

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

DISSERTATION

**Hirnstrukturelle und –funktionelle Korrelate der
Emotionsverarbeitung**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Lydia Romund, geb. Pöhland

aus Greiz

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract	1
1. Einleitung	3
1.1 Der konstruktivistische Ansatz der Emotionsverarbeitung	3
1.2 Der Einfluss ätiologischer Faktoren auf die neuronale Emotionsverarbeitung.....	4
1.3 Normalpsychologische Entwicklungsprozesse und deren Einfluss auf die neuronale Emotionsverarbeitung	5
2. Fragestellung	6
3. Methodik	7
3.1 Studiendesigns.....	7
3.2 Bildgebungsmethoden	8
3.2.1 Strukturelle Magnetresonanztomographie	8
3.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie	9
3.3 Statistische Datenanalyse	9
3.3.1 Allgemeine Analysen	9
3.3.2 Spezifische Analysen	9
4. Ergebnisse	11
5. Diskussion	16
5.1 Neurobiologische Risikofaktoren der Depression in emotionsassoziierten Hirnregionen	16
5.2 Einfluss des Erziehungsverhaltens auf die neuronale Emotionsverarbeitung.....	17
5.3 Das Selbst-Konzept bei Adoleszenten	18
5.4 Limitationen	19
5.5 Schlussfolgerung und Ausblick.....	19
6. Literaturverzeichnis.....	21
Eidesstattliche Versicherung	24
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	25
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	27
Lebenslauf	51
Komplette Publikationsliste	54
Danksagung	59

Zusammenfassung

Emotionen beeinflussen maßgeblich unsere menschliche Interaktion, Störungen der Emotionsverarbeitung zeigen sich bei vielen psychischen Erkrankungen wie z. B. Depressionen. In der Ätiologie von Depressionen geht man von verschiedenen Vulnerabilitätsfaktoren wie genetischen Faktoren, negativen frühkindlichen Erfahrungen oder Schwierigkeiten in sozialen Beziehungen aus, wobei die vorliegende Dissertation die neurobiologischen Grundlagen der Emotionsverarbeitung in Hinblick auf diese Einflussfaktoren im Hochrisiko- sowie normalpsychologischen Spektrum untersucht. Bei gesunden Angehörigen ersten Grades depressiver Patienten, die somit ein erhöhtes genetisches Risiko aufweisen an Depression zu erkranken, zeigte sich dabei ein erhöhtes Amygdalavolumen als ein möglicher Vulnerabilitätsmarker für Depressionen. Die Untersuchung normalpsychologischer Einflüsse auf neuronale Emotionsverarbeitungsprozesse in einer Gruppe gesunder Adoleszenter zeigte zudem, dass ein geringeres Ausmaß an mütterlicher Wärme und Unterstützung mit einer stärkeren Aktivität der Amygdala bei der Verarbeitung von Angst assoziiert war – ein Muster, das man auch häufig in Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen und Depressionen findet. Zudem konnte gezeigt werden, dass selbstreferentielle Prozesse während der Adoleszenz andere neuronale Netzwerke aktivieren als bisherige Befunde bei Erwachsenen nahelegen. Die zerebralen Aktivierungsmuster bieten zudem ein Erklärungsmodell für den starken Einfluss der Peer-Gruppe und die erhöhte Sensitivität für Zurückweisung während der Adoleszenz.

Die vorliegenden Studien geben Hinweise auf mögliche Einflussfaktoren auf das emotionale Erleben und damit assoziierter Areale im Gehirn und bilden eine wichtige Grundlage für die Erklärung pathologischer Veränderungen bei psychiatrischen Erkrankungen.

Abstract

Emotions are at the basis of human interactions and disturbances in emotion processing are core features of many psychiatric disorders such as depression. A variety of vulnerability factors such as genetic factors, negative childhood experiences or difficulties in social relationships have been discussed in depression etiology. The present dissertation focused on the neurobiological basis of emotion processing with regard to these vulnerability factors in high risk adult as well as healthy adolescent samples. In a sample of healthy first degree relatives of depressed patients with an assumed higher risk of experiencing a depressive episode, we found an increased amygdala volume which might function as an intermediate phenotype for major depressive disorder. The second study examined the influence of normative variations of maternal parenting behavior on neural emotion processing within a sample of healthy adolescents. A higher amygdala activity was observed in response to fearful faces - a neural activation pattern that was previously found in patients with posttraumatic stress disorder and depression. The third study focused on self-referential processes in adolescents and points to differential neural activation patterns in adolescents compared to

adults. Here, our findings might provide an explanatory model for the strong influence of the peer group in general as well as the increased sensitivity for peer rejection during adolescence.

In summary, the present studies expand existing findings on influencing factors associated with emotion experiences and provide an important foundation for the explanation of emotion-related, pathological changes in brain functioning.

1. Einleitung

Emotionen sind in unserem alltäglichen Leben von großer Bedeutung, da sie maßgeblich unsere menschliche Kommunikation und Interaktion beeinflussen. Der im Folgenden verwendete Begriff der Emotion umfasst dabei eine Vielzahl von Perspektiven: körperliche Veränderungen, Bewertungsprozesse, Handlungstendenzen bzw. bestimmte Verhaltensweisen, motivationale Aspekte sowie benennbare Gefühle, welche das Gedächtnis, Lernprozesse sowie die Wahrnehmung beeinflussen (1). Störungen dieser Emotionsfunktionen können Beeinträchtigungen des sozialen und persönlichen Lebens nach sich ziehen, was bei vielen psychischen Erkrankungen zu beobachten ist. Da die meisten Beschreibungen von Emotionen auch körperliche Zustände einbeziehen, kommt der Untersuchung von Einflussfaktoren auf die physiologische Basis von Emotionen eine entscheidende biomedizinische Bedeutung zu (2).

1.1 Der konstruktivistische Ansatz der Emotionsverarbeitung

Zu Beginn der Suche nach den physiologischen Grundlagen des menschlichen Geistes ging man davon aus, dass der Geist in distinkte mentale Kategorien oder auch „Fachbereiche“ aufgeteilt werden kann: Emotionen (z.B. Ärger, Ekel, Traurigkeit), Kognitionen (z.B. Aufmerksamkeit, Erinnerung, Entscheidungen) und Wahrnehmungen (z.B. visuelle Bilder, auditorische Signale) (Überblicksartikel siehe (3)). Jedem Fachbereich konnte eine eigene biologische Basis wie eine bestimmte Verortung im Gehirn oder ein physiologisches Reaktionsmuster des Körpers zugeordnet werden. Diese Ansicht findet sich auch bei der modernen neurobiologischen Untersuchung von Emotionen: so wurde beispielsweise lange angenommen, dass Angst mit der Verarbeitung in der Amygdala korrespondieren würde (4). Neuere Metaanalysen konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Aktivierung in einer Hirnregion und einer spezifischen Emotion finden (5, 6). So zeigt beispielsweise die Amygdala eine erhöhte Aktivierung bei unterschiedlichen Emotionserfahrungen und –wahrnehmungen, wie Ärger, Trauer, Ekel, Angst und Freude. In anderen Meta-Analysen wird hingegen neben einer allgemeinen Rolle in der Evaluation eingehender Stimuli, eine Präferenz der Amygdala für negative Reize vermutet (7).

LeDoux (8) warnte, dass Emotionen nichts sind, was das Gehirn tut oder hat. Begriffe wie Kognition, Wahrnehmung, Erinnerung und Emotion werden zwar zu Analyse Zwecken verdinglicht, sie haben jedoch keine klaren Grenzen und keine diskrete Verortung im Gehirn. Auf der Basis behavioraler und psychophysiologischer Daten haben Lindquist und Kollegen (5) eine konstruktivistische Theorie der Emotionen entwickelt, wobei sie davon ausgehen, dass emotionale Erfahrungen und Wahrnehmungen durch basale psychologische Operationen konstruiert werden. Diese umfassen 1) Reize, die von Körperwahrnehmungen (oder deren Repräsentation) entstehen (z.B. Symptome, angenehme/unangenehme Gefühle), welche mit limbischen und paralimbischen Hirnregionen (z.B. Amygdala, Hippokampus) innerhalb eines „Saliennetzwerks“ in Verbindung gebracht werden und 2) Reize aus der Umwelt (z.B. visuell, auditorisch), die mit modalen und heteromodalen sensorischen Kortizes assoziiert werden. Diesen beiden Reizen werden in einem Konzeptualisierungsprozess Bedeutungen aufgrund früherer Erfahrungen zugeschrieben, was mit der Aktivierung der kortikalen

Mittelhirnstrukturen (z.B. ventromedialer Präfrontalkortex, dorsomedialer Präfrontalkortex), lateral präfrontaler und temporalen Regionen in Verbindung gebracht wird. Zudem werden auch regulatorische Funktionen präfrontaler Regionen angenommen: so wurden beispielsweise Interaktionen zwischen dem ventromedialen Präfrontalkortex und der Amygdala bei der Regulation negativen Affekts beschrieben (9). Zudem zeigen Tierstudien, dass der mediale Präfrontalkortex in der Löschung und Modulierung von Angstreaktionen in der Amygdala bedeutsam ist (10, 11). Anhand des konstruktivistischen Ansatzes lässt sich nachvollziehen, warum dieselben Situationen von zwei verschiedenen Personen ganz unterschiedlich wahrgenommen und empfunden werden: der subjektive oder individuelle Faktor, der aufgrund von Erinnerungen oder Lernerfahrungen bestimmte Bedeutungen zuschreibt. Ein Aspekt, der bei diesen Lernerfahrungen eine wichtige Rolle spielen könnte, ist das Selbstkonzept, welches durch die Interaktion mit der sozialen Umgebung geprägt wird. Der Soziologe Cooley prägte die so genannte „looking glass theory“ (12), in der davon ausgegangen wird, dass das Selbst nicht angeboren ist, sondern durch die Interaktion mit Anderen im Laufe des Lebens erworben wird. Über die Interpretation wie Andere auf uns reagieren lernt man etwas über das eigene Selbst. Im Zusammenhang mit der Emotionsverarbeitung hat das Selbstkonzept eine wichtige adaptive Funktion: in der Selbstregulation, als Informationsverarbeitungsfilter und es stellt die Basis für das Verständnis anderer Personen dar (13).

