

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Evaluation der neuronalen Mechanismen bekannter serotonerger
Risikogene für psychische Erkrankungen am Beispiel der Depression*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johannes Heinrich Alexander Piel
aus Bochum

Datum der Promotion:
01.03.2019

INHALTSVERZEICHNIS

ABSTRACT AUF ENGLISCH UND DEUTSCH	5
Abstract.....	5
Zusammenfassung	6
MANTELTEXT	7
1. Darstellung des Forschungsstandes	7
2. Vertiefende Darstellung der Methodik	14
3. Ergebnisse.....	20
4. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen	24
5. Quellenverzeichnis	26
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	33
AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG	35
AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST	39
DRUCKEXEMPLAR DER PUBLIKATION	43
ERGÄNZENDE ERLÄUTERUNGEN DER PUBLIKATION	57
LEBENS LAUF	63
PUBLIKATIONS LISTE	67
DANKSAGUNG.....	69

ABSTRACT AUF ENGLISCH UND DEUTSCH

Abstract

Introduction: The etiology of major depressive disorder (MDD), a psychiatric disease with a high lifetime-prevalence, remains unsolved. A neural explanation for the impaired emotion regulation in depressive patients is a dysfunctional serotonergic regulation of limbic and prefrontal regions. In particular, the amygdala, the anterior cingulate cortex (ACC) and the prefrontal cortex (PFC) are targets of serotonergic signaling and key regions of emotion processing. Intermediate phenotypes can be used to assess the influence of serotonergic polymorphisms in cerebral networks. For MDD, functional activation during implicit emotion recognition has been shown to be an intermediate phenotype. Functional activation was demonstrated to be influenced by serotonergic polymorphisms such as the 5-HTTLPR polymorphism of the *SLC6A4* region. Furthermore, a recently published intermediate phenotype, habituation, was found to be a more reliable intermediate phenotype than functional activation.

Methods: We investigated the effects of serotonergic polymorphisms – of monogenic 5-HTTLPR and a polygenic, serotonergic multi-marker score (made of 5-HTTLPR, *TPH1* (rs1800532), *TPH2* (rs4570625), *HTR1A* (rs6295) and *HTR2A* (rs6311)) – on functional activity and habituation during implicit emotion recognition in the amygdala, the ACC and the dorsolateral PFC (DLPFC) in 171 healthy subjects.

Results: Monogenic effects of 5-HTTLPR and polygenic effects of the multi-marker score on functional activation in the amygdala did not survive correction for multiple testing. However, a strong correlation between multi-marker score and habituation in the amygdala, the ACC and DLPFC was prevalent.

Conclusion: Whilst the association of 5-HTTLPR and a polygenic multi-marker score on the well-studied intermediate phenotype functional activation did not survive multiple correction, hints for a correlation were observable. We further provided evidence for a recently proposed intermediate phenotype to be influenced by serotonergic polymorphisms, in particular a serotonergic multi-marker score. Last, we found evidence for prefrontal habituation to be an important intermediate phenotype of MDD.

Zusammenfassung

Einleitung: Depression ist eine psychische Erkrankung mit hoher Lebenszeitprävalenz, deren Ursachen bis heute nicht ausreichend geklärt sind. Ein diskutierter, neuronaler Ansatz für die gestörte Regulation von Emotionen bei depressiven Patienten ist eine Beeinträchtigung der serotonergen Regulation limbischer und präfrontaler Strukturen. Schlüsselregionen für die Emotionsverarbeitung sind die Amygdala, der anteriore zinguläre Kortex (ACC) sowie der präfrontale Kortex (PFC). Von den dorsalen Raphekernen wird dieses Netzwerk serotonerg innerviert. Der Einfluss serotonerger Polymorphismen auf das Netzwerk für Emotionsregulation lässt sich mittels intermediärer Phänotypen untersuchen: Ein intermediärer Phänotyp für die Depression ist die funktionelle Aktivität während impliziter Emotionserkennung, für den eine Assoziation mit dem 5-HTTLPR Polymorphismus der *SLC6A4* Region und weitere serotonerge Polymorphismen nachgewiesen werden konnte. Ein weiterer kürzlich vorgestellter intermediärer Phänotyp ist die Habituation der neuronalen Aktivierung, für den eine höhere Reliabilität im Vergleich zur funktionellen Aktivität beobachtet werden konnte.

Methoden: Serotonerge Polymorphismen – insbesondere der 5-HTTLPR Polymorphismus sowie ein polygenetisches, serotonerges Profil (aus 5-HTTLPR, *TPHI* (rs1800532), *TPH2* (rs4570625), *HTR1A* (rs6295) und *HTR2A* (rs6311)) – wurde auf Korrelationen mit funktioneller Aktivität sowie Habituation während impliziter Emotionserkennung innerhalb der Amygdala, des ACC und des dorsolateralen PFC (DLPFC) in 171 gesunden Probanden untersucht.

Ergebnisse: Während monogenetische Korrelationen von 5-HTTLPR und polygenetische Korrelationen des polygenetischen Profils mit der funktionellen Aktivität in der Amygdala die Korrektur für mehrfaches Testen nicht überstanden, war eine starke Korrelation zwischen dem polygenetischen Profil und der Habituation in der Amygdala, dem ACC und dem DLPFC nachweisbar.

Zusammenfassung: Der Effekt von 5-HTTLPR und einem polygenetischen Profil auf den etablierten intermediären Phänotyp der funktionellen Aktivierung verblieb insignifikant, während sich Trends für eine Assoziation fanden. Zudem wurden Hinweise für eine genetische Beeinflussung durch serotonerge Polymorphismen auf den kürzlich vorgestellten intermediären Phänotyp Habituation beobachtet. Wir haben Belege gefunden, die den Stellenwert präfrontaler Habituation als bedeutenden intermediären Phänotyp für MDD hervorheben.

MANTELTEXT

In den folgenden Kapiteln werden eine ausführliche Darstellung von Forschungsstand und Methodik, die wesentlichen Ergebnisse sowie die sich aus den Ergebnissen ergebenden wissenschaftlichen Fragestellungen der Publikation des Promovenden [1] diskutiert. Inhalte der Publikation werden dabei in einen umfassenderen, wissenschaftlichen Kontext gesetzt und ausgeführt.

1. Darstellung des Forschungsstandes

1.1. Einleitung

Depression (major depressive disorder, MDD) ist eine heterogene, psychiatrische Erkrankung mit einer hohen Lebenszeitprävalenz von 20% [2]. Die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitssysteme (ICD-10-GM) nennt als Hauptsymptome (1) eine gedrückte Stimmung, (2) einen Interessensverlust und (3) eine Verminderung des Antriebs über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen. Hinzu kommen fakultative Nebensymptome und Kriterien zur Diagnosestellung und Schweregradeinteilung [3]. Zur Erforschung der neuronalen Mechanismen kann es aufgrund der Heterogenität der Erkrankung von Vorteil sein, sich auf ein Symptom zu beschränken, da den unterschiedlichen Symptomen – beispielsweise der Antriebsarmut oder depressiven Stimmung – verschiedene neuronale Prozesse zugrunde liegen können. In dem nächsten Abschnitt wird genauer auf die Affektivität in Patienten mit MDD eingegangen.

1.2. Emotionsverarbeitung

Ein Grund für die depressive Stimmung bei Patienten mit MDD wird in einer veränderten Emotionsverarbeitung im Sinne einer gestörten Emotionsregulation vermutet: Depressive Patienten sind für negative emotionale Stimuli vulnerabel, von denen sie stärker affektiert werden als Gesunde [4]. Wie die meisten höheren kognitiven Prozesse findet die Emotionsregulation in einem Netzwerk aus mehreren Gehirnregionen statt. Verschiedene Studienarten – wie klassische Läsionsstudien, elektrophysiologische Studien oder bildgebende Studien – können Aufschluss über die Lokalisation eines neuronalen Netzwerkes geben. Die Emotionsregulation wurde dabei mit einem Netzwerk aus dem präfrontalen Kortex (PFC), dem anterioren zingulären Kortex (ACC) und der Amygdala in Verbindung gebracht (Abbildung 1) [5]. Emotionale Stimuli können auf unterschiedlichen Signalwegen zu der Amygdala, dem Kern dieses Netzwerkes, weitergeleitet

werden. Als klassische Signalwege aus der Angstforschung sind hierbei der subkortikale Weg über den Thalamus als „low-road“ und die kortikale Vorverarbeitung über den PFC als „high-road“ bekannt. Während die Amygdala für die schnelle Bewertung von Emotionen und das Erkennen von Gefahren verantwortlich ist, dient die kortikale Verarbeitung der definitiven Bewertung und nachfolgenden Regulation dieses Prozesses [6].

Um ein Netzwerk zu beschreiben, ist es nützlich die neuronalen Verbindungen zu betrachten. Das in [1] besprochene subkortikale und kortikale Netzwerk der Amygdala wird zur Verständlichkeit im folgenden Absatz vorgestellt. Die stärksten Verbindungen der Amygdala verlaufen zu dem medialen PFC, dem ACC, dem orbitofrontalen PFC, dem dorsolateralen PFC (DLPFC) und dem posterioren zingulären Kortex [7]. Der Schwerpunkt der Emotionsregulation – über eine Regulation der Amygdala durch den PFC („top-down Regulation“) – findet hierbei über exzitatorische und inhibitorische Projektionen vom medialen PFC und DLPFC statt. Insbesondere dem DLPFC wurden Amygdala-modulierende Eigenschaften bei vermeidendem Verhalten zugeschrieben [8]. Weitere Evidenz für eine gestörte Regulation der Amygdala durch präfrontale Areale (Top-Down) in Depressiven lieferten funktionelle Studien, die bei depressiven Patienten eine erhöhte funktionelle Aktivität in der Amygdala sowie eine verringerte funktionelle Aktivität im DLPFC nachweisen konnten [5, 9]. Hier nicht besprochene Verbindungen der Amygdala verlaufen temporal zur rostroventralen Insula, dem Temporalpol und dem inferioren temporalen Kortex sowie subkortikal zum ento- und perirhinalen Kortex sowie dem Hippocampus.

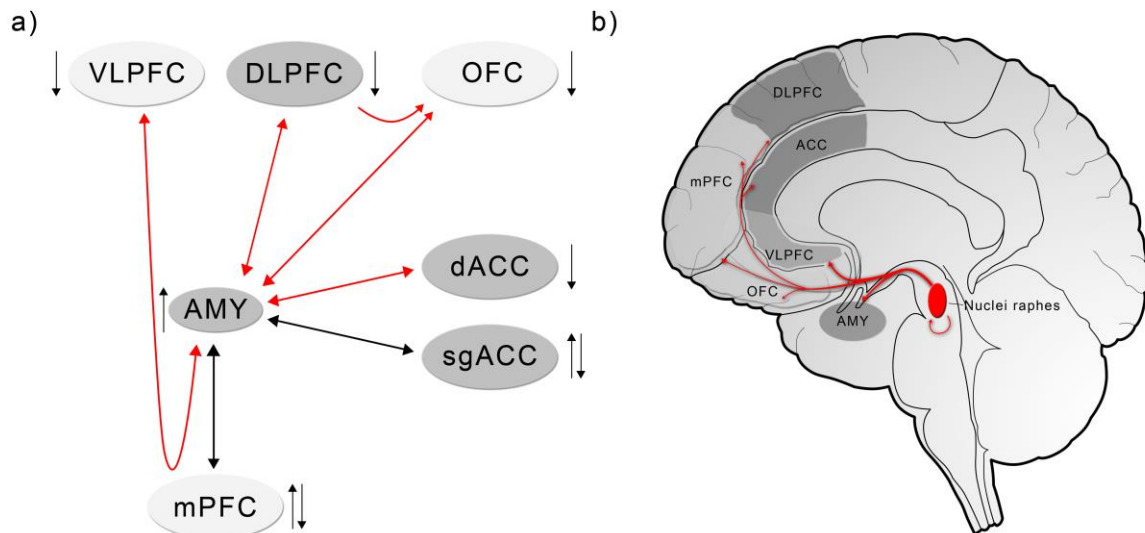


Abbildung 1. a) Vereinfachte Darstellung funktioneller Aktivität in Depressiven und b) die serotonerge Innervation des präfrontalen Kortex und der Amygdala.

