenhang von volumetrischen Veränderungen mit Stresserlebnissen in der Kindheit, die wir bei den Studienteilnehmern anhand des Childhood Trauma Questionnaires anamnestisch erhoben. In diesem Zusammenhang erhielten wir weder signifikante Ergebnisse in den Volumina der subkortikalen Strukturen noch in denen der Hippocampusfelder, lediglich die Interaktion zwischen kindlichem Stress und Diagnose zeigte eine signifikante Assoziation bezüglich des Pallidumvolumens der rechten Hemisphäre auf. Patienten, die in der Kindheit keinen Missbrauch erfahren hatten, hatten durchschnittlich kleinere Pallidumvolumina, Patienten mit kindlichem Missbrauch zeigten auf der rechten Seite größere und auf der linken Seite kleinere Pallidumvolumina als die Kontrollprobanden. Innerhalb der nach Missbrauchserlebnissen aufgeteilten Probandengruppen erreichten diese Ergebnisse keine Signifikanz mehr, jedoch wird die Bedeutung des Pallidums als stressensitive zerebrale Struktur hervorgehoben.

Den zweiten großen Teil der Studie stellte die Untersuchung einer Untergruppe unserer Studienteilnehmer von insgesamt 69 Probanden (33 Patienten und 36 Kontrollprobanden) dar, die sich zu einer Blutentnahme zur Analyse epigenetischer Methylierung des Serotonintransportergens SLC6A4 in der DNA peripherer Blutzellen bereit erklärt hatten. Hier untersuchten wir die Assoziationen zwischen Methylierung und Alter, Geschlecht, Diagnose, kindlichem Missbrauch und Hippocampusvolumen. Es ergaben sich jeweils unabhängige signifikante Zusammenhänge zwischen Methylierung und Alter, kindlichem Stress und Hippocampusvolumen. Alter und Missbrauch waren positiv korreliert, ältere und Probanden, die kindlichem Missbrauch erfahren hatten, zeigten höhere Methylierungsanteile auf. Mit dem Hippocampusvolumen verhielt es sich umgekehrt, hier lag eine signifikante Assoziation zwischen kleineren Volumina und höherer Methylierung vor. Auch diese Ergebnisse werden durch andere Arbeiten bestätigt und lassen vermuten, dass das Volumen des Hippocampus als hochgradig glukokortikoid- und damit stressempfindliche Region mit der Methylierung des Serotonintransportergens zusammenhängt, die als eventuelle Möglichkeit der Einflussnahme auf die Genetik des Menschen durch äußere Einflüsse wie beispielsweise Stresserlebnisse gehandelt wird. Kindlicher Missbrauch ließ für sich keine signifikante Assoziation mit dem Hippocampusvolumen verzeichnen, was den Mechanismus der Epigenetik als Mittel zur Beeinflussung physiologischer Vorgänge plausibel erscheinen lässt. Zudem untersuchten wir die Methylierung der beiden speziellen Genloki CpG 5_6 und CpG 11_12, die auf dem Gesamtgenabschnitt CpG 5 bis 15 des SLC6A4-Gens liegen und als

besonders mit der Serotoninsynthese assoziierte Genabschnitte identifiziert wurden. Hier stellten wir generell einen besonders hohen Methylierungsanteil an CpG 5_6 fest, CpG 11_12 war deutlich weniger häufig signifikant hoch methyliert. Die spezifischen Funktionen der einzelnen Genloki des SLC6A4 sind noch unklar.

Die Zusammenschau der vielfältigen Untersuchungen und Ergebnisse unserer Studie zeigen diverse signifikante Zusammenhänge zwischen Depression, kindlichem Stress, Methylierung und volumetrischen Veränderungen zerebraler Strukturen, insbesondere der Hippocampusregion und ihrer Subfelder, auf. Multiple Fragestellungen, insbesondere zur chronologischen Einordnung der volumetrischen und epigenetischen Veränderungen, liegen außerhalb unserer Studie und lassen Spielraum für eventuell darauf aufbauende weitere Studien zum Thema Depression, Missbrauchereignisse in der Kindheit und Epigenetik.

7 Eigene Publikationen

Booij, L., Szyf, M., Carballedo, A., **Frey, E.-M.**, Morris, D., Dymov, S., Vaisheva, F., Ly, V., Fahey, C., Meaney, J., Gill, M., Frodl, T., 2015. DNA Methylation of the Serotonin Transporter Gene in Peripheral Cells and Stress-Related Changes in Hippocampal Volume: A Study in Depressed Patients and Healthy Controls. *PLOS ONE* 10, e0119061.

Frodl, T., Carballedo, A., **Frey, E.-M.**, O’Keane, V., Skokauskas, N., Morris, D., Gill, M., Hughes, M.M., Harkin, A., Connor, T., 2014. Expression of glucocorticoid inducible genes is associated with reductions in cornu ammonis and dentate gyrus volumes in patients with major depressive disorder. *Dev. Psychopathol.* 26, 1209–1217.

Frodl T., Janowitz D., Schmaal L., Dobrowolny H., Stein D.J., Veltman D.J. Wittfeld K., van Erp T.G., Jahanshad N., Block A., Hegenscheid K., Völzke H., Lagopoulos J., Hatton S.N., Hickie I.B., **Frey E.-M.**, Carballedo A., Brooks S.J., Vuletic D., Uhlmann A., Veer I.M., Walter H., Schnell K., Grotegerd D., Arolt V., Kugel H., Schramm E., Konrad C., Zurowski B., Baune B.T., van der Wee N.J., van Tol M.J., Penninx B.W., Thompson P.M., Hibar D.P., Dannlowski U., Grabe H.J., 2017. Childhood adversity impacts on brain subcortical structures relevant to depression. *Journal of Psychiatric Research* 86, 58-65.

Frodl, T., Skokauskas, N., **Frey, E.-M.**, Morris, D., Gill, M., Carballedo, A., 2014. BDNF Val66Met genotype interacts with childhood adversity and influences the formation of hippocampal subfields. *Hum Brain Mapp* 35, 5776–5783.

Schmaal, L., Hibar, D.P., Sämann, P.G., Hall, G.B., Baune, B.T., Jahanshad, N., Cheung, J.W., van Erp, T.G.M., Bos, D., Ikram, M.A., Vernooij, M.W., Niessen, W.J., Tiemeier, H., Hofman, A., Wittfeld, K., Grabe, H.J., Janowitz, D., Bülow, R., Selonke, M., Völzke, H., Grotegerd, D., Dannlowski, U., Arolt, V., Opel, N., Heindel, W., Kugel, H., Hoehn, D., Czisch, M., Couvy-Duchesne, B., Rentería, M.E., Strike, L.T., Wright, M.J., Mills, N.T., de Zubicaray, G.I., McMahon, K.L., Medland, S.E., Martin, N.G., Gillespie, N.A., Goya-Maldonado, R., Gruber, O., Krämer, B., Hatton, S.N., Lagopoulos, J., Hickie, I.B., Frodl, T., Carballedo, A., **Frey, E.M.**, van Velzen, L.S., Penninx, B.W.J.H., van Tol, M.-J., van der Wee, N.J., Davey, C.G., Harrison, B.J., Mwangi, B., Cao, B., Soares, J.C., Veer, I.M., Walter, H., Schoepf, D., Zurowski, B., Konrad, C., Schramm, E., Normann, C., Schnell, K., Sacchet, M.D., Gotlib, I.H., MacQueen, G.M., Godlewska, B.R., Nickson, T., McIntosh, A.M., Pampmeyer, M., Whalley, H.C., Hall, J., Sussmann, J.E., Li, M., Walter, M., Aftanas, L., Brack, I., Bokhan, N.A., Thompson, P.M., Veltman, D.J., 2016. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide

in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry*. doi: 10.1038/mp.2016.60. (epub)

Schmaal, L., Veltman, D.J., van Erp, T.G.M., Sämann, P.G., Frodl, T., Jahanshad, N., Loehrer, E., Tiemeier, H., Hofman, A., Niessen, W.J., Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Wittfeld, K., Grabe, H.J., Block, A., Hegenscheid, K., Völzke, H., Hoehn, D., Czisch, M., Lagopoulos, J., Hatton, S.N., Hickie, I.B., Goya-Maldonado, R., Krämer, B., Gruber, O., Couvy-Duchesne, B., Rentería, M.E., Strike, L.T., Mills, N.T., de Zubicaray, G.I., McMahon, K.L., Medland, S.E., Martin, N.G., Gillespie, N.A., Wright, M.J., Hall, G.B., MacQueen, G.M., Frey, E.M., Carballedo, A., van Velzen, L.S., van Tol, M.J., van der Wee, N.J., Veer, I.M., Walter, H., Schnell, K., Schramm, E., Normann, C., Schoepf, D., Konrad, C., Zurowski, B., Nickson, T., McIntosh, A.M., Pappmeyer, M., Whalley, H.C., Sussmann, J.E., Godlewska, B.R., Cowen, P.J., Fischer, F.H., Rose, M., Penninx, B.W.J.H., Thompson, P.M., Hibar, D.P., 2016. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular Psychiatry* 21, 806–812.