1.2 Der Einfluss ätiologischer Faktoren auf die neuronale Emotionsverarbeitung

Bei psychischen Erkrankungen wie Depressionen findet man häufig Veränderungen emotionaler sowie sozialer Prozesse und auch auf neuronaler Ebene findet man in Patientenpopulationen sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen (14). Einige der bisherigen Befunde sind jedoch inkonsistent, beispielsweise gibt es unterschiedliche Befunde zum Amygdalavolumen bei depressiven Patienten (15). Mögliche Erklärungen sind unterschiedliche Studiendesigns und Analysestrategien, aber auch biologische Variablen (Alter, Geschlecht) und psychopathologische Faktoren (Ersterkrankungsalter, Krankheitsverlauf, Medikation). Doch auch bei replizierbaren Befunden bleibt die Frage offen, ob die Veränderungen nach der Manifestation der Erkrankung entstanden sind oder schon vor der Erkrankung einen Risikofaktor darstellten. In der Ätiologie einer Depression geht man dabei von Vulnerabilitätsfaktoren aus, die die Entstehung einer Depression begünstigen können und die sowohl biologische/genetische, soziale als auch psychologische Bereiche umfassen. Unklar ist jedoch, in welchem Ausmaß die einzelnen Faktoren beim Individuum zur Krankheitsentstehung beitragen, da häufig Risikofaktoren in Kombination auftreten. Ein bedeutsamer Faktor in der Entstehung der Depression ist die familiäre Belastung, die sich in einer höheren genetischen Vulnerabilität, aber auch in der Vererbung von Persönlichkeitseigenschaften wie Neurotizismus sowie biographischen Umweltfaktoren wie negativen Lebensereignissen äußern kann (16). So zeigen depressive Patienten mit weiteren Fällen von Depressionen in der Familie einen früheren Krankheitsbeginn und eine höhere Wahrscheinlichkeit für wiederkehrende depressive Episoden (17). Eine Möglichkeit, die komplexen Einflussfaktoren besser zu kontrollieren, ist die Untersuchung von gesunden Angehörigen ersten Grades. Hierbei können sowohl Vulnerabilitäts- als auch

Resilienzfaktoren untersucht werden. Mit Hilfe bildgebender Verfahren können dabei mögliche Endophänotypen (neurobiologische Marker, die bei erkrankten Familienmitgliedern und auch bei den nichterkrankten Familienmitgliedern im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gefunden werden) untersucht werden (18). Befunde, die dem entgegenstehen, könnten ein Hinweis auf einen möglichen Resilienzfaktor sein, der die Angehörigen davor schützt, trotz der genetischen Vulnerabilität zu erkranken. Bisherige strukturelle Untersuchungen bei gesunden Angehörigen verweisen auf mögliche Vulnerabilitätsfaktoren: ein verringertes Hippokampusvolumen (19-23), ein vergrößertes Amygdalavolumen (24-26) sowie eine Reduktion der grauen Substanz im dorsolateralen Präfrontalkortex (19, 21). Das Ziel der vorliegenden Dissertation (Studie 1, (27)) war es, diese Befunde sowohl über das Gesamthirn als auch in bestimmten Zielregionen anhand einer großen Risikostichprobe (Erstangehörige depressiv erkrankter Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden) zu verifizieren.

Insgesamt unterliegt die Depression jedoch weniger starken genetischen Einflüssen als andere psychische Erkrankungen (28), was den Gen-Umwelt-Interaktionen noch eine höhere Bedeutung zukommen lässt. Ein vielfach angenommener Umweltfaktor in der Entstehung einer Depression sind negative frühkindliche Erfahrungen wie eine fehlende elterliche emotionale Wärme und Traumatisierungen in früher Kindheit (29). Der Einfluss von frühkindlichen Erfahrungen auf funktionelle und strukturelle Veränderungen im Gehirn wurde vielfach untersucht (30). Dabei zeigte sich, dass Kindesmisshandlung mit einer stärkeren Amygdalareaktion auf negative Gesichter einhergeht sowie einem verringerten Volumen im Hippokampus. Diese Strukturen könnten als mögliche Mediatorvariablen zwischen der negativen Erfahrungen im Kindesalter und der Entwicklung affektiver Erkrankungen in Frage kommen, da die Veränderungen denen bei Personen mit Depression oder posttraumatischer Belastungsstörung ähneln (19, 31).

Auch soziale Beziehungen können einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung psychopathologischer Prozesse haben. Besonders während der Adoleszenz finden wichtige soziale Re-Orientierungsprozesse statt, mit einer steigenden Bedeutsamkeit der sozialen Beziehungen außerhalb des Elternhauses und damit einer steigenden Bedeutung der Peergruppe für das eigene Selbstkonzept (32). Probleme wie Zurückweisung und Ausschluss aus der Peergruppe weisen dabei einen starken Zusammenhang zu psychologischen Problemen wie Einsamkeit oder Depression auf (33, 34). Für das Verständnis entwicklungspsychopathologischer Prozesse ist jedoch auch ein Verständnis normalpsychologischer Entwicklungsprozesse von entscheidender Bedeutung (35). Diese sollen im Folgenden näher betrachtet werden.

1.3 Normalpsychologische Entwicklungsprozesse und deren Einfluss auf die neuronale Emotionsverarbeitung

In Bezug auf das Erziehungsverhalten fokussierten bisherige Bildgebungsstudien vor allem auf Extremformen elterlichen Verhaltens wie Misshandlung oder Vernachlässigung. Normalpsychologische Variationen und deren Auswirkungen auf neuronale Emotionsverarbeitungsprozesse wurden bisher nicht untersucht. Allerdings verweisen Studien zum Erziehungsverhalten bei Nagetieren auf einen starken Einfluss nicht-pathologischer

Variationen des Erziehungsverhaltens auf die Entwicklung (36). So wurde gezeigt, dass Veränderungen der mütterlichen Zuwendung die Entwicklung des kortikolimbischen Systems beeinflussen, welches die emotionale Stressreaktion reguliert (37). Auch auf behavioraler Ebene zeigen sich Einflüsse: der Nachwuchs, der viel Zuwendung erhalten hatte, zeigte weniger Ängstlichkeit im Vergleich zu Nachwuchs, der weniger elterliche Zuwendung erhalten hatten. Tiermodelle zeigen somit, dass mütterliche Zuwendung die behaviorale Stressreaktion moduliert/moderiert und damit die Entwicklung der neuronalen Systeme, die in die Verarbeitung von Angst involviert sind, beeinflusst. Zur Überprüfung inwiefern diese Befunde auch auf den humanen Bereich übertragbar sind, untersucht die vorliegende Dissertation (Studie 2, (38)) erstmalig den Einfluss normalpsychologischer Variationen mütterlichen Erziehungsverhaltens auf die neuronale Emotionsverarbeitung beim Menschen.

Eine wichtige Entwicklungsaufgabe während der Adoleszenz ist die Entwicklung eines kohärenten Selbstkonzepts. Ein besseres Verständnis des adoleszenten Selbstnetzwerks bzw. dessen Entwicklung könnte dabei zur Erklärung pathologischer Entwicklungsprozesse beitragen. So zeigte sich beispielsweise auf Verhaltensebene ein starker Einfluss der Peer-Gruppe auf die Entwicklung des Selbstkonzepts (32). Bisherige Studien zum neuronalen Selbstkonzept fokussieren jedoch auf Erwachsenenpopulationen (z.B. Meta-Analysen (39, 40)); zum neuronalen Selbst-Netzwerk bei Kindern und Jugendlichen gibt es bisher nur wenige Studien (13, 41-43). Vergleichende Studien von neuronalen Selbstreferenz-Netzwerken bei Erwachsenen und Adoleszenten zeigten keine Unterschiede im ventromedialen Präfrontalkortex (vmPFC) und dem medialen posterioren Parietalkortex (mPPC), jedoch in der temporoparietalen Übergangsregion (TPJ) sowie im Bereich des dorsomedialen Präfrontalkortex (dMPFC). Diese Regionen (TPJ, dMPFC) werden bei Erwachsenen eher mit Kognitionen hinsichtlich anderer Personen z.B. soziale Wahrnehmung, Interpretation mentaler Zustände (Theory of Mind) und Perspektivenübernahme in Zusammenhang gebracht (44-46). Bei Adoleszenten scheint es diese Differenzierung nicht zu geben: auf neuronaler Ebene wurde gezeigt, dass beim Vergleich von Eigenschaftswörtern, die die eigene Person betreffen und denjenigen, die sich auf enge Freunde beziehen, stark überlappende neuronale Aktivierungsmuster zu finden sind (43). Inwiefern diese Befunde spezifisch für die Peergruppe sind oder nur einen Familiaritätseffekt darstellen, wurde bisher nicht untersucht. Hierfür sollen in der vorliegenden Dissertation (Studie 3, (47)) weitere Referenzgruppen einbezogen werden.

2. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, zum weiteren Verständnis der neurobiologischen Grundlagen struktureller Veränderungen in emotionsassoziierten Arealen bei Hochrisikoprobanden für Depression beizutragen, Umweltfaktoren wie das Erziehungsverhalten und dessen Einfluss auf das emotionale neuronale System sowie die Bedeutung der Peergruppe in der Entwicklung selbstreferenzieller Prozesse bei Jugendlichen zu untersuchen.

Folgende Fragestellungen wurden in den einzelnen Studien untersucht:

1. Untersuchung potentieller hirnstruktureller Endophänotypen der Depression in einer großen, homogenen Hochrisikopopulation (Studie 1, (27)).
2. Untersuchung des Einflusses normalpsychologischer Variationen des mütterlichen Erziehungsverhaltens auf die neuronale Emotionsverarbeitung bei Jugendlichen. Lassen sich Befunde aus dem Tiermodell replizieren und zeigen sich Ähnlichkeiten zu misshandelten oder stark vernachlässigten Kindern und Jugendlichen? (Studie 2, (38)).
3. Untersuchung des Einflusses der Peergruppe auf das Selbstkonzept bei Jugendlichen. Sind diese neuronalen Verarbeitungsprozesse distinkt von Erwachsenenpopulationen und bieten sie ein Erklärungsmodell für den starken Einfluss der Peergruppe bei Jugendlichen? (Studie 3, (47)).

3. Methodik

3.1 Studiendesigns

Studie 1 Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression (27)

Alle Studienteilnehmer wurden im Rahmen einer multizentrischen Studie (NGFN MooDS) der Charité – Universitätsmedizin Berlin, des Zentralinstituts für seelische Gesundheit Mannheim sowie des Universitätsklinikums Bonn rekrutiert. Die Daten einer Subgruppe von 63 gesunden Angehörigen ersten Grades von Personen mit einer Major Depression (H1stR) sowie 63 gesunden Kontrollprobanden (HC), die nach Alter und Geschlecht parallelisiert waren, wurden für die vorliegende Studie analysiert.

Alle Studienteilnehmer wurden im MRT mit einer strukturellen Sequenz zur Untersuchung der Volumina der grauen Substanz untersucht. Zusätzlich wurden klinische Skalen wie die „Symptom Checkliste“ (SCL-90-R) mit den Subskalen „Global Severity Index“ zur Messung der grundsätzlichen psychischen Belastung sowie der Subskala „Depression“ (48) verwendet. Weiterhin wurde mit Hilfe der folgenden Fragebögen ein zusammengesetzter Wert zur individuellen Ausprägung von negativem Affekt gebildet: 1) die Trait –Version des „Spielberger State/Trait Angstinventars“ (STAI, (49)), die Gefühle von Anspannung, Angst und Sorge misst; 2) die Skala „Neurotizismus“ des „NEO-Fünf Faktoren-Inventars“ (50), welche das Ausmaß an Verärgerung, Traurigkeit und Schuld misst; sowie 3) die Subskala „Schadensvermeidung“ des „Temperament und Charakterinventars“ (TCI, (51)), welches eine Persönlichkeitseigenschaft misst, die durch Erwartungsangst, Pessimismus, schnelle Erschöpfung sowie Schüchternheit gekennzeichnet ist.