a) In depressiven Patienten konnte eine Hyperreaktivität der Amygdala auf negative emotionale Stimuli festgestellt werden [10]. Die Amygdala wies bei Depressiven eine verringerte funktionelle Kopplung mit dem dACC, DLPFC, OFC und VLPFC auf, wobei die funktionelle Kopplung zwischen Amygdala und VLPFC über den mPFC mediiert wird [10]. Die gestörte funktionelle Kopplung zwischen mPFC und DLPFC wurde zur Übersichtlichkeit nicht dargestellt. Studien über die funktionelle Kopplung zwischen der Amygdala und dem mPFC sowie sgACC fielen ambivalent aus [11, 12]. Kurze, schwarze Pfeile: Funktionelle Aktivität in Depressiven im Vergleich zu Gesunden. Lange Pfeile: Rot = verringerte funktionelle Kopplung, schwarz = ambivalente Studienergebnisse. b) Von den dorsalen Raphekernen (Nuclei raphes) modulieren serotonerge Neurone unter anderem die Amygdala sowie den präfrontalen Kortex. In der Studie [1] untersuchte Regionen wurden dunkelgrau markiert, nicht untersuchte Regionen hellgrau. AMY = Amygdala, PFC = Präfrontaler Kortex, mPFC = medialer PFC, DLPFC = dorsolateraler PFC, VLPFC = ventrolateraler PFC, OFC = Orbitofrontaler Kortex, ACC = Anteriorer zingulärer Kortex, dACC = dorsaler ACC, sgACC = subgenualer ACC.

1.3. Genetik

Neben der Innervation durch exzitatorische und inhibitorische Neurone kann die neuronale Aktivität einer Gehirnregion durch weitere Neurotransmitter moduliert werden. Seit dem Nachweis des klinischen Nutzens von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) bei MDD ist Serotonin als Neurotransmitter in den Fokus der Wissenschaft gerückt [13]. Von den dorsalen Nuclei raphes innervieren serotonerge Neurone das Netzwerk der Emotionsregulation. Hieraus entstand die Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen serotonergen Genen und der Funktion des Netzwerkes der Emotionsverarbeitung (Abbildung 1b) bestehen könnte [13]. Weitere Ziele der serotonergen Innervation sind Teile der Basalganglien im weiteren Sinne – insbesondere der Nucleus caudatus und Nucleus accumbens – sowie der Hypothalamus und Hippocampus [14].

Anders als bei monogenetischen Erkrankungen wie Chorea Huntington, die sich in einem sehr homogenen Phänotyp äußern, werden phänotypisch heterogene Erkrankungen wie MDD polygenetisch vererbt. Zur Einschätzung der Heritabilität einer Erkrankung können Zwillingsstudien hilfreich sein. Trotz einer Heritabilität von 46% in Zwillingsstudien [15, 16] konnten bisher keine serotonergen Polymorphismen eindeutig mit MDD in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) in Verbindung gebracht werden [17, 18]. Kürzlich wurden jedoch Polymorphismen entdeckt, die sowohl eine Rolle in der Gewebeentwicklung und Neurogenese als auch in der Wirkweise antidepressiver Medikationen spielen. Als signifikanteste Gene wurden Olfactomedin 4 (*OLFM4*) und der neuronale Wachstumsregulator 1 (*NEGR1*), für die eine Assoziation mit Adipositas beschrieben wurde, sowie der Splicingregulator *RBFOX1* und das in der Neurogenese teilhabende Gen *LRFN5* beschrieben [19-21].

Während GWAS datengetrieben nach Assoziationen im gesamten Genom suchen – und daher für eine statistische Signifikanz sehr große Fallzahlen benötigen – erlauben hypothesengetriebene Ansätze durch die geringe Anzahl getesteter Polymorphismen vergleichsweise kleine Fallzahlen. Unter der Hypothese, dass Serotonin einen Einfluss auf die Entwicklung von MDD besitzt, wurden mehrere Polymorphismen identifiziert, die die serotonerge Wirkung beeinflussen und für die ein Einfluss auf das Netzwerk der Emotionsregulation berichtet wurde. Zusammengefasst kann die Wirkung von Serotonin im synaptischen Spalt dabei auf drei Arten beeinflusst werden:

- (1) In einer Veränderung der Serotoninproduktion,
- (2) in einer Veränderung der Wirkung von Serotonin am Rezeptor und
- (3) in einer Veränderung der Elimination von Serotonin im synaptischen Spalt.

In den nächsten Absätzen werden die einzelnen Polymorphismen beschrieben, für die ein Einfluss auf diese Punkte beschrieben wurde.

(1) Der geschwindigkeitslimitierende Schritt in der Produktion von Serotonin besteht in der Hydroxylierung von L-Tryptophan durch Tryptophanhydroxylasen (TPH), für die insbesondere die Gene *TPH1* und *TPH2* kodieren. Polymorphismen in einzelnen Nukleotiden (single nucleotide polymorphisms, SNPs) in *TPH1* (rs1800532 A218C) und *TPH2* (rs4570625 G703T) wurden mit einer Veränderung der serotonergen Spiegel und der funktionellen Aktivität in der Amygdala in Zusammenhang gebracht. Während *TPH1* gewebeunabhängig exprimiert wird, wird *TPH2* nur im zentralen Nervensystem mit Schwerpunkt in den Nuclei raphe exprimiert [22, 23].

(2) Nach der Ausschüttung von Serotonin in den synaptischen Spalt wird die Wirkung von Serotonin (5-HT) über Serotoninrezeptoren vermittelt. Mehrere SNPs in den kodierenden Genen der Serotoninrezeptoren 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C und 5-HT3 können die Reizweiterleitung

beeinflussen [24-26]. Die Expression von Serotoninrezeptoren wird in *HTR*-Genen kodiert. Der *HTR1A* rs6295 C1019G Polymorphismus [27] beeinflusst die Expression des prä- sowie postsynaptisch prävalenten 5-HT_{1A}-Rezeptors, während der *HTR2A* rs6311 A1438G/C102T Polymorphismus zu einer veränderten Expression des postsynaptisch exprimierten 5-HT_{2A}-Rezeptors führt, worüber beide Polymorphismen die funktionelle Aktivität der Amygdala beeinflussen [26]. Im Vergleich zum 5-HT_{2A}-Rezeptor zeigt der 5-HT_{2C}-Rezeptor eine sehr viel geringere Bindung im Kortex und spielt eine Rolle in der negativen Feedbackschleife in den Nuclei raphes. 5-HT₃-Rezeptoren, funktionell ähnlich zu 5-HT_{2C}-Rezeptoren, opponieren 5-HT_{1A}-Rezeptoren und regulieren die exzitatorische gegen die inhibitorische Aktivierung limbischer Strukturen [14].

(3) Die Elimination und damit die Beendigung des Signales erfolgt über die Wiederaufnahme von Serotonin über den Serotonin Wiederaufnahme Transporter (SERT). Für SERT kodiert das Gen „*solute carrier family 6 member 4 gene*“ (*SCL6A4*), dessen Funktion von einer Minisatelliten-Mutation (VNTR) in der Promotorregion (*5-HTTLPR*) abhängig ist [28]. Von den zwei Allellängen kurz (short, S) und lang (long, L) des *5-HTTLPR* Polymorphismus wurde das S-Allel mit einer erhöhten funktionellen Aktivität der Amygdala assoziiert. Der Effekt von *5-HTTLPR* wird zudem von einem nahegelegenen SNP moduliert: Probanden mit einer rs25531 A>G-Allel Punktmutation, die gleichzeitig über homozygote *5-HTTLPR* L-Allele verfügen, weisen eine ähnliche mRNA Expression wie *5-HTTLPR* S-Allel Träger auf. Aufgrund der seltenen Kombination eines *5-HTTLPR* S-Alleles mit einem rs25531 G-Allel wurde *5-HTTLPR/rs25531* seither als drei-alleliger Polymorphismus untersucht [29].

1.4. Polygenetische Effekte

Komplexe, heterogene Phänotypen wie MDD werden in der Regel polygenetisch vererbt [30]. Während frühe, monogenetische Analysen von *5-HTTLPR* davon ausgingen, dass *5-HTTLPR* bis zu 20% der Varianz der funktionellen Aktivität der Amygdala während impliziter Emotionserkennung erklären könnte [31], gehen jüngere Metaanalysen davon aus, dass der Anteil der Varianz in einem eher konservativen Bereich von 1-5% liegt [32] oder dass eine Assoziation gar nicht vorliegt [33]. Aufgrund der subtilen Effektgröße einzelner Polymorphismen und der polygenetischen Vererbung psychischer Erkrankungen wie MDD kann die Untersuchung synergetischer Effekte die Effektstärke vergrößern und die damit benötigte Probandenzahl verringern. Die Ausprägung psychischer Erkrankungen wird in der Mehrheit der Erkrankungen durch additive Effekte gebildet [30]. Additive Effekte können auf mehrere Arten in Studien modelliert werden. Der einfachste Weg eines additiven Modells ist die Summierung der Anzahl

der Polymorphismen, die die Wahrscheinlichkeit für die Ausprägung eines Merkmales erhöhen. Abhängig von Allelfrequenz und Effektstärke der Polymorphismen muss jedoch der Einfluss der Polymorphismen nicht gleich groß sein, sodass genetische Risikoprofile auch gewichtet werden können. Das Konzept setzt jedoch vergleichende Studien über Effektstärken zur adäquaten Wichtung voraus. Darüber hinaus können in Gen-Umwelt-Interaktions (GxE) Modellen faszinierende und inhibierende Effekte von Genen und Umwelteinflüssen kombiniert werden. Dieser Ansatz findet inzwischen auch in GWAS als genomweite Umwelt-Interaktionsstudien (GWEIS) Anwendung [34]. Da Vorannahmen für eine Gewichtung eines Modells oder Interaktionen zwischen Genen und der Umwelt bisher nicht bekannt oder nicht ausreichend in Studien quantifiziert worden sind, stellt das einfache, additive Modell den praktischsten Ansatz dar. Nach der Diskussion genetischer Merkmale werden im nächsten Abschnitt intermediäre Phänotypen als Zwischenschritt zwischen der genetischen Disposition und der klinischen Ausprägung beleuchtet.

1.5. Intermediäre Phänotypen

Unter der Annahme, dass phänotypisch sowie diagnostisch heterogene psychische Erkrankungen wie MDD syndromal sind, lässt sich annehmen, dass genetische Polymorphismen stärker mit intrinsischen biologischen Merkmalen korrelieren als den klinisch manifesten Phänotypen. Begründet liegt dies in Kompensationsmechanismen, die bei geringem genetischen Risiko dazu beitragen, dass intrinsische Merkmale nicht zur Ausprägung von Symptomen führen [35]. Sind solche intrinsischen Merkmale quantifizierbar und reliabel, können sie als intermediäre Phänotypen Anwendung finden. Für eine Vererbbarkeit und geringere genetische Komplexität im Vergleich zum Symptom sprechen auch, dass intermediäre Phänotypen in gesunden Angehörigen erkrankter Patienten statistisch häufiger auffällig sind als bei gesunden, nicht verwandten Personen [35, 36]. Beispiele für intermediäre Phänotypen psychischer Erkrankungen sind einfache kognitive Funktionen, wie die Verarbeitungsgeschwindigkeit, höhere kognitive Funktionen und quantitative Veränderungen in der Elektroenzephalographie oder in strukturellen und funktionellen bildgebenden Verfahren [37]. Dass eine Reduktion genetischer Komplexität in intermediären Phänotypen im Vergleich zum klinischen Symptom vorliegt, ist nicht unumstritten [38], doch weisen intermediäre Phänotypen zudem eine hohe Robustheit auf und bieten sich als Marker für Vulnerabilität und als Modelle für pathophysiologische Vorgänge an. Nachdem intermediäre Phänotypen im Allgemeinen betrachtet wurden, werden im Folgenden intermediäre Phänotypen der Depression im Speziellen vorgestellt.