Thompson, P.M., Stein, J.L., Medland, S.E., Hibar, D.P., Vasquez, A.A., Renteria, M.E., Toro, R., Jahanshad, N., Schumann, G., Franke, B., Wright, M.J., Martin, N.G., Agartz, I., Alda, M., Alhusaini, S., Almasy, L., Almeida, J., Alpert, K., Andreasen, N.C., Andreassen, O.A., Apostolova, L.G., Appel, K., Armstrong, N.J., Aribisala, B., Bastin, M.E., Bauer, M., Bearden, C.E., Bergmann, O., Binder, E.B., Blangero, J., Bockholt, H.J., Bøen, E., Bois, C., Boomsma, D.I., Booth, T., Bowman, I.J., Bralten, J., Brouwer, R.M., Brunner, H.G., Brohawn, D.G., Buckner, R.L., Buitelaar, J., Bulayeva, K., Bustillo, J.R., Calhoun, V.D., Cannon, D.M., Cantor, R.M., Carless, M.A., Caseras, X., Cavalleri, G.L., Chakravarty, M.M., Chang, K.D., Ching, C.R.K., Christoforou, A., Cichon, S., Clark, V.P., Conrod, P., Coppola, G., Crespo-Facorro, B., Curran, J.E., Czisch, M., Deary, I.J., de Geus, E.J.C., Braber, A. den, Delvecchio, G., Depondt, C., de Haan, L., de Zubicaray, G.I., Dima, D., Dimitrova, R., Djurovic, S., Dong, H., Donohoe, G., Duggirala, R., Dyer, T.D., Ehrlich, S., Ekman, C.J., Elvsåshagen, T., Emsell, L., Erk, S., Espeseth, T., Fagerness, J., Fears, S., Fedko, I., Fernández, G., Fisher, S.E., Foroud, T., Fox, P.T., Francks, C., Frangou, S., Frey, E.M., Frodl, T., Frouin, V., Garavan, H., Giddaluru, S., Glahn, D.C., Godlewska, B., Goldstein, R.Z., Gollub, R.L., Grabe, H.J., Grimm, O., Gruber, O., Guadalupe, T., Gur, R.E., Gur, R.C., Göring, H.H.H., Hagenaars, S., Hajek, T., Hall, G.B., Hall, J., Hardy, J., Hartman, C.A., Hass, J., Hatton, S.N., Haukvik, U.K., Hegenscheid, K., Heinz, A., Hickie, I.B., Ho, B.-C., Hoehn, D., Hoekstra, P.J., Hollinshead, M., Holmes, A.J., Homuth, G., Hoogman, M., Hong, L.E., Hosten, N., Hottenga, J.-J., Hulshoff Pol, H.E., Hwang, K.S., Jack, C.R., Jenkinson, M.,

Johnston, C., Jönsson, E.G., Kahn, R.S., Kasperaviciute, D., Kelly, S., Kim, S., Kochunov, P., Koenders, L., Krämer, B., Kwok, J.B.J., Lagopoulos, J., Laje, G., Landen, M., Landman, B.A., Lauriello, J., Lawrie, S.M., Lee, P.H., Le Hellard, S., Lemaître, H., Leonardo, C.D., Li, C.-S., Liberg, B., Liewald, D.C., Liu, X., Lopez, L.M., Loth, E., Lourdasamy, A., Luciano, M., Macciardi, F., Machielsen, M.W.J., Macqueen, G.M., Malt, U.F., Mandl, R., Manoach, D.S., Martinot, J.-L., Matarin, M., Mather, K.A., Mattheisen, M., Mattingsdal, M., Meyer-Lindenberg, A., McDonald, C., McIntosh, A.M., McMahon, F.J., McMahon, K.L., Meisenzahl, E., Melle, I., Milaneschi, Y., Mohnke, S., Montgomery, G.W., Morris, D.W., Moses, E.K., Mueller, B.A., Muñoz Maniega, S., Mühleisen, T.W., Müller-Myhsok, B., Mwangi, B., Nauck, M., Nho, K., Nichols, T.E., Nilsson, L.-G., Nugent, A.C., Nyberg, L., Olvera, R.L., Oosterlaan, J., Ophoff, R.A., Pandolfo, M., Papalampropoulou-Tsiridou, M., Pappmeyer, M., Paus, T., Pausova, Z., Pearlson, G.D., Penninx, B.W., Peterson, C.P., Pfennig, A., Phillips, M., Pike, G.B., Poline, J.-B., Potkin, S.G., Pütz, B., Ramasamy, A., Rasmussen, J., Rietschel, M., Rijpkema, M., Risacher, S.L., Roffman, J.L., Roiz-Santiañez, R., Romanczuk-Seiferth, N., Rose, E.J., Royle, N.A., Rujescu, D., Ryten, M., Sachdev, P.S., Salami, A., Satterthwaite, T.D., Savitz, J., Saykin, A.J., Scanlon, C., Schmaal, L., Schnack, H.G., Schork, A.J., Schulz, S.C., Schür, R., Seidman, L., Shen, L., Shoemaker, J.M., Simmons, A., Sisodiya, S.M., Smith, C., Smoller, J.W., Soares, J.C., Sponheim, S.R., Sprooten, E., Starr, J.M., Steen, V.M., Strakowski, S., Strike, L., Sussmann, J., Sämann, P.G., Teumer, A., Toga, A.W., Tordesillas-Gutierrez, D., Trabzuni, D., Trost, S., Turner, J., Van den Heuvel, M., van der Wee, N.J., van Eijk, K., van Erp, T.G.M., van Haren, N.E.M., van 't Ent, D., van Tol, M.-J., Valdés Hernández, M.C., Veltman, D.J., Versace, A., Völzke, H., Walker, R., Walter, H., Wang, L., Wardlaw, J.M., Weale, M.E., Weiner, M.W., Wen, W., Westlye, L.T., Whalley, H.C., Whelan, C.D., White, T., Winkler, A.M., Wittfeld, K., Woldehawariat, G., Wolf, C., Zilles, D., Zwiers, M.P., Thalamuthu, A., Schofield, P.R., Freimer, N.B., Lawrence, N.S., Drevets, W., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, EPIGEN Consortium, IMAGEN Consortium, Saguenay Youth Study (SYS) Group, 2014. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav* 8, 153–182.

8 Literaturverzeichnis

- Airan**, R.D., Meltzer, L.A., Roy, M., Gong, Y., Chen, H., Deisseroth, K., 2007. High-Speed Imaging Reveals Neurophysiological Links to Behavior in an Animal Model of Depression. *Science* 317, 819–823.
- Allan**, C.L., Herrmann, L.L., Ebmeier, K.P., 2011. Transcranial Magnetic Stimulation in the Management of Mood Disorders. *Neuropsychobiology* 64, 163–169.
- Amico**, F., 2011. Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 36, 15–22.
- Anda**, R.F., Whitfield, C.L., Felitti, V.J., Chapman, D., Edwards, V.J., Dube, S.R., Williamson, D.F., 2002. Adverse Childhood Experiences, Alcoholic Parents, and Later Risk of Alcoholism and Depression. *Psychiatric Services* 53, 1001–1009.
- Anderson**, I.M., 2001. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 57: 161-178.
- Appleton**, K.M., Hayward R.C., Gunnell D., Peters T.J., Rogers P.J., Kessler D., Ness A.R., 2006. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr.* 84(6):1308-1316.
- Armanini**, MP., Hutchins C., Stein B.A., Sapolsky R.M., 1990. Glucocorticoid endangerment of hippocampal neurons is NMDA-receptor dependent. *Brain Res.* 532(1-2):7-12.
- Arnone**, D., McIntosh, A.M., Ebmeier, K.P., Munafò, M.R., Anderson, I.M., 2012. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology* 22, 1–16.
- Bales**, K.L., Mason, W.A., Catana, C., Cherry, S.R., Mendoza, S.P., 2007. Neural correlates of pair-bonding in a monogamous primate. *Brain Research* 1184, 245–253.
- Bannerman**, D., Rawlins, J.N., McHugh, S., Deacon, R.M., Yee, B., Bast, T., Zhang, W.-N., Pothuizen, H.H., Feldon, J., 2004. Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 28, 273–283.
- Beach**, S.R.H., Brody, G.H., Todorov, A.A., Gunter, T.D., Philibert, R.A., 2009. Methylation at *SLC6A4* is linked to family history of child abuse: An examination of the Iowa Adoptee sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 153B(2): 710–713.
- Beck**, A.T., Guth, D., Steer, R.A., Ball, R., 1997. Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behav Res Ther* 35, 785–791.

Berkefeld, J., Neumann-Haefelin, T., 2009. Diagnostik der zerebralen Ischämie: Wann CT, wann MRT? *Der Radiologe* 49, 299–304.

Bernstein, D.P., Fink, L., Handelsman, L., Foote, J., Lovejoy, M., Wenzel, K., Sapareto, E., Ruggiero, J., 1994. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry* 151, 1132–1136.

Bernstein, D.P., Stein, J.A., Newcomb, M.D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., Zule, W., 2003. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl* 27, 169–190.

Berton, O., 2006. Essential Role of BDNF in the Mesolimbic Dopamine Pathway in Social Defeat Stress. *Science* 311, 864–868.