Studie 2 Maternal parenting behavior and emotion processing in adolescents – an fMRI study (38)

Alle Studienteilnehmer wurden im Rahmen der SELF-Studie („Die Bedeutung sozio-emotionaler Faktoren im schulischen Lernprozess“) an Schulen im Raum Berlin und Brandenburg rekrutiert. In der vorliegenden Studie wurde eine Subgruppe von 83 physisch und mental gesunden Jugendlichen (Überprüfung mittels eines semi-strukturierten Interviews zur Inanspruchnahme von psychiatrischer oder psychologischer Hilfen) im funktionellen Magnetresonanztomographen (fMRT) mittels eines Gesichter-Emotions-Paradigmas, welches

von Hariri und Kollegen (52) adaptiert wurde, untersucht. Dabei handelt es sich um ein Zuordnungsparadigma, in dem Blöcke von ängstlichen, fröhlichen, ärgerlichen und neutralen Gesichtern sowie abstrakte Formen präsentiert werden. Jeder Block beginnt mit einer kurzen Instruktion (entweder „Gesichtervergleich“ oder „Formenvergleich“). In der vorliegenden Untersuchung wurden nur Gesichter analysiert, wobei in jedem Block jeweils drei Gesichter gleichzeitig gezeigt werden, ein Zielgesicht in der oberen und zwei Gesichter in der unteren Reihe. Die Studienteilnehmer sollten dabei so schnell wie möglich über einen Tastendruck angeben, welches der unteren Gesichter dem oberen entspricht. Die Gesichter stammen aus der FACES Datenbank (53) und wurden auf der Grundlage der Einschätzung der abgebildeten Emotion durch junge Erwachsene (mindestens 80 % korrekte Identifikation der Emotion) ausgewählt. Männliche und weibliche Gesichter waren innerhalb der Aufgabe ausgeglichen. Jeder Vergleich wurde für 5 Sekunden präsentiert, insgesamt dauerte das Paradigma 11:55 Minuten.

Das mütterliche Erziehungsverhalten wurde mittels des “Zürcher Kurzfragebogens zum Erziehungsverhalten“ (ZKE, (54)) erhoben, welcher aus den folgenden drei Subskalen besteht: 1) Wärme und Unterstützung, 2) psychologischer Druck, und 3) offene Kontrolle.

Studie 3 *Neural correlates of the self-concept in adolescence – a focus on the significance of friends* (47)

Eine Subgruppe von 41 physisch und mental gesunden Jugendlichen aus Studie 2 wurde im fMRT mittels eines Selbstreferenzparadigmas untersucht. Dieses Paradigma besteht aus Hinweiswörtern (entweder „DU“, „FREUNDE“, „LEHRER“, „POLITIKER“ oder „SILBEN“), die über einem Fixationskreuz gezeigt werden und einem von 30 Persönlichkeitsadjektiven (z.B. „kreativ“ oder „schlau“), welche unter dem Fixationskreuz präsentiert werden. In Abhängigkeit vom Hinweiswort sollten die Studienteilnehmer per Tastendruck entscheiden, ob ein Wort sie selbst zutreffend beschreibt (Selbstreferenz), ihre Freunde, ihre Lehrer oder Politiker. In der Kontrollbedingung „Silben“ sollten die Teilnehmer angeben, ob das Wort aus 2 Silben besteht oder nicht. Jedes der Persönlichkeitsadjektive wurde in diesen 5 Bedingungen präsentiert. Die Adjektive stammen aus der “Berlin Affective Word List” (55) und wurden auf der Basis der emotionalen Valenz (10 Wörter mit positiver Valenz, 10 mit negativer Valenz und 10 neutrale Wörter) sowie der Erregung (nur mittleres Erregungsniveau zwischen 2 und 4 auf einer 5-Punkt-Skala) ausgewählt.

3.2 Bildgebungsmethoden

3.2.1 Strukturelle Magnetresonanztomographie

Die strukturellen, T1-gewichteten anatomischen Bilder wurden in allen drei Studien an einem 3 Tesla Siemens Magnetom Tim Trio Magnetresonanztomographen (MRT) (Siemens, Erlangen) mittels einer dreidimensionalen „magnetization prepared rapid gradient echo“ Sequenz (MP-RAGE) erhoben. In Studie 1 wurden diese Bilder hinsichtlich der Volumenunterschiede in der grauen Substanz analysiert, während die Bilder in Studie 2 und 3 lediglich zur Normalisierung der funktionellen Bilder genutzt wurden.

3.2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionellen T2*-gewichteten Bilder in Studie 2 und 3 wurden an einem 3 Tesla Siemens Magnetom Tim Trio Magnetresonanztomographen (Siemens, Erlangen) mit einer „gradient echo planar imaging (EPI)“ Sequenz erhoben. Die jeweiligen Paradigmen wurden visuell mittels Videoprojektor auf ein Spiegelsystem über einer 12-Kanal Spule präsentiert.

3.3 Statistische Datenanalyse

3.3.1 Allgemeine Analysen

Die strukturellen und funktionellen MRT-Daten wurden mittels der Matlabbasierten Software (Math-Works, Natick, MA, USA) „Statistical Parametric Mapping software package“ (SPM8, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) analysiert. Die Verhaltensdaten wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 20 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet.

3.3.2 Spezifische Analysen

Studie 1 *Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression* (27)

Die strukturellen Daten wurden mit einem etablierten Protokoll der VBM8-Toolbox (Structural Brain Mapping Group, Universität Jena; <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8>) ausgewertet. Zunächst wurden die Bilder auf Artefakte geprüft und der Ursprung auf die anteriore Kommissur gesetzt. Anschließend erfolgte die Segmentierung in die folgenden Gewebeklassen: graue Substanz, weiße Substanz, zerebrospinale Flüssigkeit sowie drei extrazerebrale Gewebeklassen. Die individuellen anatomischen Bilder wurden dann normalisiert, wobei die daraus resultierenden Bilder das Volumenverhältnis von probabilistisch zugeordneter grauer Substanz für jeden Voxel enthalten. Zuletzt erfolgte eine Glättung der Daten.

Die statistische Analyse erfolgte mittels einer voxelweisen Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Faktoren Gruppe (H1stR vs. HC) x Studienzentrum (Berlin, Bonn, Mannheim) über das gesamte Hirn. Aufgrund des bekannten Einflusses auf das Hirnvolumen, wurden als zusätzliche Kovariaten das Geschlecht, das Alter sowie der MWT-B (als Maß der prämorbidem Intelligenz) verwendet. Die Richtung der Unterschiede im Volumen der grauen Substanz wurde mittels post-hoc t-Tests bestimmt. Die Benennung der statistisch signifikanten Regionen erfolgte auf Basis der „probabilistic cytoarchitectonical anatomy toolbox“ (56).

Zusätzlich zur Gesamthirnanalyse wurde eine Alpha-Fehler-Adjustierung anhand a-priori definierter anatomischer Regionen (ROI) vorgenommen, welche mittels des „Automated Anatomical Labelling“ Gehirnatlas (AAL) (57) definiert wurden: Hippokampus, Amygdala sowie DLPFC. Nur Ergebnisse mit einem Signifikanzlevel von $p < .05$ (Bonferroni-korrigiert für multiple Vergleiche) werden berichtet. Zur Untersuchung des Zusammenhangs von Volumenunterschieden zwischen Angehörigen und Kontrollen und subklinischen depressiven Symptomen bzw. des Erlebens von negativem Affekt wurden sowohl für die HC als auf die H1stR voxelweise Korrelationsanalysen durchgeführt.

Studie 2 *Maternal parenting behavior and emotion processing in adolescents – an fMRI study*
(38)

Zunächst wurden die funktionellen Bilder akquisitionszeitkorrigiert sowie eine Korrektur der Kopfbewegungsartefakte durchgeführt. Anschließend wurden die EPIs in den so genannten “stereotactic normalized standard space” des Montreal Neuroimaging Institutes (MNI) transformiert und geglättet. Für die vorverarbeiteten Daten wurde dann ein Allgemeines Lineares Modell mit Regressoren der einzelnen Bedingungen (ängstliche, fröhliche, ärgerliche und neutrale Gesichter, Formen) sowie differentielle Kontrastbilder geschätzt: ängstliche Gesichter > neutrale Gesichter, fröhliche Gesichter > neutrale Gesichter sowie ärgerliche Gesichter > neutrale Gesichter.

In einem weiteren Schritt wurde eine Varianzanalyse mit den Faktoren Emotion (ängstliche, fröhliche, ärgerliche Gesichter) und Studienteilnehmer gerechnet. Der Pubertätsstatus als mögliche konfundierende Variable wurde zudem als Störvariable in das Modell aufgenommen. Die differentiellen Kontrastbilder wurden in einer explorativen voxelweisen Regressionsanalyse mit den Subskalen des Fragebogens zum Erziehungsverhalten analysiert. Aufgrund der Vorannahmen wurden für den Gyrus fusiformis, die Amygdala sowie den Hippokampus a-priori anatomische Regionen (ROI) mittels des AAL Atlas (57) definiert. Nur Ergebnisse mit einem Signifikanzlevel von $p < .05$ (Bonferroni-korrigiert für multiple Vergleiche innerhalb der definierten anatomischen Regionen) werden berichtet.

Studie 3 *Neural correlates of the self-concept in adolescence – a focus on the significance of friends* (47)

Die funktionellen Bilder wurden in einem ersten Schritt akquisitionszeitkorrigiert und die Kopfbewegungsartefakte bereinigt. Das anatomische Bild wurde auf das mittlere EPI-Bild koregistriert und in einem zweiten Schritt in Gewebeklassen segmentiert. Diese Matrix wurde dann für die Normalisierung der funktionellen sowie strukturellen Bilder auf die MNI Maske verwendet. In einem letzten Schritt erfolgte die Glättung der Daten.

Die Schätzung eines Allgemeinen Linearen Modells für jeden einzelnen Probanden erfolgte für die Regressoren: „Referenzperson“ (Selbst, Freunde, Lehrer, Politiker oder Silben) sowie Tastendruck und Bewegungsparameter. Für die weitere statistische Analyse wurden differentielle Kontraste gebildet, wobei die Silben-Bedingung (als Kontrollbedingung) von der jeweiligen Referenzperson-Bedingung subtrahiert wurde (Selbst > Silben, Freunde > Silben, Lehrer > Silben, Politiker > Silben).

In der Gruppenstatistik wurden die individuellen Kontrastbilder mittels Varianzanalyse mit dem Faktor Referenzperson (Selbst, Freunde, Lehrer, Politiker) sowie dem Faktor Studienteilnehmer analysiert.

Aufgrund der starken Vorannahmen wurden ROIs für den bilateralen vMPFC und dMPFC sowie den mPPC und die TPJ gebildet. Hierfür wurden Koordinaten aus bisherigen Studien, die ein ähnliches Selbstreferenzparadigma verwendet hatten, genutzt und mit anatomischen ROIs aus dem AAL Atlas kombiniert (58). Eine detaillierte Beschreibung des Vorgehens findet sich bei Lorenz und Kollegen (59).