Hariri et al. [39] konnten die funktionelle Aktivität der Amygdala während impliziter Emotionserkennung als stabilen intermediären Phänotyp etablieren. Kürzlich wurde ein ebenfalls stabiler [40] intermediärer Phänotyp „Habituation“ vorgestellt, für den eine im Vergleich zur funktionellen Aktivität höhere Reliabilität in Testwiederholungen nachgewiesen werden konnte und der zusätzlich den zeitlichen Verlauf berücksichtigt [41].

Habituation ist ein universelles Konzept, das im Gehirn die Abnahme neuronaler Aktivität, die auf einen initialen Stimulus erfolgte, beschreibt. Sie tritt auf, wenn ein zu Beginn auffallender Stimulus vom Netzwerk als harmlos eingestuft wurde und ein Wechsel der Aufmerksamkeit erfolgt [42]. Eine Beeinträchtigung der Habituation in der Amygdala wurde mit serotonergen Polymorphismen [43] und der Persönlichkeitseigenschaft Ängstlichkeit [44] assoziiert. Persönlichkeitseigenschaften (Traits) bleiben im Gegensatz zu Zuständen (States) zeitlich relativ stabil und sind ein weiterer Hinweis für eine genetische Disposition.

Ein spezifischer Vorteil intermediärer Phänotypen, die mittels funktioneller Bildgebung erhoben werden können, ist die räumliche Auflösung funktioneller Bildgebung. Sie ist ausreichend um sogenannte Regionen von Interesse (regions of interest, ROIs) zu definieren und damit zum Beispiel die funktionelle Aktivität in der Amygdala, dem ACC und dem DLPFC zu bestimmen. Intermediäre Phänotypen wie auch klinische Phänotypen können durch Störvariablen beeinflusst werden, was in der Interpretation der Daten berücksichtigt werden muss. Ein Beispiel für eine Störvariable, die die funktionelle Aktivität und Habituation der Amygdala beeinflussen kann, ist ihr Volumen [45], was die Ausprägung affektiver Symptome begünstigen kann [46]. Ob eine Zunahme oder eine Abnahme des Amygdalavolumens mit depressiven Symptomen assoziiert ist, bleibt Gegenstand aktueller Forschung [47].

1.6. Fragestellung

Zusammenfassend sollten in der Studie [1] zwei intermediäre Phänotypen (funktionelle Aktivität und Habituation) auf serotonerge genetische Risiken untersucht werden. Zunächst wurde der monogenetische Effekt des drei-alleligen Polymorphismus *5-HTTLPR* rs25531 auf den gut untersuchten intermediären Phänotyp funktioneller Aktivität während impliziter Emotionserkennung in der Amygdala repliziert. Darüber hinaus sollte ein serotonerges polygenetisches Profil etabliert werden. Das serotonerge Profil wurde aus Polymorphismen der Gene *5-HTTLPR*, *TPH1*, *TPH2*, *HTR1A* und *HTR2A* erstellt und zunächst auf Assoziationen mit der funktionellen Aktivität in der Amygdala untersucht. Als zweiter intermediärer Phänotyp wurde die Habituation auf Korrelationen mit dem *5-HTTLPR* Polymorphismus und dem polygenetischen Profil in der Amygdala, dem DLPFC und dem ACC untersucht.

2. Vertiefende Darstellung der Methodik

2.1. Bildgebung

In der Magnetresonanztomographie (MRT) wird der Spinvektor des Protons, das den Kern des Wasserstoffatoms bildet, anhand statischer Magnetfelder ausgerichtet und durch Radiofrequenzimpulse ausgelenkt [48]. Die Relaxation kann als Induktionsspannung in einer Messspule gemessen und kartographiert werden. Die Längs- und Querrelaxationszeiten des Protonenspins hängen dabei unmittelbar von dem Molekül ab, in dem sich die Wasserstoffkerne befinden. Durch Wichtungen der Relaxationszeiten kann so ein Rückschluss auf die Anatomie und auf Pathologien getroffen werden [49]. Im Falle von Blut hängen die Relaxationszeiten vom Hämoglobin ab, dessen Magnetisierbarkeit durch seinen Oxygenierungszustand beeinflusst wird. Der Sauerstoffgehalt in den Gefäßen des zentralen Nervensystems ist aufgrund der geringen zerebralen Sauerstoffreserve meist konstant, sofern er nicht durch die Aktivität von Neuronen zur Metabolisierung gebraucht wird oder es aufgrund von Ischämien zu Veränderungen des Sauerstoffgehaltes kommt. Der von der Aktivität der Neuronen somit unmittelbar abhängige Sauerstoffgehalt wird in der funktionellen MRT Bildgebung (fMRT) verwendet, um auf die Aktivität von Neuronen zurückzuschließen: Mit einer erwarteten hämodynamischen Antwortkurve, die mit der tatsächlichen Magnetisierbarkeit des Blutes verglichen wird, wird ermittelt, wie wahrscheinlich ein im MRT gemessener Voxel (ein Kubus, dessen Größe von der eingestellten Auflösung abhängt) zu dem Zeitpunkt eines Stimulus aktive Neurone enthielt. Eine Differenzierung in inhibitorische oder exzitatorische Neurone ist auf diese Weise jedoch nicht möglich. Das so gemessene BOLD („blood oxygen level dependent“ – frei übersetzt: Abhängig vom Blutsauerstoffgehalt) Signal gibt Auskunft darüber, welche Regionen statistisch auf einen Stimulus mit neuronaler Aktivität reagiert haben [50].

2.2. Experimentelles Paradigma

Verschiedene fMRT Paradigmen stehen zur Bestimmung des BOLD Signals zur Verfügung. Block-Designs, in denen abwechselnd in festen Abständen der gewünschte Stimulus sowie ein Kontrollstimulus präsentiert werden, haben den Vorteil einer einfachen Programmierung, Robustheit und hohen Effektstärke. In ereignisbezogenen Designs können in zufälligen („jittered“) Abständen gewünschte Stimuli und Kontrollstimuli präsentiert werden, wodurch Erwartungseffekte des Probanden reduziert werden, eine präzisere zeitliche Auflösung erreicht werden kann und durch die geringere Wahrscheinlichkeit konfundierender Ereignisse eine höhere Validität erreicht wird [51]. Die meisten genetischen Studien zur Emotionsregulation erfolgten als

Block-Design. Aus Gründen der Vergleichbarkeit und Robustheit erfolgte ebenfalls die Durchführung als Block-Design. In 4,2 Minuten wurden vier alternierende Blöcke jeder Bedingung gemessen, bei denen jeder Block sechs Aufgaben enthielt [1].

Als Stimulus im Design können zur Messung der Emotionsregulation emotionale Gesichtsausdrücke herangezogen werden. Explizite Emotionserkennung wird hierbei gemessen, wenn der Proband aufgefordert wird, die ihm gezeigten Emotionen der emotionalen Gesichtsausdrücke zu benennen. Implizite Emotionserkennung hingegen wird durch die Darstellung von mehreren Gesichtsausdrücken gemessen, bei denen der Proband die Aufgabe hat, gleiche Gesichter zuzuordnen [39]. Zur Messung der impliziten Emotionserkennung absolvierten in der Studie Probanden die Aufgabe, zwei von drei präsentierten wütenden oder ängstlichen Gesichtern einander zuzuordnen [1]. Als Kontrollbedingung mussten Probanden zwei von drei horizontalen oder vertikalen Ellipsen zuordnen.

2.3. Datenanalyse

Aufgrund der interindividuellen Unterschiede der Probanden ist eine Vorverarbeitung notwendig. Neben einer räumlich unterschiedlichen Orientierung des Kraniums im MRT-Scanner findet während der Messung eine zeitliche Verzerrung der erhobenen Daten statt, da die Messung der axialen Schichten im MRT nacheinander erfolgt und sich der Bezug zum gesetzten Stimulus zwischen den Schichten unterscheidet. Nach Korrekturen für die räumliche Orientierung (bis 3 mm Translation und 3 ° Rotation) sowie einer Schicht-Zeit-Korrektur erfolgte die Normalisierung auf stereotaktische Koordinaten [1]. Etabliert haben sich hierbei zwei Koordinatensysteme: Die stereotaktischen Montreal Neurological Institute (MNI) Koordinaten nach einem standardisierten Gehirn aus MRT-Messungen [52] und die Talairach Koordinaten nach dem seziierten und fotografierten Gehirn im Talairach und Tournoux Atlas [53].

Während einzelne Voxel zufällig mit dem Paradigma korrelieren können, was sich als Rauschen in der Statistik ausdrückt, ist es unwahrscheinlich, dass mehrere, benachbarte Voxel zufällig mit dem Stimulus korrelieren. Eine räumliche Glättung von Voxeln mit Nachbarvoxeln durch einen Gauß-Filter kann auf Kosten der räumlichen Schärfe die Robustheit der Messung erhöhen. Zu bemerken ist hierbei, dass die räumliche Glättung ähnlich aktiver benachbarter Voxel zudem die Effektstärke erhöhen kann [54]. Daher erfolgte zur Verringerung des räumlichen Signal-zu-Rauschen Verhältnisses eine Glättung über einen Gauß-Filter mit 8 mm Kernel bei einer Voxelgröße von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ [1].

2.3.1. Intraindividuelle Unterschiede

Vor der Auswertung von Gruppenunterschieden muss für jedes Individuum ein Kontrast bestimmt werden, wie sich die BOLD Signale zwischen dem spezifischen Reiz und der Kontrollbedingung unterscheiden. Im optimalen Fall werden so unspezifische Netzwerke, wie die Aktivierung sensomotorischer Areale, herausgefiltert und im Falle der impliziten Emotionserkennung das für die Emotionsregulation spezifische Netzwerk, wie der präfrontale Kortex und das limbische System, mit ausreichender Effektstärke dargestellt [39, 55].

Bei der Bestimmung intraindividueller Kontraste ist es aufgrund der Dauer des fMRT Paradigmas unabdingbar eine nachträgliche Kontrolle auf Bewegungen des Probanden durchzuführen. Mögliche Bewegungen betreffen $f = 6$ Freiheitsgrade der Translation und Rotation. Weitere konfundierende Faktoren sind neben den Bewegungsartefakten die zeitliche Veränderung des Magnetfeldes, dessen kontinuierliche Progression eine niedrigere Frequenz als das BOLD Signal aufweist und die über einen Hochpassfilter reduziert werden kann, und die zeitliche Autokorrelation der Messdaten, die über eine Zeitreihenanalyse korrigiert werden kann [56, 57].

Zur temporalen Glättung kommen autoregressive Modelle unterschiedlicher Ordnung in Frage. Während ein autoregressives Modell hoher Ordnung AR(16) als Goldstandard gilt, finden autoregressive Modelle niedriger Ordnung AR(1) und modifizierte $1/f$ Modelle als alltagstaugliche Annäherung breite Anwendung. Im Vergleich zu $1/f$ Modellen verfügt das AR(1) Modell über eine höhere Validität, da es die Varianz des Bias eher überschätzt. Zur Verbesserung der Validität [57] wurde zusammenfassend eine temporale Glättung mittels Bandpassfilter, bestehend aus einem AR(1) Modell und einem Hochpassfilter, angewendet [1].