Berton, O., Covington, H.E., Ebner, K., Tsankova, N.M., Carle, T.L., Ulery, P., Bhonsle, A., Barrot, M., Krishnan, V., Singewald, G.M., Singewald, N., Birnbaum, S., Neve, R.L., Nestler, E.J., 2007. Induction of Δ FosB in the Periaqueductal Gray by Stress Promotes Active Coping Responses. *Neuron* 55, 289–300.

Berton, O., Nestler, E.J., 2006. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience* 7, 137–151.

Blazer, D.G., Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Swartz, M.S., 1994. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*. 151(7):979-986.

Booij, L., Szyf, M., Carballedo, A., Frey, E.-M., Morris, D., Dymov, S., Vaisheva, F., Ly, V., Fahey, C., Meaney, J., Gill, M., Frodl, T., 2015. DNA methylation of the serotonin transporter gene in peripheral cells and stress-related changes in hippocampal volume: a study in depressed patients and healthy controls. *PLoS ONE* 10, e0119061.

Booij, L., Wang, D., Levesque, M.L., Tremblay, R.E., Szyf, M., 2013. Looking beyond the DNA sequence: the relevance of DNA methylation processes for the stress-diathesis model of depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 368, 20120251–20120251.

Bremner, J.D., Rll, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R.A., Mazure, C., Capelli, S., McCarthy, G., Innis, R.B., Charney, D.S., 1997. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse-a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 41(1):23-32.

- Brunton**, P.J., Russell, J.A., 2011. Neuroendocrine control of maternal stress responses and fetal programming by stress in pregnancy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 35, 1178–1191.
- Caetano**, S.C., Fonseca, M., Hatch, J.P., Olvera, R.L., Nicoletti, M., Hunter, K., Lafer, B., Pliszka, S.R., Soares, J.C., 2007. Medial temporal lobe abnormalities in pediatric unipolar depression. *Neurosci Lett.* 427(3):142-7.
- Campbell**, S., Macqueen, G., 2004. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci.* 29(6):417-26.
- Campbell**, S., Marriott, M., Nahmias, C., MacQueen, G.M., 2004. Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry* 161.
- Carboni**, L., Becchi, S., Piubelli, C., Mallei, A., Giambelli, R., Razzoli, M., Mathé, A.A., Popoli, M., Domenici, E., 2010. Early-life stress and antidepressants modulate peripheral biomarkers in a gene–environment rat model of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34, 1037–1048.
- Chen**, M.C., Hamilton, J.P., Gotlib, I.H., 2010. Decreased Hippocampal Volume in Healthy Girls at Risk of Depression. *Archives of General Psychiatry* 67, 270.
- Cipriani**, A., Koesters, M., Furukawa, T.A., Nosè, M., Purgato, M., Omori, I.M., Trespidi, C., Barbui, C., 2012. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression, in: *The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews* 10:CD006533.
- Cleare**, A., Pariante, C., Young, A., Anderson, I., Christmas, D., Cowen, P., Dickens, C., Ferrier, I., Geddes, J., Gilbody, S., Haddad, P., Katona, C., Lewis, G., Malizia, A., McAllister-Williams, R., Ramchandani, P., Scott, J., Taylor, D., Uher, R., the members of the Consensus Meeting, 2015. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 29, 459–525.
- Colvis**, C.M., 2005. Epigenetic Mechanisms and Gene Networks in the Nervous System. *Journal of Neuroscience* 25, 10379–10389.
- Crossley**, N.A., Bauer M., 2007. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 68: 935-940.
- Cuijpers**, P., Andersson, G., Donker, T., van Straten, A., 2011. Psychological treatment of depression: Results of a series of meta-analyses. *Nordic Journal of Psychiatry* 65, 354–364.

- Cryan, J.F., Markou, A., Lucki, I., 2002.** Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci.* 23:238–245
- Dannlowski, U., Kugel, H., Redlich, R., Halik, A., Schneider, I., Opel, N., Grotegerd, D., Schwarte, K., Schettler, C., Ambrée, O., Rust, S., Domschke, K., Arolt, V., Heindel, W., Baune, B.T., Suslow, T., Zhang, W., Hohoff, C., 2014.** Serotonin transporter gene methylation is associated with hippocampal gray matter volume. *Hum Brain Mapp* 35, 5356–5367.
- Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T., Albert, M.S., Killiany, R.J., 2006.** An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968–980.
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., Halgren, E., 2010.** Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage* 53, 1–15.
- Devlin, A.M., Brain, U., Austin, J., Oberlander, T.F., 2010.** Prenatal Exposure to Maternal Depressed Mood and the MTHFR C677T Variant Affect SLC6A4 Methylation in Infants at Birth. *PLoS ONE* 5, e12201.
- Dunn, A.L., Trivedi, M.H., Kampert, J.B., Clark, C.G., Chambliss, H.O., 2005.** Exercise treatment for depression. *American Journal of Preventive Medicine* 28, 1–8.
- Eijndhoven van, P., van Wingen, G., van Oijen, K., Rijpkema, M., Goraj, B., Jan Verkes, R., Oude Voshaar, R., Fernández, G., Buitelaar, J., Tendolkar, I., 2009.** Amygdala Volume Marks the Acute State in the Early Course of Depression. *Biological Psychiatry* 65, 812–818.
- Elkin, I., 1989.** National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: General Effectiveness of Treatments. *Archives of General Psychiatry* 46, 971.
- Farahani, A., Correll, C.U., 2012.** Are Antipsychotics or Antidepressants Needed for Psychotic Depression?: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials Comparing Antidepressant or Antipsychotic Monotherapy With Combination Treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry* 73, 486–496.
- Fava, M., Kendler, K.S., 2000.** Major Depressive Disorder. *Neuron* 28, 335–341.
- Fischl, B., 2012.** FreeSurfer. *NeuroImage* 62, 774–781.
- Fischl, B., Dale, A.M., 2000.** Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 11050–11055.
- Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., Dale, A.M.,**

2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341–355.

Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D.H., Busa, E., Seidman, L.J., Goldstein, J., Kennedy, D., Caviness, V., Makris, N., Rosen, B., Dale, A.M., 2004. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 14, 11–22.

Franklin, T.B., Russig, H., Weiss, I.C., Gräff, J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S., Mansuy, I.M., 2010. Epigenetic Transmission of the Impact of Early Stress Across Generations. *Biological Psychiatry* 68, 408–415.

Freyberger, K., Schulte-Markwort, E., Dilling, H., 1993. Referenztabellen der WHO zum Kapitel V (F) der 10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10): ICD-10 vs. ICD-9. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie* 61, 128–143.

Friston, K., 1995. Analysis of fMRI Time-Series Revisited. *NeuroImage* 2, 45–53.

Frodl, T., Carballedo, A., Hughes, M.M., Saleh, K., Fagan, A., Skokauskas, N., McLoughlin, D.M., Meaney, J., O’Keane, V., Connor, T.J., 2012. Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: high IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder. *Translational Psychiatry* 2, e88.

Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetsche, T., Born, C., Groll, C., Jäger, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Hahn, K., Möller, H.-J., 2002. Hippocampal Changes in Patients With a First Episode of Major Depression. *American Journal of Psychiatry* 159, 1112–1118.

Frodl, T., Meisenzahl, E.M., Zetsche, T., Höhne, T., Banac, S., Schorr, C., Jäger, M., Leinsinger, G., Bottlender, R., Reiser, M., Möller, H.J., 2004. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 65(4):492-9.

Frodl, T., O’Keane, V., 2013. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Disease* 52, 24–37.

Frodl, T., Reinhold, E., Koutsouleris, N., Donohoe, G., Bondy, B., Reiser, M., Möller, H.-J., Meisenzahl, E.M., 2010. Childhood Stress, Serotonin Transporter Gene and Brain Structures in Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 35, 1383–1390.

Frodl, T., Reinhold, E., Koutsouleris, N., Reiser, M., Meisenzahl, E.M., 2010. Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression. *Journal of Psychiatric Research* 44, 799–807.

Frodl, T., Skokauskas, N., Frey, E.-M., Morris, D., Gill, M., Carballedo, A., 2014. BDNF Val66Met genotype interacts with childhood adversity and influences the formation of hippocampal subfields. *Hum Brain Mapp* 35, 5776–5783.

Frodl, T., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jäger, M., Scupin, I., Reiser, M., Möller, H.-J., Meisenzahl, E.M., 2008. Depression-Related Variation in Brain Morphology Over 3 Years: Effects of Stress? *Archives of General Psychiatry* 65, 1156.

Frommer, M., McDonald, L.E., Millar, D.S., Collis, C.M., Watt, F., Grigg, G.W., Molloy, P.L., Paul, C.L., 1992. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89, 1827–1831.

Golden, R.N., Gaynes, B.N., Ekstrom, R.D., Hamer, R.M., Jacobsen, F.M., Suppes, T., Wisner, K.L., Nemeroff, C.B., 2005. The Efficacy of Light Therapy in the Treatment of Mood Disorders: A Review and Meta-Analysis of the Evidence. *American Journal of Psychiatry* 162, 656–662.

Goetzel, R.Z., Hawkins, K., Ozminkowski, R.J., Wang, S., 2003. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med.* 45(1):5-14.

Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23, 56.

Harrington, C.T., Lin, E.I., Olson, M.T., Eshleman, J.R., 2013. Fundamentals of pyrosequencing. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 137, 1296–1303.