Die behavioralen Reaktionszeiten der einzelnen Bedingungen (d.h. Referenzpersonen) wurden darüber hinaus in SPSS mittels einer ANOVA (5 Stufen: 4 Referenzpersonen, Kontrollbedingung Silben) ausgewertet. Mittels Bonferroni-korrigierter post-hoc t-Tests wurden alle Bedingungen verglichen. Darüber hinaus wurde die jeweilige Zustimmung zu positiven bzw. negativen Eigenschaftswörtern mittels Bonferroni-korrigierter gepaarter t-Tests analysiert.

4. Ergebnisse

Studie 1 *Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression* (27)

Die Gesamthirn-Analyse des Gruppenunterschieds zeigte ein erhöhtes Volumen der bilateralen Amygdala bei Angehörigen ersten Grades (H1stR) im Vergleich zur Kontrollgruppe (HC) (Abbildung 1). Die Kontrollgruppe zeigte dagegen keine signifikanten Volumenerhöhungen.

Abbildung 1. Mitte: Cluster mit einem signifikanten Haupteffekt für den Faktor Gruppe. Links und rechts: Boxplots des Volumens der grauen Substanz (Höchstwert) im Vergleich Angehörige H1stR (N=63) und Kontrollen HC (N=63). Die einzelnen Punkte zeigen das individuelle Volumen der grauen Substanz an. Abkürzungen: Amyg – Amygdala; CI – Konfidenzintervall; H1stR – gesunde Angehörige ersten Grades von Personen mit Depression; HC – gesunde Kontrollen; GMD – gray matter density (Dichte der grauen Substanz); L – links; R – rechts.

Diese Abbildung (Figure 1 in Publikation (27)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Darüber hinaus zeigte sich bei der Analyse innerhalb der a-priori definierten ROIs ein erhöhtes Volumen der grauen Substanz bei den gesunden Angehörigen im bilateralen Hippokampus, der bilateralen Amygdala sowie im linken DLPFC. Die Korrelationsanalyse zeigte zudem eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung negativen Affekts und dem

Volumen im linken und rechten DLPFC in der Gruppe der gesunden Angehörigen (Abbildung 2). In der Gruppe der Kontrollprobanden wurden keine Korrelationen gefunden.

Abbildung 2. Positive Korrelation zwischen dem Ausmaß an negativem Affekt und dem bilateralen DLPFC-Volumen bei gesunden Angehörigen ersten Grades (N=63). Abkürzungen: r_s – Spearman's rho; DLPFC – dorsolateraler Präfrontalkortex; GMD – gray matter density; MNI – Koordinaten des Montreal Neuroimaging Institutes; L – links; R – rechts.

Diese Abbildung (Figure 2 in Publikation (27)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Studie 2 Maternal parenting behavior and emotion processing in adolescents – an fMRI study (38)

Die Varianzanalyse zeigte keinen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Emotion. Post-hoc t-Tests zeigten jedoch eine signifikante Aktivierung des bilateralen Gyrus fusiformis bei ängstlichen, fröhlichen und ärgerlichen Gesichtern. Ängstliche Gesichter evozierten zudem eine stärkere Aktivierung des linken Hippokampus im Vergleich zu neutralen Gesichtern. Nur bei der gemeinsamen Betrachtung von wütenden und ängstlichen im Vergleich zu neutralen Gesichtern zeigte sich eine signifikante Aktivierung in der linken Amygdala sowie im linken Hippokampus.

Die explorative voxelweise Regressionsanalyse mit den drei Dimensionen des Erziehungsverhaltens (mütterliche Wärme/Unterstützung, psychologischer Druck, offene Kontrolle) zeigte eine negative Korrelation zwischen mütterlicher Unterstützung und der Aktivierung der linken Amygdala (Abbildung 3) bei ängstlichen Gesichtern. Bei den anderen Dimensionen zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Abbildung 3. Die negative Korrelation zwischen mütterlicher Wärme und Unterstützung und der BOLD Antwort in der linken Amygdala auf ängstliche Gesichter ist blau dargestellt (N = 83). Punkte – individuelles Ausmaß mütterlicher Wärme und Unterstützung und BOLD Antwort der Peak-Koordinate. Abkürzungen: L – links; R – rechts; r - Spearman´s rho; ROI – a-priori definierte anatomische Zielregion.

Diese Abbildung (Figure 1 in Publikation (38)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Studie 3 *Neural correlates of the self-concept in adolescence – a focus on the significance of friends (47)*

Die Varianzanalyse der Verhaltensdaten zeigte einen signifikanten Haupteffekt des Faktors „Referenzperson“ ($F(4,160) = 60.13$ ($p < 0.001$)). Die Studienteilnehmer reagierten am schnellsten, wenn sie sich selbst oder ihre Freunde einschätzen sollten und brauchten signifikant länger, um Lehrer und Politiker zu bewerten (Abbildung 4).

*Abbildung 4. Mittlere Reaktionszeiten (Mean Reaction Times) für die Einschätzung des Selbst (Self), der Freunde (Friends), der Lehrer (Teachers) und Politiker (Politicians) in ms (Millisekunden). ** = $p < .001$; * = $p < .05$; die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler.*

Diese Abbildung (Figure 1 in Publikation (47)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Hinsichtlich der Valenz der eingeschätzten Eigenschaftswörter zeigte sich, dass sowohl in der Selbst- als auch in der Freunde-Bedingung positiven Eigenschaftswörtern häufiger zugestimmt wurde als negativen. Insgesamt gab es keine Unterschiede zwischen der Selbst- und Freunde-Bedingung, jedoch jeweils in Abgrenzung zu Lehrern und Politikern (siehe Tabelle I).

Tabelle I *Vergleich der Zustimmung zu positiven und negativen Eigenschaftswörtern zwischen den Bedingungen/Referenzpersonen mittels t-Tests*

Anmerkung. * = Bonferroni-Korrektur von $p < .004$

Diese Tabelle (Table I in Publikation (47)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

Die Analyse der fMRT- Daten zeigte für den Haupteffekt „Referenzperson“ in allen ROIs ein signifikantes Ergebnis. Die durchgeführten post-hoc t-Tests werden für die einzelnen ROIs separat berichtet (siehe Abbildung 5).

vMPFC: Es zeigte sich eine höhere neuronale Aktivierung in der Selbstreferenzbedingung im Vergleich zu allen anderen Referenzpersonen (Selbst > Freunde, Selbst > Lehrer, Selbst > Politiker) sowie bei Freunden im Vergleich zu Lehrern und Politikern (Freunde > Lehrer, Freunde > Politiker).

dMPFC: Auch im dMPFC zeigte sich die stärkste Aktivierung in der Selbstreferenzbedingung (Selbst > Freunde, Selbst > Lehrer, Selbst > Politiker). Darüber hinaus zeigte sich auch im Vergleich Lehrer > Freunde sowie Politiker > Freunde eine stärkere Aktivierung des dMPFC.

mPPC: Im bilateralen mPPC zeigte sich in der Selbstreferenzbedingung im Vergleich zu Lehrern und Politikern (Selbst > Lehrer, Selbst > Politiker) eine stärkere Aktivierung. Im Vergleich zu Freunden (Selbst > Freunde) war nur der linke mPPC signifikant. Auch Freunde im Vergleich zu Lehrern und Politikern (Freunde > Lehrer, Freunde > Politiker) aktivierten ein ähnliches Cluster im anterior superioren Teil des Precuneus. Der Vergleich von Lehrern vs. der Selbstreferenzbedingung bzw. der Freunde-Bedingung (Lehrer > Selbst, Lehrer > Freunde) zeigte sich dagegen eine stärkere Aktivierung im inferior posterior cingulären Kortex.

TPJ: Im Vergleich der Selbstreferenzbedingung mit Lehrern bzw. Politikern (Selbst > Lehrer, Selbst > Politiker) zeigte sich eine stärkere Aktivierung der bilateralen TPJ. Der Vergleich der Selbst- vs. der Freunde-Bedingung (Selbst > Freunde) zeigte eine stärkere Aktivierung der linken TPJ bei Selbstreferenz.

*Abbildung 5: T-Kontrast Bilder für Freunde > Lehrer und Freunde > Politiker sowie für Lehrer > Freunde und Politiker > Freunde innerhalb der ROIs. Balkendiagramme: die x-Achse zeigt die jeweilige Referenzbedingung: Selbst, Freunde, Lehrer, Politiker; die y-Achse zeigt die BOLD-Aktivierung innerhalb der ROIs; ** = $p < .001$; * = $p < .05$; Fehlerbalken = Standardfehler; Zahlen in Klammern = MNI Koordinaten; Abkürzungen: vMPFC – ventromedialer Präfrontalkortex; dMPFC – dorsomedialer Präfrontalkortex; mPPC – medial posteriorer Parietalkortex; L – links, R – rechts; SELF – Einschätzung des Selbst, FRIENDS – Einschätzung der Freunde, TEACH – Einschätzung der Lehrer, POLIT – Einschätzung der Politiker; BOLD – blood oxygen level dependent; a.u. – arbitrary units; MNI – Koordinaten des Montreal Neuroimaging Institutes.*

Diese Abbildung (Figure 2 in Publikation (47)) wird aus urheberrechtlichen Gründen nicht veröffentlicht.

5. Diskussion

Die vorliegende Dissertation zeigt, dass das neuronale System zur Emotionsverarbeitung vielfältigen Einflussfaktoren unterliegt. Mögliche familiär bedingte Vulnerabilitäten für die Entstehung von Depressionen zeigen sich in einer Veränderung des Amygdalavolumens. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass lebensgeschichtliche Erfahrungen wie die mütterliche Erziehung einen Einfluss auf die hirnfunktionelle Emotionsverarbeitung in der Amygdala haben. Zudem unterliegt die Entwicklung wichtiger emotionsregulatorischer Hirnstrukturen während der Adoleszenz Veränderungsprozessen, die sich z.B. in einer veränderten Selbstwahrnehmung im Vergleich zu Erwachsenen zeigen. Ein Verständnis dieser normalpsychologischen Prozesse kann dabei entscheidend zum Verständnis pathologischer Veränderungen im emotionalen Erleben und Verhalten beitragen.