2.3.2. Habituation

Die mittels funktioneller Bildgebung gemessene Habituation innerhalb eines Voxels kann auf verschiedene Arten berechnet werden. Eine Differenz der Signale zu Beginn und zum Ende des Experimentes (first minus last, FmL) stellt hierbei eine einfache Methode dar, die keine Annahme über den zeitlichen Verlauf der Habituation trifft und so unter Umständen sensitiver sein kann als Modelle, die eine Vorannahme über den zeitlichen Verlauf treffen [41]. Es wurde jedoch beobachtet, dass zerebrale Habituation im menschlichen Körper, beispielsweise beim psychogalvanischen Reflex, einer exponentiellen Abnahme $\ln(Z_t) = \ln(Z_0) - b * t$ [58] folgt und die Sensitivität einer Regression (REG) über den zeitlichen Verlauf im Vergleich zu einer reinen Subtraktion des absoluten Signals überlegen war [41]. Die Parameter des exponentiellen Zusammenhanges lassen sich aus einer halblogarithmischen Darstellung gewinnen. Das nunmehr linearisierte Verhalten der Habituation $Y = b * X + a$, in der b die Relaxationsrate der Habituation

und a die initiale Reaktivität beschreiben, weist eine hohe Korrelation zwischen Stärke der Habituation und Reaktivität auf, in der eine hohe Reaktivität mit einer hohen Relaxationsrate korreliert. Eine Korrektur dieser Korrelation kann nach $b' = b - c(a - \bar{a})$ erfolgen, in der $c = b_{\bar{a}}/\bar{a}$ das Verhältnis von Habituationsstärke und Reaktivität und $\bar{a} = 1/n \sum_{k=1}^n a_k$ den Mittelwert der Reaktivität beschreiben [41, 59]. Im Weiteren wird die Berechnung der Gruppenunterschiede genauer betrachtet.

2.3.3. Interindividuelle Unterschiede

Interindividuelle Unterschiede zwischen genetischen Gruppen können bezüglich des absoluten Signals und bezüglich des zeitlichen Verlaufes, der Habituation, getroffen werden. Monogenetische Analysen erfolgten über einen T-Test, während multiple Regressionen zur Berechnung polygenetischer Effekte verwendet wurden. Die Korrektur für konfundierende Variablen auf der Ebene interindividueller Unterschiede kann die Sensitivität und Validität der Analyse erhöhen. Konfundierende Variablen sind Unterschiede im Signal-Rausch-Verhältnis zwischen den verwendeten Scannern, das Alter und das Geschlecht. Die Lateralität des Gehirns äußert sich phänotypisch in der Händigkeit des Probanden, für die daher ebenfalls korrigiert wurde [1].

2.3.4. Effektstärke

Zur Bestimmung einer Effektstärke können unterschiedliche Effektmaße verwendet werden. Populäre Effektmaße sind Cohens d und das davon abgeleitete Hedges g . Im Vergleich zu Cohens d wird in Hedges g über eine Bessel-Korrektur durch den Korrekturfaktor $1/(n - 1)$ der Schätzungsfehler bei kleinen Stichproben reduziert. Weitere erwähnenswerte Effektmaße stellen η^2 und ω^2 zur Effektstärkenberechnung bei Varianzanalysen sowie Korrelationskoeffizienten, wie der Pearson Korrelationskoeffizient r , zur Quantifizierung von Stärke und Richtung linearer Zusammenhänge dar. Zur Erhöhung der Vergleichbarkeit werden im direkten Vergleich berichteter Effektstärken vorzugsweise gleiche Effektmaße verwendet. Im Falle der größten Metaanalyse zur Effektstärke von 5-HTTLPR [32, 33] wurde Hedges g angewendet, welches sich zur Bestimmung somit prädisponiert. Zur Bestimmung der Effektstärke des Zusammenhanges zwischen dem drei-alleligen 5-HTTLPR Polymorphismus und der funktionellen Aktivität wurde zunächst aus der Amygdala jedes Probanden die mittlere funktionelle Aktivität auf implizite Emotionserkennung über die Toolbox MarsBar [60] extrahiert. Danach wurde aus den extrahierten

Daten die Effektstärke (Hedges g) über Mittelwertunterschied und Streuung nach $g = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{SD_{pooled}^*}$ für

$$SD_{pooled}^* = \sqrt{\frac{(n_1-1)SD_1^2 + (n_2-1)SD_2^2}{n_1+n_2-2}}$$
 berechnet [1].

2.4.1. Genauswahl

Über eine PubMed Suche wurden Gene eruiert, für die ein direkter Einfluss auf die funktionelle Aktivität der Amygdala nachgewiesen und ein synergistischer Effekt mit dem *5-HTTLPR* Polymorphismus berichtet wurde. Von zehn Genen, die am 27.10.2014 unter dem Suchbegriff „*amygdala AND (serotonin OR 5-HTT OR 5-HTTLPR) AND (genet* OR genot*) AND fmri*“ identifiziert werden konnten, wurden nur serotonerge Gene ausgewählt, um die selektive Inferenz zu erleichtern. Fünf Gene inklusive *5-HTTLPR* wiesen eine Assoziation zur funktionellen Aktivität während impliziter Emotionserkennung in einer fMRT Aufgabe auf [1] und qualifizierten sich somit für ein polygenetisches Profil. Die mit erhöhter funktioneller Aktivität assoziierten Risikoallele der Polymorphismen beinhalteten die *5-HTTLPR* S- und L_G-Allele [31], das *TPH1* rs1800532 A-Allel [23], das *TPH2* rs4570625 T-Allel [22], das *HTR1A* rs6295 G-Allel [27] und das *HTR2A* rs6311 C-Allel [26].

2.4.2. Genotypisierung

Aus venösem Blut erfolgte zunächst die Extraktion von DNA mittels des Chemagic Magnetic Separation Module I (Chemagen), wonach der *5-HTTLPR* Polymorphismus über eine Polymerasekettenreaktion (PCR) amplifiziert wurde [61]. Verwendete Primer stellten der Vorwärtsprimer 5'-TCCTCCGCTTTGGCGCCTCTTCC-3' und der Rückwärtsprimer 5'-TGGGGGTTGCAGGGGAGATCCTG-3' dar. Das Produkt wurde nach Fragmentierung durch Restriktionsenzyme (HpaII) auf einer Agarosegel-Elektrophorese aufgeteilt und visualisiert.

SNPs werden in unterschiedlicher Korrelation zu anderen SNPs exprimiert. Dieses sogenannte Kopplungsungleichgewicht von Polymorphismen erlaubt im Falle eines vollständigen Ungleichgewichtes die Bestimmung eines repräsentativen SNP (tag-SNP), das der Definition nach immer zusammen mit dem funktionellen SNP exprimiert wird. Die tag-SNPs der funktionellen Polymorphismen rs6295, rs4570625 und rs1800532 (respektive rs1423691, rs2129575 und rs546383) sowie der SNP rs6311 wurden aus einem genomweiten Datensatz mittels Illumina Human610-Quad Bead Arrays extrahiert [1].

2.5. Demographie und Verhaltensdaten

Die Erhebung demographischer Daten ist notwendig zur Homogenitätsprüfung der genetischen Gruppen. Faktoren, die die Entwicklung von affektiven Störungen wie MDD beeinflussen, sind Alter, Geschlecht, Bildungsgrad sowie die finanzielle- und soziale Situation [62]. Mehrere Skalen werden zur Quantifizierung psychischer Gesundheit verwendet. Breite Verwendung finden das Becks-Depressions-Inventar (BDI) [63] und die Symptomcheckliste-90 (SCL-90) [64]. Zur Risikoabschätzung der Entwicklung eines Nervenzusammenbruches in den nächsten Jahren hat sich darüber hinaus die Holmes-und-Rahe-Stressskala (SRRS) [65] etabliert, die soziale Veränderungen innerhalb der letzten zwölf Monate gewichtet. Es wurden von den Probanden Alter, Geschlecht, Bildungsgrad (in Jahren), der BDI, SRRS und die SCL-90R Depressionsskala erhoben und auf Homogenität zwischen den Gruppen überprüft [1]. Nachdem die konfundierenden Faktoren dargestellt wurden, wird im Folgenden ihre statistische Auswertung beleuchtet.

Kategoriale Daten können über den χ^2 Test und Likelihood-Ratio-Test auf signifikante Unterschiede geprüft werden. Während der Likelihood-Ratio-Test eine höhere statistische Teststärke bei kleinen Stichproben aufweist, erhöht sich der α -Fehler im Vergleich zum χ^2 Test [66], sodass die Auswahl zwischen χ^2 und Likelihood-Ratio-Test eher von der Validität als von der Stichprobengröße abhängig gemacht werden sollte.

Der statistische Vergleich kontinuierlicher unabhängiger Datensätze erfolgt bei zwei Stichproben durch Mittelwertvergleiche (Student's t-Test bei normalverteilten bzw. Mann-Whitney-U-Test bei nicht-normalverteilten Variablen) oder im Falle von mehreren Stichproben durch Varianzanalysen (ANOVA). Eine einfaktorielle ANOVA setzt voraus, dass die Stichproben unabhängig und normalverteilt sind und dass die Varianz in den Stichproben homogen ist. Bei ausreichend großen Stichproben ($k > 25$) führt eine Verletzung der Normalverteilung bei Stichproben mit homogener Varianz darüber hinaus nicht zu einer Invalidität des Testverfahrens [67]. Im Falle nicht-normalverteilter Variablen mit kleinen Stichproben sind nicht-parametrische Analysen nach Kruskal-Wallis der ANOVA überlegen.

Zur Auswertung wurden aufgrund der ausreichenden Stichprobengröße und der Validität der Verfahren χ^2 für kategoriale und die ANOVA für kontinuierliche Daten gewählt [1].

2.6. Korrektur für mehrfache Testung

Statistische Tests erfordern die Wahl einer Signifikanzgrenze $p < \alpha$, die typischerweise bei $\alpha = 0,05$, wie auch in dieser Studie, festgelegt wird. In Studien, die eine hohe Anzahl statistischer Tests verwenden, erhöht sich der α -Fehler und damit die Anzahl falsch-positiver Ergebnisse. Zur

Reduktion der falsch-positiven Ergebnisse muss daher für mehrfaches Testen korrigiert werden. Hierbei existieren verschiedene Herangehensweisen: Die konservative Bonferroni-Korrektur ist eine Form der Korrektur für gemeinsame Fehler (familywise-error, FWE) und korrigiert das Signifikanzniveau für die Anzahl der durchgeführten Tests $p < \alpha/n$, wodurch eine Wahrscheinlichkeit des α -Fehlers $< 0,05$ garantiert werden kann. Bei unabhängigen statistischen Tests verfügt die Bonferroni-Korrektur zwar über die höchste Validität, verringert jedoch substantiell die Sensitivität. Eine alternative Herangehensweise ist die Verwendung der False-discovery-Rate (FDR), die bei n statistischen Tests n Signifikanzniveaus $p_k < (k * \alpha)/n$ anhand einer nach ihrer Signifikanz geordneten Rangfolge auflistet, die der k 'te statistische Test erfüllen muss, um bei mehrfachem Testen nicht mehr als 5% falsch-positive Ergebnisse zu produzieren. Auf diese Weise wird die Zahl falsch-positiver Ergebnisse kontrolliert ohne die Sensitivität stark zu reduzieren [68].

2.7. Probanden

218 Probanden zwischen 18 und 60 Jahren und mit zwei Generationen europäischer Abstammung, die für den drei-alleligen 5-HTTLPR rs25531 Polymorphismus genotypisiert waren, absolvierten das fMRT Paradigma impliziter Emotionserkennung. Ausgeschlossen wurden Probanden für fehlende Voxel in der Amygdala (13), Bewegungen im Scanner über 2mm (4), pathologische Werte in den Depressionsindizes (3), psychische Erkrankungen von Verwandten (3), fehlerhafte Durchführung der Aufgabe (2), fehlerhaften Versuchsbeginn (2), bildgebende Artefakte (2) und generelle Ausschlusskriterien der Studie (2). Von 177 verbleibenden Probanden waren 171 für *HTR1A*, *HTR2A*, *TPH1* und *TPH2* genotypisiert und standen als Kohorte für die statistische Auswertung zur Verfügung [1].