Heim, C., Nemeroff, C.B., 2001. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry* 49, 1023–1039.

Hasselbalch, B.J., 2015. Cognition and neuroplasticity in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Dan Med J.* 62(6). pii: B5080.

Heninger, G., Delgado, P., Charney, D., 1996. The Revised Monoamine Theory of Depression: A Modulatory Role for Monoamines, Based on New Findings From Monoamine Depletion Experiments in Humans. *Pharmacopsychiatry* 29, 2–11.

Heyn, H., Li, N., Ferreira, H.J., Moran, S., Pisano, D.G., Gomez, A., Diez, J., Sanchez-Mut, J.V., Setien, F., Carmona, F.J., Puca, A.A., Sayols, S., Pujana, M.A., Serra-Musach, J., Iglesias-Platas, I., Formiga, F., Fernandez, A.F., Fraga, M.F., Heath, S.C., Valencia, A., Gut, I.G., Wang, J., Esteller, M., 2012. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 10522–10527.

Hickie, I.B., Naismith, S.L., Ward, P.B., Scott, E.M., Mitchell, P.B., Schofield, P.R., Scimone, A., Wilhelm, K., Parker, G., 2007. Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. *Journal of Affective Disorders* 98, 137–142.

Huang, Y., Coupland, N.J., Lebel, R.M., Carter, R., Seres, P., Wilman, A.H., Malykhin, N.V., 2013. Structural Changes in Hippocampal Subfields in Major Depressive Disorder: A High-Field Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry* 74, 62–68.

Hünerbein, R., 2011. Radiologische Verfahren. In: Reiser, M., Kuhn, F.-P., Debus, J. (Hrsg). *Radiologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 79-83.

Hybels, C.F., Landerman, L.R., Blazer, D.G., 2012. Age differences in symptom expression in patients with major depression: Age differences in depressive symptoms. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 27, 601–611.

Ijzendoorn van, M.H., Caspers, K., Bakermans-Kranenburg, M.J., Beach, S.R.H., Philibert, R., 2010. Methylation Matters: Interaction Between Methylation Density and Serotonin Transporter Genotype Predicts Unresolved Loss or Trauma. *Biological Psychiatry* 68, 405–407.

Jablónka, E., Raz, G., 2009. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol.* 84(2):131-76.

Jaenisch, R., Bird, A., 2003. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics* 33, 245–254.

Jenkinson, M., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Woolrich, M.W., Smith, S.M., 2012. FSL. *NeuroImage* 62, 782–790.

Jenuwein, T., 2001. Translating the Histone Code. *Science* 293, 1074–1080.

Jernigan T.L., Ostergaard A.L., Fennema-Notestine C., 2001, Mesial temporal, diencephalic, and striatal contributions to deficits in single word reading, word priming, and recognition memory. *J Int Neuropsychol Soc.* 7(1):63-78.

Johnson, J.L., Leff, M., 1999. Children of Substance Abusers: Overview of Research Findings. *Pediatrics* 103, 1085–1099.

Jones, E.G., 1999. Assessing the Decade of the Brain. *Science* 284, 739–739.

Kawakami, R., 2003. Asymmetrical Allocation of NMDA Receptor epsilon2 Subunits in Hippocampal Circuitry. *Science* 300, 990–994.

Kawamura, T., Chen, J., Takahashi, T., Ichitani, Y., Nakahara, D., 2006. Prenatal stress suppresses cell proliferation in the early developing brain: *NeuroReport* 17, 1515–1518.

- Kendler**, K.S., Gardner, C.O., Prescott, C.A., 1999. Clinical Characteristics of Major Depression That Predict Risk of Depression in Relatives. *Archives of General Psychiatry* 56, 322.
- Kendler** K.S., Kessler R.C., Walters E.E., MacLean C., Neale M.C., Heath A.C., Eaves L.J., 1995. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psychiatry*. 152(6):833-42.
- Kessing**, L.V., Andersen P.K., 2005. Predictive effects of previous episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 7: 413-420
- Kessler**, R.C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K.R., Walters, E.E., 2005. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 62, 593.
- Kloet de**, E.R., Vreugdenhil, E., Oitzl, M.S., Joëls, M., 1998. Brain Corticosteroid Receptor Balance in Health and Disease. *Endocrine Reviews* 19, 269–301.
- Knol**, M.J., Twisk, J.W.R., Beekman, A.T.F., Heine, R.J., Snoek, F.J., Pouwer, F., 2006. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 49, 837–845.
- Koolschijn**, P.C.M.P., van Haren, N.E.M., Lensvelt-Mulders, G.J.L.M., Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S., 2009. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping* 30, 3719–3735.
- Krishnan**, V., Han, M.-H., Graham, D.L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S.J., LaPlant, Q., Graham, A., Lutter, M., Lagace, D.C., Ghose, S., Reister, R., Tannous, P., Green, T.A., Neve, R.L., Chakravarty, S., Kumar, A., Eisch, A.J., Self, D.W., Lee, F.S., Tamminga, C.A., Cooper, D.C., Gershenfeld, H.K., Nestler, E.J., 2007. Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell* 131, 391–404.
- Krishnan**, V., Nestler, E.J., 2008. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 455, 894–902.
- Krogsrud**, S.K., Tamnes, C.K., Fjell, A.M., Amlie, I., Grydeland, H., Sultvedt, U., Due-Tønnessen, P., Bjørnerud, A., Søsnes, A.E., Håberg, A.K., Skrane, J., Walhovd, K.B., 2014. Development of hippocampal subfield volumes from 4 to 22 years: Development of Hippocampal Subfield Volumes. *Human Brain Mapping* 35, 5646–5657.
- Kronenberg**, G., Tebartz van Elst, L., Regen, F., Deuschle, M., Heuser, I., Colla, M., 2009. Reduced amygdala volume in newly admitted psychiatric in-patients with unipolar major depression. *Journal of Psychiatric Research* 43, 1112–1117.

- Kühner**, C., Bürger, C., Keller, F., Hautzinger, M., 2007. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt* 78, 651–656.
- Kurdistani**, S.K., Tavazoie, S., Grunstein, M., 2004. Mapping Global Histone Acetylation Patterns to Gene Expression. *Cell* 117, 721–733.
- Landré**, L., Destrieux, C., Baudry, M., Barantin, L., Cottier, J.-P., Martineau, J., Hommet, C., Isingrini, M., Belzung, C., Gaillard, P., Camus, V., Hage, W. El, 2010. Preserved subcortical volumes and cortical thickness in women with sexual abuse-related PTSD. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 183, 181–186.
- Leemput van**, K., Bakkour, A., Benner, T., Wiggins, G., Wald, L.L., Augustinack, J., Dickerson, B.C., Golland, P., Fischl, B., 2009. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI. *Hippocampus* 19, 549–557.
- Lehmann**, U., Albat, C., Kreipe, H., 2012. High-resolution quantitative methylation analysis of microRNA genes using PyrosequencingTM. *Methods Mol. Biol.* 878, 229–240.
- Liao**, M., Yang, F., Zhang, Y., He, Z., Song, M., Jiang, T., Li, Z., Lu, S., Wu, W., Su, L., Li, L., 2013. Childhood maltreatment is associated with larger left thalamic gray matter volume in adolescents with generalized anxiety disorder. *PLoS ONE* 8, e71898.
- Liechti**, F.D., Grandgirard, D., Leib, S.L., 2015. The antidepressant fluoxetine protects the hippocampus from brain damage in experimental pneumococcal meningitis. *Neuroscience* 297, 89–94.
- Lim**, L., Radua, J., Rubia, K., 2014. Gray Matter Abnormalities in Childhood Maltreatment: A Voxel-Wise Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry* 171, 854–863.
- Linde**, K., Berner, M.M., Kriston, L., 2008. St John's wort for major depression. In: *The Cochrane Collaboration (Hrsg.), Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. (4): CD000448.
- Linden**, D., Thome, J., 2011. Modern neuroimaging in psychiatry: Towards the integration of functional and molecular information. *The World Journal of Biological Psychiatry* 12, 6–10.
- Lorenzetti**, V., Allen, N.B., Fornito, A., Yücel, M., 2009. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders* 117, 1–17.
- Lupien**, S.J., McEwen, B.S., Gunnar, M.R., Heim, C., 2009. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 434–445.
- Lutter**, M., Sakata, I., Osborne-Lawrence, S., Rovinsky, S.A., Anderson, J.G., Jung, S., Birnbaum, S., Yanagisawa, M., Elmquist, J.K., Nestler, E.J., Zigman, J.M., 2008. The

orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience* 11, 752–753.

MacQueen, G., Frodl, T., 2010. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Molecular Psychiatry* 16, 252–264.

Mahar, I., Bambico, F.R., Mechawar, N., Nobrega, J.N., 2014. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 38, 173–192.

Maletic, V., Robinson, M., Oakes, T., Iyengar, S., Ball, S.G., Russell, J., 2007. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings: Neurobiology of depression. *International Journal of Clinical Practice* 61, 2030–2040.

Malykhin, N.V., Coupland, N.J., 2015. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* 309: 200-13

Mann, J.J., Currier, D.M., 2010. Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *European Psychiatry* 25, 268–271.