5.1 Neurobiologische Risikofaktoren der Depression in emotionsassozierten Hirnregionen

Der Hauptbefund der ersten Studie (27) zeigt trotz des statistisch sehr konservativen Ansatzes ein erhöhtes Volumen der bilateralen Amygdala bei gesunden Angehörigen ersten Grades von Patienten mit Depressionen. Der Befund eines erhöhten Amygdalavolumens wurde bereits in anderen Hochrisikopopulationen gezeigt (24, 26). Darüber hinaus wird das Amygdalavolumen auch bei gesunden Probanden mit erhöhtem negativem Affekt (60) in Verbindung gebracht, welcher als ein wichtiger Vulnerabilitätsfaktor angesehen wird. So konnte gezeigt werden, dass negative Emotionalität (z.B. Ängstlichkeit, negative Stimmung, Feindseligkeit) ein Aspekt des Persönlichkeitsfaktors Neurotizismus ist, welcher wiederum ein Risikofaktor für Depressionen darstellt (61, 62). Die vorliegende Untersuchung konnte den Befund eines Zusammenhangs von Amygdalavolumen und dem Ausmaß an negativem Affekt nicht replizieren, fand jedoch einen Zusammenhang zum Volumen des DLPFC: die gesunden Angehörigen ersten Grades mit einer höheren Ausprägung negativem Affekts zeigten auch ein höheres Volumen des DLPFC. In Anbetracht des starken funktionellen Zusammenhangs präfrontaler und limbischer Strukturen, ist die Beteiligung des DLPFC in Emotionsregulationsprozessen, wie die Neubewertung negativer Erfahrungen (63), von Bedeutung. Bei Depressionen wurde gezeigt, dass der funktionelle Zusammenhang zwischen DLPFC und Amygdala vermindert ist (64). Das erhöhte Amygdalavolumen sowie der Zusammenhang zwischen negativem Affekt und dem DLPFC-Volumen könnten somit durch intensivere affektive Prozesse in der Amygdala sowie übergeordnete Regulationsprozesse des DLPFC zu erklären sein. Diese Prozesse könnten einen Vulnerabilitätsfaktor für Depressionen darstellen.

Neben einem erhöhten Amygdalavolumen zeigte die erste Studie jedoch auch ein erhöhtes Volumen im Hippokampus sowie dem DLPFC, was bisherigen Befunden entgegensteht (z.B. (19)). Aufgrund der methodologischen Unterschiede (z.B. Definition der Hochrisikostichprobe) bedarf es weiterer Studien, die die Richtung und Rolle des Hippokampus sowie des DLPFC in der Ätiologie von Depressionen definieren. Insbesondere longitudinale Analysen des Hirnvolumens vor und nach Erkrankungsbeginn sind hierzu notwendig.

5.2 Einfluss des Erziehungsverhaltens auf die neuronale Emotionsverarbeitung

Der Hauptfokus der zweiten Studie lag auf der Untersuchung des Einflusses des mütterlichen Erziehungsstils auf die neuronale Verarbeitung emotionaler Gesichter bei gesunden Jugendlichen. Dabei zeigte sich, dass Jugendliche, die wenig mütterliche Wärme und Unterstützung erfahren haben, eine höhere Amygdalaaktivierung bei ängstlichen Gesichtern aufweisen. Dieses Ergebnis erweitert bisherige Befunde aus Tierstudien auf den humanwissenschaftlichen Bereich, welche gezeigt haben, dass der Nachwuchs von Nagetieren mit viel mütterlicher Unterstützung weniger Ängstlichkeit zeigt als die Vergleichsgruppe mit wenig Unterstützung (65). Darüber hinaus weist dieses Ergebnis einen starken Zusammenhang zu bisherigen Studien bei misshandelten oder vernachlässigten Kindern auf: Misshandelte Kinder zeigten eine erhöhte Amygdalaaktivität bei der Verarbeitung negativer Gesichtsausdrücke (30, 66-68). Adoleszente mit wenig mütterlicher Wärme und Unterstützung könnten negative Gesichtsausdrücke als besonders salient interpretieren, während ein unterstützendes Elternteil einen schützenden Effekt haben könnte, wodurch eine geringere Reagibilität auf negative Reize erfolgt. Interessanterweise zeigen sich nur bei der Betrachtung von mütterlicher Wärme und Unterstützung und nicht im Kontrollverhalten signifikante Effekte, möglicherweise könnte das auch einer der Schlüsselfaktoren für die Erklärung hirnfunktioneller Veränderungen bei misshandelten Kindern sein.

In Bezug auf die generelle Responsivität auf unser Stimulusset zeigte sich kein Effekt der emotionalen Bedingung. Dieser Befund reiht sich in Ergebnisse neuerer Metaanalysen ein, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen bestimmten Hirnregionen und spezifischen Emotionen fanden (5, 6). Auch im Hinblick auf die Verarbeitung von Emotionen hat unser Studiendesign wichtige Implikationen, da als Vergleichsstimuli neutrale Gesichter verwendet wurden, während bei einer Vielzahl bisheriger Studien zur Emotionsverarbeitung anhand von Gesichtern vor allem Formen als Vergleichsbedingung zur Anwendung kamen. Der Gyrus fusiformis könnte beispielsweise spezifischer für die Verarbeitung von Emotionen sein als die bisher angenommene Assoziation mit der Verarbeitung von Gesichtern per se. Auch die Beteiligung der Amygdala in der Verarbeitung von ärgerlichen und ängstlichen, jedoch nicht fröhlichen Gesichtern spricht für eine generelle Rolle der Amygdala in der Evaluation eingehender Stimuli mit einer Präferenz für negative Reize (7) bzw. einer höheren Salienz mit der Amygdala als „Salienzdetektor“ (3). Darüber hinaus unterstreicht das Ergebnis einer stärkeren Hippokampusaktivierung bei ängstlichen Gesichtern die Bedeutung des Hippokampus als wichtiger Bestandteil des neuronalen Angstkreislaufs, was bereits vielfach beschrieben wurde (z.B. (69)).

5.3 Das Selbst-Konzept bei Adoleszenten

Der Hauptfokus der dritten Studie lag zum einen in der Untersuchung des adoleszenten Selbstnetzwerks und zum anderen in der Untersuchung des „sozialen Netzwerks“ bei Adoleszenten. Wir konnten dabei Befunde aus früheren Studien bestätigen, die eine Beteiligung der kortikalen Mittelhirnstrukturen während selbstrelevanter Prozesse nahelegen (41, 42). Besonders der vMPFC spielt dabei eine wichtige Rolle: bei Erwachsenen zeigt er eine stärkere Involvierung bei Stimuli, die wichtiger oder näher an der eigenen Person sind (70-72) bzw. bei anderen Personen, die dem eigenen Selbst näher stehen (73, 74). Der dMPFC scheint bei Jugendlichen im Vergleich zu Erwachsenen eine wichtigere Rolle in der Verarbeitung selbstrelevanter Reize zu spielen, ein Befund der auch schon bei Kindern berichtet wurde (41). Hirnstrukturen wie der dMPFC, welcher in der Kindheit/Adoleszenz wichtig für die Verarbeitung selbstrelevanter Reize ist, könnte somit erst später die Perspektive der „Anderen“ einnehmen, was bei Erwachsenen gezeigt wurde (74). Jedoch konnten wir auch eine stärkere Beteiligung des anterioren Teils des mPPC sowie der TPJ bei der Verarbeitung selbstrelevanter Reize zeigen. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu unterstreichen, dass unsere Befunde nicht nur zeigen, dass die TPJ auch bei der Verarbeitung selbstreferenzieller Reize bei Adoleszenten involviert ist, sondern sogar eine vermehrte Aktivierung zeigt. Eine mögliche Erklärung ist die Betrachtung der Adoleszenz als Phase der Selbsterfahrung mit der Aufgabe, ein kohärentes Selbstkonzept zu bilden. In dieser Phase könnten Jugendliche stärker auf Mentalisierungsprozesse in Hirnstrukturen angewiesen sein, die im Erwachsenenalter eher mit sozialer Kognition in Verbindung gebracht werden (45, 75).

Die Betrachtung des „sozialen Netzwerks“ bei Adoleszenten zeigte, dass die Aktivierung im vMPFC sowie im mPPC bei Freunden stärker war als im Vergleich zu Lehrern oder Politikern, was bisherige Befunde hinsichtlich einer starken Überschneidung von Aktivierungsmustern beim Selbst und bei Freunden während der Adoleszenz bestätigt (43). Diese Richtung der Ergebnisse findet sich auch in den behavioralen Daten: bei der Zustimmung oder Ablehnung der Eigenschaftswörter, die das Selbst und die Freunde betreffen, zeigte sich ein ähnliches Verhalten, was auf ähnliche Kognitionen hinweisen könnte. Möglicherweise ist die verstärkte vMPFC Aktivierung ein neuronales Korrelat dieser behavioralen Befunde. Die vermehrte mPPC Aktivierung könnte auf vermehrte selbstbezogene Mentalisierungsprozesse bei der Evaluation der Peergruppe hinweisen. Dieser Befund unterstützt die Beobachtung, dass besonders während der Adoleszenz Freunde für das Selbstkonzept von großer Bedeutung sind (32).

Im dMPFC findet sich hingegen ein anderes Muster: eine geringere Aktivierung bei Freunden, jedoch eine höhere Aktivierung bei Lehrern und Politikern. In Bezug auf andere Personen scheint es somit bereits in der Adoleszenz starke Ähnlichkeiten zu Aktivierungsmustern bei Erwachsenen zu geben, die ebenfalls stärkere dMPFC Aktivierungen bei anderen Personen zeigen (74, 76, 77). Der dMPFC wird dabei mit external fokussierten Prozessen und kontrollierter sozialer Kognition in Verbindung gebracht (78). Die Evaluation von Personen, die sich von der eigenen Person unterscheiden (wie Lehrer oder Politiker) könnte somit einen mühsameren kognitiven Prozess darstellen als die Evaluation von Freunden. Ähnliches gilt auch für den ventral-anterioren Teil des mPPC, der eine stärkere Aktivierung bei Lehrern im Vergleich zum Selbst oder Freunden aufwies. Auch dieser wird

mit kontrollierten sozialen Kognitionen assoziiert, die Evaluation von Lehrern als relativ heterogene Gruppe bedarf somit möglicherweise mehr Erwägungen als bei Freunden oder der eigenen Person. Diese neuronalen Befunde finden sich ebenfalls in den behavioralen Daten wieder: die Reaktionszeiten auf die Eigenschaftszuschreibungen bei Lehrern und Politikern waren wesentlich länger als beim Selbst oder bei Freunden. Insgesamt unterscheiden sich die neuronalen Aktivierungsmuster zwischen Lehrern und Politikern nicht. Es ist somit nicht von einer graduellen Unterscheidung auszugehen und der Befund unterstreicht, dass neben der Betrachtung des persönlichen Bekanntheitsgrades auch andere Faktoren eine Rolle spielen.

5.4 Limitationen

Aus der ersten Studie ergeben sich wichtige Einschränkungen hinsichtlich der Interpretierbarkeit der Daten. Zum einen kann mit diesem Studiendesign nicht sicher gesagt werden, ob die Probanden tatsächlich Träger eines genetischen Risikofaktors für Depressionen sind, da dies nicht Gegenstand der Untersuchung war. Zudem bleibt die Frage, inwiefern es sich bei den vorliegenden Ergebnissen um Vulnerabilitäts- oder möglicherweise auch Resilienzfaktoren im Sinne kompensatorischer Hirnveränderungen handelt, offen. Dabei ist nicht geklärt, wie strukturelle Veränderungen die Hirnfunktion beeinflussen und somit die Wahrscheinlichkeit an Depression zu erkranken modulieren. Hierfür bedarf es Verlaufsstudien, die das tatsächliche Erkrankungsrisiko einbeziehen und somit zwischen Vulnerabilitäts- und Resilienzfaktoren unterscheiden können. Nichtsdestotrotz wurde in der vorliegenden Dissertation aufgrund der positiven Zusammenhänge zwischen erhöhtem Volumen im DLPFC und der Ausprägung des negativen Affekts eher in Richtung eines Vulnerabilitätsmarkers argumentiert. Einschränkungen in der Interpretierbarkeit von Querschnittsanalysen ergeben sich auch für die zweite und dritte Studie dieser Dissertation. Insbesondere zur Evaluation von Hirnentwicklungsprozessen während der Adoleszenz und möglichen Zusammenhängen mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Erkrankungen sind Längsschnittuntersuchungen unabdingbar. Dabei ist insbesondere der Vergleich zu Patientengruppen wichtig sowie die Untersuchung in Adoleszenten- und Erwachsenenpopulationen.