3. Ergebnisse

Die Studie [1] verfolgte drei Ziele: (1) Die Replikation der bisher umstrittenen monogenetischen Assoziation des drei-alleligen 5-HTTLPR rs25531 Polymorphismus und funktioneller Aktivität in der Amygdala in einer großen Probandenkohorte. (2) Die Untersuchung eines polygenetischen serotonergen Risikoprofils auf Assoziationen mit funktioneller Aktivität in der Amygdala und (3) zu zeigen, ob Habituation als intermediärer Phänotyp von monogenetischen oder polygenetischen serotonergen Polymorphismen beeinflusst wird. Die Ergebnisse werden hier in zwei Absätzen zu den beiden intermediären Phänotypen funktioneller Aktivität und Habituation während impliziter Emotionserkennung sowie einem dritten zu Post-hoc Analysen vorgestellt.

3.1. Funktionelle Aktivität

Die gewonnenen Erkenntnisse genetischer Assoziationen mit der funktionellen Aktivität in der Amygdala lassen sich in die Replikation zuvor berichteter [32], jedoch bisher umstrittener [33], monogenetischer Effekte und in bisher nicht untersuchte polygenetische Effekte eines neuen serotonergen Risikoprofils einteilen.

Monogenetisch zeigten *5-HTTLPR* rs25531 S-Allel Träger keine signifikant höhere funktionelle Aktivität in der Amygdala, wenn für mehrfaches Testen der zwei ROIs korrigiert wurde (FWE). Der gemessene Effekt war innerhalb einer ROI schwach, aber signifikant (Tabelle 1): In der linken Amygdala ($T = 3,01$; $p = 0,026$; FWE-ROI korrigiert) lag die Effektstärke bei $g = 0,38$ ähnlich hoch wie in der rechten Amygdala ($T = 2,81$; $p = 0,042$; FWE-ROI korrigiert) bei $g = 0,35$ [1]. Für das polygenetische serotonerge Risikoprofil konnten ebenfalls keine Assoziationen mit funktioneller Aktivität hergestellt werden, die das mehrfache Testen für zwei ROIs überlebt hätten. Vor Korrektur für mehrfaches Testen war eine Assoziation in der rechten Amygdala ($T = 2,93$; $p = 0,36$; FWE-ROI korrigiert) positiv (Tabelle 1) [1].

Tabelle 1. Signifikante Unterschiede in der funktionellen Aktivität zwischen genetischen Gruppen (*5-HTTLPR* oder polygenetisches Profil) in der Amygdala.

		5-HTTLPR			
		MNI	p(ROI)	k	T-max
Amygdala L		[-24 4 -23]	0,026	4	3,01
Amygdala R		[33 5 -26]	0,042	1	2,81
		Polygenetisches Profil			
		MNI	p(ROI)	k	T-max
Amygdala L		-	-	-	-
Amygdala R		[33 5 -26]	0,036	1	2,93

Anmerkung: Die in den ROI signifikanten Ergebnisse waren nach Korrektur für mehrfaches Testen ($ROI = 2$) nicht signifikant. *5-HTTLPR* Gruppenunterschiede wurden mittels T-Test erhoben. Gruppenunterschiede im polygenetischen Profil wurden mittels multipler Regression erhoben. *5-HTTLPR* = VNTR im Serotonintransporter-Gen, FmL = First-minus-last Kontrast, REG = Regressionskontrast, ROI = Bereich von Interesse, p(ROI) = ROI-korrigierte Signifikanz, k = Anzahl signifikanter Voxel im Cluster, T-max = Maximaler T-Wert im Cluster. Tabelle modifiziert nach [1].

3.2. Habituation

Monogenetisch war eine Assoziation des S-Alleles von *5-HTTLPR* rs25531 nur in FmL-Kontrasten im linken ACC nachweisbar: Am Übergang der Brodmann Areale 24 und 32 habituierten Probanden mit S-Allel weniger während impliziter Emotionserkennung ($T = 3,34$; $k = 2$; $p = 0,042$). Die Korrelation zwischen drei-alleligem *5-HTTLPR* rs25531 Polymorphismus und Habituation überlebte jedoch nicht die Korrektur für sechs getestete ROIs (FWE) [1].

Im Gegensatz zu den monogenetischen Ergebnissen war eine starke Korrelation zwischen dem polygenetischen Profil und Habituation bilateral im ACC (Links: $T = 4,43$; $k = 169$; $p = 0,001$; rechts: $T = 4,09$; $k = 144$; $p = 0,003$; FWE-ROI korrigiert) und im rechten DLPFC ($T = 4,71$; $k = 46$; $p = 0,004$; FWE-ROI korrigiert) in beiden Habituationkontrasten FmL und REG nachweisbar. Die Ergebnisse überstanden die Korrektur für mehrfaches (6 ROIs x 2 genetische Profile x 2 Kontraste = 24-faches) Testen (FDR) (Tabelle 2). Eine Assoziation des Risikoprofils in der linken Amygdala ($T = 3,33$; $k = 16$; $p = 0,01$; FWE-ROI korrigiert) überstand jedoch nur in einem Habituationkontrast (REG) die Korrektur für mehrfaches Testen (FDR). In der rechten Amygdala konnten keine Korrelationen festgestellt werden [1].

Unterschiede in der Habituation zwischen genetischen Gruppen waren nur in der Bedingung der impliziten Emotionserkennung nachweisbar, während in der Kontrollbedingung der Zuordnung elliptischer Formen keine Unterschiede nachgewiesen werden konnten [1].

Tabelle 2. Signifikante Habituationsunterschiede zwischen genetischen Gruppen des polygenetischen Profils in der Amygdala, ACC und DLPFC während impliziter Emotionserkennung.

		MNI	p(ROI)	k	T-max
Amygdala L	FmL	-	-	-	-
	REG	[-27 2 -23]	0,01	16	3,33
Amygdala R	FmL	-	-	-	-
	REG	-	-	-	-
ACC L	FmL	[0 41 13]	0,001	169	4,43
	REG	[0 41 13]	0,002	160	4,29
ACC R	FmL	[3 41 10]	0,003	144	4,09
	REG	[12 44 19]	0,004	154	4,04
DLPFC L	FmL	[-51 17 34]	0,012	14	4,44
	REG	-	-	-	-
DLPFC R	FmL	[54 23 28]	0,005	51	4,68*
	REG	[54 26 28]	0,004	46	4,71*

Nur signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) und nur Cluster, die einer FDR-Korrektur für multiples Testen ($6 \text{ ROI} \times 2 \text{ Kontraste} \times 2 \text{ genetische Profile} = 24 \text{ Tests}$) standgehalten haben, wurden dargestellt. Es gab keine signifikanten Habituationsunterschiede zwischen den genetischen Gruppen des *5-HTTLPR* Polymorphismus, die daher auch nicht in dieser Tabelle aufgeführt wurden. *5-HTTLPR* Gruppenunterschiede wurden mittels T-Test erhoben. Gruppenunterschiede im polygenetischen Profil wurden mittels multipler Regression erhoben. ACC = Anteriorer zingulärer Kortex, DLPFC = Dorsolateraler präfrontaler Kortex, *5-HTTLPR* = VNTR im Serotonintransporter-Gen, FmL = First-minus-last Kontrast, REG = Regressionskontrast, ROI = Bereich von Interesse, p(ROI) = ROI-korrigierte Signifikanz, k = Anzahl signifikanter Voxel im Cluster, T-max = Maximaler T-Wert im Cluster, * = Cluster waren nach gehirnweiter Korrektur signifikant. Tabelle modifiziert nach [1].

3.3. Post-hoc Analysen

In Post-hoc Analysen wurde aufgrund der hohen Varianz im SRRS der Score als konfundierende Variable eingefügt. Die Signifikanz der Korrelation vom polygenetischen Profil und Habituation nahm in den meisten Regionen zu, während sich die Korrelation des drei-alleligen *5-HTTLPR* Polymorphismus und Habituation und sowohl monogenetische als auch polygenetische Korrelationen mit funktioneller Aktivität nicht substantiell änderten [1].

Post-hoc Subgruppenanalysen auf geschlechterspezifische Unterschiede ergaben, dass Männer und Frauen unterschiedliche Habituationen aufwiesen: Zwischen polygenetischem Profil und Habituation konnte nur bei Männern in der Amygdala eine Korrelation nachgewiesen werden. Dem entgegengesetzt wiesen nur Frauen eine Korrelation zwischen dem polygenetischen Profil und Habituation im DLPFC auf. Unterschiede in der funktionellen Aktivität der Amygdala zwischen monogenetischen und polygenetischen Gruppen waren ebenfalls nur bei Männern nachweisbar [1].

3.4. Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte in der Studie ein fraglicher, schwacher Effekt von *5-HTTLPR* auf die funktionelle Aktivität der Amygdala gezeigt werden, der statistisch nicht der Korrektur für mehrfaches Testen standhielt. Polygenetische Effekte auf die funktionelle Aktivität in der Amygdala verblieben ebenso mit fraglichen, schwachen Korrelationen, die keine Korrektur für mehrfaches Testen überstanden. Eine starke Korrelation konnte dagegen zwischen polygenetischem Risikoprofil und Habituation in sowohl der Amygdala als auch dem präfrontalen Kortex nachgewiesen werden, die in Post-hoc Analysen ein geschlechterspezifisches Muster aufwies [1].

4. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Aus der Studie ergaben sich drei wesentliche Fragestellungen:

- (1) Monogenetische Korrelationen: Der vor fast 20 Jahren [31] beschriebene Zusammenhang zwischen *5-HTTLPR* Polymorphismus und funktioneller Aktivität bleibt trotz intensiver Forschung umstritten [33]. Auch in der – im Vergleich zu vielen funktionellen Bildgebungsstudien – großen Kohorte dieser Studie [1] verblieben die Ergebnisse zur Assoziation des monogenetischen *5-HTTLPR* Polymorphismus mit der funktionellen Aktivität in der Amygdala nicht signifikant. Die notwendige Stichprobengröße für eine ausreichende statistische Teststärke, um bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ zu 80% die Effektstärke nachweisen zu können, wurde auf $N = 236$ Probanden geschätzt [32]. Bisher wiesen Studien keine ausreichende Teststärke auf, und selbst in Metaanalysen verblieben die Ergebnisse ambivalent [32, 33]. Größere Studienpopulationen in weiteren Studien sind daher notwendig, um die Effektstärke des monogenetischen *5-HTTLPR* rs25531 Polymorphismus auf intermediäre Phänotypen zu untersuchen. Für einen nicht-zufälligen Zusammenhang und als Ursache eine nicht ausreichende Studienpopulation sprach dennoch die Effektstärke, die beinahe identisch mit der geschätzten Effektstärke innerhalb einer Meta-Analyse ausfiel [1, 32]. Während eine polygenetische Assoziation mit dem intermediären Phänotyp Habituation nachgewiesen wurde, konnten keine monogenetischen Korrelationen mit der Habituation in Amygdala, ACC oder PFC hergestellt werden. In einer zukünftigen Studie mit ausreichender Teststärke wäre es daher ebenfalls sinnvoll, zusätzlich zu einer eventuellen Korrelation von *5-HTTLPR* rs25531 und funktioneller Aktivität auch die genetischen Korrelationen mit der präfrontalen und limbischen Habituation zu untersuchen. Habituation konnte als robustes

Werkzeug etabliert werden [41], war in dieser Studie monogenetisch der funktionellen Aktivität jedoch nicht in der Sensitivität überlegen. Allerdings konnten robustere Korrelationen zwischen dem polygenetischen Profil und Habituation im Vergleich zum monogenetischen Polymorphismus nachgewiesen werden. Als nächste Fragestellung wird daher die Optimierung polygenetischer Profile betrachtet.