Mansego, M.L., Milagro, F.I., Campión, J., Martínez, J.A., 2013. Techniques of DNA methylation analysis with nutritional applications. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 6, 83–96.

Marazziti, D., Consoli, G., Masala, I., Catena Dell’Osso, M., Baroni, S., 2010. Latest Advancements on Serotonin and Dopamine Transporters in Lymphocytes. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* 10, 32–40.

Martin, J.L.R., Martín-Sánchez, E., 2012. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: Variable results based on study designs. *European Psychiatry* 27, 147–155.

Mazziotta J.C., Toga A.W., Evans A., Fox P., Lancaster J., 1995. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*. 2(2):89-101.

McDonald, W.M., Husain, M., Doraiswamy, P.M., Figiel, G., Boyko, O., Krishnan, K.R., 1991. A magnetic resonance image study of age-related changes in human putamen nuclei. *Neuroreport* 2, 57–60.

McEwen, B., 2002. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiology of Aging* 23, 921–939.

McEwen, B.S., 2000. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res.* 886, 172–189.

- McGowan**, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., Meaney, M.J., 2009. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience* 12, 342–348.
- McKinnon**, M.C., Yucel, K., Nazarov, A., MacQueen, G.M., 2009. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 34(1):41-54.
- Meerwijk**, E.L., Ford, J.M., Weiss, S.J., 2015. Resting-state EEG delta power is associated with psychological pain in adults with a history of depression. *Biological Psychology* 105, 106–114.
- Mergl**, R., Henkel, V., Allgaier, A.-K., Kramer, D., Hautzinger, M., Kohnen, R., Coyne, J., Hegerl, U., 2011. Are Treatment Preferences Relevant in Response to Serotonergic Antidepressants and Cognitive-Behavioral Therapy in Depressed Primary Care Patients Results from a Randomized Controlled Trial Including a Patients' Choice Arm. *Psychotherapy and Psychosomatics* 80, 39–47.
- Mohammad-Zadeh**, L.F., Moses, L., Gwaltney-Brant, S.M., 2008. Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 187–199.
- Mueller**, S.G., Chao, L.L., Berman, B., Weiner, M.W., 2011. Evidence for functional specialization of hippocampal subfields detected by MR subfield volumetry on high resolution images at 4 T. *Neuroimage* 56, 851–857.
- Mueller**, S.G., Weiner, M.W., 2009. Selective effect of age, Apo e4, and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Hippocampus* 19, 558–564.
- Murgatroyd**, C., Patchev, A.V., Wu, Y., Micale, V., Bockmühl, Y., Fischer, D., Holsboer, F., Wotjak, C.T., Almeida, O.F.X., Spengler, D., 2009. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nature Neuroscience* 12, 1559–1566.
- Murgatroyd**, C., Spengler, D., 2011. Epigenetics of Early Child Development. *Frontiers in Psychiatry* 2, 16.
- Murray**, C.J., Lopez, A.D., 1996. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 274 (5288), 740-743
- Nanni**, V., Uher, R., Danese, A., 2012. Childhood Maltreatment Predicts Unfavorable Course of Illness and Treatment Outcome in Depression: A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry* 169, 141–151.
- Navarro**, V., Gastó, C., Torres, X., Masana, G., Penadés, R., Guarch, J., Vázquez, M., Serra, M., Pujol, N., Pintor, L., Catalán, R., 2008. Continuation/Maintenance Treatment with

Nortriptyline Versus Combined Nortriptyline and ECT in Late-Life Psychotic Depression: A Two-Year Randomized Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 16, 498–505.

Nemeroff, C.B., Heim, C.M., Thase, M.E., Klein, D.N., Rush, A.J., Schatzberg, A.F., Ninan, P.T., McCullough, J.P., Weiss, P.M., Dunner, D.L., Rothbaum, B.O., Kornstein, S., Keitner, G., Keller, M.B., 2003. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100, 14293–14296.

Nestler, E.J., Barrot, M., DiLeone, R.J., Eisch, A.J., Gold, S.J., Monteggia, L.M., 2002. Neurobiology of depression. *Neuron*. 34(1):13-25.

Oberlander, T.F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., Devlin, A.M., 2008. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*. 3(2):97-106.

Palazidou, E., 2012. The neurobiology of depression. *British Medical Bulletin* 101, 127–145.

Pampallona, S., Bollini, P., Tibaldi, G., Kupelnick, B., Munizza, C., 2004. Combined Pharmacotherapy and Psychological Treatment for Depression: A Systematic Review. *Archives of General Psychiatry* 61, 714.

Papanikolaou, K., Richardson, C., Pehlivanidis, A., Papadopoulou-Daifoti, Z., 2006. Efficacy of antidepressants in child and adolescent depression: a meta-analytic study. *Journal of Neural Transmission* 113, 399–415.

Pecina, S., Smith, K.S., Berridge, K.C., 2006. Hedonic Hot Spots in the Brain. *The Neuroscientist* 12, 500–511.

Pfefferbaum, A., Mathalon, D.H., Sullivan, E.V., Rawles, J.M., Zipursky, R.B., Lim, K.O., 1994. A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study of Changes in Brain Morphology From Infancy to Late Adulthood. *Archives of Neurology* 51, 874–887.

Phelps, E.A., LeDoux, J.E., 2005. Contributions of the Amygdala to Emotion Processing: From Animal Models to Human Behavior. *Neuron* 48, 175–187.

Pierson, R., Johnson, H., Harris, G., Keefe, H., Paulsen, J.S., Andreasen, N.C., Magnotta, V.A., 2011. Fully automated analysis using BRAINS: AutoWorkup. *NeuroImage* 54, 328–336.

Pittenger, C., Duman, R.S., 2008. Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33, 88–109.

Post, R.M., Altshuler, L.L., Kupka, R., McElroy, S.L., Frye, M.A., Rowe, M., Leverich, G.S., Grunze, H., Suppes, T., Keck, P.E., Nolen, W.A., 2015. Verbal abuse, like physical and

sexual abuse, in childhood is associated with an earlier onset and more difficult course of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 17, 323–330.

Poulter, M.O., Du, L., Weaver, I.C.G., Palkovits, M., Faludi, G., Merali, Z., Szyf, M., Anisman, H., 2008. GABAA Receptor Promoter Hypermethylation in Suicide Brain: Implications for the Involvement of Epigenetic Processes. *Biological Psychiatry* 64, 645–652.

Prince, M., Patel, V., Saxena, S., Maj, M., Maselko, J., Phillips, M.R., Rahman, A., 2007. No health without mental health. *The Lancet* 370, 859–877.

Ramana, R., Pavkel, E.S., Cooper, Z., Hayhurst, H, Saxty, M., Surtees, P.G., 1995. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med* 25: 1161-1170.

Rauch, S.L., Shin, L.M., Dougherty, D.D., Alpert, N.M., Orr, S.P., Lasko, M., Macklin, M.L., Fischman, A.J., Pitman, R.K., 1999. Neural activation during sexual and competitive arousal in healthy men. *Psychiatry Res* 91, 1–10.

Reik, W., 2007. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 447, 425–432.

Roth, T.L., Lubin, F.D., Funk, A.J., Sweatt, J.D., 2009. Lasting Epigenetic Influence of Early-Life Adversity on the BDNF Gene. *Biological Psychiatry* 65, 760–769.

Ruhé, H.G., Mason, N.S., Schene, A.H., 2007. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 12(4):331-359

Sämann, P.G., Höhn, D., Chechko, N., Kloiber, S., Lucae, S., Ising, M., Holsboer, F., Czisch, M., 2013. Prediction of antidepressant treatment response from gray matter volume across diagnostic categories. *European Neuropsychopharmacology* 23, 1503–1515.

Sapolsky, R.M., 1996. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress*. 1(1):1-19.

Sapolsky, R.M., Krey LC, McEwen BS., 1984. Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 81(19):6174-6177.

Schaik, van A.M., Comijs, H.C., Sonnenberg, C.M., Beekman, A.T., Sienaert, P., Stek, M.L., 2012. Efficacy and Safety of Continuation and Maintenance Electroconvulsive Therapy in Depressed Elderly Patients: A Systematic Review. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 20, 5–17.

Schmaal, L., Veltman, D.J., van Erp, T.G.M., Sämann, P.G., Frodl, T., Jahanshad, N., Loehrer, E., Tiemeier, H., Hofman, A., Niessen, W.J., Vernooij, M.W., Ikram, M.A.,

Wittfeld, K., Grabe, H.J., Block, A., Hegenscheid, K., Völzke, H., Hoehn, D., Czisch, M., Lagopoulos, J., Hatton, S.N., Hickie, I.B., Goya-Maldonado, R., Krämer, B., Gruber, O., Couvy-Duchesne, B., Rentería, M.E., Strike, L.T., Mills, N.T., de Zubicaray, G.I., McMahon, K.L., Medland, S.E., Martin, N.G., Gillespie, N.A., Wright, M.J., Hall, G.B., MacQueen, G.M., Frey, E.M., Carballo, A., van Velzen, L.S., van Tol, M.J., van der Wee, N.J., Veer, I.M., Walter, H., Schnell, K., Schramm, E., Normann, C., Schoepf, D., Konrad, C., Zurowski, B., Nickson, T., McIntosh, A.M., Papmeyer, M., Whalley, H.C., Sussmann, J.E., Godlewska, B.R., Cowen, P.J., Fischer, F.H., Rose, M., Penninx, B.W.J.H., Thompson, P.M., Hibar, D.P., 2015. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Molecular Psychiatry*. doi:10.1038/mp.2015.69

Shaffer, A., Huston, L., Egeland, B., 2008. Identification of child maltreatment using prospective and self-report methodologies: A comparison of maltreatment incidence and relation to later psychopathology. *Child Abuse & Neglect* 32, 682–692.