Darüber hinaus sollten zukünftige Studien zum Einfluss des Erziehungsstils im normalpsychologischen Spektrum das Temperament des Kindes einbeziehen, da sich hier wichtige Interaktionen in Bezug auf das Erziehungsverhalten per se als auch auf die Evaluation der elterlichen Erziehung ergeben könnten.

5.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Emotionen involvieren komplexe Vorgänge unseres zentralen Nervensystems, die über vielfache Rückkopplungsschleifen körperliche Veränderungen, Bewertungsprozesse oder auch bestimmte Verhaltensweisen produzieren. Die vorliegenden Studien ergänzen dabei bisherige Befunde zu individuellen Einflussfaktoren auf emotionsassoziierte Areale im Gehirn und bilden eine wichtige Grundlage für die Erklärung pathologischer Veränderungen.

Mögliche genetische Einflussfaktoren, die sich u.a. in veränderten emotionsassoziierten Hirnstrukturen manifestieren können, könnten durch immer weiter

verbreitete Bildgebungstechniken einen hohen prädiktiven Wert für die Früherkennung von psychischen Erkrankungen haben.

Darüber hinaus kann auch das Verständnis normalpsychologischer Emotionsverarbeitungsprozesse und deren Entwicklung in vulnerablen Lebensphasen wie der Adoleszenz entscheidend zum Verständnis psychopathologischer Veränderungen beitragen. Die vorliegende Dissertation hat dabei wichtige und bisher fehlende Untersuchungen beigetragen: So wurde erstmals im normalpsychologischen Bereich der Einfluss mütterlicher Wärme und Unterstützung auf die neuronale Emotionsverarbeitung untersucht, wobei das Fehlen von Wärme und deren Auswirkungen auf die Emotionsverarbeitung möglicherweise der entscheidende Faktor bei psychopathologischen Folgen von Kindesmisshandlung sein könnte. Auf neurobiologischer Ebene könnten hier funktionelle Veränderungen in limbischen Strukturen im Sinne der konstruktivistischen Theorie der Emotionserfahrung zu einer veränderten Emotionsverarbeitung führen. Auch unterstreichen die Befunde die Bedeutung von Früherkennung von Überlastung sowie Unterstützung von Eltern, wobei insbesondere die positive Zuwendung zum Kind im Fokus stehen sollte. Ein Beispiel wäre hier das sogenannte „Prager Eltern-Kind-Programm“, welches in der Regel bereits im ersten Lebensjahr des Kindes angewendet wird und sowohl zur Entlastung der Eltern durch gegenseitigen Austausch als auch zum Aufbau der Eltern-Kind-Beziehung beiträgt (79). Weltweit sind 10-20 % der Kinder und Jugendlichen von mentalen Gesundheitsproblemen betroffen (80), der Förderung solcher und ähnlicher Programme kommt somit eine entscheidende Bedeutung zu.

Die Befunde zur Entwicklung eines Selbstkonzepts bei Jugendlichen machen deutlich, dass im Übergang vom Kindes- zum Erwachsenenalter wichtige neuronale Veränderungsprozesse hinsichtlich der Diskrimination des Selbst und anderer (auch nahestehender) Personen im Präfrontalkortex stattfinden, wobei diese präfrontalen Strukturen wiederum das Emotionserleben beeinflussen können. Im Rahmen der konstruktivistischen Theorie des Emotionserlebens könnte es bei Störungen in diesen Veränderungsprozessen auch zu Veränderungen regulativer Funktionen kommen, welche die Basis für das Verständnis anderer Personen darstellen (81). Die Befunde unterstreichen aber auch die Bedeutung der Peergruppe während der Adoleszenz. Moderne pädagogische Konzepte, welche die Peergruppe statt Lehrpersonal beispielsweise in Anti-Bullying-Kampagnen in Schulen einsetzen, könnten besonders in der Adoleszenz eine höhere Wirksamkeit zeigen (82).

6. Literaturverzeichnis

1. Markov V, Habel U. Affektstörungen - Psychologie. In: Kircher T, Gauggel S, eds. *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*. Berlin: Springer, 2007: 506 - 519.
2. Damasio A, Carvalho GB. The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:143-52.
3. Lindquist KA, Barrett LF. A functional architecture of the human brain: emerging insights from the science of emotion. *Trends Cogn Sci* 2012;16:533-40.
4. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992;15:353-75.
5. Lindquist KA, Wager TD, Kober H, Bliss-Moreau E, Barrett LF. The brain basis of emotion: a meta-analytic review. *Behav Brain Sci* 2012;35:121-43.
6. Vytal K, Hamann S. Neuroimaging support for discrete neural correlates of basic emotions: a voxel-based meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 2010;22:2864-85.
7. Costafreda SG, Brammer MJ, David AS, Fu CH. Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: a meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Res Rev* 2008;58:57-70.
8. LeDoux J. *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York: Simon and Schuster, 1998.
9. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J Neurosci* 2007;27:8877-84.
10. Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature* 2002;420:70-4.
11. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 2004;43:897-905.
12. Cooley CH. *Human nature and the social order*. New York: Scribner, 1902.
13. Pfeifer JH, Peake SJ. Self-development: integrating cognitive, socioemotional, and neuroimaging perspectives. *Dev Cogn Neurosci* 2012;2:55-69.
14. Drevets WC, Price JL, Furey ML. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 2008;213:93-118.
15. Frodl T, Moller HJ, Meisenzahl E. Neuroimaging genetics: new perspectives in research on major depression? *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:363-72.
16. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:846-56.
17. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, Husain M, Kupfer DJ, Nierenberg AA, Petersen TJ, Shores-Wilson K, Rush AJ. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res* 2006;40:59-69.
18. Gottesman, II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-45.
19. Amico F, Meisenzahl E, Koutsouleris N, Reiser M, Moller HJ, Frodl T. Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:15-22.
20. Baare WF, Vinberg M, Knudsen GM, Paulson OB, Langkilde AR, Jernigan TL, Kessing LV. Hippocampal volume changes in healthy subjects at risk of unipolar depression. *J Psychiatr Res* 2010;44:655-62.
21. Carballedo A, Lisiecka D, Fagan A, Saleh K, Ferguson Y, Connolly G, Meaney J, Frodl T. Early life adversity is associated with brain changes in subjects at family risk for depression. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:569-78.
22. Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:270-6.
23. de Geus EJ, van't Ent D, Wolfensberger SP, Heutink P, Hoogendijk WJ, Boomsma DI, Veltman DJ. Intrapair differences in hippocampal volume in monozygotic twins discordant for the risk for anxiety and depression. *Biol Psychiatry* 2007;61:1062-71.
24. Boccardi M, Almici M, Bresciani L, Caroli A, Bonetti M, Monchieri S, Gennarelli M, Frisoni GB. Clinical and medial temporal features in a family with mood disorders. *Neurosci Lett* 2010;468:93-7.
25. Rao U, Chen LA, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:357-64.
26. Saleh K, Carballedo A, Lisiecka D, Fagan AJ, Connolly G, Boyle G, Frodl T. Impact of family history and depression on amygdala volume. *Psychiatry Res* 2012;203:24-30.
27. Romanczuk-Seiferth N, Pohland L, Mohnke S, Garbusow M, Erk S, Haddad L, Grimm O, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Wustenberg T, Heinz A. Larger amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression. *Neuroimage Clin* 2014;5:62-8.
28. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:537-51.
29. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet* 2009;373:68-81.

30. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, Domschke K, Hohoff C, Ohrmann P, Bauer J, Lindner C, Postert C, Konrad C, Arolt V, Heindel W, Suslow T, Kugel H. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2012;71:286-93.
31. Kasai K, Yamasue H, Gilbertson MW, Shenton ME, Rauch SL, Pitman RK. Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:550-6.
32. Harter S. *The Construction of the Self: Developmental and Sociocultural Foundations*. New York, NY: Guilford Press, 2012.
33. Prinstein MJ, Aikins JW. Cognitive moderators of the longitudinal association between peer rejection and adolescent depressive symptoms. *J Abnorm Child Psychol* 2004;32:147-58.
34. Zimmer-Gembeck MJ, Hunter TA, Pronk R. A model of behaviors, peer relations and depression: Perceived social acceptance as a mediator and the divergence of perceptions. *J Soc Clin Psychol* 2007;26:273-302.
35. Cicchetti D. The impact of social experience on neurobiological systems: Illustration from a constructivist view of child maltreatment. *Cognitive Development* 2002;17:1407-28.
36. Francis DD, Champagne FA, Liu D, Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the development of individual differences in stress reactivity. *Ann N Y Acad Sci* 1999;896:66-84.
37. Caldji C, Diorio J, Meaney MJ. Variations in maternal care alter GABA(A) receptor subunit expression in brain regions associated with fear. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1950-9.
38. Romund L, Raufelder D, Flemming E, Lorenz RC, Pelz P, Gleich T, Heinz A, Beck A. Maternal parenting behavior and emotion processing in adolescents-An fMRI study. *Biol Psychol* 2016;120:120-5.
39. Denny BT, Kober H, Wager TD, Ochsner KN. A meta-analysis of functional neuroimaging studies of self- and other judgments reveals a spatial gradient for mentalizing in medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2012;24:1742-52.
40. Northoff G, Heinz A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage* 2006;31:440-57.
41. Pfeifer JH, Lieberman MD, Dapretto M. "I know you are but what am I?!": neural bases of self- and social knowledge retrieval in children and adults. *J Cogn Neurosci* 2007;19:1323-37.
42. Pfeifer JH, Masten CL, Borofsky LA, Dapretto M, Fuligni AJ, Lieberman MD. Neural correlates of direct and reflected self-appraisals in adolescents and adults: when social perspective-taking informs self-perception. *Child Dev* 2009;80:1016-38.
43. Schneider M, Debbane M, Lagioia A, Salomon R, d'Argembeau A, Eliez S. Comparing the neural bases of self-referential processing in typically developing and 22q11.2 adolescents. *Dev Cogn Neurosci* 2012;2:277-89.
44. Bahnemann M, Dziobek I, Prehn K, Wolf I, Heekeren HR. Sociotopy in the temporoparietal cortex: common versus distinct processes. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2010;5:48-58.
45. Samson D, Apperly IA, Chiavarino C, Humphreys GW. Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nat Neurosci* 2004;7:499-500.
46. Saxe R, Kanwisher N. People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind". *Neuroimage* 2003;19:1835-42.
47. Romund L, Golde S, Lorenz RC, Raufelder D, Pelz P, Gleich T, Heinz A, Beck A. Neural correlates of the self-concept in adolescence-A focus on the significance of friends. *Hum Brain Mapp* 2017;38:987-96.
48. Derogatis LR. *SCL-90-R: Administration, scoring & procedures manual -II, for the R (revised) version and other instruments of the psychopathology rating scale series*. 2nd ed. Towson, MD: Clinical Psychometric Research, 1992.
49. Spielberger CD. *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography*. 2nd ed. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1989.
50. Costa PT, McCrae RR. *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) Professional Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1992.
51. Cloninger CR. *The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to Its Development and Use*. St. Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University, 1994.
52. Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 2000;11:43-8.
53. Ebner NC, Riediger M, Lindenberger U. *FACES--a database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: development and validation*. *Behav Res Methods* 2010;42:351-62.
54. Reitzle M, Metzke CW, Steinhausen HC. Parents and children: The Zurich Brief Questionnaire for the assessment of parental behaviors. *Diagnostica* 2001;47:196-207.
55. Vo ML, Conrad M, Kuchinke L, Urton K, Hofmann MJ, Jacobs AM. The Berlin Affective Word List Reloaded (BAWL-R). *Behav Res Methods* 2009;41:534-8.
56. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 2005;25:1325-35.
57. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273-89.

58. Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003;19:1233-9.
59. Lorenz RC, Gleich T, Beck A, Pohland L, Raufelder D, Sommer W, Rapp MA, Kuhn S, Gallinat J. Reward anticipation in the adolescent and aging brain. *Hum Brain Mapp* 2014;35:5153-65.
60. Holmes AJ, Lee PH, Hollinshead MO, Bakst L, Roffman JL, Smoller JW, Buckner RL. Individual differences in amygdala-medial prefrontal anatomy link negative affect, impaired social functioning, and polygenic depression risk. *J Neurosci* 2012;32:18087-100.
61. Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry* 2004;161:631-36.
62. Steunenberg B, Beekman AT, Deeg DJ, Kerkhof AJ. Personality and the onset of depression in late life. *J Affect Disord* 2006;92:243-51.
63. Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol Psychiatry* 2008;63:577-86.
64. Dannlowski U, Ohrmann P, Konrad C, Domschke K, Bauer J, Kugel H, Hohoff C, Schoning S, Kersting A, Baune BT, Mortensen LS, Arolt V, Zwitterlood P, Deckert J, Heindel W, Suslow T. Reduced amygdala-prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:11-22.
65. Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:5335-40.
66. Dannlowski U, Kugel H, Huber F, Stuhrmann A, Redlich R, Grotegerd D, Dohm K, Sehmeyer C, Konrad C, Baune BT, Arolt V, Heindel W, Zwitterlood P, Suslow T. Childhood maltreatment is associated with an automatic negative emotion processing bias in the amygdala. *Hum Brain Mapp* 2013;34:2899-909.
67. Maheu FS, Dozier M, Guyer AE, Mandell D, Peloso E, Poeth K, Jenness J, Lau JY, Ackerman JP, Pine DS, Ernst M. A preliminary study of medial temporal lobe function in youths with a history of caregiver deprivation and emotional neglect. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2010;10:34-49.
68. van Harmelen AL, van Tol MJ, Demenescu LR, van der Wee NJ, Veltman DJ, Aleman A, van Buchem MA, Spinhoven P, Penninx BW, Elzinga BM. Enhanced amygdala reactivity to emotional faces in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013;8:362-9.
69. Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:417-28.
70. Krienen FM, Tu PC, Buckner RL. Clan mentality: evidence that the medial prefrontal cortex responds to close others. *J Neurosci* 2010;30:13906-15.
71. Murray RJ, Schaer M, Debbane M. Degrees of separation: a quantitative neuroimaging meta-analysis investigating self-specificity and shared neural activation between self- and other-reflection. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:1043-59.
72. van der Meer L, Costafreda S, Aleman A, David AS. Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:935-46.
73. Benoit RG, Gilbert SJ, Volle E, Burgess PW. When I think about me and simulate you: medial rostral prefrontal cortex and self-referential processes. *Neuroimage* 2010;50:1340-9.
74. Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN. The link between social cognition and self-referential thought in the medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2005;17:1306-15.
75. Young L, Dodell-Feder D, Saxe R. What gets the attention of the temporo-parietal junction? An fMRI investigation of attention and theory of mind. *Neuropsychologia* 2010;48:2658-64.
76. Mitchell JP, Macrae CN, Banaji MR. Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron* 2006;50:655-63.
77. Mitchell JP, Macrae CN, Banaji MR. Encoding-specific effects of social cognition on the neural correlates of subsequent memory. *J Neurosci* 2004;24:4912-7.
78. Lieberman MD. Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu Rev Psychol* 2007;58:259-89.
79. Höltershinken D, Scherer G. PEKiP Das Prager-Eltern-Kind-Programm. 4th ed. Bochum/Freiburg: Dortmunder Beiträge zur Pädagogik, 2011.
80. Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M, Conti G, Ertem I, Omigbodun O, Rohde LA, Srinath S, Ulkuer N, Rahman A. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet* 2011;378:1515-25.
81. Nelson EE, Leibenluft E, McClure EB, Pine DS. The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychol Med* 2005;35:163-74.
82. Scheithauer H, Hayer T, Petermann F. *Bullying unter Schülern: Erscheinungsformen, Risikobedingungen und Interventionskonzepte*. Hogrefe, Verlag für Psychologie, 2003.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lydia Romund, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Hirnstrukturelle und –funktionelle Korrelate der Emotionsverarbeitung 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.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. 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.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Lydia Romund hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Romanczuk-Seiferth N, Pöhlend L, Mohnke S, Garbusow M, Erk S, Haddad L, Grimm O, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Wüstenberg T, Heinz A, Larger Amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression, *Neuroimage Clin*, 2014; 5: 62-68

Beitrag 70%: Rekrutierung der Angehörigen ersten Grades sowie der gesunden Kontrollprobanden, Durchführung der neuropsychologischen Untersuchungen und der fMRT-Messungen, Dateneingabe, statistische Datenauswertung, Schreiben des Manuskriptentwurfes, substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form (geteilte Erstautorenschaft), Manuskripteinreichung und Revision.

Publikation 2: Romund L, Raufelder D, Flemming E, Lorenz RC, Pelz P, Gleich T, Heinz A, Beck A, Maternal parenting behavior and emotion processing in adolescents – an fMRI study, *Biol Psychol*, 2016; 120: 120-125

Beitrag 70%: Vorbereitung der Studie sowie Mitwirkung an der Auswahl sowie Umsetzung der Paradigmen, Rekrutierung der gesunden Jugendlichen, Durchführung der fMRT-Messungen, Dateneingabe, statistische Datenauswertung der behavioralen sowie der fMRT-Daten, Schreiben des Manuskriptentwurfes, substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der vorliegenden Form (Erstautorenschaft), Manuskripteinreichung und Revision.

Publikation 3: Romund L, Golde S, Lorenz RC, Raufelder D, Pelz P, Gleich T, Heinz A, Beck A, Neural correlates of the self-concept in adolescence – a focus on the significance of friends, *Hum Brain Mapp*, 2017; 38(2): 987-996

Beitrag 60%: Vorbereitung der Studie sowie Mitwirkung an der Auswahl sowie Umsetzung der Paradigmen, Rekrutierung der gesunden Jugendlichen, Durchführung der fMRT-Messungen, statistische Datenauswertung der behavioralen sowie der fMRT-Daten, Schreiben des Manuskriptentwurfes, substantielle Mitwirkung an der Anfertigung der Publikation in der

vorliegenden Form (geteilte Erstautorenschaft), Manuskripteinreichung und Revision.

Datum

Unterschrift

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Romanczuk-Seiferth N, **Pöhland L**, Mohnke S, Garbusow M, Schütz C, Erk S, Haddad L, Grimm O, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Wüstenberg T, Heinz A. Larger Amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression. *Neuroimage Clin* 2014; 5: 62-8. Impact Factor: 3.857

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2014.05.015>

Romund L, Raufelder D, Flemming E, Lorenz RC, Pelz P, Gleich T, Heinz A, Beck A. Maternal parenting behavior and emotion processing in adolescents – an fMRI study. *Biol Psychol* 2016; 120: 120–5. Impact Factor: 3.234

<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.09.003>

Romund L, Golde S, Lorenz RC, Raufelder D, Pelz P, Gleich T, Heinz A, Beck A. Neural correlates of the self-concept in adolescence – a focus on the significance of friends. *Hum Brain Mapp* 2017; 38(2): 987-96. Impact Factor: 4.962

<http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23433>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Erstautorenschaften/geteilte Erstautorenschaften

Romund L, Golde S, Lorenz RC, Raufelder D, Pelz P, Gleich T, Heinz A, Beck A. Neural correlates of the self-concept in adolescence – a focus on the significance of friends. *Hum Brain Mapp* 2017; 38(2): 987-96. Impact Factor: 4.962

Romund L, Raufelder D, Flemming E, Lorenz RC, Pelz P, Gleich T, Heinz A, Beck A. Maternal parenting behavior and emotion processing in adolescents – an fMRI study. *Biol Psychol* 2016; 120: 120–5. Impact Factor: 3.234

Pöhland L, Raufelder D. The role of peers and teachers as motivators on adolescents' neural emotional processing predicting feelings of loneliness, depression and stress– results of an interdisciplinary study. *Diskurs Kindheits- und Jugendforschung* 2014; 9(4): 451-65.