- (2) Polygenetische Profile: Durch den Nachweis polygenetischer Effekte auf zerebrale Habituation als intermediären Phänotyp ergibt sich die Frage nach der Optimierung des Risikoprofils. Insbesondere die Anzahl der serotonergen Polymorphismen war in der Studie begrenzt und könnte durch weitere Studien auf mehr serotonerge Polymorphismen ausgeweitet werden. Durch vergleichende Studien zu Allelfrequenz und Effektstärke der Polymorphismen können die einfließenden Polymorphismen zudem gewichtet werden. Darüber hinaus können Gen-Gen-Interaktionen und Einflüsse durch die Umwelt genutzt werden, um komplexe pathophysiologische Modelle zu etablieren und die Mediation von Umweltfaktoren zu untersuchen. So wurden Einflüsse durch Stressfaktoren, insbesondere während der Kindheit, beschrieben, die die Entwicklung von MDD begünstigen [69]. Während pathophysiologische Modelle, die Genetik, Epigenetik und Umwelt einbeziehen, durch ihre Komplexität statistische Inferenz einbüßen können, wenn die Vorannahmen nicht ausreichend begründet sind, wäre ein polygenetisches Profil mehr serotonerger Polymorphismen mit begründeten Wichtungen zur Allelfrequenz und Effektstärke einfacher zu etablieren.
- (3) Die dritte wesentliche Fragestellung ergibt sich aus einer Post-hoc Subgruppenanalyse: In der Studie wiesen Männer und Frauen starke Unterschiede im Muster der genetischen Assoziation mit zerebraler Habituation auf. Während das polygenetische Risikoprofil bei Männern einen Einfluss auf die Habituation in der Amygdala aufwies, führte das gleiche genetische Profil bei Frauen zu einer Veränderung der Habituation im präfrontalen Kortex. Während Unterschiede für die funktionelle Aktivität und Habituation in der Amygdala zwischen Männern und Frauen im Allgemeinen beobachtet wurden [70, 71], wurde die Interaktion von serotonergen Polymorphismen und dem Geschlecht auf Habituation und funktionelle Aktivität noch nicht untersucht. Geschuldet der kleinen Stichprobengröße in den Post-hoc Subgruppenanalysen sollten die Ergebnisse mit Vorbehalt gewertet und in größeren Stichproben repliziert werden. Sollten sich die Ergebnisse bestätigen und gegebenenfalls sogar in depressiven Patienten replizieren lassen, könnte dies einen pathophysiologischen Aufschluss über berichtete geschlechterspezifische Unterschiede [72] in der Wirksamkeit von SSRIs geben.

5. Quellenverzeichnis

1. Piel JH, Lett TA, Wackerhagen C, Plichta MM, Mohnke S, Grimm O, Romanczuk-Seiferth N, Degenhardt F, Tost H, Witt S, Nothen M, Rietschel M, Heinz A, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Erk S (2018) The effect of 5-HTTLPR and a serotonergic multi-marker score on amygdala, prefrontal and anterior cingulate cortex reactivity and habituation in a large, healthy fMRI cohort. *Eur Neuropsychopharmacol* 28:415-427
2. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD (2006) Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 367:153-167
3. Gaubner B (2018) Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision - German Modification (ICD-10-GM 2018). Deutscher Ärzteverlag
4. Mathews A, MacLeod C (2005) Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 1:167-195
5. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT (2011) Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci* 12:467-477
6. Lonsdorf TB, Golkar A, Lindstöm KM, Fransson P, Schalling M, Öhman A, Ingvar M (2011) 5-HTTLPR and COMTval158met genotype gate amygdala reactivity and habituation. *Biol Psychol* 87:106-112
7. Price JL, Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 35:192-216
8. Ochsner KN, Silvers JA, Buhle JT (2012) Functional imaging studies of emotion regulation: A synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion. *Ann N Y Acad Sci* 1251:E1-24
9. Fakhoury M (2015) New insights into the neurobiological mechanisms of major depressive disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 37:172-177
10. Savitz JB, Drevets WC (2009) Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 164:300-330
11. Matthews SC, Strigo IA, Simmons AN, Yang TT, Paulus MP (2008) Decreased functional coupling of the amygdala and supragenual cingulate is related to increased depression in unmedicated individuals with current major depressive disorder. *J Affect Disord* 111:13-20
12. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR (2005) 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 8:828-834
13. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L (2017) From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. *Front Cell Neurosci* 11:305

14. Yildirim BO, Derksen JJJ (2013) Systematic review, structural analysis, and new theoretical perspectives on the role of serotonin and associated genes in the etiology of psychopathy and sociopathy. *Neurosci Biobehav Rev* 37:1254-1296
15. Lohoff FW (2010) Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 12:539-546
16. McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J (1996) A hospital-based twin register of the heritability of dsm-iv unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 53:129-136
17. Levinson DF, Mostafavi S, Milaneschi Y, Rivera M, Ripke S, Wray NR, Sullivan PF (2014) Genetic Studies of Major Depressive Disorder: Why Are There No Genome-wide Association Study Findings and What Can We Do About It? *Biol Psychiatry* 76:510-512
18. Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, Breen G, Byrne EM, Blackwood DH, Boomsma DI, Cichon S, Heath AC, Holsboer F, Lucae S, Madden PA, Martin NG, McGuffin P, Muglia P, Noethen MM, Penninx BP, Pergadia ML, Potash JB, Rietschel M, Lin D, Muller-Myhsok B, Shi J, Steinberg S, Grabe HJ, Lichtenstein P, Magnusson P, Perlis RH, Preisig M, Smoller JW, Stefansson K, Uher R, Kutalik Z, Tansey KE, Teumer A, Viktorin A, Barnes MR, Bettecken T, Binder EB, Breuer R, Castro VM, Churchill SE, Coryell WH, Craddock N, Craig IW, Czamara D, De Geus EJ, Degenhardt F, Farmer AE, Fava M, Frank J, Gainer VS, Gallagher PJ, Gordon SD, Goryachev S, Gross M, Guipponi M, Henders AK, Herms S, Hickie IB, Hoefels S, Hoogendijk W, Hottenga JJ, Iosifescu DV, Ising M, Jones I, Jones L, Jung-Ying T, Knowles JA, Kohane IS, Kohli MA, Korszun A, Landen M, Lawson WB, Lewis G, Macintyre D, Maier W, Mattheisen M, McGrath PJ, McIntosh A, McLean A, Middeldorp CM, Middleton L, Montgomery GM, Murphy SN, Nauck M, Nolen WA, Nyholt DR, O'Donovan M, Oskarsson H, Pedersen N, Scheftner WA, Schulz A, Schulze TG, Shyn SI, Sigurdsson E, Slager SL, Smit JH, Stefansson H, Steffens M, Thorgeirsson T, Tozzi F, Treutlein J, Uhr M, van den Oord EJ, Van Grootheest G, Volzke H, Weiburg JB, Willemsen G, Zitman FG, Neale B, Daly M, Levinson DF, Sullivan PF (2013) A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 18:497-511
19. Howard DM, Adams MJ, Shirali M, Clarke T-K, Marioni RE, Davies G, Coleman JRI, Alloza C, Shen X, Barbu MC, Wigmore EM, Hagenars S, Lewis CM, Smith DJ, Sullivan PF, Haley CS, Breen G, Deary IJ, McIntosh AM (2018) Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nat Commun* 9:1470
20. Hyde CL, Nagle MW, Tian C, Chen X, Paciga SA, Wendland JR, Tung JY, Hinds DA, Perlis RH, Winslow AR (2016) Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet* 48:1031-1036
21. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, Adams MJ, Agerbo E, Air TM, Andlauer TMF, Bacanu S-A, Bækvad-Hansen M, Beekman AFT, Bigdeli TB, Binder EB, Blackwood DRH, Bryois J, Buttenschøn HN, Bybjerg-Grauholm J, Cai N, Castelao E, Christensen JH, Clarke T-K, Coleman JIR, Colodro-Conde L, Couvy-Duchesne B, Craddock N, Crawford GE, Crowley CA, Dashti HS, Davies G, Deary IJ, Degenhardt F, Derks EM, Direk N, Dolan CV, Dunn EC, Eley TC, Eriksson N, Escott-Price V, Kiadeh FHF, Finucane HK, Forstner AJ, Frank J, Gaspar

HA, Gill M, Giusti-Rodríguez P, Goes FS, Gordon SD, Grove J, Hall LS, Hannon E, Hansen CS, Hansen TF, Herms S, Hickie IB, Hoffmann P, Homuth G, Horn C, Hottenga J-J, Hougaard DM, Hu M, Hyde CL, Ising M, Jansen R, Jin F, Jorgenson E, Knowles JA, Kohane IS, Kraft J, Kretzschmar WW, Krogh J, Kutalik Z, Lane JM, Li Y, Li Y, Lind PA, Liu X, Lu L, MacIntyre DJ, MacKinnon DF, Maier RM, Maier W, Marchini J, Mbarek H, McGrath P, McGuffin P, Medland SE, Mehta D, Middeldorp CM, Mihailov E, Milaneschi Y, Milani L, Mill J, Mondimore FM, Montgomery GW, Mostafavi S, Mullins N, Nauck M, Ng B, Nivard MG, Nyholt DR, O'Reilly PF, Oskarsson H, Owen MJ, Painter JN, Pedersen CB, Pedersen MG, Peterson RE, Pettersson E, Peyrot WJ, Pistis G, Posthuma D, Purcell SM, Quiroz JA, Qvist P, Rice JP, Riley BP, Rivera M, Saeed Mirza S, Saxena R, Schoevers R, Schulte EC, Shen L, Shi J, Shyn SI, Sigurdsson E, Sinnamon GBC, Smit JH, Smith DJ, Stefansson H, Steinberg S, Stockmeier CA, Streit F, Strohmaier J, Tansey KE, Teismann H, Teumer A, Thompson W, Thomson PA, Thorgeirsson TE, Tian C, Traylor M, Treutlein J, Trubetskoy V, Uitterlinden AG, Umbrecht D, Van der Auwera S, van Hemert AM, Viktorin A, Visscher PM, Wang Y, Webb BT, Weinsheimer SM, Wellmann J, Willemsen G, Witt SH, Wu Y, Xi HS, Yang J, Zhang F, Arolt V, Baune BT, Berger K, Boomsma DI, Cichon S, Dannlowski U, de Geus ECJ, DePaulo JR, Domenici E, Domschke K, Esko T, Grabe HJ, Hamilton SP, Hayward C, Heath AC, Hinds DA, Kendler KS, Kloiber S, Lewis G, Li QS, Lucae S, Madden PFA, Magnusson PK, Martin NG, McIntosh AM, Metspalu A, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Nordentoft M, Nöthen MM, O'Donovan MC, Paciga SA, Pedersen NL, Penninx BWJH, Perlis RH, Porteous DJ, Potash JB, Preisig M, Rietschel M, Schaefer C, Schulze TG, Smoller JW, Stefansson K, Tiemeier H, Uher R, Völzke H, Weissman MM, Werge T, Winslow AR, Lewis CM, Levinson DF, Breen G, Børglum AD, Sullivan PF (2018) Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 50:668-681

22. Canli T, Congdon E, Gutknecht L, Constable RT, Lesch KP (2005) Amygdala responsiveness is modulated by tryptophan hydroxylase-2 gene variation. *J Neural Transm* 112:1479-1485
23. Lee BT, Lee HY, Lee BC, Pae CU, Yoon BJ, Ryu SG, Choi IG, Lee MS, Ham BJ (2009) Impact of the tryptophan hydroxylase 1 gene A218C polymorphism on amygdala activity in response to affective facial stimuli in patients with major depressive disorder. *Genes Brain Behav* 8:512-518
24. Czesak M, Lemonde S, Peterson EA, Rogaeva A, Albert PR (2006) Cell-Specific Repressor or Enhancer Activities of Deaf-1 at a Serotonin 1A Receptor Gene Polymorphism. *J Neurosci* 26:1864-1871
25. Fisher PM, Meltzer CC, Price JC, Coleman RL, Ziolkowski SK, Becker C, Moses-Kolko EL, Berga SL, Hariri AR (2009) Medial Prefrontal Cortex 5-HT2A Density Is Correlated with Amygdala Reactivity, Response Habituation, and Functional Coupling. *Cereb Cortex* 19:2499-2507
26. Lee BT, Ham BJ (2008) Serotonergic genes and amygdala activity in response to negative affective facial stimuli in Korean women. *Genes Brain Behav* 7:899-905
27. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Baune BT, Hohoff C, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Suslow T (2007) Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. *Genes Brain Behav* 6:672-676

28. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274:1527-1531
29. Hu X-Z, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, Xu K, Arnold PD, Richter MA, Kennedy JL, Murphy DL, Goldman D (2006) Serotonin Transporter Promoter Gain-of-Function Genotypes Are Linked to Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Hum Genet* 78:815-826
30. Dudbridge F (2013) Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet* 9:e1003348
31. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR (2002) Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala. *Science* 297:400-403
32. Murphy SE, Norbury R, Godlewska BR, Cowen PJ, Mannie ZM, Harmer CJ, Munafò MR (2013) The effect of the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) on amygdala function: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 18:512-520
33. Bastiaansen JA, Servaas MN, Marsman JBC, Ormel J, Nolte IM, Riese H, Aleman A (2014) Filling the Gap: Relationship Between the Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region and Amygdala Activation. *Psychol Sci* 25:2058-2066
34. Iyegbe C, Campbell D, Butler A, Ajnakina O, Sham P (2014) The emerging molecular architecture of schizophrenia, polygenic risk scores and the clinical implications for GxE research. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 49:169-182
35. Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR (2006) Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 7:818-827
36. Preston GA, Weinberger DR (2005) Intermediate phenotypes in schizophrenia: a selective review. *Dialogues Clin Neurosci* 7:165-179
37. Rasetti R, Weinberger DR (2011) Intermediate phenotypes in psychiatric disorders. *Curr Opin Genet Dev* 21:340-348
38. Flint J, Munafò MR (2007) The endophenotype concept in psychiatric genetics. *Psychol Med* 37:163-180
39. Hariri AR, Tessitore A, Mattay VS, Fera F, Weinberger DR (2002) The Amygdala Response to Emotional Stimuli: A Comparison of Faces and Scenes. *NeuroImage* 17:317-323
40. Gee DG, McEwen SC, Forsyth JK, Haut KM, Bearden CE, Addington J, Goodyear B, Cadenhead KS, Mirzakhani H, Cornblatt BA, Olvet D, Mathalon DH, McGlashan TH, Perkins DO, Belger A, Seidman LJ, Thermenos H, Tsuang MT, van Erp TG, Walker EF, Hamann S, Woods SW, Constable T, Cannon TD (2015) Reliability of an fMRI paradigm for emotional processing in a multisite longitudinal study. *Hum Brain Mapp* 36:2558-2579

41. Plichta MM, Grimm O, Morgen K, Mier D, Sauer C, Haddad L, Tost H, Esslinger C, Kirsch P, Schwarz AJ, Meyer-Lindenberg A (2014) Amygdala habituation: A reliable fMRI phenotype. *NeuroImage* 103:383-390
42. Wright CI, Fischer H, Whalen PJ, McInerney SC, Shin LM, Rauch SL (2001) Differential prefrontal cortex and amygdala habituation to repeatedly presented emotional stimuli. *NeuroReport* 12:379-383
43. Wiggins JL, Swartz JR, Martin DM, Lord C, Monk CS (2014) Serotonin transporter genotype impacts amygdala habituation in youth with autism spectrum disorders. *Soc Cogn Affect Neurosci* 9:832-838
44. Hare TA, Tottenham N, Galvan A, Voss HU, Glover GH, Casey BJ (2008) Biological Substrates of Emotional Reactivity and Regulation in Adolescence During an Emotional Go-NoGo Task. *Biol Psychiatry* 63:927-934
45. Barry TJ, Murray L, Fearon P, Moutsiana C, Johnstone T, Halligan SL (2017) Amygdala volume and hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to social stress. *Psychoneuroendocrinology* 85:96-99
46. Depping MS, Wolf ND, Vasic N, Sambataro F, Thomann PA, Christian Wolf R (2015) Specificity of abnormal brain volume in major depressive disorder: a comparison with borderline personality disorder. *J Affect Disord* 174:650-657
47. Wigmore EM, Clarke TK, Howard DM, Adams MJ, Hall LS, Zeng Y, Gibson J, Davies G, Fernandez-Pujals AM, Thomson PA, Hayward C, Smith BH, Hocking LJ, Padmanabhan S, Deary IJ, Porteous DJ, Nicodemus KK, McIntosh AM (2017) Do regional brain volumes and major depressive disorder share genetic architecture? A study of Generation Scotland (n=19 762), UK Biobank (n=24 048) and the English Longitudinal Study of Ageing (n=5766). *Transl Psychiatry* 7:e1205
48. Bloch F, Hansen WW, Packard M (1946) The Nuclear Induction Experiment. *Phys Rev* 70:474-485
49. Damadian R (1971) Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance. *Science* 171:1151-1153
50. Belliveau JW, Kennedy DN, Jr., McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254:716-719
51. Tie Y, Suarez RO, Whalen S, Radmanesh A, Norton IH, Golby AJ (2009) Comparison of blocked and event-related fMRI designs for pre-surgical language mapping. *NeuroImage* 47:T107-T115
52. Evans AC, Kamber M, Collins DL, MacDonald D (1994) An MRI-Based Probabilistic Atlas of Neuroanatomy. In: Shorvon SD, Fish DR, Andermann F, Bydder GM, Stefan H (eds) *Magnetic Resonance Scanning and Epilepsy*. Springer US, Boston, MA, pp 263-274
53. Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme

54. Turner R, Howseman A, Rees GE, Josephs O, Friston K (1998) Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Exp Brain Res* 123:5-12
55. Bennett CM, Miller MB (2013) fMRI reliability: Influences of task and experimental design. *Cogn Affect Behav Neurosci* 13:690-702
56. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J-B, Heather JD, Frackowiak RSJ (1995) Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 3:165-189
57. Friston KJ, Josephs O, Zarahn E, Holmes AP, Rouquette S, Poline JB (2000) To Smooth or Not to Smooth?: Bias and Efficiency in fMRI Time-Series Analysis. *NeuroImage* 12:196-208
58. Lader MH, Wing L (1964) Habituation of the psycho-galvanic reflex in patients with anxiety states and in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 27:210-218
59. Montagu JD (1963) Habituation of the psycho-galvanic reflex during serial tests. *J Psychosom Res* 7:199-214
60. Brett M, Anton J-L, Valabregue R, Poline J-B (2002) Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan. *NeuroImage*:Available on CD-ROM in *NeuroImage*, Vol 16, No 12, abstract 497
61. Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, Lesch KP, Murphy DL (2006) Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry* 11:224-226
62. Mirza I, Jenkins R (2004) Risk factors, prevalence, and treatment of anxiety and depressive disorders in Pakistan: systematic review. *BMJ* 328:794
63. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1994) Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. *Testhandbuch*. Hans Huber
64. Franke GH (2002) Symptom-Checkliste von LR Derogatis: SCL-90-R; deutsche Version. 2., vollständig überarb. und neu normierte Auflage. Göttingen: Beltz Test
65. Köhler TK, Gesa; Limberg, Peter (1987) Influence of a personality and a situational variable on answering a modified German version of the Social Readjustment Rating Scale. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*, 1987, 16 (3), 248-255, 10 Literaturang ISSN: 0084-5345
66. Lissitz RW (1972) Comparison of the Small Sample Power of the Chi-Square and Likelihood Ratio Tests of the Assumptions for Stochastic Models. *J Am Stat Assoc* 67:574-577
67. Larson MG (2008) Analysis of variance. *Circulation* 117:115-121
68. Chen JJ, Roberson PK, Schell MJ (2010) The false discovery rate: a key concept in large-scale genetic studies. *Cancer Control* 17:58-62

69. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Donohoe G, Bondy B, Reiser M, Moller H-J, Meisenzahl EM (2010) Childhood Stress, Serotonin Transporter Gene and Brain Structures in Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 35:1383-1390
70. Andreano JM, Dickerson BC, Barrett LF (2014) Sex differences in the persistence of the amygdala response to negative material. *Soc Cogn Affect Neurosci* 9:1388-1394
71. Filkowski MM, Olsen RM, Duda B, Wanger TJ, Sabatinelli D (2017) Sex differences in emotional perception: Meta analysis of divergent activation. *Neuroimage* 147:925-933
72. Sramek JJ, Murphy MF, Cutler NR (2016) Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 18:447-457

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, *Johannes Heinrich Alexander Piel*, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Evaluation der neuronalen Mechanismen bekannter serotonerger Risikogene für psychische Erkrankungen am Beispiel der Depression*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „*Uniform Requirements for Manuscripts (URM)*“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Kiel, den 24.08.2018

Unterschrift (Johannes Piel)

AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG

Herr *Johannes Heinrich Alexander Piel*, geboren in Bochum, hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: J.H. Piel, T.A. Lett, C. Wackerhagen, M.M. Plichta, S. Mohnke, O. Grimm, N. Romanczuk-Seiferth, F. Degenhardt, H. Tost, S. Witt, M. Nöthen, M. Rietschel, A. Heinz, A. Meyer-Lindenberg, H. Walter, S. Erk: “*The effect of 5-HTTLPR and a serotonergic multi-marker score on amygdala, prefrontal and anterior cingulate cortex reactivity and habituation in a large, healthy fMRI cohort.*” *European Neuropsychopharmacology*. 2018 Mar; 28(3): 415-427. Available online 19 January 2018, ISSN 0924-977X
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

Beitrag im Einzelnen:

Thema: Der Promovend hatte maßgeblichen Einfluss auf die Fragestellungen der Promotion. In der Publikation wurden drei Fragestellungen untersucht:

- (1) Die Replikation des monogenetischen Effektes des serotonergen Genes „5-HTTLPR“ auf die funktionelle Aktivität der Amygdala. Diese Fragestellung war Ausgangspunkt der Promotion.
- (2) Die Untersuchung eines „Multi-marker Score“ aus fünf serotonergen Genen auf seinen Einfluss auf die funktionelle Aktivität in der Amygdala und zwei weiteren Regionen im Gehirn. Die Wahl zur Untersuchung polygenetischer Mechanismen, die Auswahl der Gene für den hierfür erstellten „Multi-marker Score“, seine Erstellung sowie die darauf basierenden Auswertungen erfolgten durch *JHP*.
- (3) Die Untersuchung der monogenetischen (1) und polygenetischen (2) Effekte auf einen kürzlich vorgestellten intermediären Phänotyp „Habituation“. Die Wahl des intermediären Phänotyp „Habituation“ erfolgte nach einer Beratung mit den Betreuern durch *JHP*. In dieser Fragestellung wurden ebenfalls wie in (2) zwei weitere Regionen im Gehirn neben der Amygdala untersucht.

Die in (2) und (3) zusätzlich untersuchten Regionen – der dorsolaterale präfrontale Kortex und der anteriore zinguläre Kortex – wurden vom Promovenden *JHP* selbst ausgewählt, in der Publikation begründet und ausgewertet.

Design der Arbeit: Der Publikation lag eine Studie „*Molecular Causes of Major Mood Disorders and Schizophrenia (MooDS)*“ zugrunde (siehe 2.1., 2.4. und 2.8.). „*MooDS*“ ist eine multizentrische Studie aus Berlin, Bonn und Mannheim zur Untersuchung genetischer Risikomarker für Depression, bipolare Störung und Schizophrenie. Im Rahmen der Studie wurden funktionelle MRT (fMRT) Daten, psychologische Fragebögen und genetische Profile von gesunden Probanden und von Angehörigen psychiatrisch Erkrankter erhoben.

Auf diesen Daten aufbauend erfolgte das Design der Promotion eigenständig durch *JHP*, d.h. die Auswahl der Fragestellungen (s.o.), die Auswahl der Probanden aus der „*MooDS*“ Studie (2.1.), die Auswahl der Gene und die Konstruktion des „*Multi-marker Scores*“ (2.2.), die Auswahl der zu untersuchenden Regionen (2.7.) sowie die Etablierung und Implementierung der Methodik zur Auswertung der „*Habituation*“ (2.6.3.).