Shahbazian, M.D., Grunstein, M., 2007. Functions of Site-Specific Histone Acetylation and Deacetylation. *Annual Review of Biochemistry* 76, 75–100.

Simen, B.B., Duman, C.H., Simen, A.A., Duman, R.S., 2006. TNF α Signaling in Depression and Anxiety: Behavioral Consequences of Individual Receptor Targeting. *Biological Psychiatry* 59, 775–785.

Smith, K.S., Tindell, A.J., Aldridge, J.W., Berridge, K.C., 2009. Ventral Pallidum Roles in Reward and Motivation. *Behav Brain Res* 196, 155–167.

Soriano-Mas, C., Hernández-Ribas, R., Pujol, J., Urretavizcaya, M., Deus, J., Harrison, B.J., Ortiz, H., López-Solà, M., Menchón, J.M., Cardoner, N., 2011. Cross-Sectional and Longitudinal Assessment of Structural Brain Alterations in Melancholic Depression. *Biological Psychiatry* 69, 318–325.

Stadler, A., 2012. Magnetresonanztomographie. In: Breitenseher, M., Pokieser, P., Lechner, G. (Hrsg): *Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik*. Breitenseher Publisher, Wien, 57-66.

Stein, M.B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M.G., McClarty, B., 1997. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med*. 27(4):951-959.

Suderman, M., McGowan, P.O., Sasaki, A., Huang, T.C.T., Hallett, M.T., Meaney, M.J., Turecki, G., Szyf, M., 2012. Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 17266–17272.

Sullivan, P.F., Neale, M.C., Kendler, K.S., 2000. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry* 157, 1552–1562.

Sun, T., Walsh, C.A., 2006. Molecular approaches to brain asymmetry and handedness. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 655–662.

Szyf, M., 2009. The early life environment and the epigenome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1790, 878–885.

Tamnes, C.K., Walhovd, K.B., Dale, A.M., Østby, Y., Grydeland, H., Richardson, G., Westlye, L.T., Roddey, J.C., Hagler, D.J., Due-Tønnessen, P., Holland, D., Fjell, A.M., 2013. Brain development and aging: Overlapping and unique patterns of change. *NeuroImage* 68, 63–74.

Tamnes, C.K., Walhovd, K.B., Engvig, A., Grydeland, H., Krogstad, S.K., Østby, Y., Holland, D., Dale, A.M., Fjell, A.M., 2014. Regional Hippocampal Volumes and Development Predict Learning and Memory. *Developmental Neuroscience* 36, 161–174.

Teicher, M.H., Anderson, C.M., Polcari, A., 2012. Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum. *Proceeding of the National Academy of Sciences* 109, 563-572.

Teicher, M.H., Andersen, S.L., Polcari, A., Anderson, C.M., Navalta, C.P., 2002. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am.* 25(2):397-426.

Thompson, P.M., Stein, J.L., Medland, S.E., Hibar, D.P., Vasquez, A.A., Renteria, M.E., Toro, R., Jahanshad, N., Schumann, G., Franke, B., Wright, M.J., Martin, N.G., Agartz, I., Alda, M., Alhusaini, S., Almasy, L., Almeida, J., Alpert, K., Andreasen, N.C., Andreassen, O.A., Apostolova, L.G., Appel, K., Armstrong, N.J., Aribisala, B., Bastin, M.E., Bauer, M., Bearden, C.E., Bergmann, O., Binder, E.B., Blangero, J., Bockholt, H.J., Bøen, E., Bois, C., Boomsma, D.I., Booth, T., Bowman, I.J., Bralten, J., Brouwer, R.M., Brunner, H.G., Brohawn, D.G., Buckner, R.L., Buitelaar, J., Bulayeva, K., Bustillo, J.R., Calhoun, V.D., Cannon, D.M., Cantor, R.M., Carless, M.A., Caseras, X., Cavalleri, G.L., Chakravarty, M.M., Chang, K.D., Ching, C.R.K., Christoforou, A., Cichon, S., Clark, V.P., Conrod, P., Coppola, G., Crespo-Facorro, B., Curran, J.E., Czisch, M., Deary, I.J., de Geus, E.J.C., Braber, A. den, Delvecchio, G., Depondt, C., de Haan, L., de Zubicaray, G.I., Dima, D., Dimitrova, R., Djurovic, S., Dong, H., Donohoe, G., Duggirala, R., Dyer, T.D., Ehrlich, S., Ekman, C.J., Elvsåshagen, T., Emsell, L., Erk, S., Espeseth, T., Fagerness, J., Fears, S., Fedko, I., Fernández, G., Fisher, S.E., Foroud, T., Fox, P.T., Francks, C., Frangou, S., Frey, E.M., Frodl, T., Frouin, V., Garavan, H., Giddaluru, S., Glahn, D.C., Godlewska, B., Goldstein, R.Z.,

Gollub, R.L., Grabe, H.J., Grimm, O., Gruber, O., Guadalupe, T., Gur, R.E., Gur, R.C., Göring, H.H.H., Hagenaars, S., Hajek, T., Hall, G.B., Hall, J., Hardy, J., Hartman, C.A., Hass, J., Hatton, S.N., Haukvik, U.K., Hegenscheid, K., Heinz, A., Hickie, I.B., Ho, B.-C., Hoehn, D., Hoekstra, P.J., Hollinshead, M., Holmes, A.J., Homuth, G., Hoogman, M., Hong, L.E., Hosten, N., Hottenga, J.-J., Hulshoff Pol, H.E., Hwang, K.S., Jack, C.R., Jenkinson, M., Johnston, C., Jönsson, E.G., Kahn, R.S., Kasperaviciute, D., Kelly, S., Kim, S., Kochunov, P., Koenders, L., Krämer, B., Kwok, J.B.J., Lagopoulos, J., Laje, G., Landen, M., Landman, B.A., Lauriello, J., Lawrie, S.M., Lee, P.H., Le Hellard, S., Lemaître, H., Leonardo, C.D., Li, C.-S., Liberg, B., Liewald, D.C., Liu, X., Lopez, L.M., Loth, E., Lourdasamy, A., Luciano, M., Macciardi, F., Machielsen, M.W.J., Macqueen, G.M., Malt, U.F., Mandl, R., Manoach, D.S., Martinot, J.-L., Matarin, M., Mather, K.A., Mattheisen, M., Mattingsdal, M., Meyer-Lindenberg, A., McDonald, C., McIntosh, A.M., McMahon, F.J., McMahon, K.L., Meisenzahl, E., Melle, I., Milaneschi, Y., Mohnke, S., Montgomery, G.W., Morris, D.W., Moses, E.K., Mueller, B.A., Muñoz Maniega, S., Mühleisen, T.W., Müller-Myhsok, B., Mwangi, B., Nauck, M., Nho, K., Nichols, T.E., Nilsson, L.-G., Nugent, A.C., Nyberg, L., Olvera, R.L., Oosterlaan, J., Ophoff, R.A., Pandolfo, M., Papalampropoulou-Tsiridou, M., Pappmeyer, M., Paus, T., Pausova, Z., Pearlson, G.D., Penninx, B.W., Peterson, C.P., Pfennig, A., Phillips, M., Pike, G.B., Poline, J.-B., Potkin, S.G., Pütz, B., Ramasamy, A., Rasmussen, J., Rietschel, M., Rijpkema, M., Risacher, S.L., Roffman, J.L., Roiz-Santiañez, R., Romanczuk-Seiferth, N., Rose, E.J., Royle, N.A., Rujescu, D., Ryten, M., Sachdev, P.S., Salami, A., Satterthwaite, T.D., Savitz, J., Saykin, A.J., Scanlon, C., Schmaal, L., Schnack, H.G., Schork, A.J., Schulz, S.C., Schür, R., Seidman, L., Shen, L., Shoemaker, J.M., Simmons, A., Sisodiya, S.M., Smith, C., Smoller, J.W., Soares, J.C., Sponheim, S.R., Sprooten, E., Starr, J.M., Steen, V.M., Strakowski, S., Strike, L., Sussmann, J., Sämann, P.G., Teumer, A., Toga, A.W., Tordesillas-Gutierrez, D., Trabzuni, D., Trost, S., Turner, J., Van den Heuvel, M., van der Wee, N.J., van Eijk, K., van Erp, T.G.M., van Haren, N.E.M., van 't Ent, D., van Tol, M.-J., Valdés Hernández, M.C., Veltman, D.J., Versace, A., Völzke, H., Walker, R., Walter, H., Wang, L., Wardlaw, J.M., Weale, M.E., Weiner, M.W., Wen, W., Westlye, L.T., Whalley, H.C., Whelan, C.D., White, T., Winkler, A.M., Wittfeld, K., Woldehawariat, G., Wolf, C., Zilles, D., Zwiers, M.P., Thalamuthu, A., Schofield, P.R., Freimer, N.B., Lawrence, N.S., Drevets, W., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, EPIGEN Consortium, IMAGEN Consortium, Saguenay Youth Study (SYS) Group, 2014. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav* 8, 153–182.