Romanczuk-Seiferth N, **Pöhland L**, Mohnke S, Garbusow M, Schütz C, Erk S, Haddad L, Grimm O, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Wüstenberg T, Heinz A. Larger Amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression. *Neuroimage Clin* 2014; 5: 62-8. Impact Factor: 3.857

Koautorenschaften

Wackerhagen C, Wüstenberg T, Mohnke S, Erk S, Veer IM, Kruschwitz JD, Garbusow M, **Romund L**, Otto K, Schweiger JI, Tost H, Heinz A, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Romanczuk-Seiferth N. Influence of Familial Risk for Depression on Cortico-Limbic Connectivity During Implicit Emotional Processing. *Neuropsychopharmacology* 2017; Epub ahead of print. Impact Factor: 6.399

Schneider M, Walter H, Moessnang C, Schäfer A, Erk S, Mohnke S, **Romund L**, Garbusow M, Dixon L, Heinz A, Romanczuk-Seiferth N, Meyer-Lindenberg A, Tost H. Altered DLPFC-Hippocampus Connectivity During Working Memory: Independent Replication and Disorder Specificity of a Putative Genetic Risk Phenotype for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 2017; Epub ahead of print. Impact Factor: 7.757

Boehme R, Lorenz RC, Gleich T, **Romund L**, Pelz P, Golde S, Flemming E, Wold A, Deserno L, Behr J, Raufelder D, Heinz A, Beck A. Reversal learning strategy in adolescence

is associated with prefrontal cortex activation. *Eur J Neurosci* 2017; 45(1): 129–37. Impact Factor: 2.975

Schreiter S, Spengler S, Willert A, Mohnke S, Herold D, Erk S, Romanczuk-Seiferth N, Quinlivan E, Wackerhagen C, Garbusow M, **Romund L**, Banzhaf C, Stamm T, Heinz A, Walter A, Birmpohl, F. Neural Alterations of Fronto-Striatal Circuitry during Reward Anticipation in Euthymic Bipolar Disorder. *Psychol Med* 2016; 46(15): 3187-98. Impact Factor: 5.491

Raufelder D, Boehme R, **Romund L**, Golde S, Lorenz RC, Gleich T, Beck A. Does sensitivity to feedback in reinforcement learning predict socio-motivational (in-)dependence in adolescence? *Front Psychol* 2016; 7: 655. Impact Factor: 2.463

Mohnke S, Erk S, Schnell K, Romanczuk-Seiferth N, Schmierer P, **Romund L**, Garbusow M, Wackerhagen C, Ripke S, Grimm O, Haller L, Witt S, Degenhardt F, Tost H, Heinz A, Meyer-Lindenberg A, Walter H. Theory of Mind network activity is altered in subjects with familial liability for schizophrenia. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016; 11(2): 299-307. Impact Factor: 5.101

Raufelder D, Hoferichter F, **Romund L**, Golde S, Lorenz RC, Beck A. Adolescents' Socio-Motivational Relationships With Teachers, Amygdala Response to Teacher's Negative Facial Expressions, and Test Anxiety. *J Res Adolesc* 2016; 26(4): 706–22. Impact Factor: 2.48

Willert A, Mohnke S, Erk S, Schnell K, Romanczuk-Seiferth N, Quinlivan E, Schreiter S, Spengler S, Herold D, Wackerhagen C, **Romund L**, Garbusow M, Lett T, Stamm T, Adli M, Heinz A, Birmpohl F, Walter H. Alterations in neural Theory of Mind processing in euthymic patients with bipolar disorder and unaffected relatives. *Bipolar Disord* 2015; 17(8): 880-91. Impact Factor: 4.882

Kruschwitz JD, Meyer-Lindenberg A, Veer IM, Wackerhagen C, Erk S, Mohnke S, **Pöhland L**, Haddad L, Grimm O, Tost H, Romanczuk-Seiferth N, Heinz A, Walter M, Walter H. Segregation of face sensitive areas within the fusiform gyrus using global signal regression? A study on amygdala resting-state functional connectivity. *Hum Brain Mapp* 2015; 36(10): 4089-103. Impact Factor: 4.962

Lorenz RC, Gleich T, Kühn S, **Pöhland L**, Pelz P, Wüstenberg T, Raufelder D, Heinz A, Beck A. Subjective illusion of control modulates striatal reward anticipation in adolescence. *Neuroimage* 2015; 117: 250-7. Impact Factor: 5.463

Gleich T, Lorenz RC, **Pöhland L**, Raufelder D, Deserno L, Beck A, Heinz A, Kühn S, Gallinat J. Frontal glutamate and reward processing in adolescence and adulthood. *Brain Struct Funct* 2015; 220(6): 3087-99. Impact Factor: 5.811

Kruschwitz JD, Walter M, Varikuti D, Jensen J, Plichta MM, Haddad L, Grimm O, Mohnke S, **Pöhland L**, Schott B, Wold A, Mühleisen TW, Heinz A, Erk S, Romanczuk-Seiferth N, Witt SH, Nöthen MM, Rietschel M, Meyer-Lindenberg A, Walter H. 5-HTTLPR/rs25531 polymorphism and neuroticism are linked by resting state functional connectivity of amygdala and fusiform gyrus. *Brain Struct Funct* 2015; 220(4): 2373-85. Impact Factor: 5.811

Lorenz RC, Gleich T, Beck A, **Pöhland L**, Raufelder D, Sommer W, Rapp MA, Kühn S, Gallinat J. Reward anticipation in the adolescent and aging brain. *Hum Brain Mapp* 2014; 35(10): 5153-65. Impact Factor: 5.969

Schott BH, Assmann A, Schmierer P, Soch J, Erk S, Garbusow M, Mohnke S, **Pöhland L**, Romanczuk-Seiferth N, Barman A, Wüstenberg T, Haddad L, Grimm O, Witt S, Richter S, Klein M, Schütze H, Mühleisen TW, Cichon S, Rietschel M, Noethen MM, Tost H, Gundelfinger ED, Düzel E, Heinz A, Meyer-Lindenberg A, Seidenbecher CI, Walter H. Epistatic interaction of genetic depression risk variants in the human subgenual cingulate cortex during memory encoding. *Transl Psychiatry* 2014; 4: e372. Impact Factor: 5.538

Grimm O, Heinz A, Walter H, Kirsch P, Erk S, Haddad L, Plichta MM, Romanczuk-Seiferth N, **Pöhland L**, Mohnke S, Mühleisen TW, Mattheisen M, Witt SH, Schäfer A, Cichon S, Nöthen M, Rietschel M, Tost H, Meyer-Lindenberg A. Striatal response to reward anticipation: evidence for a systems-level intermediate phenotype for schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(5): 531-9. Impact Factor: 14.48

Mohnke S, Erk S, Schnell K, Schütz C, Romanczuk-Seiferth N, Grimm O, Haddad L, **Pöhland L**, Garbusow M, Schmitgen MM, Kirsch P, Esslinger C, Rietschel M, Witt SH, Nöthen MM, Cichon S, Mattheisen M, Mühleisen T, Jensen J, Schott BH, Maier W, Heinz A, Meyer-Lindenberg A, Walter H. Further evidence for the impact of a genome-wide supported psychosis risk variant in ZNF804A on the Theory of Mind network. *Neuropsychopharmacology* 2014; 9(5): 1196-205. Impact Factor: 7.048

Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schmierer P, Mohnke S, Grimm O, Garbusow M, Haddad L, **Pöhland L**, Mühleisen TW, Witt SH, Tost H, Kirsch P, Romanczuk-Seiferth N, Schott BH, Cichon S, Nöthen MM, Rietschel M, Heinz A, Walter H. Hippocampal and frontolimbic function as intermediate phenotype for psychosis: evidence from healthy relatives and a

common risk variant in CACNA1C. *Biol Psychiatry* 2014; 76(6): 466-75. Impact Factor: 10.255

Vorträge

- 2013 Pöhland L
Die Neurobiologie sozio-emotionaler Einflussfaktoren des schulischen Lernprozesses.
14. Fachgruppentagung Pädagogische Psychologie, Hildesheim, Deutschland
- 2013 Pöhland L, Seiferth N, Mohnke S, Garbusow M, Schütz C, Erk S, Haddad L, Grimm O, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Wüstenberg T, Heinz A
Increased Thalamus and Amygdala volume in healthy first-degree relatives of patients with Major Depressive Disorder
Y-Mind: The Cutting-Edge Science for Mental, Emotional and Behavioral Prevention, São Paulo, Brasilien
- 2012 Pöhland L, Seiferth N, Wüstenberg T, Mohnke S, Garbusow M, Schmierer P, Roayaee M, Erk S, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Heinz A
Increased Thalamus and Amygdala volume in healthy first-degree relatives of patients with major depressive disorder.
Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, Deutschland
- 2012 Pöhland L
Increased Thalamus and Amygdala volume in healthy first-degree relatives of patients with major depressive disorder.
Emotional Neuroscience Kongress, Berlin, Deutschland

Poster Präsentationen

- 2016 Romund L, Raufelder D, Flemming E, Lorenz RC, Pelz P, Gleich T, Heinz A, Beck A
Maternal parenting behavior and neural emotion processing in

adolescents.

- International Congress of Psychology 2016, Yokohama, Japan
- 2014 Pöhland L, Romanczuk-Seiferth N, Mohnke S, Garbusow M, Erk S, Haddad L, Grimm O, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Wüstenberg T, Heinz A
Larger Amygdala volume in first-degree relatives of patients with major depression.
69th Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry, New York, USA
- 2013 Pöhland L, Flemming E, Lorenz R, Gleich T, Golde S, Pelz P, Raufelder D, Beck A, Heinz A
Der Einfluss des Erziehungsstils auf die neuronale Emotionsverarbeitung.
Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, Deutschland
- 2013 Pöhland L, Seiferth N, Mohnke S, Garbusow M, Schütz C, Erk S, Haddad L, Grimm O, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Wüstenberg T, Heinz A
Increased Thalamus and Amygdala volume in healthy first-degree relatives of patients with Major Depressive Disorder.
Human Brain Mapping Kongress, Seattle, USA
- 2013 Pöhland L, Seiferth N, Mohnke S, Garbusow M, Schütz C, Erk S, Haddad L, Grimm O, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Walter H, Wüstenberg T, Heinz A
Increased Thalamus and Amygdala volume in healthy first-degree relatives of patients with Major Depressive Disorder
Y-Mind: The Cutting-Edge Science for Mental, Emotional and Behavioral Prevention, São Paulo, Brasilien

Danksagung

Besonderen Dank möchte ich zuerst meinen Betreuerinnen Dr. Anne Beck sowie Prof. Dr. Nina Romanczuk-Seiferth aussprechen. In all den Jahren waren sie durch ihre Erfahrung und Anregungen eine großartige Unterstützung in meiner wissenschaftlichen Arbeit. Darüber hinaus waren sie aber auch stets ermutigende Ansprechpartner, die die AG Emotional Neuroscience zu einer sehr kollegialen Arbeitsgruppe gemacht haben. Auch meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Andreas Heinz möchte ich für die jahrelange zuverlässige und kompetente Unterstützung danken.

Besonderen Dank möchte ich auch meinem Stipendiengeber, dem Evangelischen Studienwerk Villigst e.V. sagen, welches es mir ermöglicht hat, eigene Forschungsideen entwickeln und umsetzen zu können. Die regelmäßig stattfindenden Promovierendentreffen waren immer eine tolle Möglichkeit sich mit anderen Promovierenden auszutauschen und eine Inspirationsquelle für meine weitere Forschungsarbeit.

Im MooDS-Projekt der AG Emotionale Neuroscience habe ich mein Interesse für die Forschung entdeckt und möchte dabei besonders meinen lieben Kollegen Maria Garbusow, Sebastian Mohnke, Nina Romanczuk-Seiferth, Carolin Wackerhagen und Torsten Wüstenberg für die gemeinsame Arbeit danken.

Auch meinen Kollegen aus dem SELF-Projekt, Anne Beck, Eva Flemming, Tobias Gleich, Sabrina Golde, Robert Lorenz, Patricia Pelz und Diana Raufelder, möchte ich für die tolle Zusammenarbeit danken. Ohne den Einsatz jedes Einzelnen hätten wir dieses Projekt nicht so erfolgreich durchführen können.

Mein weiterer besonderer Dank gilt all den anderen Kollegen und Kolleginnen der AG Emotional Neuroscience: meiner Bürokollegin Katrin Charlet, Miriam Sebold, Alexander Genauck und Nadja Petzold. Ich bin sehr froh, Teil dieser tollen Arbeitsgruppe sein zu dürfen. Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinem Mann und meiner Tochter bedanken, da sie mir jeden Tag aufs Neue zeigen, was im Leben wirklich wichtig ist.