Rekrutierung und Erhebung der Rohdaten: Die Rekrutierung und Messung der funktionellen Bildgebung, die Erhebung psychologischer Fragebögen sowie die Genotypisierung waren zum Zeitpunkt des Promotionsbeginnes bereits abgeschlossen. Zur Erlernung der Methodik und Erweiterung der Datensätze für künftige Veröffentlichungen trug *JHP* zur Erhebung von Daten in der Folgestudie „*IntegraMent*“ bei, in der neben gesunden Probanden auch Patienten, die unter Depression, einer bipolaren Störung oder Schizophrenie leiden, eingeschlossen wurden. Hierbei führte *JHP* die Erhebung von fMRT Daten von Probanden mit einem Arbeitsgruppenmitarbeiter abwechselnd als Advanced User (Versuchsleiter) sowie als Basic User (Versuchsbegleiter) durch. Der Advanced User leitete den Versuch an, bediente den Magnetresonanztomographen und instruierte den Probanden, während der Basic User den Probanden lagerte, mit Probanden Fragebögen erhob und den Versuch protokollierte. Zudem entnahm *JHP* Blutentnahmen von Probanden für genetische Analysen.

Literaturrecherche: Die Literaturrecherche erfolgte bis auf die Auswahl einzelner Referenzen in der Publikation eigenständig durch den Promovenden *JHP*.

Auswertung: Die Vorverarbeitung der fMRT Daten (2.6.) war bereits bei Beginn der Promotion erfolgt. Die weitere Verarbeitung der fMRT Daten (2.6.1. – 2.6.2.), die Auswertung der Habituation (2.6.3.) sowie die statistische Auswertung von Demographie, Genetik, funktioneller Bildung und psychologischen Fragebögen (2.7. – 2.8.) erfolgte selbstständig durch *JHP*. Das Schreiben der notwendigen Programmfunktionen zur Berechnung der Habituation erfolgte ebenfalls selbstständig durch *JHP* nach dem Vorbild existierender Funktionen. Die Darstellung der Ergebnisse (3.) sowie die Interpretation der Ergebnisse in der Diskussion (4.) erfolgte eigenständig durch *JHP*.

Verfassen des Papers: Die strukturelle Gliederung und inhaltliche Formulierung des Papers erfolgte zum großen Teil durch *JHP*. Insbesondere die Punkte „*Abstract*“, „1. *Einleitung*“, „3. *Ergebnisse*“ und „4. *Diskussion*“ inklusive den „4.4. *Einschränkungen*“ wurden maßgeblich durch *JHP* verfasst. An der Erstellung des Punktes „2. *Methodik*“ war der Promovend *JHP* zu einem großen Teil beteiligt. An der Erstfassung von „2.3. *Genotypisierung*“ war *JHP* nicht beteiligt. Die Abbildungen 1 – 5, Appendix-Abbildungen 1 – 3, Tabellen 1 – 3 und Appendix-Tabellen 1 – 4 inklusive den Über- und Unterschriften wurden selbstständig von *JHP* erstellt. Im Editorial und der Revision führte *JHP* die inhaltlichen Korrekturen durch.

Zusammenfassend war der Promovend *JHP* maßgeblich an der Auswahl des Themas und dem Design der Arbeit, federführend bei der Literaturrecherche, der statistischen Auswertung sowie an der Erstellung und Überarbeitung und dem Review-Prozess des Papers beteiligt und erstellte sämtliche Grafiken und Tabellen eigenständig.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin (PD Dr. Susanne Erk)

Unterschrift (Johannes Piel)

AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST
(ISI WEB OF KNOWLEDGESM)

Im Bereich der kognitiven Neurowissenschaften befindet sich das Journal „*European Neuropsychopharmacology*“ auf Platz 67 von 261 (der nach Impact Factor sortieren) Journals. Das Journal wies im Jahr 2017 einen Impact Factor von 4,129 bei einem Eigenfaktor von 0,01511 auf und erfüllt somit die Anforderungen an ein „*Top-Journal*“. Die Originaltabellen sind bis zur Nennung des Journals auf den nachfolgenden Seiten abgebildet.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"NEUROSCIENCES"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 261 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	40,834	32.635	0.069940
2	NATURE NEUROSCIENCE	59,426	19.912	0.153710
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	18,783	15.872	0.041490
4	TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES	25,391	15.557	0.040790
5	BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES	8,900	15.071	0.010130
6	Annual Review of Neuroscience	13,320	14.675	0.016110
7	NEURON	89,410	14.318	0.216730
8	PROGRESS IN NEUROBIOLOGY	13,065	14.163	0.015550
9	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	42,494	11.982	0.056910
10	MOLECULAR PSYCHIATRY	18,460	11.640	0.047200
11	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	9,079	11.613	0.008600
12	TRENDS IN NEUROSCIENCES	20,061	11.439	0.026860
13	BRAIN	52,061	10.840	0.075170
14	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,080	10.602	0.010720
15	ANNALS OF NEUROLOGY	37,251	10.244	0.053390
16	Translational Stroke Research	2,202	8.266	0.005260
17	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	24,279	8.037	0.048460
18	NEUROSCIENTIST	4,738	7.461	0.008730
19	NEURAL NETWORKS	10,086	7.197	0.015290
20	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	3,924	6.875	0.006040
21	NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	24,537	6.544	0.042870
22	CURRENT OPINION IN NEUROBIOLOGY	14,190	6.541	0.034670
23	Molecular Neurodegeneration	3,489	6.426	0.009850
24	CEREBRAL CORTEX	29,570	6.308	0.058970
25	BRAIN BEHAVIOR AND IMMUNITY	12,583	6.306	0.026850
26	BRAIN PATHOLOGY	4,952	6.187	0.007750
27	Brain Stimulation	4,263	6.120	0.014510
28	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,654	6.059	0.006350
29	JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM	19,450	6.045	0.028280
30	JOURNAL OF NEUROSCIENCE	176,157	5.970	0.265950
31	Molecular Autism	1,679	5.872	0.006320
31	Translational Neurodegeneration	589	5.872	0.002280
33	GLIA	13,417	5.846	0.020530
34	Neurotherapeutics	3,973	5.719	0.008980
35	PAIN	36,132	5.559	0.038000
36	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
37	Acta Neuropathologica Communications	2,326	5.414	0.011550
38	Multiple Sclerosis Journal	10,675	5.280	0.021890

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
39	NEUROBIOLOGY OF DISEASE	16,259	5.227	0.031390
40	Journal of Neuroinflammation	9,761	5.193	0.024860
41	JOURNAL OF PSYCHIATRY & NEUROSCIENCE	2,989	5.182	0.004700
42	Annual Review of Vision Science	227	5.140	0.001660
43	SLEEP	20,547	5.135	0.025870
44	MOLECULAR NEUROBIOLOGY	10,183	5.076	0.023310
45	NEUROENDOCRINOLOGY	4,670	5.024	0.005340
46	Alzheimers Research & Therapy	2,192	5.015	0.008470
47	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	14,508	5.002	0.021130
48	HUMAN BRAIN MAPPING	20,334	4.927	0.042810
49	CORTEX	9,506	4.907	0.023240
50	NEUROPSYCHOLOGY REVIEW	2,996	4.894	0.004070
51	JOURNAL OF PAIN	9,264	4.859	0.016890
52	Developmental Cognitive Neuroscience	1,964	4.815	0.008170
53	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,808	4.738	0.010900
54	PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY	16,507	4.731	0.030420
55	Annals of Clinical and Translational Neurology	1,377	4.649	0.006450
56	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	10,206	4.621	0.019350
57	JOURNAL OF NEUROCHEMISTRY	37,022	4.609	0.030710
58	JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LONDON	48,647	4.540	0.045010
59	BIPOLAR DISORDERS	5,070	4.490	0.007870
60	EXPERIMENTAL NEUROLOGY	20,806	4.483	0.027350
61	NEUROBIOLOGY OF AGING	21,914	4.454	0.044830
62	Frontiers in Cellular Neuroscience	7,825	4.300	0.031560
63	NEUROPHARMACOLOGY	19,698	4.249	0.037040
64	Brain Structure & Function	5,283	4.231	0.016860
65	ACS Chemical Neuroscience	4,336	4.211	0.013270
66	PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,823	4.185	0.013170
67	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,920	4.129	0.015110
67	Neurophotonics	533	4.129	0.002070
69	Current Neuropharmacology	2,851	4.068	0.004520
70	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,344	4.010	0.010200
71	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,259	3.981	0.014550
72	HIPPOCAMPUS	8,831	3.966	0.015070
73	Journal of Neural Engineering	5,551	3.920	0.009750
74	Frontiers in Molecular Neuroscience	2,881	3.902	0.009790

DRUCKEXEMPLAR DER PUBLIKATION

J.H. Piel, T.A. Lett, C. Wackerhagen, M.M. Plichta, S. Mohnke, O. Grimm, N. Romanczuk-Seiferth, F. Degenhardt, H. Tost, S. Witt, M. Nöthen, M. Rietschel, A. Heinz, A. Meyer-Lindenberg, H. Walter, S. Erk

“The effect of 5-HTTLPR and a serotonergic multi-marker score on amygdala, prefrontal and anterior cingulate cortex reactivity and habituation in a large, healthy fMRI cohort.”

European Neuropsychopharmacology. 2018 Mar; 28(3): 415-427

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

ERGÄNZENDE ERLÄUTERUNGEN DER PUBLIKATION

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

PUBLIKATIONSLISTE

von

Herrn *Johannes Heinrich Alexander Piel*

geboren in *Bochum*

Erstautorenschaft

J.H. Piel, T.A. Lett, C. Wackerhagen, M.M. Plichta, S. Mohnke, O. Grimm, N. Romanczuk-Seiferth, F. Degenhardt, H. Tost, S. Witt, M. Nöthen, M. Rietschel, A. Heinz, A. Meyer-Lindenberg, H. Walter, S. Erk

“The effect of 5-HTTLPR and a serotonergic multi-marker score on amygdala, prefrontal and anterior cingulate cortex reactivity and habituation in a large, healthy fMRI cohort.”

European Neuropsychopharmacology. 2018 Mar; 28(3): 415-427. Available online 19 January 2018, ISSN 0924-977X <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.014>

Akzeptiert: 12/2017

Journal: European Neuropsychopharmacology

Impact Factor: 4,129 (2017)

Eigenfaktor: 0,015110

DANKSAGUNG

An erster Stelle danke ich meiner Doktormutter und Betreuerin

Frau PD Dr. Susanne Erk

für die Themenstellung und Hilfe. Mit viel Geduld und raschen Antworten hat sie mir eine Betreuung zukommen lassen, die ich mir nicht hätte besser wünschen können.

Zudem möchte ich dem Arbeitsgruppenleiter

Herrn Prof. Dr. Dr. Henrik Walter

für seine Unterstützung bei der Durchführung der Promotion herzlich danken.

Außerdem danke ich den Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe „*Mind and Brain*“ für die gute Atmosphäre und die unkomplizierte Hilfe. Insbesondere für die Einarbeitung am Scanner und im Büro danke ich an dieser Stelle

Frau Caroline Wackerhagen.

Meinem geschätzten Mentor

Herrn Prof. Dr. Gabriel Curio

möchte ich ebenfalls besonders für seine Führung auf meinem beruflichen und persönlichen Werdegang danken.

Zuletzt aber nicht weniger möchte ich mich bei meinen Eltern *Hannemarie Piel* und *Alexander Piel*, meinem Bruder *Christoph Piel* und meinen Freundinnen und Freunde bedanken, die mir während des Studiums und insbesondere den zeitaufwendigen Phasen von Studium und Promotion die nötige Kraft gaben, durchzuhalten. Danke für eure Unterstützung und Geduld, auch wenn die Arbeit öfter das Private einschränkte.