- Tint**, A., Haddad, P.M., Anderson, I.M., 2008. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *Journal of Psychopharmacology* 22, 330-332.
- Torres**, G.E., Gainetdinov, R.R., Caron, M.G., 2003. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nature Reviews Neuroscience* 4, 13–25.
- Travis**, S., Coupland, N.J., Silversone, P.H., Huang, Y., Fujiwara, E., Carter, R., Seres, P., Malykhin, N.V., 2015. Dentate gyrus volume and memory performance in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 172, 159–164.
- Trivedi**, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., STAR*D Study Team, 2006. Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *American Journal of Psychiatry* 163, 28–40.
- Tsankova**, N., Renthal, W., Kumar, A., Nestler, E.J., 2007. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 8, 355–367.
- Turner**, B.M., 2002. Cellular Memory and the Histone Code. *Cell* 111, 285–291.
- Tuunainen**, A., Kripke, D.F., Endo, T., 2004. Light therapy for non-seasonal depression. In: *The Cochrane Collaboration (Hrsg.), Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. (2): CD004050.
- Ulrich-Lai**, Y.M., Herman, J.P., 2009. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience* 10, 397–409.
- Vergouwen** A.C., Bakker A., Burger H., Verheij T.J., Koerselman F., 2005. A cluster randomized trial comparing two interventions to improve treatment of major depression in primary care. *Psychol Med* 35: 25-33.
- Verstynen** T, Tierney R, Urbanski T, Tang A., 2001. Neonatal novelty exposure modulates hippocampal volumetric asymmetry in the rat. *Neuroreport*. 12(14):3019-3022.
- Vythilingam**, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A.H., Anderson, E., Bronen, R., Brummer, M., Staib, L., Vermetten, E., Charney, D.S., Nemeroff, C.B., Bremner, J.D., 2002. Childhood Trauma Associated With Smaller Hippocampal Volume in Women With Major Depression. *American Journal of Psychiatry* 159, 2072–2080.
- Walhovd**, K.B., Fjell, A.M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A.M., Eilertsen, D.E., Quinn, B.T., Salat, D., Makris, N., Fischl, B., 2005. Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging* 26, 1261–1270.
- Wang**, D., Szyf, M., Benkelfat, C., Provençal, N., Turecki, G., Caramaschi, D., Côté, S.M.,

- Vitaro, F., Tremblay, R.E., Booi, L., 2012. Peripheral SLC6A4 DNA Methylation Is Associated with In Vivo Measures of Human Brain Serotonin Synthesis and Childhood Physical Aggression. *PLoS ONE* 7, e39501.
- Wang, Y.**, Neumann, M., Hansen, K., Hong, S.M., Kim, S., Noble-Haesslein, L.J., Liu, J., 2011. Fluoxetine Increases Hippocampal Neurogenesis and Induces Epigenetic Factors But Does Not Improve Functional Recovery after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* 28, 259–268.
- Weaver, I.C.**, 2007. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. Nature versus nurture: let's call the whole thing off. *Epigenetics*. 2(1):22-28.
- Whittle, S.**, Lichter, R., Dennison, M., Vijayakumar, N., Schwartz, O., Byrne, M.L., Simmons, J.G., Yücel, M., Pantelis, C., McGorry, P., Allen, N.B., 2014. Structural Brain Development and Depression Onset During Adolescence: A Prospective Longitudinal Study. *American Journal of Psychiatry* 171, 564–571.
- Williams, J.B.**, 2001. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 Suppl 2, II6–12.
- Williams, L.M.**, 1994. Recall of childhood trauma: A prospective study of women's memories of child sexual abuse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 62, 1167–1176.
- Wisse, L.E.M.**, Biessels, G.J., Stegenga, B.T., Kooistra, M., van der Veen, P.H., Zwanenburg, J.J.M., van der Graaf, Y., Geerlings, M.I., 2015. Major depressive episodes over the course of 7 years and hippocampal subfield volumes at 7 tesla MRI: The PREDICT-MR study. *Journal of Affective Disorders* 175, 1–7.
- Wittchen, H.U.**, Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., Steinhausen, H.-C., 2011. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 21, 655–679.
- Wu, M.-L.**, Wu, P.-H., Huang, T.-Y., Shih, Y.-Y., Chou, M.-C., Liu, H.-S., Chung, H.-W., Chen, C.-Y., 2007. Frequency stabilization using infinite impulse response filtering for SSFP fMRI at 3T. *Magnetic Resonance in Medicine* 57, 369–379.
- Xiong, F.**, Zhang, L., 2013. Role of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in developmental programming of health and disease. *Frontiers in Neuroendocrinology* 34, 27–46.
- Yeo, B.T.T.**, Sabuncu, M., Golland, P., Fischl, B., 2009. Task-optimal registration cost functions. *Med Image Comput Comput Assist Interv.*12(Pt 1):598-606.

Zach, P., Mrzilková, J., Rezáčová, L., Stuchlík, A., Valeš, K., 2010. Delayed effects of elevated corticosterone level on volume of hippocampal formation in laboratory rat. *Physiol Res.* 59(6):985-996.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 HPA-Achse mit Hervorhebung des Rückkopplungsmechanismus unter normalen Bedingungen (links) und chronischem Stress (rechts). (Abb. aus Xiong und Zhang 2013).....	10
Abbildung 2 Nebeneinanderstellung einer T1- und einer T2-Sequenz in der MRT eines Patienten mit zerebraler Blutung okzipital, Flüssigkeit (hier gut zu sehen an den Ventrikeln) in T1 dunkel, in T2 hell. (Abb. aus Berkefeld und Neumann-Haefelin 2009).....	20
Abbildung 3 Darstellung vermehrter neuronaler Aktivität im okzipitalen Bereich mittels zerebraler fMRT. (Abb. aus Wu et al. 2007).....	21
Abbildung 4 Darstellung der dem ENIGMA-Netzwerk angehörenden Forschungszentren und -themen weltweit. WG = working group (Abb. aus Thompson et al. 2014).....	24
Abbildung 5 Probleme bei der Bildverarbeitung durch Freesurfer: Erfassung der Oberfläche in den Windungen (links), falsche Löcher in Gyri, Brücken über Sulcus (rechts). (Abb. aus Fischl 2012).....	32
Abbildung 6 Farbliche Darstellung einiger ROI in axialer (links) und koronarer Ansicht (rechts).....	34
Abbildung 7 Beispiel für manuell mit „1“ bewertete Amygdala (links axiale, rechts koronare Ansicht)	35
Abbildung 8 Beispiel für manuell mit „1“ bewerteten Hippocampus (links sagittale, rechts koronare Ansicht).....	35
Abbildung 9 Beispiel für manuell mit „1“ bewertetes Putamen (links axiale, rechts koronare Ansicht)	35
Abbildung 10 Beispiel für manuell mit „1“ bewertetes Pallidum (links axiale, rechts koronare Ansicht).....	36
Abbildung 11 Beispiel für manuell mit „1“ bewertete Seitenventrikel (links axiale, rechts koronare Ansicht).....	36
Abbildung 12 Beispiel für manuell mit „1“ bewerteten Nucleus caudatus (links axiale, rechts koronare Ansicht).....	36
Abbildung 13 Beispiel für manuell mit „1“ bewerteten Nucleus accumbens (links axiale, rechts koronare Ansicht)	36
Abbildung 14 Beispiel für manuell mit „1“ bewerteten Thalamus (links axiale, rechts koronare Ansicht).....	37

Abbildung 15 Beispiele für manuell mit „2“ bewertete Bilder. Gründe: Minimale Auslassung im rechten Nucleus caudatus (links) oder leichte Asymmetrie der Thalami (rechts)	37
Abbildung 16 Beispiele für manuell mit „3“ bewertete Bilder. Gründe: Infiltration des Thalamus in die Ventrikel (links) oder Auslassung eines zugehörigen Bereichs des Putamens (rechts).....	37
Abbildung 17 Beispiel für die farbliche Darstellung der Subfelder des Hippocampus	38
Abbildung 18 Histogramme des intrakraniellen Gesamtvolumens von depressiven und gesunden Patienten. Abkürzungen: pat=depressive Probanden (Kodierung: 1), health=gesunde Probanden (Kodierung: 2), ICV=intrakranielles Volumen	38
Abbildung 19 Boxplot der Volumina der linken Nuclei caudates der Probanden mit einem Ausreißer	39
Abbildung 20 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Thalami von Patienten (MDD) und gesunden Probanden (HC), kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 80, F=0,132, p=0,717$, rechts: $df=1, 80, F=0,968, p=0,329$). Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm.....	44
Abbildung 21 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Seitenventrikel von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 93, F=0,149, p=0,700$, rechts: $df=1, 93, F=0,122, p=0,728$).....	45
Abbildung 22 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Nuclei caudates von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 79, F=0,182, p=0,671$, rechts: $df=1, 79, F=0,252, p=0,617$)	45
Abbildung 23 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Putamina von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 85, F=1,306, p=0,257$, rechts: $df=1, 85, F=2,792, p=0,099$).....	46
Abbildung 24 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Nuclei accumbens von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 92, F=0,125, p=0,724$, rechts: $df=1, 92, F=0,009, p=0,923$)	46
Abbildung 25 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Pallida von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 79, F=0,258, p=0,613$, rechts: $df=1, 79, F=0,002, p=0,960$).....	47
Abbildung 26 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Amygdalae von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 97, F=0,272, p=0,603$, rechts: $df=1, 97, F=1,152, p=0,286$).....	47

Abbildung 27 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Hippocampi von MDD und HC, kein signifikanter Gruppenunterschied (links: $df=1, 96, F=1,037, p=0,311$ rechts: $df=1, 96, F=0,383, p=0,538$).....	48
Abbildung 28 Pallidumvolumina der weiblichen und männlichen Probanden, beidseits signifikanter Gruppenunterschied (links: $p=0,004$, rechts $p=0,001$).....	48
Abbildung 29 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Hippocampi von MDD und HC, beidseitig signifikanter Unterschied (links: $df=1, 94, F=4,091, p=0,046$, rechts: $df=1, 94, F=7,100, p=0,009$).....	51
Abbildung 30 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Regionen CA2/3 von MDD und HC, signifikanter Unterschied links (links: $df=1, 95, F=5,315, p=0,023$, rechts: $df=1, 95, F=0,167, p=0,684$).....	52
Abbildung 31 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Regionen CA4/DG von MDD und HC, signifikanter Unterschied links (links: $df=1, 96, F=4,726, p=0,032$, rechts: $df=1, 96, F=0,692, p=0,408$)	52
Abbildung 32 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Präsubicula von MDD und HC, nicht signifikant unterschiedlich (links: $df=1, 95, F=0,672, p=0,415$, rechts: $df=1, 95, F=1,432, p=0,235$).....	53
Abbildung 33 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Subicula von MDD und HC, nicht signifikant unterschiedlich (links: $df=1, 96, F=1,052, p=0,308$, rechts: $df=1, 96, F=1,361, p=0,246$)	53
Abbildung 34 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Regionen CA1 von MDD und HC, nicht signifikant unterschiedlich (links: $df=1, 95, F=2,886, p=0,093$, rechts: $df=1, 95, F=1,462, p=0,230$).....	54
Abbildung 35 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Fimbrien von MDD und HC, nicht signifikant unterschiedlich (links: $df=1, 94, F=1,884, p=0,173$, rechts: $df=1, 94, F=0,645, p=0,424$)	54
Abbildung 36 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Fimbrien von weiblichen und männlichen Probanden, beidseits signifikant unterschiedlich zwischen Frauen und Männern (links: $df=1, 94, F=6,440, p=0,013$, rechts: $df=1, 94, F=8,256, p=0,005$).....	55
Abbildung 37 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Thalami von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1, F=0,124, p=0,726$, rechts: $df=1, F=0,022, p=0,883$)	58

Abbildung 38 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Seitenventrikel von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,058$, $p=0,810$, rechts: $df=1$, $F=0,001$, $p=0,976$)	59
Abbildung 39 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Nuclei caudates von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,275$, $p=0,601$, rechts: $df=1$, $F=0,030$, $p=0,862$)	59
Abbildung 40 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Putamina von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=1,025$, $p=0,314$, rechts: $df=1$, $F=1,391$, $p=0,242$)	60
Abbildung 41 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Pallida von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,361$, $p=0,550$, rechts: $df=1$, $F=0,416$, $p=0,521$)	60
Abbildung 42 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Nuclei accumbens von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,019$, $p=0,891$, rechts: $df=1$, $F=0,003$, $p=0,955$)	61
Abbildung 43 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Amygdalae von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,000$, $p=0,992$, rechts: $df=1$, $F=0,022$, $p=0,884$)	61
Abbildung 44 Mittelwerte und Standardabweichungen der linken und rechten Hippocampi von Probanden mit und ohne kindlichem Stress, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (links: $df=1$, $F=0,102$, $p=0,750$, rechts: $df=1$, $F=0,005$, $p=0,946$)	62
Abbildung 45 Pallidumvolumina von weiblichen und männlichen Probanden mit (+) und ohne (-) kindlichem Stress, signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Gruppe ohne Belastungen rechts (links: $df=1$, $F=3,195$, $p=0,081$, rechts: $df=1$, $F=6,380$, $p=0,016$), in der Gruppe mit Belastungen beidseits (links: $df=1$, $F=6,276$, $p=0,018$, rechts: $df=1$, $F=7,019$, $p=0,013$)	63
Abbildung 46 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Pallida von weiblichen und männlichen Probanden der Epigenetikgruppe, rechts signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern (links: $df=1$, $F=3,059$, $p=0,086$, rechts: $df=1$, $F=6,257$, $p=0,016$)	67

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demographische und klinische Daten der depressiven Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. Abkürzungen: m=Meter, w=weiblich, m=männlich, kg=Kilogramm, SD=Standardabweichung, HAMD=Hamilton Depressionsskala, BDI=Beck-Depressionsinventar, CTQ=Childhood Trauma Questionnaire (Kategorie 1: emotionaler Missbrauch, Kategorie 2: physischer Missbrauch, Kategorie 3: sexueller Missbrauch, Kategorie 4: emotionale Vernachlässigung, Kategorie 5: physische Vernachlässigung).....	27
Tabelle 2 Demographische und klinische Daten der depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden der Untergruppe Epigenetik.....	28
Tabelle 3 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Hirnstrukturen und p-Werte des Zusammenhangs der Volumina mit der Diagnose in Patienten- und Kontrollgruppe. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm.....	43
Tabelle 4 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Hippocampussubfelder und p-Werte des Zusammenhangs der Volumina mit der Diagnose in der Patienten- und der Kontrollgruppe. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm.....	50
Tabelle 5 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Hirnstrukturen sowie p-Werte des Zusammenhangs von Volumen und kindlichem Stress der Studienteilnehmer mit und ohne kindlichem Stress. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm	56
Tabelle 6 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Hippocampussubfelder sowie p-Werte des Zusammenhangs von Volumen und kindlichem Stress der Studienteilnehmer mit und ohne kindlichem Stress. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1mm.....	57
Tabelle 7 Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina der Hirnstrukturen und p-Werte des Zusammenhangs der Volumina mit der Diagnose in der Patienten- und der Kontrollgruppe mit epigenetischen Daten. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm	65
Tabelle 8 Mittelwerte und Standardabweichungen der Hippocampussubfelder und p-Werte des Zusammenhangs der Volumina mit der Diagnose in der Patienten- und der Kontrollgruppe mit epigenetischen Daten. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm	66
Tabelle 9 Regressionen 1 und 2. Mittelwerte, Standardabweichungen, Beta- und p-Werte der in den Regressionsanalysen verwendeten unabhängigen Variablen. Abhängige Variable: Methylierung des Serotonintransportergens. Signifikante p-Werte fett gedruckt. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm; Regression 1 ohne Hippocampusvolumen, Regression 2 unter Hinzunahme des Faktors Hippocampusvolumina.....	69

Tabelle 10 Regressionen 3 und 4. Mittelwerte, Standardabweichungen, Beta- und p-Werte der in den Regressionsanalysen verwendeten unabhängigen Variablen. Abhängige Variable: Hippocampusvolumen. Signifikante p-Werte fett gedruckt. Volumeneinheit: voxel = 1x1x1 mm, Regression 3 ohne Methylierung, Regression 4 unter Hinzunahme des Faktors Methylierung	69
Tabelle 11 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hirnstrukturen und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Gesamtgruppe Epigenetik. Signifikante p-Werte fett gedruckt.	71
Tabelle 12 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hippocampussubfelder und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Gesamtgruppe Epigenetik. Signifikante p-Werte fett gedruckt.	72
Tabelle 13 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hirnstrukturen und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Patientengruppe Epigenetik.....	73
Tabelle 14 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hippocampussubfelder und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Patientengruppe Epigenetik.....	74
Tabelle 15 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hirnstrukturen und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Kontrollgruppe Epigenetik. Signifikante p-Werte fett gedruckt.	75
Tabelle 16 Korrelation nach Pearson und zweiseitige Signifikanz der Korrelation zwischen Volumina der Hippocampussubfelder und Methylierung der Genabschnitte innerhalb der Kontrollgruppe Epigenetik. Signifikante p-Werte fett gedruckt.	75

11 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

12 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Thomas Frodl, meinem Doktorvater und Betreuer, der von der Auswahl des Themas über die Berechnung der Ergebnisse bis zur endgültigen Ausfertigung stets zuverlässig mit gutem Rat, Interesse, Motivation, Sorgfalt und Geduld auf alle meine Fragen und Probleme eingegangen ist und den Werdegang meiner Dissertation dadurch hervorragend betreut und begleitet hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Freunden, die mit mir Erfahrungen ausgetauscht, mich beraten, mich in technischen Fragen unterstützt oder auch nur zugehört haben.

Zudem gilt mein ewiger Dank meiner Familie, meinen Eltern Claudia und Michael Frey und meiner Schwester Susanne, die stets in allen Lebenslagen an meiner Seite stehen und mich unterstützen.